

Szent István Egyetem Állatorvos-tudományi Kar
Szülészeti és Szaporodásbiológiai Tanszék és Klinika

**Az anyai és magzati pajzsmirigy működés
változása a vemhesség során kutyában**

Készítette: Domokos Valéria

Témavezető: Dr. Thuróczy Julianna
SZIE-ÁOTK, Szülészeti és Szaporodásbiológiai Tanszék és Klinika

Budapest

2011

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés.....	4
2. Irodalmi áttekintés.....	5
2.1. A kutya vemhessége és a progeszteron szerepe.....	5
2.2. Pajzsmirigy.....	7
2.2.1. A pajzsmirigy hormonjai.....	7
2.2.1.1. A hormonok bioszintézise.....	8
2.2.1.2. A hormonok szekréciójának szabályozása.....	10
2.2.1.3. Perifériás hormonátalakítás.....	10
2.2.1.4. A pajzsmirigyhormonok transzportja.....	11
2.2.1.5. A hormonok hatásmechanizmusa.....	12
2.2.2. A pajzsmirigyhormonok szerepe a szaporodási funkciókban.....	13
2.2.3. A pajzsmirigyműködés a terhesség során.....	13
2.2.3.1. Az anyai pajzsmirigyműködés szabályozása.....	13
2.2.3.2. A jódt metabolizmusa a terhesség során.....	16
2.2.3.3. A placenta, mint barrier.....	17
2.2.3.4. A magzati pajzsmirigyműködés kialakulása.....	18
2.2.3.5. A jódtironinok metabolizmusa a magzatban.....	19
2.2.3.6. A jódtironinok szerepe az amnion folyadékban.....	20
2.2.4. Hiányos jódel látás következményei a terhesség alatt.....	21
2.2.4.1. A terhesség alatti golyvaképződés.....	22
2.2.4.2. A terhesség alatti jódhiány hatása az utód neuro-pszicho-intellektuális fejlődésére.....	23
2.2.5. Jódtironin koncentrációk amnion folyadékban és allantois folyadékban a gesztáció során.....	25
2.2.6. Pajzsmirigyhormonok eltérő dejodinálása a placenta szeparált – anyai és magzati – részeiben sertésnél.....	28
3. Anyag és módszer.....	30
3.1. A vizsgálatban résztvevő állatok.....	30
3.2. Mintavétel.....	31
3.3. A minták feldolgozása.....	32

4. Eredmények.....	34
4.1. A vemhes és nem vemhes szukákban mért hormonszintek.....	34
4.2. A magzatokban mért hormonszintek.....	37
5. Megbeszélés.....	42
6. Összefoglalás.....	46
7. Mellékletek.....	47
8. Angol nyelvű rövid összefoglalás (Summary).....	50
9. Irodalomjegyzék.....	52
Köszönetnyilvánítás.....	56

1.

Bevezetés

Szakedolgozatomban a kutya vemhessége alatt bekövetkező pajzsmirigyhormon koncentráció változásával és a magzati pajzsmirigyműködés vizsgálatával foglalkozom. Vizsgálataim célja, hogy megállapítsam, van-e, és ha igen, akkor milyen összefüggés áll fenn a kutyában vemhesség során a tiroxin és a progeszteron hormonok profilja között, továbbá, hogy nyomonkövessem a magzati élet során a pajzsmirigyhormonok koncentrációiban bekövetkező változásokat.

Gesztáció alatt a fokozott hormonigények és a jódvésztes megváltoztatja a fogamzás előtti dinamikus egyensúlyi állapotot. Ha a vemhesség jódmegszorításos vagy jódhiányos körülmények között zajlik, az a pajzsmirigy túlzott mértékű stimulálását okozza, ami egy sor olyan eseményt vált ki, amelyek mind az anyai, mind a magzati pajzsmirigy működését és anatómiai integritását érintő kóros változásokhoz vezetnek. Elsősorban a gestáció alatt fellépő jódhiány súlyosságának mértéke és korai megjelenése határozza meg a káros következményeket. A súlyos hipotireózis petefészek-sorvadáshoz, ivarzás elmaradásához vezet, valamint embrionális és posztnatális fejlődési zavarokat okozhat.

Korábban főként emberek pajzsmirigyműködését vizsgálták a terhesség alatt, valamint laboratóriumi rágszálókon, juhokon és sertéseken végzett ilyen irányú vizsgálatokról számol be a szakirodalom.

A pajzsmirigy alulműködése felnőtt kutyáknál az egyik leggyakoribb hormonális eredetű megbetegedés, mely a szuka kutyák között gyakrabban fordul elő, mint a kanoknál. A kölyökkorban jelentkező hiányos hormontermelést a pajzsmirigy veleszületett fejlődési rendellenességei, veleszületett enzimhiány, nem megfelelő hormonszintézis, hormontranszport rendellenességek, gyulladás, vagy ritkábban goitrogének felvétele vagy jódhiány okozhatja. A kölykök ilyenkor gyakran halva születnek, vagy a születést követően rövid időn belül elpusztulnak. Az élve született és életben maradt kölykök tünetei pajzsmirigyhormont tartalmazó készítményekkel enyhíthetők.

2.

Irodalmi áttekintés

2.1.

A kutya vemhessége és a progeszteron szerepe

A kutya monösztuszozos, évente egyszer vagy kétszer ivarzik, multipara, spontán ovuláló állat. Az ovuláció során még éretlen petesejtek, primer oociták szabadulnak ki a tüszőkből, és a petevezetőben további érési folyamaton mennek keresztül. A megtermékenyülés a petevezetőben történik, majd az ovulációt követően 9-10 nappal a megtermékenyült petesejtek a méh üregébe jutnak, ahol az 5-7 napos transzuterin migrációt követően megtapadnak a méhfalon és beágyazódnak. Az implantáció a 17-18. napon következik be, ezt követően pedig megkezdődik a magzatburkok és a placenta kialakulása. A magzati és az anyai placenta kapcsolódását tekintve a kutyaé placenta zonaria, míg szövettani szerkezet szerint endoteliokoriális (FELDMAN-NELSON, 2004.; SENGER, 2003.).

Ovuláció után a sárgatest termel progeszteront függetlenül attól, hogy az állat vemhesült-e vagy sem, így a szérum progeszteron koncentrációja vemhes és nem vemhes metösztuszozos szukában hasonló, ezért nem lehet vemhesség megállapítására használni.

A kutya sárgatest dependens faj, vagyis a vemhesség fenntartásához szükséges progeszteront a vemhesség teljes időtartama alatt a sárgatest termeli.

A sárgatest progeszteron szekrécióját a luteotrop és luteolítikus faktorok együttesen befolyásolják. A luteotrop hormonok legfőbb forrása a hipofízis.

A progeszteron koncentrációja az LH-csúctól számított 30. napig növekszik, csúcsa a korai és középső metösztusz határán van, utána csökkenni kezd. Átlagértéke 10-70 ng/ml. Nem vemhes szukában 51-82 nappal az LH-csúcs után fokozatos koncentrációcsökkenés révén eléri az alapszintet, vemhesben viszont csak 24-48 órával az ellés előtt, hirtelen csökkenéssel éri el ezt a szintet. A sárgatestek által termelt progeszteron össz mennyiségét nem hasonlították össze nagyobb és kisebb számú almok között. A luteális fázis vagy a metösztusz akkor ér véget, amikor a progeszteron olyan mértékben csökken, hogy már képtelen a vemhesség fenntartására. Ez <1-2 ng/ml (JOHNSTON et al., 2001.). A 2 ng/ml feletti progeszteron koncentráció biztosítja az endometrium fejlődését és az endometrialis

mirigyek szekrécióját. A vemhesség exogén progeszteronnal mesterségesen is fenntartható (VERSTEGEN-ONCLIN – VERSTEGEN, 2008.).

A progeszteron fokozza a méhnyálkahártya vérellátását, felkészíti az endometriumot a petesejt befogadására. Fokozza a petevezető és a méhmirigyek szekrécióját, a hüvelynyálka mennyiségét pedig csökkenti. Biztosítja a cervix zárását és a méh nyugalmát a vemhesség alatt, csökkenti a miometrium oxitocinnal, katekolaminokkal illetve más ingerekkel szembeni érzékenységét. Az ösztrogénnel érzékennyé tett, proliferált méhnyálkahártya progeszteron hatására szekréciós állapotba kerül.

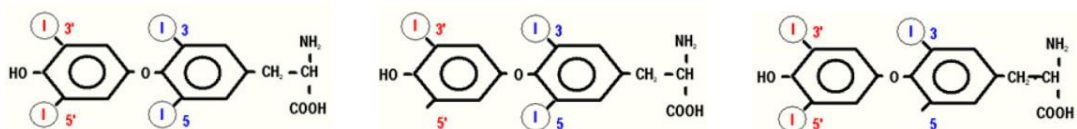
2.2.

Pajzsmirigy

2.2.1. A pajzsmirigy hormonjai

A pajzsmirigy szövettani egysége a folliculus, melynek belsejét egy rétegben hámsejtek, tireociták bélelik, mikrovillusokkal a felszínükön. Üregében kolloid halmozódik fel, melyet a tireociták szintetizálnak, fehérjében és szénhidrátban gazdag. Fehérje-összetevője a tireoglobulin (TG), mely résztvesz a szintézisben is, és felületén tárolja a pajzsmirigyhormonokat. Ha nincs újabb hormonszintézis, a kolloidból felszabaduló mennyiség három hónapig képes élettani pajzsmirigyhormon szintet biztosítani. Az aktívan szekretáló pajzsmirigyben a sejtek magas hengerhámmá alakulnak, és a kolloid relatív mennyisége lecsökken, inaktív pajzsmirigyben pedig megnő, és köb- vagy laphámsejtek bélelik a folliculusokat.

A pajzsmirigyhormonok (1. ábra) tironinvázas, jódtartalmú aminosavszármazékok. A tironinváz két 6 szénatomos aromás gyűrűt tartalmazó tirozin váz kondenzációjából keletkezik. A jódatomok a belső és a külső gyűrű 3-as és 5-ös szénatomjaihoz kapcsolódnak. A 3,5,3',5'-tetrajód-tironin (tiroxin, T₄) (1.a ábra) prohormon, az aktív pajzsmirigyhormon, a 3,5,3'-trijód-tironin (T₃) (1.b ábra) előanyaga. A T₃ a magreceptorokhoz kötődve a pajzsmirigy biológiai hatásáért felelős hormon. A 3,3',5'-trijód-tironin (reverzT₃, rT₃) (1.c ábra) is három jódatomot tartalmazó inaktív pajzsmirigyhormon, a szabályozásban van szerepe. A pajzsmirigyhormonok a bélsatornából szívódnak fel.



1. ábra: A pajzsmirigy hormonjai a), b), c) (RUDAS-FRENYÓ, 1995.)

a) 3,5,3',5'-tetrajód-tironin (tiroxin, T₄) **b)** 3,5,3'-trijód-tironin (T₃) **c)** 3,3',5'-trijód-tironin (reverz T₃, rT₃)

A pajzsmirigy nem jódtartalmú hormonja a calcitonin, melyet a parafollikuláris sejtek termelnek, és a Ca-P forgalom egyik irányító hormonja.

A pajzsmirigyhormonok nélkülözhetetlenek a növekedéshez, általános fejlődéshez.

Elengedhetetlenek az idegrendszer egészséges fejlődéséhez. Hatásukra az idegsejtek között széles körű szinaptikus kapcsolatrendszer alakul ki, valamint szükségesek a megfelelő mielinizációhoz is. Az idegrendszer posztnatális fejlődése, valamint a dendritikus arborizáció is T₄- és T₃-függő folyamat. A pajzsmirigyhormonok nélkülözhetetlenek a kifejlett központi idegrendszer működéséhez is, ugyanis ezek a hormonok állítják be a reflexek normál ingerlékenységét, a reflexválasz kiváltási idejét, a motorika megfelelő összerendezettségét és a pszichés működéseket.

A keringésre permisszív hatással vannak: jelenlétükben erősebb lesz a katekolaminok hatása, ezáltal fokozódik a szív működés, a frekvencia, a perctérfogat, és nő a miokardium oxigénfogyasztása is. Szerepük van az anyagcserezintjének (energiaháztartásnak) a szabályozásában, befolyásolják az egyes anyagcsere-folyamatokat: serkentik a szénhidrát-forgalmat, fokozzák a zsíryanycserét (beleértve az anabolizmust, mobilizációt és katabolizmust is), és serkentik a fehérje metabolizmust is. Befolyásolják a szív, vázizom, máj, vese és bőr anyagcseréjét, nincsenek hatással azonban az agy, a gonádok, a nyirokszervek és a simaizom oxidációjára. A katekolaminokkal ellentétben a pajzsmirigyhormonok kalorigén hatása nem azonnali. Fontos szerepük van a metamorfózisban (RUDAS-FRENYÓ, 1995.; FONYÓ-LIGETI, 2008.).

2.2.1.1.

A hormonok bioszintézise

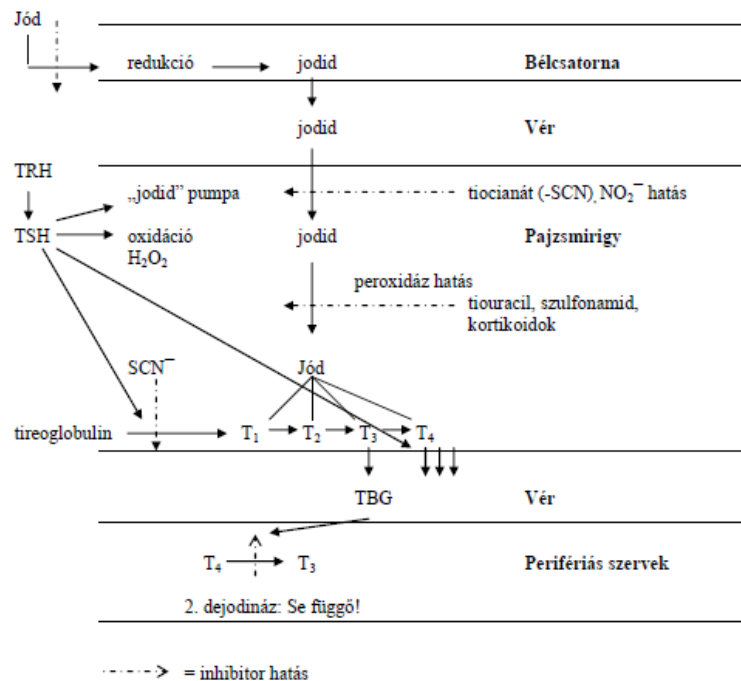
A pajzsmirigyhormonok szintéziséhez jódra van szükség, mely a takarmánnyal és ivóvízzel jut be a szervezetbe. Egy 1994-ben végzett felmérés szerint a szénhidrátban gazdag élelmiszerek, a vaj, a margarin, a hüvelyesek, a burgonya és a legtöbb gyümölcs is jódszegények. A hús és a különböző húskészítmények jódtartalma függ az állatok jódellátottságától. A legtöbb jódot a tengeri halak tartalmazzák (ANKE et al., 1994.).

A jód körforgalmában jelentős szerepe van a tengervizekben lévő jódnak. A víz jódszintje igazodik a talaj jódtartalmához. A takarmánynövények jódtartalmát főleg a talaj jódkoncentrációja befolyásolja (FEKETE et al., 2009.). Hazánkban a lakosság 80 %-ának elégtelen a jódellátottsága, mert az ország nagy részén az ivóvizek jódtartalma 50 µg/l alatt van, ezáltal az ivóvízzel és a táplálékokkal (tej, tojás, hús, stb.) kevés jód jut a szervezetbe.

Magyarországon 3 megye kivételével (Szolnok-, Békés-, Hajdú-Bihar megye) az egész ország területén mérsékelt vagy erőteljes jódhiánnyal kell számolni (PUSKÁS, 2007.).

A takarmánnyal felvett jód a vékonybélből a vérbe való felszívódása előtt jodiddá redukálódik. A vérkeringésbe jutott jód nagy hányada a pajzsmirigybe kerül, míg a maradék a vizelettel, nyállal, tejjel választódik ki. A pajzsmirigy a vérből aktív pumpával („jodid-pumpa”) veszi fel a jodid-iont, mely a lizoszomális peroxidáz enzimrendszer (thyroidal peroxidases, TPO) hatására intracellulárisan elemi joddá oxidálódik, és szerves kötésbe lép: a tireoglobulin maradékához, a tirozin aromás gyűrűjéhez kapcsolódik. Egy jód beépülésével monojód-tirozin (MIT), két jód beépülésével dijód-tirozin (DIT) keletkezik, és ezek kondenzációjának eredményeképpen jönnek létre a jód-tironinok, a pajzsmirigyhormonok. A TSH serkenti a pajzsmirigy vérből való jodidfelvételét, a jodid \rightarrow jód átalakulást, a jód tirozin vázhoz való kapcsolódását, és a kondenzációt is.

A folliculusokat bélelő hámsejtekbe való TG endocitózis a hormonleadás első lépése, mely szintén TSH által kontrollált folyamat. A tireoglobulin intracellulárisan lebomlik, a T_4 és T_3 diffúzióval a vérbe kerül, a maradék jód-tartalmú aminosavak pedig szintén lebomlanak, és az epithelsejtekben folyó hormonszintézishez újra felhasználódik a jód (KARSAI-GAÁL, 1990.; RUDAS-FRENYÓ, 1995.; FEKETE et al, 2009.).



2. ábra: A pajzsmirigyhormonok bioszintézise (GAÁL, 2002.)

2.2.1.2.

A hormonok szekréciójának szabályozása

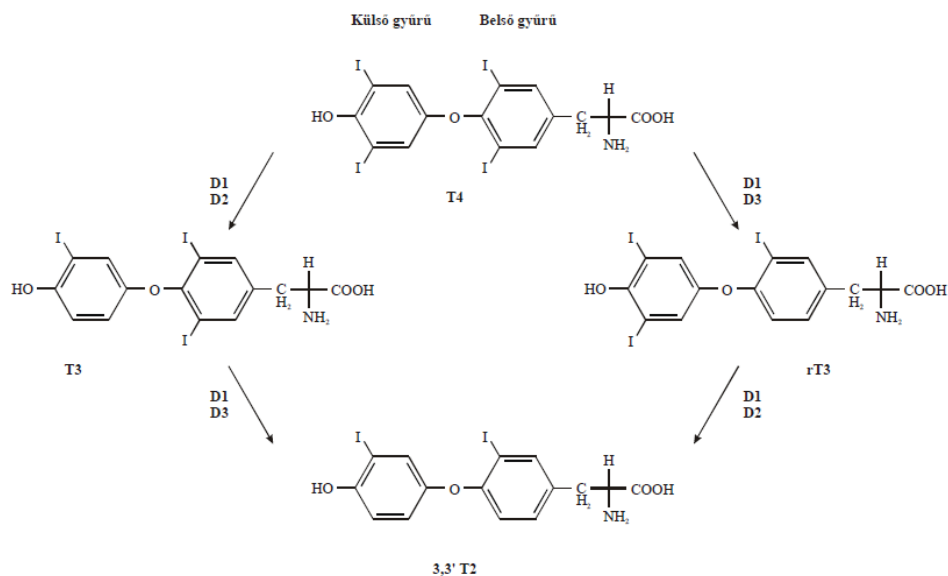
A hipotalamusz által termelt tireotropin elválasztást serkentő hormon (TRH, thyreotropin releasing hormon) a hipofízis portális keringés révén eljut az adenohipofízis tireotrop sejtjeihez, és fokozza azok tireotropin (TSH) termelését. A pajzsmirigy hormontermelését a vérplazma TSH koncentrációja befolyásolja. A TSH hatására a pajzsmirigy hiperpláziája és hipertrófiája következik be, a korábban leírt helyeken serkenti a hormonszintézist. A pajzsmirigyhormonok plazmaszintjének szabályozása visszacsatolással történik. A hosszúpályás negatív feedback a TRH, a rövid pályás negatív feedback pedig a TSH szekrécióra hat. A TRH és TSH termelődését egyes hipotalamikus sejtek intracelluláris T_3 szintjének növekedése gátolja, de mivel ezekben a sejtekben a T_3 nagy része enzimatis úton képződik T_4 -ből, a vérplazma szabad T_4 -szintje nagyobb szerepet játszik a visszacsatolós szabályozásban, mint a T_3 plazmaszintje.

A pajzsmirigynek intrinsic szabályozórendszere is van, mely hormonális behatás nélkül igyekszik a pajzsmirigy hormontartalmát állandó szinten tartani (RUDAS-FRENYÓ, 1995.).

2.2.1.3.

Perifériás hormonátalakítás

A pajzsmirigy által szekretált hormonok 90-95 %-a inaktív T_4 , és csak igen kis mennyisége T_3 , azonban a pajzsmirigyen kívül, a perifériás sejtekben enzimatis hatásra T_3 tud kialakulni. Az 5'-dejudáz (1. és 2. típusú monodejodináz, MID-1 és MID-2 vagy D1 és D2) a T_4 -et aktív T_3 -má, az 5-dejudáz (3. típusú monodejodináz, MID-3 vagy D3) pedig inaktív rT_3 -má alakítja, valamint az 5-dejudáz az aktív T_3 -at képes inaktív T_2 -vé alakítani (RUDAS-FRENYÓ, 1995.). A jódtironinok placentán belüli jódtalanításának enzimatis mechanizmusa régóta ismert. Embernél, patkánynál, tengerimalacnál, nyúlnál és kutyánál a placentában intenzív 5-dejudáz aktivitást (belső gyűrű jódtalanítása), illetve embernél, patkánynál, nyúlnál és sertésnél 5'-dejudáz aktivitást figyeltek meg (külső gyűrű jódtalanítása). A főtöplacentáris egységben a pajzsmirigyhormonok szulfáttal is konjugálódhatnak (ROTI et al., 1982.; BRZEZINSKA-SLEBODZINSKA et al., 1997.).



3. ábra: A pajzsmirigyhormonok átalakulása a deiodáció során (GYŐRFFY, 2008.)

A máj és a vese ún. hormon exportáló szövet, képes az enzimatikus úton előállított T₃-at a keringésbe juttatni, ezáltal jelentősen hozzájárulva a vér T₃ koncentrációjához. A keringő T₃ 80 %-a a pajzsmirigyen kívüli 5'-deiodáz aktivitásból származik. A máj amellet, hogy hormon exportáló szövet, hormon importáló szövet is, mivel a májban nagy jelentőségű a vérplazmából felvett T₃. Az idegszövet hipotireózis esetén hormon exportáló szövet, míg eutireozis esetén nem ad T₃-at a keringésbe (RUDAS-FRENYÓ, 1995.).

2.2.1.4.

A pajzsmirigyhormonok transzportja

Mivel a pajzsmirigyhormonok zsírolédkonyak, ezért szállítófehérjéhez kapcsolódnak a keringésben. A fehérjékhez való kötődés eredményeképp a pajzsmirigyhormonok nem ürülnek a vesén át, valamint stabilizálódnak a hormonszintek, így alig érzékelhető fluktuáció a plazmában. A tiroxinkötő globulin (tiroxin binding globulin, TBG) nagy affinitású, kis kapacitású szállítófehérje. A keringő T₄ 80 %-át köti. A keringő T₄ 15 %-át a tiroxinkötő prealbumin (tiroxin binding praealbumin, TBPA) köti, a TBG-nél kisebb affinitással, de nagyobb kapacitással. A T₄ csekély mennyiségét, 5 %-át a kis affinitású, nagy kapacitású albumin köti meg (RUDAS-FRENYÓ, 1995.; FONYÓ-LIGETI, 2008.).

T₃-nak csak igen kis mennyisége szállítódik albuminhoz kötődve, és egyáltalán nem kötődik TBPA-hoz. Legnagyobb része TBG-hez kötődik (RUDAS-FRENYÓ, 1995.).

Annak ellenére, hogy a T₃ és a T₄ eltérő affinitással kötődik a plazmafehérjékhez, mindkét hormonnak a keringésben közel 99 %-a található kötött állapotban. A szállítófehérjéről disszociált, szabad állapotban mindössze a T₄ 0,02 – 0,03 %-a található. Ez a kis mennyiség felelős a T₄ valamennyi biológiai hatásának kiváltásáért. A keringésben a plazma teljes T₃ tartalmának 0,3 %-a található meg szabad formában (FONYÓ-LIGETI, 2008.).

A szövetek a hormonokat annak függvényében tudják felvenni, hogy mennyi a hormonfelvételre rendelkezésre álló idő (tranzit idő), amíg a szövet érintkezik az elhaladó vérmennyiséggel a mikrocirkulációs kapilláris felületek segítségével. Ha a tranzit idő hosszú, akkor a kötött formában szállítódó hormont is fel tudja venni a szövet, mert van idő a szállítófehérje felületéről való disszociációra, azonban általában a tranzit idő arra elegendő, hogy a szabad hormonokat vegye fel a szövet. A szervezet hormonellátottsága szempontjából a szabad hormon mennyisége a döntő (RUDAS-FRENYÓ, 1995.).

2.2.1.5.

A hormonok hatásmechanizmusa

A pajzsmirigyhormonok a sejtmembránon átjutva, intracelluláris receptorokon keresztül fejtik ki hatásukat. Specifikus receptorok a sejtmagban és a mitokondriumban találhatóak, a citoplazmában nincsenek (RUDAS-FRENYÓ, 1995.). Ezek a receptorok a T₃-at sokkal nagyobb affinitással kötik, mint a T₄-et, továbbá az rT₃ receptor iránti affinitása a T₄ affinitásánál is kisebb. A pajzsmirigyhormonok hatása a génexpresszió szabályozásán alapul, ezért beadásukat követően a hatás csak néhány óra elteltével jelentkezik, de napokon keresztül fennmarad. A beadott T₃ hatása valamivel hamarabb jelentkezik, mint a T₄ hatása (FONYÓ-LIGETI, 2008.).

A magreceptorok a T₃-mal kapcsolatba kerülve transzkripciós és translációs folyamatokat indítanak el, és az elsődleges hormonhatás 2 órán belül fehérjeszintézishez vezet. A másodlagos hormonhatás során újabb transzkripciós és translációs folyamatok indulnak el, melyek további 40-60 enzimrendszer működését befolyásolják.

Pajzsmirigyhormon hatására megnő a sejtekben a mitokondriumok száma, és nagyobb lesz a belső membrán felülete is. Nő a sejtmembrán Na^+ -, K^+ -, ATP-áz aktivitása, és nagyobb mértékben átjárhatóvá válik az ionok számára (RUDAS-FRENYÓ, 1995.).

2.2.2.

A pajzsmirigyhormonok szerepe a szaporodási funkciókban

Szoros összefüggés van a perifériás pajzsmirigyhormonok koncentrációjának növekedése és az ivari ciklus beindulása között: a T_4 és a T_3 serkentheti a petefészekciklus beindulását a pubertás során. Az ovulációhoz, valamint a tenyész-szezon befejezéséhez és a metösztroszhoz is szükség van pajzsmirigyhormonra, továbbá az ellés utáni petefészekciklus újraindulásában is fontos szerepük van.

Súlyos hipotireózis petefészek-sorvadáshoz, ivarzás elmaradásához vezet, valamint embrionális és posztnatális fejlődési zavarokat okozhat (GYÓRFFY, 2008.). Bizonyított, hogy a terhesség alatti nem megfelelő jódelettség, valamint a következményes rendellenes anyai szérum T_4 szint a magzat idegrendszerének intrauterin károsodásához vezet (ELAHI et al., 2005.).

A pajzsmirigyhormonok a GnRH-neuronokon keresztül fejtik ki hatásukat, melyek GnRH-termelés révén szabályozzák az FSH- és LH-termelést az adenohipofízisben (GYÓRFFY, 2008.).

2.2.3.

A pajzsmirigyműködés a terhesség során

2.2.3.1.

Az anyai pajzsmirigyműködés szabályozása

A terhesség a pajzsmirigy hormontermelő működésének mélyreható változásaival jár együtt, amelyek a terhességi állapotra specifikus tényezők kombinációjából erednek, és amelyek együttesen stimulálják az anyai pajzsmirigy működését. A pajzsmirigy fokozott stimulációja viszont egy sor eseményt vált ki, amelyek mind a pajzsmirigy működését, mind

a pajzsmirigy anatómiai integritását érintő kóros változásokhoz vezetnek, amikor a gesztáció jódmegszorításos vagy jódhányos körülmények között zajlik (GLINOER, 2001.).

Glinoer szerint a terhesség egy olyan hosszan tartó speciális élettani helyzetnek tekinthető, melynek során egy sor párhuzamos esemény együttesen módosítja a pajzsmirigyműködést azáltal, hogy stimuláló illetve gátló hatásokat fejt ki a mirigy mechanizmusaira. A gesztáció során különböző időpontokban 3 komplex eseménysorozat következik be, melyek a pajzsmirigyre komplex, csak átmenetileg észlelhető illetve a terminusig fennálló hatást gyakorolnak. Ezek az alábbiak:

- Az első eseménysorozat a gesztáció korai szakaszában kezdődik (6-10. hét), és a gesztáció közepére befejeződik, de hatásai a terminusig fennállnak. Ezek az események a tiroxinkötő fehérje (TBG, tiroxin binding globulin) szintjének emelkedéséből erednek, ami az emelkedett ösztrogén-koncentrációk hatására következik be. A szérumban TBG gyors és kifejezett emelkedéséhez a szabad tiroxin (T_4) és a trijód-tironin (T_3) koncentrációk csökkenése társul, ami a hipofízis-pajzsmirigy tengely átmeneti visszacsatolásos stimulálását eredményezi. Terhes nőknél még igazolt jódhány nélkül is kissé emelkedett a szérumban tirotropin (TSH), de jódhányos állapotban szembevető TSH-koncentráció növekedés észlelhető (GLINOER, 2001.).
- A második eseménysorozat az első trimeszter során szintén átmeneti. Ennek oka az anyai pajzsmirigy közvetlen stimulálása a humán chorion-gonadotropin (hCG) megnövekedett koncentrációja következtében. A hCG koncentráció növekedéséhez a hipofízis-pajzsmirigy tengely részleges gátlása társul: a 8. és 14. hét között a szérumban TSH átmenetileg csökken, ami egybeesik a hCG csúcspontjával, és a szérumban TSH és hCG változásának profiljai egymás tükörképei. (GLINOER, 2001.) A szérumban szabad T_4 koncentrációja átmenetileg emelkedik (BURROW et al., 1994.). A terhességek körülbelül 20 %-ában a hCG által kiváltott TSH csökkenés átmenetileg „lenyomhatja” a bazális TSH koncentrációkat és a tirotropin elválasztást serkentő hormon (TRH, thyrotropin releasing hormon) által stimulált TSH válaszokat is a normál tartomány alsó szintje alá. Ezen nőknek körülbelül egytizedénél, vagyis a terhes nők 2 %-ánál a hCG-nek az anyai pajzsmirigyre gyakorolt tirotrop hatása az úgynevezett „terhességi átmeneti tirotoxicózis”-hoz vezethet (GLINOER, 2001.).

- A harmadik eseménysorozat a gesztáció teljes időtartama alatt zajlik, de főként a terhesség második felében aktív. Ezek az események az anyai pajzsmirigyhormonok perifériás metabolizmusának módosulásaival függenek össze. Emberben 3 enzim katalizálja a pajzsmirigyhormonok dejodinálását:
 - 1. típusú monodejodináz (MID-1): a T_4 -et alakítja T_3 -má, aktivitása nem módosul jelentősen a terhesség alatt (GLINOER, 2001.). Mind a külső, mind a belső gyűrűk dejodinálását katalizálja. Felnőtteknél a májban, vesében, pajzsmirigyben, és hipofízisben expresszálódik. A szérumban lévő T_3 nagy részéért ez az enzim a felelős. Katalizálni képes a rT_3 5'-dejodinálását, valamint a belső gyűrű dejodinálását, különösen a T_3 -szulfát és a T_4 -szulfát esetében (BURROW et al., 1994.).
 - 2. típusú monodejodináz (MID-2): szintén a T_4 -et alakítja T_3 -má, a placentában expresszálódik, és egy szabályozó homeosztatiszikus mechanizmust képvisel a T_3 termelés helyi fenntartására nézve, amikor az anyai T_4 koncentrációk csökkennek, például hipotireózis vagy jódiány során. (GLINOER, 2001.) Ilyenkor fokozódik az aktivitása. Csak a külső gyűrűn hat. A placentán kívül az agyban, hipofízisben, barna zsírszövetben, és keratinocitákban is expresszálódik (BURROW et al., 1994.).
 - 3. típusú monodejodináz (MID-3): a T_4 -et rT_3 -má alakítja. A placenta nagy mennyiségben tartalmazza, rendkívül magas aktivitása a gesztáció második felére jellemző (GLINOER, 2001.), valamint nagy mennyiségben megtalálható az agyban és az epidermiszben is. A $T_4 \rightarrow rT_3$ átalakulás mellett a $T_3 \rightarrow T_2$ átalakulást is katalizálni képes (BURROW et al., 1994.).

Terhesség alatt nő a T_4 igény. Ez azoknál a hipotireózisos nőknél a legnyilvánvalóbb, akiket a teherbe esés előtt T_4 -gyel kezeltek. A T_4 adagját 25-50 %-kal növelni kell annak érdekében, hogy a terhesség alatt fenn tudják tartani a normál szérum tireotropin (TSH) koncentrációkat. A tiroxinkötő globulin (TBG) szérumszintjeinek emelkedése miatt nő a pajzsmirigyen kívüli T_4 készlet, de ez a növekedés csak körülbelül 300 μg T_4 -et tesz ki, és nagyrészt az első trimeszter alatt alakul ki. Mivel a fokozott T_4 igény a szülésig fennmarad, nem valószínű, hogy a tiroxinkötő globulin szérumszintjének emelkedése lenne az egyedüli

magyarázat, hozzájárul még valószínűleg a T₄ lebontása a placentában, átkerülése az anyából a magzatba, és a fokozott anyai klirensze is (BURROW et al., 1994.).

Egy egészséges, nem terhes felnőtt nő kb. 80 µg jodidot hasznosít a pajzsmirigyhormonok termeléséhez. Nem terhes nők esetén, ha a jódbevitel elegendő (napi 150 µg), a pajzsmirigy a rendelkezésre álló jód 35 %-át veszi fel. Ilyen körülmények között metabolikus egyensúly áll fenn, és a szervezet képes bőséges jódraktárat fenntartani a pajzsmirigyen belül (15-20 mg-os nagyságrendben). Ezzel szemben, ha a napi jódbevitel 70 µg-ra korlátozódik, a szabályozó mechanizmus következtében fokozódik a mirigy relatív jódfelvétele (50 %), de ez nem elegendő a pajzsmirigyhormonok szintéziséhez. A hiányzó mennyiség kompenzálásához a pajzsmirigyben tárolt jodot használja a szervezet, így annak szintje egyre jobban csökken. Ha a táplálkozási szokás nem változik, a vizelettel történő jódvesztés bizonyos mértékű alkalmazkodása ellenére egy idő után a metabolikus egyensúly negatívvá válik. A pajzsmirigy megpróbál alkalmazkodni fokozott jódfelvétel, a mirigy hipertrófiája és a hipofízis fokozott TSH elválasztása révén (GLINOER, 2004.).

2.2.3.2.

A jód metabolizmusa a terhesség során

A táplálékkal felvett jód először jodiddá redukálódik, majd a belekből gyorsan felszívódik. A táplálékból származó jodid, valamint a pajzsmirigyhormonok és jódtironinok dejodinálás útján történő perifériás lebontásából származó jodid alkotja a pajzsmirigyen kívüli szerves jódkészletet, ami dinamikus egyensúlyban van a pajzsmiriggyel és a vesékkel.

Terhesség során két alapvető változás megy végbe a jód metabolizmusában: a jodid renális klirensze jelentősen fokozódik (kb. 1,3 – 1,5-szeresére) a glomerulus filtrációs ráta (GFR) emelkedése miatt, ezzel egyidejűleg a pajzsmirigyhormon termelés igénye tartósan fokozódik (kb. 1,5-szeresére), napi 80 µg-ról 120 µg hormonális jodidra (GLINOER, 2004.). A renális hiperfiltráció és a jodid vesén keresztül történő fokozott kiürülése a gestáció első heteiben megkezdődik, és a terminusig fennmarad, egy kötelező „jódszivárgást” képezve. Ennek következtében a keringésben csökken a szerves jodid szintje, ami a pajzsmirigyből történő jodid-ürülés kompenzatorikus növekedését váltja ki.

Az anyát érintő jódmegvonások egy második mechanizmusa a gesztáció későbbi szakaszában jelentkezik. A rendelkezésre álló jód egy része az anyai keringésből átkerül a magzati-placentáris egységbe. A gesztáció közepére a magzati pajzsmirigy megkezd a pajzsmirigyhormonok termelését, melyek nélkülözhetetlenek a magzat megfelelő fejlődéséhez (GLINOER, 2001.)

Terhesség alatt a fokozott hormonigények és a jódvesztés megváltoztatja a fogamzás előtti dinamikus egyensúlyi állapotot. A korlátozott vagy hiányos jódelátás a pajzsmirigy túlzott mértékű stimulálásához vezet.

2.2.3.3.

A placenta, mint barrier

A magzati és az anyai pajzsmirigy élettana eltér egymástól, de a két rendszer kölcsönhatásba lép egymással a placenta és az amnion folyadék útján, amelyek modulálják a jód és kis, de jelentős mértékben a pajzsmirigyhormon átjutását az anyából a magzatba (BURROW et al., 1994.). A placenta átjárhatósága a pajzsmirigyhormonokkal szemben fajoként eltérő, ami nem meglepő, hiszen a placenta felépítése és az anyai és magzati részek közötti egybeolvadás mértéke is fajoként változó. Például a juhok syndesmochorialis placentája gyakorlatilag átjárhatatlan barriert képez a T₄-gyel és a T₃-mal szemben, míg nyulaknál, tengerimalacoknál vagy patkányoknál a hemoendothelialis placenta bizonyos mértékben átjárható az anyai pajzsmirigyhormonokkal szemben, amely a gesztációs korról fokozódik (BRZEZINSKA-SLEBODZINSKA et al., 1997.). A magzati pajzsmirigy és a hipofízis-pajzsmirigy tengely az első trimeszter vége felé kezd működni. Ez előtt minden magzati pajzsmirigyhormon az anyai keringésből származik (BURROW et al., 1994.).

Azon kívül, hogy a placenta eleve csekély mértékben átjárható a pajzsmirigyhormonokkal szemben, kimutatták, hogy az anyából magzatba történő hormonátjutás sebességét több tényező is módosítja, úgymint: az anyai szérumban található TBG, az anyaállat pajzsmirigyének állapota, a magzati pajzsmirigyműködés károsodása, és a vemhesség adott szakasza, valamint a jódtironinok enzimatisz jódtalanításának intenzitása magában a placentában (BRZEZINSKA-SLEBODZINSKA et al., 1997.).

A gesztáció 6-12. hetében az átlagos össz-T₄ koncentráció az anyai szérumban 11338 ng/dl (146 nmol/l), az allantois folyadékban 75 ng/dl (0,96 nmol/l), az amnion folyadékban

pedig 1,6 ng/dl (0,02 nmol/l). A allantois folyadékban az rT_3 koncentrációk 3,8-szor, az amnion folyadékban pedig 15-ször magasabbak, mint a T_4 koncentrációk. Az allantois folyadékban a T_4 koncentráció közvetlenül az anyai szérumban T_4 koncentrációjával arányosan változik (BURROW et al., 1994.).

A második és a harmadik trimeszter során a szabad T_4 és T_3 tekintetében kifejezett anyai \rightarrow magzati grádiensek alakulnak ki. Pl. szüléskor az anyai szérumban szabad T_3 koncentráció kétszer magasabb a köldökzsinórban mérhetőnél. Azoknál az újszülötteknél, akiknél a pajzsmirigy nem fejlődött ki, vagy a pajzsmirigyhormonok képződésének teljes defektusa áll fenn, a köldökzsinórban mérhető szérumban T_4 szintek az egészséges csecsemőknél mérhető szintek 20-50 %-a között vannak, melyek sokkal alacsonyabbak az anyai szérumban mérhető koncentrációnál. A magzatba átkerült kis mennyiségű T_4 hozzájárul a magzati agy T_3 koncentrációjához, és szinte a minimálisra csökkentik a magzati hipotireózis hatásait (BURROW et al., 1994.).

2.2.3.4.

A magzati pajzsmirigyműködés kialakulása

A fogamzást követő 10. hét végére a magzati pajzsmirigy tüszői és a T_4 szintézis kimutatható. A második trimeszter során a TSH hipofízisbeli és szérumban koncentrációjának emelkedései egybeesnek a hipotalamusz-hipofízis portális keringés kialakulásával, amely elősegíti a hipofízisben folyó TSH-termelésnek a hipotalamuszban termelt TRH általi modulálását.

A TBG és a T_4 először a gesztáció 8-10. hetében mutatható ki a magzati szérumban, majd emelkedik, és a 35-37. héten eléri a platóját, amikor a szérumban össz- T_4 koncentrációja kb. 10 $\mu\text{g/dl}$ (130 nmol/l). A TBG szintjének progresszív emelkedése feltehetően a magzati máj érését és ösztrogén általi stimulálással szembeni érzékenységét tükrözi. Amint a TBG szérumszintjei a magzatban emelkednek, a pajzsmirigyen kívüli T_4 készlet progresszíven növekszik. Ezen kívül a szérumban szabad T_4 koncentrációk a gesztáció 18-20. és 35-37. hetében emelkednek, és ezt a pajzsmirigyhormon fokozott termelődése okozza. A szérumban TSH és szabad T_4 szintek ezen változásait a hipofízisben folyó TSH-termelésnek a TRH általi fokozott stimulációja és a pajzsmirigynek a TSH-val szembeni fokozott érzékenysége okozza (BURROW et al., 1994.).

2.2.3.5.

A jódtironinok metabolizmusa a magzatban

A T_4 progresszív dejodinálást katalizáló három monodejodináz enzim ontogenezise a fejlődő magzatban különböző. A MID-2 és MID-3 a gesztáció közepén jelenik meg, míg a MID-1 csak később mutatható ki. Ennek megfelelően a gesztáció 30. hete előtt alacsonyak a magzati szérumban a T_3 értékek (<15 ng/dl, $<0,2$ nmol/l), és fokozatosan emelkednek kb 50 ng/dl (0,7 nmol/l) szintre a terminusig, ami a MID-1 aktivitásfokozódásának köszönhető. Ezzel szemben az anyai szérumban mérhető T_3 értékek megközelítik a 200 ng/dl (2,7 nmol/l) értéket. A köldökzsinórból vett vér rT_3 , T_4 -szulfát, T_3 -szulfát és rT_3 -szulfát szérumszintjei magasak. A magzati szérumban a szulfatált metabolitok azért halmozódnak fel, mert a MID-1 aktivitása igen alacsony kezdetben a magzati szövetekben, és mert a szulfatált jódtironinok nem szubsztrátjai a placentáris MID-3-nak (BURROW et al., 1994.).

Bár a T_3 -szulfát nem kötődik a sejtmagban lévő T_3 receptorokhoz, és ezért nincs biológiai aktivitása, patkányoknál a pajzsmirigy eltávolítását követő parenterális alkalmazása növeli a szérumban T_3 szinteket és a biológiai válaszokat, vagyis felnött patkányoknál a T_3 -szulfát szulfátelvonás útján T_3 -má alakulhat, mely átalakulásért valószínűleg a bélben lévő baktériumok által termelt szulfatáz enzim a felelős. Felnött patkányok májában, veséjében és agyában van szulfatáz aktivitás, patkánymagzatok esetében pedig a májban és az agyban képes a T_3 -szulfát T_3 -má alakulni. Tehát a T_3 -szulfát helyi T_3 -forrásként szolgálhat a szulfatázt tartalmazó magzati szövetekben (BURROW et al., 1994.).

Patkány és juh magzatoknál az agyszövet, a barna zsírszövet, a hipofízis és a bőr jelentős mennyiségben tartalmaz MID-2-t a vemhesség közepére, mielőtt a szérumban T_3 koncentráció emelkedni kezdene. Ez teszi lehetővé a $T_4 \rightarrow T_3$ átalakulást a helyi szövetekben. A MID-2 aktivitása hipotireózisos magzatokban fokozódik, míg a MID-1 és MID-3 aktivitása csökken. Ez kedvez az agyszövetekbe történő T_4 áramlásnak, ahol fokozott a T_3 -má történő dejodinálás, és csökkent a T_3 lebontás. Tehát, bár a magzati pajzsmirigy fejlődése nagyrészt független az anyai hatásoktól, az anyából a magzatba történő kis mértékű pajzsmirigyhormon-átjutás megvédi a magzatot a hipotireózistól. Hipotireózisos patkánymagzatokban az anyából származó T_4 -gyel összefüggő fokozott MID-2 aktivitás képes normalizálni az agyi T_3 szintet (BURROW et al., 1994.).

2.2.3.6.

A jódtironinok szerepe az amnion folyadékban

Az amnion folyadék és az amnionüreg egy második útvonalat biztosít az anya és a magzat között a folyadék és a molekulák kicserélődéséhez.

Az amnion folyadékban lévő jódtironinok mintája a placentában és a magzati szövetekben folyó MID-3 aktivitás hatásait tükrözi, így az amnion folyadékban mérhető jódtironin koncentrációk mind a magzati, mind az anyai pajzsmirigyhormon-anyagcserét tükrözik (BURROW et al., 1994.).

A terminus idején a T_4 koncentráció az amnion folyadékban $0,6 \mu\text{g/dl}$ körül van (8 nmol/l), ami sokkal alacsonyabb, mint az anyai vagy magzati szérumban. Ezzel szemben az rT_3 koncentrációja kb. háromszorosa az anyai szérumban lévőknek, és negyede a köldökzsinórból származó vérben mért rT_3 koncentrációnak. Vele születetten hipotireózisos magzatoknál az amnion folyadékban mérhető jódtironin-koncentrációk nagyrészt az anyai pajzsmirigy működését tükrözik. Az amnion folyadékban a fehérje és a TBG koncentrációi alacsonyak, a szabad T_4 koncentráció kissé magasabb, mint az anyai vagy a magzati szérumban, a szabad rT_3 koncentráció pedig sokkal magasabb, mint az anyai szérumban (BURROW et al., 1994.).

A T_3 koncentrációi az amnion folyadékban relatív alacsonyak, a T_2 koncentrációk pedig 2-3-szor magasabbak, mint az anyai szérumban, és alacsonyabbak, mint a magzati szérumban. A T_2 a T_3 belső, illetve az rT_3 külső gyűrűjének deiodinálásából származik. Ezek az amnion folyadékba bekerülő anyai T_4 -re illetve T_3 -ra kifejtett MID-3 hatásait illusztrálják (BURROW et al., 1994.).

Ha T_4 -et injektáltak az amnion folyadékba, megemelkedtek az amnion folyadékban és a magzati szérumban is a T_3 és rT_3 koncentrációk, ami arra utal, hogy az amnion folyadékban lévő T_4 mind a belső, mind a külső gyűrűn ható monodejodinázok számára hozzáférhető. Az anyai T_4 , T_3 és rT_3 koncentrációk nem emelkedtek, de a köldökzsinórból vett vér szérum T_4 és T_3 koncentrációk nőttek, és a TSH-termelésnek az újszülötteknél bekövetkező hirtelen fokozódása visszaszorult. Az amnion folyadékban lévő anyai jódtironinok be tudnak lépni a magzati keringésbe. Úgy tűnik, hogy a gesztáció késői szakaszában főként a magzat nyelése révén valósul meg a pajzsmirigyhormonok amnion folyadékból magzati keringésbe történő átjutása (BURROW et al., 1994.).

Az amnion folyadék pajzsmirigyhormon koncentrációja gyengén korrelál a magzati pajzsmirigy működésével (PEKONEN et al., 1984.).

2.2.4.

Hiányos jódelátás következményei a terhesség alatt

Szakemberek szerint azokon a területeken – skandináv országok, Svájc, Ausztria, USA, Japán – ahol régóta működnek nemzeti programok az étrendi jódpótlásra, ott a jódhiányos kórképek nem jelentenek problémákat. Azonban egy újabb felmérés szerint például az USA-ban az utóbbi évtizedben kifejezetten csökkent a jódbevitel egy 2 évtizeddel ezelőtt végzett felmérés eredményeihez viszonyítva (GLINOER, 2001.).

A terhesség alatti jódmegvonás kockázatát helyileg is kell értékelni, és idővel monitorozni kell, mert olyan területeken is előfordulhat, melyeket globálisan nem jódhiányos területekként ismernek. Például Toulouse-ról (Franciaország) nem tudták, hogy jódhiányos, és a tenger relatív közelsége és a lakosság halfogyasztási szokása miatt nem is gondolták. Ettől függetlenül egy 1997-ben az ott élő terhes nők között végzett vizsgálat egyértelműen azt mutatta, hogy a vizelettel kiválasztott jódszintek túl alacsonyak voltak: a terhes nők több, mint 75 %-ánál a vizelettel kiválasztott jód mennyisége 100 µg/l alatt volt (CARON et al., 1997.).

Egy Dániában végzett vizsgálat szerint jódpótlásban nem részesülő terhes nőknél a vizelettel ürülő jód medián szintje Koppenhágában 62 µg/g kreatinin volt, míg vidéken (Randers, Kelet-Jütland) csak 33 µg/g kreatinin. A különbségek nem csökkentek az ugyanezen területen élő terhes nők között jódpótlás mellett sem (74 µg/g illetve 34 µg/g kreatinin), ami azt mutatja, hogy a jódpótlás vagy nem volt eléggé hatékony, vagy nem tükröződött a vizelettel ürülő jód szintjében, mert a jódpótlással bevitt jód teljes mennyiségét felvette az anyai és esetleg a magzati jódhiányos pajzsmirigy.

Összegezve: A jódhiány akkor válik jelentőssé a terhesség alatt, amikor a jódbevitel napi 100 µg alatt van. Az ajánlott étrendi bevitel terhes és szoptató nőknél napi 200 µg (GLINOER, 2001.).

2.2.4.1.

A terhesség alatti golyvaképződés

A terhesség alatti akár enyhe jódszűrés is fokozott pajzsmirigy-stimulálást eredményez, amely mind az anyánál, mind a magzatnál golyvaképződéshez vezet. A terhesség alatti golyvaképződés a jódszűrés leggyakoribb jele. A fogamzás előtti csekély jódkészlet a pajzsmirigyben, a nagyobb jódszűrés iránti fokozott igény a terhesség kezdetétől, és a gesztáció teljes időtartama alatt fennálló elégtelen napi jódszűrés együttesen képviseli a fokozott pajzsmirigy-stimulálás és az ebből eredő, terhesség alatti golyvaképződés három fő komponensét (GLINOER, 2001.). Azonban Knudsen és munkatársai vizsgálataik során arra a következtetésre jutottak, hogy több környezeti tényező is szerepet játszhat a golyvaképződésben, melyek potenciálós hatással vannak egymásra: jódszűrés, egymást követő terhességek, dohányzás (KNUDSEN et al., 2002.).

Több európai országban kimutatták, hogy terhesség alatt a pajzsmirigy térfogata (thyroid volume, TV) jelentősen változott, általában nőtt. Azokon a területeken, ahol a jódszűrés látszólag elegendő volt, átlagosan 10-15 %-os TV növekedést tapasztaltak, mely főként a mirigy ereinek terhesség alatti megduzzadásából adódik. Kisebb mértékű jódszűrés esetén a TV fokozott növekedését mutatták, átlagosan 20-35 % között. Sok nőnél a pajzsmirigy a kétszeresére nőtt a terhesség alatt. A TV értékek átlagosan 40 %-kal nagyobbak voltak a jódszűrésben nem részesült anyák újszülötteinél a jódszűrésben részesült anyák újszülötteihez viszonyítva, és e csecsemők 10 %-ánál röviddel a születés után észlelhető volt a pajzsmirigy hiperpláziája, míg a kezelt anyák újszülöttjei közül egynél sem (GLINOER, 2001.).

Annak értékelésére, hogy a pajzsmirigy térfogat terhesség alatti változásai reverzibilisek-e, Glinoer és munkatársai már 1992-ben végeztek egy vizsgálatot. Azon nők közül, akiknek a gesztáció kezdetén és végén is megmérték a pajzsmirigy térfogatát, kiválasztottak 10 olyan nőt, akiknél a pajzsmirigy térfogata több, mint 25 %-kal nőtt. Ezeknél a nőknél ismét megmérték a pajzsmirigy térfogatát 12 hónappal szülés után is, és arra a következtetésre jutottak, hogy egyik esetben sem csökkent a pajzsmirigy térfogata a kiindulási méretűre (GLINOER et al., 1992.).

Már jóval a teherbe esés előtt elegendő jódszűrés kell biztosítani (napi 150 µg), mert a pajzsmirigyben belüli bőséges jódszűrés (10-20 mg) csak egy hosszú távú dinamikus egyensúlyi állapot elérésével biztosítható és kerülhető el ezáltal a pajzsmirigy működésének

túlzott stimulálása a teherbe esés után. Azt, hogy a golyvaképződés megelőzéséhez mennyi jódpótlást kell adni, helyileg kell értékelni, és ez nagymértékben függ az eleve fennálló jódhiány mértékétől. A végső cél egy kiegyensúlyozott jódstátusz helyreállítása és fenntartása, melyhez a legtöbb esetben napi 100-200 µg jódbevitel szükséges a terhesség alatt (GLINOER, 2001.).

2.2.4.2.

A terhesség alatti jódhiány hatása az utód neuro-pszicho-intellektuális fejlődésére

Jódhiányos állapotokban mind az anyai, mind a magzati pajzsmirigyműködés érintett. Elsősorban a terhesség alatt fellépő jódhiány súlyosságának mértéke és koraisága határozza meg a magzat neurológiai fejlődésére nézve potenciálisan káros következményeket. Ha a jódhiány eléggé súlyos, akkor az anyánál és a magzatnál egyaránt hipotiroxinémia alakulhat ki (GLINOER – DELANGE, 2000.). Mivel a jód szükséges a pajzsmirigyhormonok szintéziséhez, a pajzsmirigyhormonok pedig szükségesek az agy megfelelő fejlődéséhez mind a magzati, mind a korai posztnatális életszakaszban, ezért a jódhiány – ha elég súlyos ahhoz, hogy az agyfejlődés kritikus szakaszai során a pajzsmirigyhormonok szintézisét károsítsa – agykárosodást válthat ki, melynek súlyos következménye lehet a végleges neuro-pszicho-intellektuális fejlődés irreverzibilis károsodása, beleértve a szellemi fogyatékoságot is (GLINOER, 2001.).

A súlyos jódhiányhoz (napi 20-25 µg alatti jódbevitel) társuló jelenség az endémiás kretének kórosan nagy számban történő előfordulása, akik mind szellemi, mind a testi fejlődésnek számos különféle anomáliáját mutatják. Az endémiás kreténizmus klinikai képére súlyos mentális retardáció jellemző, egy jellegzetes neurológiai képpel együtt, melynek elemei a süketnémaság, kancsalság és a piramidális és extrapiramidális szindrómák. A pajzsmirigy-elégtelenségnek relatív kevés klinikai jele van, és a pajzsmirigyműködés valamint a golyva prevalenciája csaknem hasonló a nem kretén populációkban megfigyelhető értékekhez. Afrika azonban kivételt jelent, ahol a kreténeknél enyhébb a mentális retardáció, és sokkal jelentéktelenebbek és ritkábbak a neurológiai jelek. A klinikai képet súlyos pajzsmirigy-elégtelenség uralja, törpeséggel, késleltetett nemi éréssel, és mixödémával. A pajzsmirigy működése súlyosan károsodott, és a golyva gyakorisága csekély.

Az endémiás kreténizmusra jellemző neurológiai képet a fejlődő agyat érő károsító hatások okozzák, melyek már a gesztáció első trimesztere során fellépnek (süketség), de többnyire a második trimeszter alatt, míg a kóros kisagyi elváltozások posztnatális hatásból származhatnak. Ezt alátámasztja az a megfigyelés, hogy az endémiás kreténizmus teljes neurológiai képe csak akkor előzhető meg, ha a jódszénhiány korrekciójára a terhesség második trimesztere előtt kerül sor, sőt, optimális esetben még fogamzás előtt (GLINOER, 2001).

Az Afrikában megfigyelhető eltérő kép feltehetően azzal magyarázható, hogy azon a területen a jódszénhiány szelénhiánnyal társul, ami a túlstimulált pajzsmirigyben peroxid felhalmozódásához vezet. A túl nagy mennyiségű peroxid a pajzsmirigy sejteinek pusztulását okozza, ami parenchimas fibrózishoz és hipotireózishoz vezet (VANDERPAS et al., 1990). Továbbá a szelénhiány a szeléntartalmú MID-1 aktivitásának csökkenését is eredményezi, melynek következménye a T_4 - T_3 átalakulás csökkenése. Ennek következtében az anyai T_4 nagyobb mennyiségben fog rendelkezésre állni a magzati agy számára (GLINOER, 2001.).

A súlyos jódszénhiány szellemi deficittel járhat nem csak az endémiás kreténizmus jellegzetes tüneteit mutató egyéneknél, hanem azoknál is, akik más jeleket nem mutatnak.

A jódszénhiányhoz társuló neuro-intellektuális deficitek nem korlátozódnak a súlyos jódszénhiányt és endémiás kreténizmust mutató távoli területekre. Mérsékelt, vagy akár enyhe jódszénhiányos területeken végzett vizsgálatok szerint a klinikailag eutireoid, normális pajzsmirigy-működésű iskoláskorú gyerekeknél is előfordultak fejlődési rendellenességek. Még a határeseti jódszénhiány is csökkent iskolai teljesítménnyel járhat látszólag egészséges gyerekeknél (VITTI et al., 1992).

Azoknál a veleszületett hipotireózisban szenvedő újszülötteknél, akiket a szűrési programok során azonosítanak, és korán kezelésben részesítenek, 5-7 éves korban az IQ általában a normál tartományban van, és a növekedés és fejlődés is normális. Ugyanakkor alacsonyabb IQ értékekről számoltak be egyes veleszületett hipotireózisos gyerekeknél, akiknél születéskor igen alacsony szérumszintű T_4 - és igen magas TSH-koncentrációkat mértek. Ezeknek a gyerekeknek késleltetett volt a csontfejlődésük is. Ezek a tünetek arra utalnak, hogy a méhen belüli hipotireózis bizonyos mértékű irreverzibilis retardációhoz vezethet. A kezelés késleltetése ugyanilyen hatással van az IQ-ra. Ha veleszületett hipotireózisban szenvedő csecsemők kezelésének első éve során alacsony szérumszintű T_4 koncentrációk mérhetők, ez is alacsonyabb IQ szintekkel jár 5-7 éves korban. Ha a súlyos hipotireózisban szenvedő

újszülöttek nem részesülnek kezelésben, akkor életük első 6-12 hónapjában havonta 3-5 IQ pontot veszítenek (BURROW et al., 1994.).

A hipotiroxinémia terhesség alatt olyan formában is jelen lehet, mely nem közvetlenül a jódiánnal függ össze, hanem a pajzsmirigy alulműködésével krónikus autoimmun tireoiditisz esetében, ahol a mirigy csökkent kapacitása miatt nem tud megfelelően alkalmazkodni a terhességgel járó anyagcsere-változásokhoz (GLINOER – DELANGE, 2000.).

2.2.5.

Jódtironin koncentrációk amnion folyadékban és allantois folyadékban a gesztáció során

Emberi amnion folyadékban a T_4 szintje nagyon alacsony, a T_3 koncentráció pedig a kimutathatóság alsó határán van. Ezzel szemben az rT_3 szintje sokkal magasabb, mint az anyai szérumban, de alacsonyabb, mint az újszülött köldökzsinórjának szérumban (BRZEZINSKA-SLEBODZINSKA et al., 1995.). Patkányban terminus idején az rT_3 az egyetlen olyan jódtironin, amelynek az amnion folyadékban alacsonyabb koncentrációja mutatható ki, mint a magzati szérumban (ROTI et al., 1982.). Vemhes juhok amnion folyadékában az rT_3 koncentrációja meglepően alacsony volt mind az anyai, mind a magzati szérumhoz viszonyítva. Sertésmagzatban a T_4 , T_3 és rT_3 szérumszintjeinek mintája kifejezetten eltér a juhmagzatban terminus idején megfigyelt mintától. A magzati szérum T_4 sokkal magasabb, a T_3 pedig hasonló vagy magasabb, míg az rT_3 koncentrációja kb. 60 %-kal alacsonyabb, mint az anyai szérumban (BRZEZINSKA-SLEBODZINSKA et al., 1995.).

Sertésmagzatok pajzsmirigyszövet-kivonataiban a T_4 , T_3 és rT_3 radioimmunoassay (RIA) módszerrel kimutatható mennyiségekben volt jelen már a vemhesség 46. napján, vagyis már a magzati pajzsmirigy működésbe lépése előtt. Ezután hamarosan emelkedtek a jódtironinok koncentrációi a magzati vérben. A placenta szerkezete – mely sertésnél epiteliokoriális, patkánynál pedig hemoendoteliális – befolyásolhatja a placenta pajzsmirigyhormonokkal szembeni átjárhatóságát, de ez nem kritikus a fejlődésnek abban a szakaszában, amely megelőzi a pajzsmirigy működésének beindulását (CALVO et al., 1992.; BRZEZINSKA-SLEBODZINSKA et al., 1995.).

A jódtironinok szérumszintjeinek magzati mintáiban észlelhető, fajok közötti variációk feltehetően a T₄-dejodináló aktivitásban mutatkozó különbségnek tulajdoníthatók. Míg juhmagzatokban az 5-monodejodinálást tartják a T₄ lebontás fő útvonalának, addig sertésmagzatokban a T₄ metabolizmusában az 5'-monodejodináz (MID-1 és MID-2) aktivitása a domináns, és a fő keringő T₄ metabolit a T₃ (BRZEZINSKA-SLEBODZINSKA et al., 1997.)

Slebodzinski és munkatársai a T₄, rT₃ és a dijódtironinok (3,3'-T₂ és 3',5'-T₂) koncentrációit mérték sertés amnion folyadékban és allantois folyadékban normál vemhesség 32-113. napja között. A sertés vemhessége 115 napig tart, és a magzati pajzsmirigy a vemhesség 52. napján kezd működni. A vizsgálathoz sertések amnion folyadékából n=46 és allantois folyadékából n=39 mintát vettek a vemhesség 32-113. napja között. A magzati vért köldökzsinórból, az anyai vért pedig a v.jugularisból nyerték. A minták előkészítése után RIA-módszerrel határozták meg a jódtironinok koncentrációit.

A T₄ és az rT₃ alacsony, de mérhető szinten kimutatható volt az allantois és amnion folyadékban is a magzati pajzsmirigyműködés megindulása előtt, már a vemhesség 32. napján. Ez arra utal, hogy – akárcsak patkány magzati szövetekben (CALVO et al., 1992.) és emberi allantois folyadékban illetve amnion folyadékban (CONTEMPRÉ et al., 1993.) – jelen vannak az anyai eredetű jódtironinok.

A T₃ koncentrációját sem az amnion folyadékban, sem az allantois folyadékban nem tudták mérni. Az rT₃, 3,3'-T₂ és 3',5'-T₂ magzati szövetekben való jelenléte a vemhesség korai szakaszában valószínűleg a már korai magzati élet során működésbe lépő monodejodináz rendszernek tulajdonítható.

Az amnion folyadékban a T₄ és az rT₃ szintjei a vemhesség előrehaladtával emelkedtek, és pozitív, valamint szignifikáns korrelációt lehetett megfigyelni a vemhességi idő és a jódtironin-koncentráció között. A T₄ és rT₃ koncentrációk között is pozitív korrelációt mutattak ki. Az amnion folyadék T₄ koncentrációjának gestáció közepén mért szignifikáns emelkedése egybeesik a magzati pajzsmirigyműködés beindulásával. Sertés vemhességének második felében az amnion folyadékban mért relatív stabil T₄ koncentráció hasonlít az embernél mért koncentrációkra, de nem hasonlít a juhoknál illetve patkányoknál megfigyelt hormonszintre.

Nem fedeztek fel korrelációt a köldökzsínór-szérum és az amnion folyadék T_4 koncentrációi között, sem az anyai szérum és amnion folyadék T_4 koncentrációi között. Ezzel szemben a gesztáció 63. napjától mért köldökzsínór-szérum rT_3 szint és anyai szérum rT_3 koncentráció és amnion folyadék rT_3 szintek között erős korrelációt tapasztaltak a vemhesség teljes időtartama alatt.

Az amnion folyadék T_4 koncentrációjának gesztáció közepén mért szignifikáns emelkedése egybeesik a magzati pajzsmirigyműködés beindulásával. Sertés vemhességének második felében az amnion folyadékban mért relatív stabil T_4 koncentráció hasonlít az embernél mért koncentrációkra, de nem hasonlít a juhoknál illetve patkányoknál megfigyelt hormonszintre.

Míg embernél az amnion folyadék rT_3 szintje a gesztáció 25. hetétől csökkent, addig sertésben kb. a kétszeresére emelkedett. Ettől függetlenül az amnion folyadékban mért T_4 és rT_3 koncentrációk között pozitív korrelációt állapítottak meg sertésmagzatokban is és emberben is, ami az amnion folyadékban helyileg végbemenő $T_4 \rightarrow rT_3$ átalakulásnak tulajdonítható. Másrészt, az erős pozitív korreláció a sertés amnion folyadékban, anyai szérumban és köldökzsínór-szérumban mért rT_3 értékek között arra utal, hogy az amnion folyadék rT_3 szintje függhet a magzati és anyai rT_3 -tól.

A $3,3'$ - T_2 és $3',5'$ - T_2 sertés amnion folyadékban mért szintjei a gesztáció során párhuzamosan változtak az amnion folyadék rT_3 szintjének változásával, de az $rT_3/3,3'$ - T_2 és $rT_3/3',5'$ - T_2 arányok nem változtak szignifikánsan a vemhesség során. Lehetséges, hogy míg a $3',5'$ - T_2 csak az rT_3 -ból származik 3-dejodinálás útján, addig a $3,3'$ - T_2 keletkezhet a T_3 -ból 5-dejodinálás, rT_3 -ból 5'-dejodinálás útján is. A $3,3'$ - T_2 származhat közvetlenül a magzati pajzsmirigyből, anyai T_4 -ból, és a T_3 és rT_3 magzati szövetekben történő dejodinálásából. A hányadosok változatlansága arra utalhat, hogy az rT_3 , mint szubsztrát, jelentősen hozzájárulhat a T_2 termelődéséhez. A $3',5'$ - T_2 szintnél kb. kétszer magasabb $3,3'$ - T_2 koncentráció jelentős mértékű T_3 dejodinálásból származhat, ami a T_3 amnion folyadékban való mérhetetlenségét okozhatja.

Kimutatták, hogy a T_3 szulfáttal konjugált származéka a T_3 egyik metabolitja juh magzati plazmában, amnion folyadékban és allantois folyadékban, valamint emberi amnion folyadékban. Ezért nem zárható ki, hogy sertéseknél részben a T_3 szulfatálása T_3 -szulfáttá

okozta azt, hogy nem volt kimutatható T_3 az amnion folyadékban és allantois folyadékban, mivel a RIA módszerrel a T_3 -szulfátot nem tudták mérni.

Sertés allantois folyadékban a T_4 és rT_3 koncentráció jelentősen megnőtt a vemhesség 76. napján, és csökkent a terminus körül. Az allantois folyadékban mért T_4 csúcértéke (76. nap) négyszerese, míg az rT_3 kétszerese volt az amnion folyadékban mért koncentrációknak. E két hormon allantois folyadékban mért koncentrációja között pozitív korrelációt állapítottak meg.

Az amnion folyadék és allantois folyadék T_4 és rT_3 koncentrációk között semmilyen korrelációt nem találtak, ami arra utal, hogy a vemhesség során e kompartmentek között a pajzsmirigyhormonok kicserélődése minimális mértékű. Másrésztől azonban az rT_3 és a $3,3'$ - T_2 párhuzamos változásai azt mutatják, hogy az rT_3 $5'$ -dejodinálása az allantois folyadékban is, mint az amnion folyadékban, fontos szubsztrátot jelent ehhez a dijódtironin-termeléshez (BRZEZINSKA-SLEBODZINSKA et al., 1995.).

2.2.6.

Pajzsmirigyhormonok eltérő dejodinálása a placenta szeparált – anyai és magzati – részeiben

Brzezinska-Slebodzinska és munkatársai egy 1997-es vizsgálatuk során 90 sertésmagzat placentaszövetében vizsgálták a jódtironinok koncentrációit és a dejodinációt. A magzatok kora 30-113 nap között változott. Császármetszés után éternarkózisban elpusztították a magzatokat, és külön választották a placenta anyai és magzati részét. A homogenizátum elkészítése után RIA-módszerrel határozták meg a szeparált placenta jódtironin tartalmát.

Vizsgálataik során azt tapasztalták, hogy a magzatokból vett szérumminták T_4 , T_3 és rT_3 koncentrációja alacsonyabb, mint az anyai szérumé, kivéve a terminus előtt kb. 2 nappal. A T_4 , T_3 és rT_3 mérhető szinten való jelenlétét a sertés placenta magzati és anyai részében is már a magzati élet 30. napjától megfigyelték, vagyis a magzati pajzsmirigyműködés beindulása előtt. A magzati és az anyai placentákban a T_3 profilja nagyon hasonló volt a vemhesség teljes időtartama alatt, és az anyai placentában szignifikánsan magasabb volt a koncentrációja. A T_3 -nak két csúcsa volt, a vemhesség 56-68. napja között, valamint a vemhesség utolsó hetében. Az rT_3 koncentrációk szintén hasonló profilt mutattak a vemhesség teljes időtartama alatt a placenta magzati és anyai részében.

A magzati T_4 metabolizmusban a domináns folyamat az 5'-dejodináló aktivitás. A magzati placentában alacsonyabb volt a T_4 , T_3 és rT_3 koncentráció, és nagyobb volt az 5'-dejodáz és 5-dejodáz aktivitása, mint az anyai placentában. A magzati placenta aktívabban bontotta le a T_3 -at 3,3'- T_2 -re, mint az rT_3 -at 3,3'- T_2 -re. Ez az eltérő dejodációs aktivitás (a T_4 -et T_3 -má, a T_3 -at 3,3'- T_2 -vé illetve az rT_3 -at 3,3'- T_2 -vé) azt eredményezheti, hogy relatív magas és állandó rT_3 koncentrációk lesznek a magzati és az anyai placentában, és alacsonyabb T_3 koncentráció lesz a magzati placentában. Az 5-dejodáz aktivitása, mely a belső gyűrűt érinti, mindig nagyobb volt a magzati placentában, kivéve az ellés előtti napon, míg az 5'-dejodáz, a külső gyűrűt érintő enzim aktivitása a gesztációs időtől függően változott (BRZEZINSKA-SLEBODZINSKA et al., 1997.).

3.

Anyag és módszer

3.1.

A vizsgálatban résztvevő állatok

A vizsgálatokat a Szent István Egyetem Állatorvos-tudományi Kar Szülészeti Tanszék és Klinikáján végeztük. Vemhes szukákat, magzatokat, valamint kontroll csoportként nem vemhes, metősztuszos szukákat vizsgáltunk. A vizsgálat során a mintákból progeszteron, T₄, és magzatok esetében T₃ hormonok koncentrációit mértük.

A vizsgálatokhoz 36 vemhes szukából vettünk vért. 30 szukából a vemhesség során egy alkalommal, 5 szukából 2 alkalommal, és 1 szukából pedig 3 alkalommal vettünk vért, így a vizsgálathoz felhasznált, vemhes szukákból származó minták száma 43. Az alábbi fajták egyedeiből vettünk mintákat: német dog (4 állat), berni pásztor (3 állat), golden retriever (3 állat), staffordshire terrier (3 állat), újfoundlandi (2 állat), angol bulldog, beagle, bichon havanese, bullmasztiff, cavalier king charles spániel, chihuahua, dobermann, ír szetter, kanári szigeteki kutya, kerry blue terrier, német juhászkutya, shar-pei, tacsó, west highland white terrier, yorkshire terrier, keverék (6 állat) (melléklet M1. táblázat). Életkoruk átlagosan 3,53 év (2-8 év között változott). 11 minta a vemhesség első 4 hetében járó állatból származik, 8 mintát 5 hetes vemhes kutyákból, 5 mintát a vemhesség 6. hetében lévő kutyákból, 5 mintát 7 hetes vemhes kutyákból, 4 mintát 8 hetes vemhesség idején, 10 mintát pedig a vemhesség 9. hetében járó kutyákból vettünk.

16 anya magzataiból vettünk mintát, összesen 58 magzataból. A magzatok esetében a vizsgálati anyag allantois folyadék, amnion folyadék, és magzati vér (savó). A vizsgálat során 48 allantois folyadékból, 48 amnion folyadékból, és 21 magzati vérből (savóból) határoztuk meg a hormonszinteket. Ezeket az adatokat részletesen a melléklet M2. táblázata tartalmazza. A 16 anya közül 10 a vemhes szukák között is szerepel, a többi anyából nem történt mintavétel. Az alábbi fajták egyedeiből vettünk mintákat: beagle (3 állat), angol bulldog, berni pásztor, bichon havanese, staffordshire terrier, újfoundlandi, keverék (8 állat) (melléklet M3. táblázat). Az anyák átlagéletkora 3,46 év (1-7 év között változott).

A kontroll csoport 17 nem vemhes, metősztusz fázisában lévő kutyából állt. Az alábbi fajták egyedeiből vettünk mintákat: rottweiler (2 állat), yorkshire terrier (2 állat), angol bulldog, berni pásztor, chihuahua, csau-csau, husky, kuvasz, német dog, pumi, törpe spicc, keverék (4 állat) (melléklet M4. táblázat). A kontroll csoportban szereplő kutyák átlagéletkora 7,56 év (1,5-13 év között változott).

3.2.

Mintavétel

Mind a vemhes szukákból, mind a kontroll csoport szukáiból zárt rendszerben, vákuumos vérvételi technikával vettünk vért. A vérvétel helye a v. cephalica antebrachii illetve a v. saphena. Vérvétel előtt a területet szőrtelenítettük és fertőtlenítettük. A mintavételhez egyszer használatos, steril tűt (vastagsága 18-20-22 G a kutya nagyságától függően), vérvételi harangot, és antikoagulánst nem tartalmazó csövet használtunk. A T₄, T₃, és P₄ koncentrációk meghatározása szérumból történt, ezért a levett vért szobahőmérsékleten hagytuk 20 percig alvadni, majd 4 °C-on 15 percig 2000/perc fordulaton centrifugáltuk. Az így nyert szérumot Eppendorf csövekbe tettük. 24 órán belüli feldolgozás esetén 2-8 °C-on, későbbi feldolgozás esetén -20 °C-on tároltuk a mintákat a mérések elvégzéséig.

A magzatokból ovariohisterektómia illetve császármetszés során gyűjtöttünk mintát. Az ovariohisterektómiát ketamin-xylazin-diazepam indukció és isoflurán narkózis mellett, a császármetszést pedig fentanyl-midazolam indukció és fentanyl-midazolam cseppinfúzió által fenntartott narkózis mellett, a szakma szabályai szerint végeztük. Az allantois folyadékot a méh falán keresztül elődomborodó allantois hólyagból fecskendő és tű segítségével nyertük. Az amnion folyadékból történő mintavétel szintén tű és fecskendő segítségével történt, az allantois folyadék mintavétele után. Magzatból a vérvétel szívpunkcióval történt, császármetszés esetén ezért csak halott magzatból tudtunk vérmintát nyerni. A mintavételhez 5 ml-es fecskendőt és 22 G-s tűt használtunk. A magzati vérmintákat a vemhes szukákból és a kontroll csoport szukáiból nyert vérmintákkal azonos módon készítettük elő. Az allantois- és amnion folyadék nem igényel előkészítést, a mintavétel során alkalmazott fecskendőben kerültek a laboratóriumba, ahol a mérések elvégzéséig hűtőben tároltuk a mintákat, 24 órán belüli feldolgozás esetén 2-8 °C-on, későbbi feldolgozás esetén -20 °C-on.

3.3

A minták feldolgozása

A minták feldolgozására a Szent István Egyetem Állatorvos-tudományi Kar Szülészeti Tanszék és Klinika Diagnosztikai Laboratóriumában került sor. A progeszteron, T₄ valamint T₃ meghatározása szérumból, allantois- és amnion folyadékból történt.

A szérum, amnion- illetve allantois folyadék progeszteron szintjének meghatározásához QuantiCheck Progesterone ELISA reagenskészletet használtunk (SZIE Állatorvos-tudományi Kar, Szülészeti Tanszék, Budapest, Magyarország). A vizsgálathoz 20 µl mintára van szükség. A mérési tartomány 1-40 ng/ml (3,17-126,8 nmol/l). Az érzékenység 0,5 ng/ml. A készletben lévő standard progeszteron oldatok 0 ng/ml, 1 ng/ml (3,17 nmol/l), 2 ng/ml (6,35 nmol/l), 5 ng/ml (15,89 nmol/l), 10 ng/ml (31,79 nmol/l) 20 ng/ml (63,58 nmol/l), és 40 ng/ml (127,16 nmol/l) koncentrációjúak. A méréshez használt standard oldatok, minták és reagensek szobahőmérsékletűek.

A monoklonális anti-progeszteron ellenanyaggal bevont ELISA mikrotiter lemez küvettáiba kétszer 20-20 µl-t pipettáztunk a standard oldatokból, illetve a mintából is kétszer 20 µl-t a még üres lyukakba, majd 200 µl torna-peroxidáz konjugátumot adtunk a bemért anyagokhoz. Az elegyet homogenizáltuk, és szobahőmérsékleten 1 órán át inkubáltuk. Inkubálás után kiöntöttük az elegyet, és a küvettákat mosóoldattal mostuk ki, majd 200 µl tetrametil-benzidin reagenst (TMB) mértünk a küvettákba. A lezajló reakció eredményeként 5-15 perc elteltével kék szín fejlődött ki. A reakció leállítására 50 µl 3N kénsavat mértünk minden lyukba a bemérés sorrendjével megegyezően, és az így keletkező sárga szín intenzitását 450 nm hullámhosszon fotométerrel mértük. A szín erőssége fordítottan arányos a progeszteron koncentrációjával.

A szérum, amnion- illetve allantois folyadék T₄ szintjének meghatározása DRG Total T4 ELISA kittel történt (DRG Instruments GmbH, Marburg, Németország). A vizsgálathoz 16 µl mintára van szükség. A mérési tartomány 0-250 nmol/l. Az érzékenység 10 nmol/l. A készletben lévő standard T₄ oldatok 0,0 nmol/l, 25 nmol/l, 50 nmol/l, 100 nmol/l, 175 nmol/l és 250 nmol/l koncentrációjúak. A méréshez használt standard oldatok, minták és reagensek szobahőmérsékletűek.

A monoklonális anti-T₄ ellenanyaggal bevont ELISA mikrotiter lemez küvettáiba kétszer 16-16 µl-t pipettáztunk a standard oldatokból, illetve a mintából is kétszer 16 µl-t a még üres küvettákba. Ezt követően minden küvettába a bemért anyagokhoz 100 µl torna-peroxidáz konjugátumot mértünk, 10 másodpercig homogenizáltuk az elegyet, majd szobahőmérsékleten 80 percig inkubáltuk. Inkubálás után kiöntöttük az elegyet, és a küvettákat kimostuk a mosófolyadékkal, majd 100 µl tetrametil-benzidin reagenst (TMB) mértünk a lyukakba. 10 másodperc homogenizálás után 10 percig szobahőmérsékleten inkubáltuk. A lezajló reakció eredményeként kék szín fejlődött ki. A reakció leállítására 100 µl 0,5 M kénsavat mértünk minden küvettába a bemérés sorrendjével megegyezően, majd az így keletkező sárga szín intenzitását 450 nm hullámhosszon fotométerrel mértük. A szín erőssége fordítottan arányos a T₄ koncentrációjával.

A szérum, amnion- illetve allantois folyadék T₃ szintjének meghatározása DRG T₃ ELISA kittel történt (DRG Instruments GmbH, Marburg, Németország, termelési szám: EIA-1780). A vizsgálathoz 50 µl mintára van szükség. A mérési tartomány 0-15 ng/ml. Az érzékenység 0,2 ng/ml. A készletben lévő standard T₃ oldatok 0 ng/ml, 0,75 ng/ml, 1,5 ng/ml, 3,0 ng/ml, 6,0 ng/ml és 10,0 ng/ml koncentrációjúak. A méréshez használt standard oldatok, minták és reagensek szobahőmérsékletűek.

A monoklonális anti-T₃ ellenanyaggal bevont ELISA mikrotiter lemez küvettáiba kétszer 50-50 µl-t pipettáztunk a standard oldatokból, illetve a mintából is kétszer 50 µl-t a még üres küvettákba, majd 50-50 µl-t adtunk mindhez az ellenanyag reagensből, és 30 másodpercig homogenizáltuk. Ezt követően minden küvettába a bemért anyagokhoz 100 µl torna-peroxidáz konjugátumot mértünk, 30 másodpercig homogenizáltuk az elegyet, majd szobahőmérsékleten 1 órán át inkubáltuk. Inkubálás után kiöntöttük az elegyet, és a küvettákat desztillált vízzel mostuk ki, majd 100 µl tetrametil-benzidin reagenst (TMB) mértünk a lyukakba. 10 másodperc homogenizálás után 20 percig sötétben szobahőmérsékleten, rázás nélkül inkubáltuk. A lezajló reakció eredményeként kék szín fejlődött ki. A reakció leállítására 100 µl 1 N sósavat mértünk minden küvettába a bemérés sorrendjével megegyezően, 30 másodpercig homogenizáltuk, és az így keletkező sárga szín intenzitását 15 percen belül 450 nm hullámhosszon fotométerrel mértük. A szín erőssége fordítottan arányos a T₃ koncentrációjával.

4.

Eredmények

4.1.

A vemhes és nem vemhes szukákban mért hormonszintek

A vizsgálatokhoz 36 vemhes szukából vettünk vért. 30 szukából a vemhesség során egy alkalommal, 5 szukából 2 alkalommal, és 1 szukából pedig 3 alkalommal vettünk vért, így a vizsgálathoz felhasznált, vemhes szukákból származó minták száma 43, melyek mindegyikéből meghatároztuk a progeszteron és tiroxin szintet.

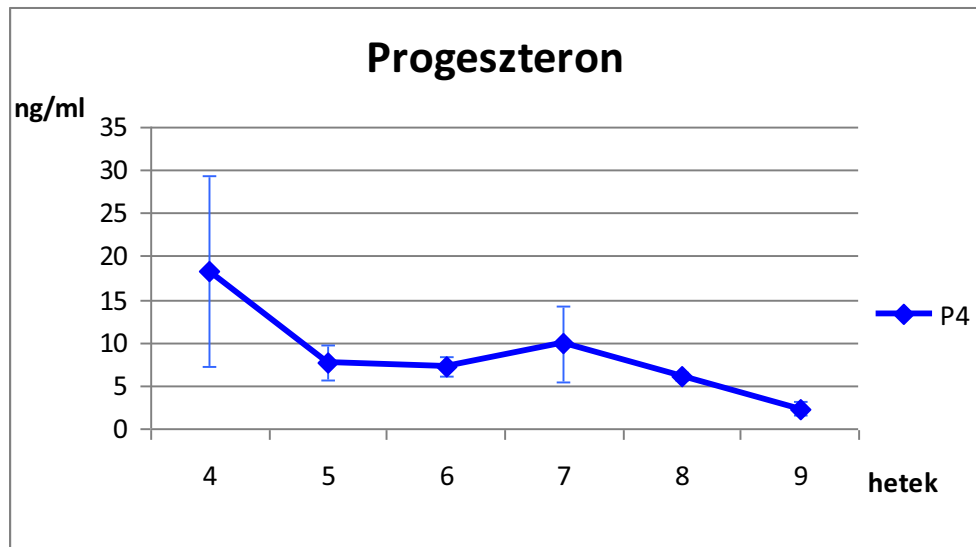
A vizsgálatban résztvevő kutyákat a vemhesség ideje alapján csoportokba osztottuk. A vemhesség első 4 hetében járó állatokat egy csoportba tettük, így 6 csoportban vizsgáltuk a hormonszinteket: 0-4. hét, 5. hét, 6. hét, 7. hét, 8. hét és 9. hét. Az általunk vizsgált mintákban a progeszteron 1,21 ng/ml és 40 ng/ml között változott, míg a tiroxin legalacsonyabb értéke a vizsgált mintáinkban 5,99 nmol/l, legmagasabb értéke pedig 66,63 nmol/l volt. Az egy csoportba tartozó kutyák mintáiból mért hormonkoncentrációk átlagát, valamint az SD értéket az 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat

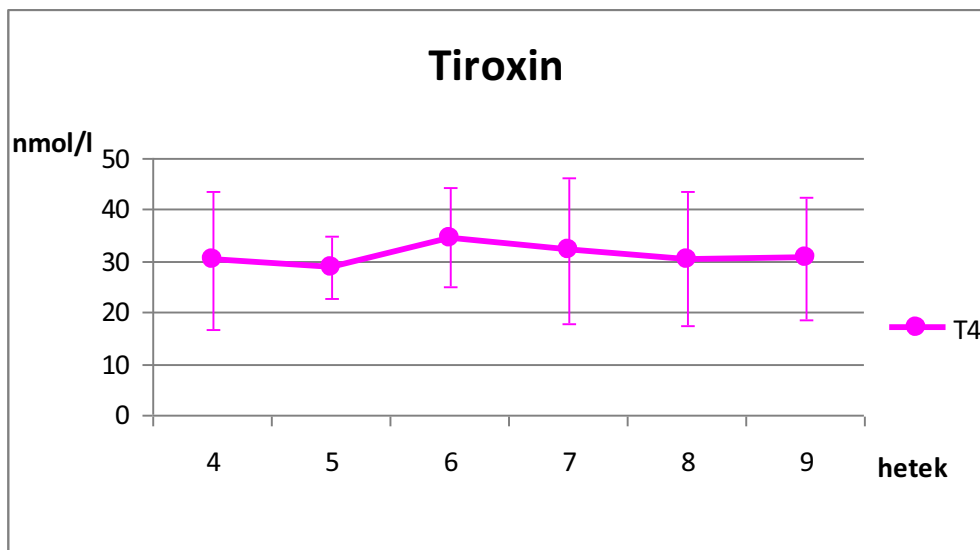
A vemhes és nem vemhes szukákban mért hormonszintek átlagai és SD-értékük a vemhességi idő függvényében

Vemhességi idő (hét)	P4 átlag ± SD (ng/ml)	T4 átlag ± SD (nmol/l)
0-4	18,36 ± 11,044	30,124 ± 13,555
5	7,68 ± 2,108	28,777 ± 6,049
6	7,22 ± 1,206	34,604 ± 9,755
7	9,84 ± 4,331	32,072 ± 14,307
8	6,09 ± 0,393	30,460 ± 12,975
9	2,35 ± 0,720	30,567 ± 11,986
Nem vemhes	9,76 ± 7,920	30,231 ± 18,056

A vizsgált hormonok szintjeinek vemhesség alatti alakulását a 4. és 5. ábra tartalmazza.



4. ábra: A progesteron koncentráció változása a vemhesség alatt



5. ábra: A tiroxin koncentráció változása a vemhesség alatt

A két hormon koncentrációi közötti korreláció vizsgálata során Pearson analízis használatával azt találtuk, hogy a vemhesség 0-4. valamint 5. hetében nincs korreláció a vizsgált hormonok koncentrációi között, míg a 6-9. héten a progesteron és tiroxin hormonok szintje összefüggésben áll egymással. Ezen belül is igen szoros korrelációt mutatnak a 7. héten mért paraméterek, míg a 8. héten mért hormonkoncentrációk között erős fordított

korrelációt tapasztaltunk. A progeszteron és tiroxin szintje közötti összefüggést az alábbi r-értékek mutatják: a vemhesség 6. hetében $r = 0,66$; a 7. héten $r = 0,95$; a 8. héten $r = -0,97$; a 9. héten pedig $r = 0,69$.

A 0-4. és 5. hetes vemhes szukák progeszteron koncentrációi között a Student-féle T-próba elvégzésével szignifikáns különbséget találtunk ($p < 0,05$), ugyanígy a 8. és 9. hetes vemhes kutyák értékei között ($p < 0,05$), míg az 5. és 6. hetes, 6. és 7. hetes, valamint 7. és 8. hetes vemhes szukák értékeit összehasonlítva nem volt szignifikáns különbség.

A vemhes szukákból származó minták T_4 koncentrációi közötti különbséget T-próbával hasonló módon vizsgálva nem tapasztaltunk szignifikáns különbséget.

A kontroll csoportot alkotó 17 nem vemhes, metösztrozis fázisában járó szuka kutyákból származó minták mindegyikéből szintén megmértük a progeszteron és tiroxin szinteket. A progeszteron koncentrációja 1,02 ng/ml és 40 ng/ml között, míg a tiroxin szintje 7,30 nmol/l és 136,47 nmol/l között változott a vizsgált mintákban. A nem vemhes kutyák esetén is kiszámoltuk a mért progeszteron illetve tiroxin koncentrációk átlagát és az SD értéket. A kapott eredményeket az 1. táblázat tartalmazza.

A progeszteron és tiroxin hormonok szintjei közötti korrelációt vizsgálva azt az eredményt kaptuk, hogy van bizonyos mértékű összefüggés a két hormon szintje között a nem vemhes kutyákban is. A korreláció mértéke $r = 0,64$.

A Student-féle T-próba elvégzésével azt tapasztaltuk, hogy az általunk vizsgált nem vemhes kutyák és a vemhesség első 4 hetében járó kutyák progeszteron illetve tiroxin koncentrációi között nincs szignifikáns különbség.

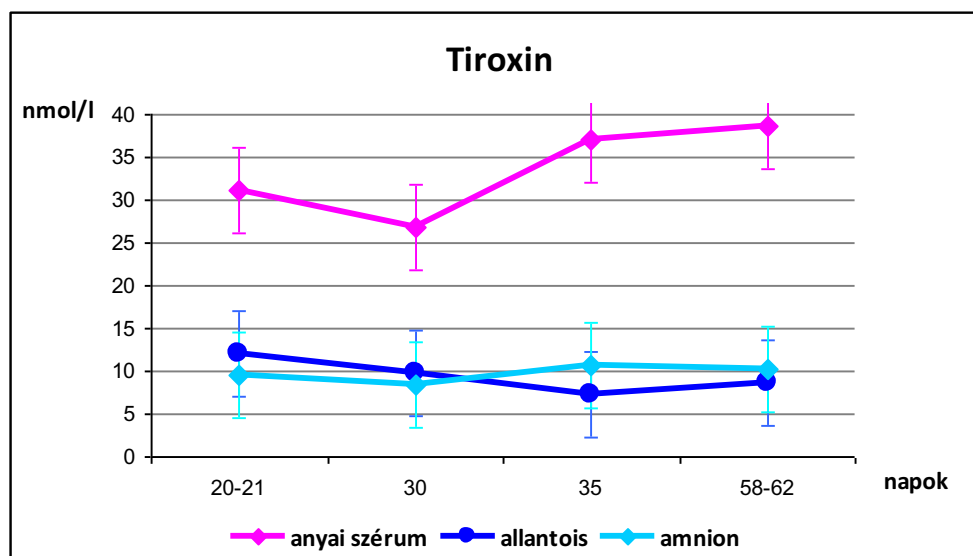
4.2.

A magzatokban mért hormonszintek

16 anya magzataiból vettünk mintát, összesen 58 magzataból. A magzatok esetében a vizsgálati anyag allantois folyadék, amnion folyadék, és magzati vér (savó). A vizsgálat során 48 allantois folyadékot, 48 amnion folyadékot, és 21 magzati vért (savót) vizsgáltunk, és ezekből határoztuk meg a progeszteron, tiroxin és trijód-tironin koncentrációkat. A magzatokat az alábbi 5 csoportba soroltuk a vemhességi idő szerint: 20-21 nap, 30 nap, 35 nap, 40 nap és 58-62 nap. A sok magzati minta ellenére adataink hiányosak, mivel sajnos nem sikerült minden mintából mindhárom hormon szintjét megmérni. Az allantois folyadékban mért progeszteron koncentráció 0,73 ng/ml – 3,88 ng/ml között, a tiroxin koncentráció 5,45 nmol/l – 14,72 nmol/l között, a trijód-tironin koncentrációja pedig 1,87 ng/ml – 2,33 ng/ml között változott. Az amnion folyadékban mért progeszteron szintje 0,73 ng/ml – 3,85 ng/ml között, a tiroxin szint 4,07 nmol/l – 14,12 nmol/l között, a trijód-tironin szintje pedig 1,92 ng/ml – 2,43 ng/ml között változott. Magzati savóban a tiroxin koncentráció 1,48 nmol/l – 20,92 nmol/l között változott, a trijód-tironin szintjét egyetlen savóból határoztuk meg, ennek értéke 2,37 ng/ml, progeszteron koncentrációt pedig nem mértünk magzati savóból. Az egy csoportba tartozó magzatok különböző mintáiban mért hormonkoncentrációk átlagát, valamint az SD értéket a 3. táblázat tartalmazza.

A 6. ábra azon magzatok amnion és allantois folyadékában mért tiroxin koncentráció alakulását mutatja a magzati élet során, mely esetekben az anya véréből is történt hormonkoncentráció meghatározás. Az anyai szérum és allantois T₄ koncentrációjának vemhesség alatti alakulása között gyenge negatív korrelációt tapasztaltunk ($r = -0,61$), míg ugyanezen hormon anyai szérum és amnion folyadékban mért koncentrációi között erőteljes pozitív korrelációt találtunk ($r = 0,96$).

A 2. táblázat a fent említett vizsgálatban résztvevő vemhes szúkák szérumából és magzataik allantois valamint amnionfolyadékából meghatározott T₄ koncentrációinak átlagát és az SD értéket tartalmazza a magzatok kora szerinti felosztásban.



6. ábra A magzatok és anyák tiroxin koncentrációjának változása a vemhesség során

2. táblázat

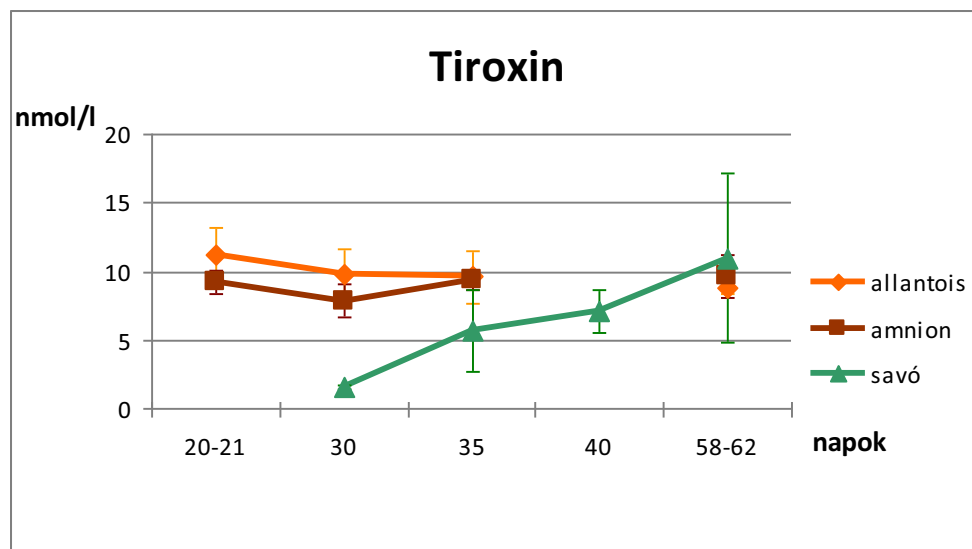
A magzatokban és anyákban mért tiroxin koncentrációk a vemhesség során

Magzatok kora (nap)	Anyai szérum T ₄ átlag ± SD (nmol/l)	Allantois T ₄ átlag ± SD (nmol/l)	Amnion T ₄ átlag ± SD (nmol/l)
20-21	31.11 ± 0.00	12.01 ± 0,563	9.46 ± 0.702
30	26.89 ± 7.60	9.77 ± 1.52	8.52 ± 0.376
35	37.02 ± 0.00	7.35 ± 0.227	10.63 ± 1.00
58-62	38.61 ± 14,475	8.68 ± 0.465	10.28 ± 1.61

A tiroxin és trijód-tironin szintjeinek alakulása a magzati kor függvényében az összes, általunk vizsgált magzati mintákban a 7. és 8. ábrán látható.

Mint azt a grafikonok is mutatják, az allantois folyadékban a T₄ szintje folyamatosan csökkent a magzati kor előrehaladtával. Azonban a Student-féle T-próba elvégzésével azt tapasztaltuk, hogy nincs szignifikáns különbség a különböző korú magzatok allantois folyadékának tiroxin koncentrációja között. Az amnion folyadékban a T₄ közel állandó szinten volt a magzati élet során, de 30 napos korban kis mértékű, azonban szignifikáns különbséget okozó T₄ csökkenést tapasztaltunk ($p < 0,05$). A 30 napos korban mért amnion folyadék T₄ koncentrációja szignifikáns eltérést mutat mind a 20-21, mind a 35 napos magzatok hormonszintjéhez képest. Ezt követően az amnion folyadékban a T₄ folyamatosan

nőtt. 40 napos magzatokból nem áll rendelkezésre adat amnion folyadékból mért hormonkoncentrációkról, ezért a 35 napos és 58-62 napos magzatok amnion folyadékának T_4 szintje között végeztünk T-próbát, ez esetben azonban nem tapasztaltunk szignifikáns különbséget. A magzati savóban a T_4 szintje folyamatosan emelkedett. Szignifikáns a különbség 30 és 35 napos magzatok között ($p < 0,05$), azonban a 35 és 40 napos magzatok értékei között nem tapasztaltunk szignifikáns különbséget.



7. *ábra*: A tiroxin koncentráció változása a magzati kor függvényében

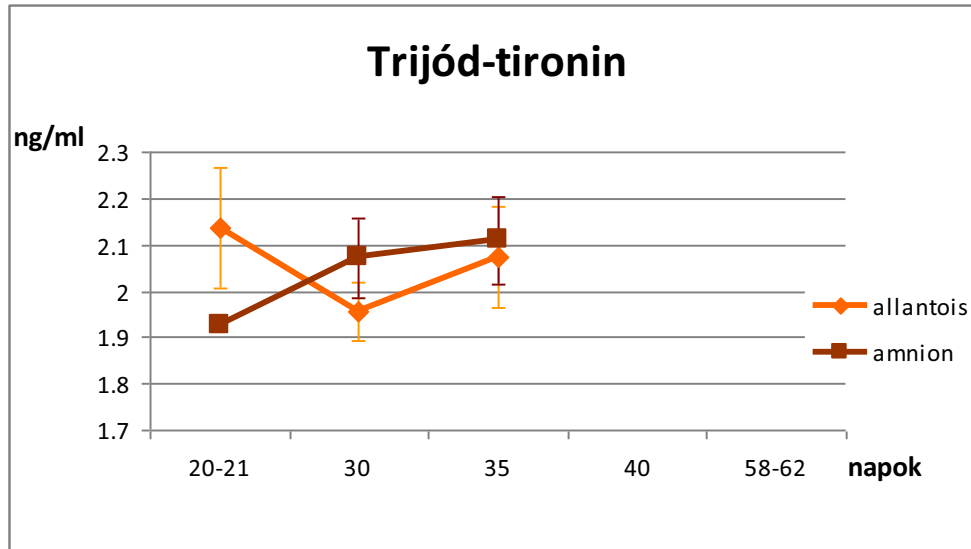
A 20-21 napos magzatok allantois és amnion folyadékában mért tiroxin koncentrációk között jelentős összefüggés van, $r = 0,76$, míg az 58-62 napos magzatok ugyanezen mintáiban mért T_4 koncentrációk között erőteljes negatív korreláció áll fenn, $r = -0,97$.

A magzati savó és allantois folyadék tiroxin szintjei között 35 napos korban negatív korrelációt tapasztaltunk ($r = -0,72$), míg 58-62 napos korban szoros korreláció áll fenn ($r = 0,91$), míg ugyanezen hormonszintek között a kevés mintaszám miatt nem tudtunk korrelációt vizsgálni a 20-21 illetve 30 napos magzatok esetén.

Az amnion folyadék és magzati savó T_4 szintjei között erőteljes negatív korreláció áll fenn 58-62 napos korban ($r = -0,99$).

A T_3 koncentrációja (7. ábra) az amnion folyadékban folyamatosan emelkedett a magzati élet során az általunk vizsgált mintákban. A 20-21 napos és 30 napos magzatok között szignifikáns különbséget tapasztaltunk $p < 0,005$. Az allantois folyadékban a T_3 koncentrációja 20-21 és 30 napos kor között csökkent, majd 30 és 35 napos kor között

emelkedett, de nem érte el a 20-21 napos magzatokban mért szintet. A különbség szignifikáns ($p < 0,05$).



8. ábra: A trijód-tironin koncentráció változása a magzati kor függvényében

Összefüggés áll fenn az allantois és amnion folyadékok T_3 szintjei között a 30 napos ($r = 0,68$) magzatokban, míg a 35 napos magzatok ugyanezen értékei között nem találtunk korrelációt. A 20-21 napos illetve 35 napnál idősebb magzatok esetén a kevés mintaszám miatt nem tudtunk korrelációt vizsgálni.

A magzatok allantois folyadékában mért tiroxin és trijód-tironin koncentrációk között nem találtunk összefüggést a Pearson analízis alkalmazásával. A 20-21 napos magzatok amnion folyadékában mért pajzsmirigyhormonok szintje között a kevés mintaszám miatt nem tudtunk korrelációt vizsgálni, míg az idősebb magzatok esetében nem találtunk összefüggést a két hormon amnion folyadékban mért szintje között.

A Student-féle T-próba elvégzésével szignifikáns különbséget találtunk a 30 napos magzatok esetén az allantois és amnion folyadékok T_4 koncentrációi ($p < 0,005$), az amnion folyadék és a savó T_4 szintjei ($p < 0,005$), az allantois folyadék és a savó T_4 koncentrációi ($p < 0,005$), valamint az allantois és amnion folyadék T_3 szintjei között ($p < 0,05$). Az allantois folyadék és a savó T_4 koncentrációja közötti különbség szignifikáns volt nem csak a 30 napos, hanem a 35 napos magzatokból származó minták esetén is.

3. táblázat

A magzatokban mért hormonszintek átlagai és SD-értékük a magzati kor függvényében

Magzatok kora (nap)	Allantois		
	T4 átlag ± SD (nmol/l)	T3 átlag ± SD (ng/ml)	P4 átlag ± SD (ng/ml)
20-21	11,271 ± 1,921	2,137 ± 0,129	
30	9,855 ± 1,781	1,956 ± 0,062	1,49 ± 0,94
35	9,575 ± 1,887	2,072 ± 0,109	
40			
58-62	8,770 ± 0,373		
	Amnion		
	T4 átlag ± SD (nmol/l)	T3 átlag ± SD (ng/ml)	P4 átlag ± SD (ng/ml)
20-21	9,259 ± 0,853	1,925 ± 0,005	
30	7,834 ± 1,234	2,071 ± 0,085	2,04 ± 0,78
35	9,314 ± 0,609	2,110 ± 0,095	
40			
58-62	9,647 ± 1,496		
	Magzati savó		
	T4 átlag ± SD (nmol/l)	T3 átlag ± SD (ng/ml)	P4 átlag ± SD (ng/ml)
20-21			
30	1,600 ± 0,120	2,370 ± 0,000	
35	5,678 ± 2,978		
40	7,108 ± 1,515		
58-62	10,969 ± 6,204		

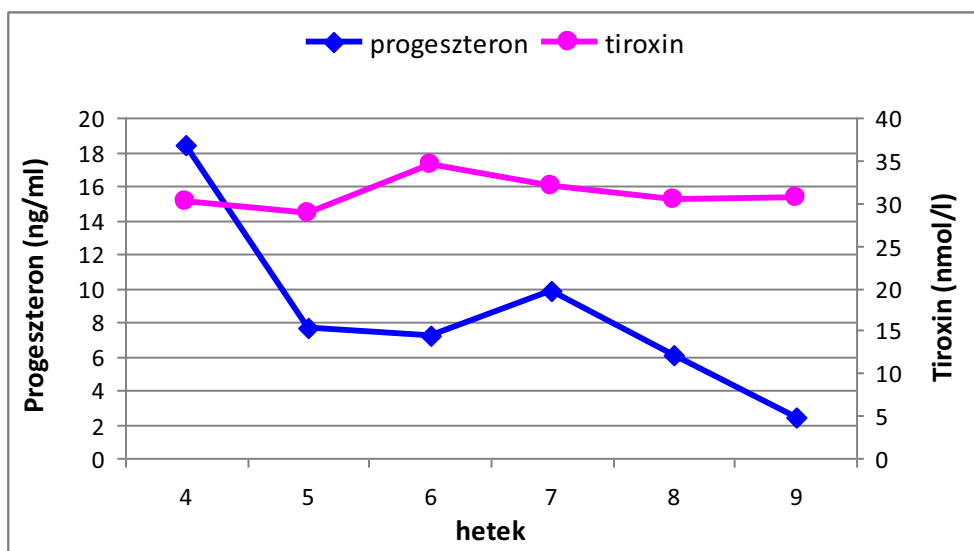
5.

Megbeszélés

A vemhes szukák progeszteron szintje a szakirodalmakból ismert módon alakult: az LH-csúcs utáni 30. napig növekszik, majd a 4. hét után jelentősen csökken a vemhesség végéig (JOHNSTON et al., 2001.). Ezzel magyarázható a 0-4. és 5. hetes vemhes szukák progeszteron koncentrációi között tapasztalt szignifikáns különbség. Ellés előtt hirtelen csökken 2 ng/ml alá a P4 koncentrációja (JOHNSTON et al., 2001.), amit a 8. és 9. hetes vemhes kutyák hormonszintjei között tapasztalt szignifikáns különbség is bizonyít. Az általunk vizsgált vemhes szukákban a progeszteron koncentrációja a vemhesség alatt 1,21 ng/ml és 40 ng/ml között változott, ami megfelel a szakirodalom által közölt 10-70 ng/ml-es átlagértéknek. Az alacsony mintaszám miatt nem minden esetben reprezentatív a vizsgálat. Valószínűleg ezzel magyarázható az is, hogy vizsgálatunk során a vemhesség 7. hetében P4 koncentráció növekedést tapasztaltunk. (4. ábra).

A vemhesség különböző időszakaiban mért T_4 koncentrációk között nem tapasztaltunk szignifikáns különbséget, a tiroxin szintje a vemhesség teljes időtartama alatt egyenletes, közel állandó szinten van az egészséges vemhes szukákban. A 4. hét után beinduló magzati pajzsmirigyműködéssel együtt a 6. héten kicsit megnövekszik a T_4 koncentrációja, de az egészséges anya szervezete adaptálódik a megváltozott jódot igényhez, képes a magzati jódot igény kielégítésére és a T_4 koncentráció rövid időn belül stabilizálódik és visszatér a vemhesség korábbi szakaszaiban mért szintre. A T_4 koncentráció vemhesség alatti alakulását szemlélteti az 5. ábra grafikonja.

Az általunk vizsgált két hormon profiljának vemhesség alatti alakulását mutatja a 9. ábra. A vemhesség 6-9. hetében a progeszteron és tiroxin hormonok koncentrációi között korrelációt tapasztaltunk. Legszorosabb összefüggést a vemhesség 7. hetén állapítottunk meg, ekkor $r = 0,95$ ezzel szemben a vemhesség 8. hetén hasonlóan szoros, de negatív korrelációt tapasztaltunk, $r = - 0,97$. Ezek az eredmények minden bizonnyal a kevés mintaszámnak, ezáltal a nem teljes körű, nem reprezentatív vizsgálatnak tudhatók be.



9. ábra: A progeszteron és tiroxin koncentrációinak változása a vemhesség alatt

A nem vemhes, metősztuszos kutyák progeszteron és tiroxin koncentrációja között kis mértékű összefüggést találtunk, $r = 0,64$. A 4 hetes vemhes szukákban és a nem vemhes szukákban mért hormonkoncentrációkat a 4. táblázat tartalmazza. A két csoport tiroxin koncentrációi között nem tapasztaltunk szignifikáns különbséget, ugyanígy a progeszteron koncentrációik között sem, mivel a metősztuszos és vemhes kutyák progeszteron profilja hasonló, melyet több szakirodalom is alátámaszt (JOHNSTON et al., 2001.; FELDMAN – NELSON, 2004.; SENGER, 2003.).

4. táblázat: A 0-4 hetes vemhes és nem vemhes szukák hormonszintjeinek összehasonlítása

	P4 átlag ± SD (ng/ml)	T4 átlag ± SD (nmol/l)
Vemhesség 0-4. hete	18,36 ± 11,044	30,124 ± 13,555
Nem vemhes	9,76 ± 7,920	30,231 ± 18,056

A magzati pajzsmirigy és a hipofízis-pajzsmirigy tengely az első trimeszter vége felé kezd működni. Ez előtt minden magzati pajzsmirigyhormon az anyai keringésből származik (BURROW et al., 1994.).

Vizsgálataink során már a magzati pajzsmirigyműködés megkezdődése előtti korban vett mintákból is meg tudtuk határozni a tiroxin és trijód-tironin hormonok koncentrációját. Ez arra enged következtetni, hogy a pajzsmirigyhormonok kutyában is átjutnak a placentán és az amnionon keresztül az anyából a magzatba. Az anyából magzatba történő pajzsmirigy hormonok átjutásának vizsgálatával többen is foglalkoztak, például Calvo és munkatársai patkányokon (1992.), Slebodzinski és Brzezinska-Slebodzinska pedig sertéseken végzett vizsgálatokról számol be (1995.), emberekben pedig nagyon sok ilyen irányú vizsgálatot végeztek (CONTEMPRÉ et al., 1993.; BURROW et al., 1994.; GLINOER, 2001.).

A vemhesség első harmadában, 20-21 napos magzatok allantois és amnion folyadékának T_4 koncentrációja és a 0-4 hetes vemhes szukák szérumban mért T_4 koncentráció között szignifikáns különbséget tapasztaltunk, mely összecseng Burrow megállapításával.

Az amnion folyadékban lévő jódtironinok mintája a placentában és a magzati szövetekben folyó MID-3 aktivitás hatásait tükrözi, így az amnion folyadékban mérhető jódtironin koncentrációk mind a magzati, mind az anyai pajzsmirigyhormon-anyagcserét tükrözik. Abban a vizsgálatban, ahol a magzatok allantois és amnion folyadékában figyeltük meg a T_4 koncentrációjának változását és az anyák szérumban mérhető tiroxin koncentrációval való korrelációt kerestük, azt tapasztaltuk, hogy gyenge negatív korreláció áll fenn az anyai szérumban és az allantois folyadék T_4 koncentrációja között ($r = -0,61$). Ez ellentmond annak, amit Burrow és munkatársai egy 1994-ben végzett vizsgálat során tapasztaltak, mely szerint az allantois folyadékban a T_4 koncentráció közvetlenül az anyai szérumban T_4 koncentrációjával arányosan változik (BURROW et al., 1994.). Továbbá a vizsgálat során azt tapasztaltuk, hogy az amnion folyadékban és az anyák szérumban mért T_4 koncentráció között szoros korreláció áll fenn, $r = 0,96$.

Vizsgálataink során az allantois folyadékban a T_4 szintje folyamatosan csökkent a magzati kor előrehaladtával, míg az amnion folyadékban 30 napos kor után folyamatosan emelkedő tendenciát mutat, ami a magzati pajzsmirigyműködés megindulásával és fokozódásával magyarázható. Ezzel párhuzamosan a magzati savóban is folyamatosan nőtt a T_4 szintje. A T_3 koncentrációja az amnion folyadékban a tiroxin koncentrációhoz képest

alacsonyabb volt, de folyamatosan emelkedett a magzati élet során, míg az allantois folyadékban 20-21 és 30 napos kor között csökkent, majd 30-35 napos kor között emelkedett, de nem érte el a 20-21 napos magzatokban mért szintet.

Vizsgálataink eredménye nem teljesen egyezik meg egy Burrow és munkatársai által 1994-ben leírt megállapítással, mely szerint a terminus idején a T_4 koncentráció az amnion folyadékban sokkal alacsonyabb, mint az anyai vagy magzati szérumban. Terminus idején az amnion folyadékban 9,647 nmol/l volt a tiroxin átlagos koncentrációja, mely jóval alacsonyabb az anyai szérumban mért szinttől (30,567 nmol/l), azonban csak kis mértékben alacsonyabb, mint a magzati szérumban terminus idején mért átlagos T_4 koncentráció (10,969 nmol/l). Brzezinska-Slebodzinska és munkatársai egy 1997-ben sertéseken végzett vizsgálat során azt találták, hogy a vemhesség késői szakaszában a T_4 magzati szérumkoncentrációi sokkal magasabbak, a T_3 és rT_3 koncentrációi pedig sokkal alacsonyabbak, mint az anyai keringésben mérhető szintek. Az általunk kapott mérési eredmények ennek nem felelnek meg, mivel az 58-62 napos magzatok átlagos T_4 koncentrációja a savóban 10,969 nmol/l, míg a 9. vemhességi héten járó szuka szérumából mért átlagos T_4 koncentráció 30,567 nmol/l. (BRZEZINSKA-SLEBODZINSKA et al., 1997.).

Az amnion folyadék és allantois folyadék T_4 és T_3 koncentrációk között semmilyen korrelációt nem találtunk, ami arra utal, hogy a vemhesség során e kompartmentek között a pajzsmirigyhormonok kicserélődése minimális mértékű.

6.

Összefoglalás

Bevezetés: Korábban főként emberek pajzsmirigyműködését vizsgálták a terhesség alatt, valamint laboratóriumi rágcslókon, juhokon és sertéseken végzett ilyen irányú vizsgálatokról számol be a szakirodalom. Az általunk végzett vizsgálatok célja az volt, hogy megállapítsuk, milyen összefüggés áll fenn a kutyában vemhesség során a T_4 és a P_4 hormonok profilja között, valamint, hogy nyomonkövessük a pajzsmirigyhormonok koncentrációjának a magzati élet során bekövetkező változását. **Anyag és módszer:** 36 egészséges vemhes szukából összesen 43 alkalommal vettünk vért és határoztuk meg a vemhességi idő függvényében a P_4 és T_4 koncentrációkat. Kontrollként 17 nem vemhes, metősztuszos kutya szolgált. 16 anya összesen 58 magzatából vettünk amnion és allantois folyadék-, valamint vérmintát, és ezekből határoztuk meg a T_4 és T_3 koncentrációkat, melyhez ELISA kisset használtunk. **Eredmények:** A vemhes szukák P_4 szintje a szakirodalom által részletesen tárgyalt módon alakult, míg a T_4 a vemhesség alatt közel állandó szinten volt, a különböző vemhességi hetekben mért szintek között szignifikáns különbség nem volt. A 6. héten emelkedett kissé a T_4 koncentráció. A két hormon között a vemhesség 6-9. hetében szoros korreláció állt fenn, azonban a 8. héten negatív korrelációt tapasztaltunk. A kontroll csoport egyedek P_4 és T_4 koncentrációi között gyenge korrelációt tapasztaltunk. Nem vemhes szukák értékeit összehasonlítva a 0-4. heti vemhesség értékeivel, nem találtunk szignifikáns különbséget. Az allantois folyadékban a T_4 szintje folyamatosan csökkent a magzati kor előrehaladtával, míg az amnion folyadékban közel állandó szinten volt a magzati élet során, de 30 napos korban kis mértékű, azonban szignifikáns különbséget okozó T_4 csökkenést tapasztaltunk. A magzati savóban a T_4 szintje folyamatosan emelkedett. A T_3 koncentrációja az amnion folyadékban folyamatosan emelkedett, míg az allantois folyadékban 20-21 és 30 napos kor között csökkent, majd 30-35 napos kor között emelkedett, de nem érte el a 20-21 napos magzatokban mért szintet. **Megbeszélés:** A pajzsmirigyhormonok kutyában is átjutnak az anyából a magzatba már a magzati mirigyműködés előtt. Az amnion folyadékban mérhető jódtironin koncentrációk a magzati és anyai pajzsmirigyhormon-anyagcserét tükrözik. A vemhes szukákban 6. héten, és a magzatok 30 napos kor utáni T_4 növekedése a magzati pajzsmirigyműködés beindulásával magyarázható.

7.

Mellékletek

M1. táblázat: A vemhes szukák fajtánkénti megoszlása

Fajta	Egyedszám
Angol bulldog	1
Beagle	1
Berni pásztor	3
Bichon havanese	1
Bullmasztiff	1
Cavalier king charles spániel	1
Chihuahua	1
Dobermann	1
Golden retriever	3
Ír szetter	1
Kanári szigeteki kutya	1
Kerry blue terrier	1
Német dog	4
Német juhászkutya	1
Shar-pei	1
Staffordshire terrier	3
Tacskó	1
Újfoundlandi	2
West highland white terrie	1
Yorkshire terrier	1
Keverék	6
Összesen	36

M2. táblázat: A vizsgált magzatok

Fajta	Magzatok kora (nap)	Magzatok száma	Vizsgálati anyag
Keverék	20	3	allantois, amnion
Keverék	21	4	allantois, amnion
Keverék	30	6	allantois, amnion
Keverék	30	3	allantois, amnion, magzati vér
Keverék	30	7	allantois, amnion
Beagle	30	5	allantois, amnion
Beagle	30	2	allantois, amnion
Keverék	35	9	allantois, amnion
Keverék	35	3	allantois, amnion, magzati vér
Beagle	35	3	allantois, amnion, magzati vér
Keverék	40	6	magzati vér
Bichon havanese	58	3	magzati vér
Staffordshire terrier	60	1	allantois, amnion, magzati vér
Angol bulldog	60	1	allantois, amnion, magzati vér
Újfoundlandi	61	1	allantois, amnion, magzati vér
Berni pásztor	62	1	magzati vér
Összesen		58	

M3. táblázat: A magzatok fajtánkénti megoszlása

Fajta	Egyedszám
Angol bulldog	1
Beagle	3
Berni pásztor	1
Bichon havanese	1
Staffordshire terrier	1
Újfoundlandi	1
Keverék	8
Összesen	16

M4. táblázat: A kontroll csoport kutyáinak fajtánkénti megoszlása

Fajta	Egyedszám
Angol bulldog	1
Berni pásztor	1
Chihuahua	1
Csau-csau	1
Husky	1
Kuvasz	1
Német dog	1
Pumi	1
Rottweiler	2
Törpe spicc	1
Yorkshire terrier	2
Keverék	4
Összesen	17

8.

Summary

Changes in maternal and fetal thyroid function during gestation in the dog

Introduction: Previously the studies of thyroid function during pregnancy were mainly conducted in humans, and the literature also reports studies of thyroid function conducted on laboratory rodents, sheep and pigs. The studies performed by us were aimed to determine the relationship in the dog between the profiles of T₄ and P4 hormones during gestation, as well as to track the changes in thyroid hormone concentrations during fetal life. **Material and method:** We collected blood samples from 36 healthy pregnant bitches on a total of 43 occasions, and we determined P4 and T₄ concentrations in the function of gestational time. 17 non-pregnant, metoestruual dogs served as controls. We collected samples of amniotic and allantoic fluid, as well as blood samples from a total of 58 fetuses of 16 dams, and we determined T₄ and T₃ concentrations from these samples, for which we used an ELISA kit. **Results:** Pregnant bitches' P4 levels evolved as discussed in detail in the relevant literature, whereas T₄ levels were almost constant throughout gestation; there was no significant difference between the levels measured at different weeks of gestation. T₄ concentration slightly rose at Week 6. There was a close correlation between the two hormones during Weeks 6 to 9 of gestation, but we observed a negative correlation at Week 8. There was a weak correlation between P4 and T₄ concentrations of the animals in the control group. When we compared the values of non-pregnant bitches with the values obtained during Weeks 0 to 4 of gestation, we found no significant difference. T₄ levels in allantoic fluid continuously decreased with fetal age, while T₄ levels in amniotic fluid were almost constant during fetal life, but at the age of 30 days we observed a slight decrease in T₄ which, however, caused a significant difference. T₄ levels in fetal serum were continuously rising. T₃ concentrations in amniotic fluid were continuously rising, whereas T₃ concentration in allantoic fluid decreased between the ages of 20-21 days and 30 days, then increased between the ages of 30 days and 35 days, but it did not reach the levels measured in fetuses aged 20-21 days. **Discussion:** Thyroid hormones are transferred from dams into fetuses also in dogs, already before the fetal gland starts functioning. Iodothyronine concentrations measurable in amniotic fluid reflect fetal and maternal thyroid hormone metabolism. The increase in T₄ levels observed at Week 6

in pregnant bitches and after the age of 30 days in fetuses is attributable to the start of fetal thyroid function.

9.

Irodalomjegyzék

ANKE, M. et al. 1994: Kupfer, Jod und Nickel in Futter und Lebensmitteln. *Übers.Tierernärg.*, 22. vol. p. 321-362.

BRZEZINSKA-SLEBODZINSKA, E. et al. 1995: Amniotic and allantoic fluid concentrations of thyroxine, 3,3',5'-tri-iodothyronine, 3,3'-di-iodothyronine and 3',5'-di-iodothyronine in the pig during the period of gestation. *Journal of Endocrinology*, 147. vol. p. 245-251.

BRZEZINSKA-SLEBODZINSKA, E. et al. 1997: Divergent deiodination of thyroid hormones in the separated parts of the fetal and maternal placenta in pigs. *Journal of Endocrinology*, 155. vol. p. 295-303.

BURROW, G. N. et al. 1994: Maternal and fetal thyroid function. *The New England Journal of Medicine*, 331. vol. 16. no. p. 1072-1078.

CALVO, R. et al 1992: The rat placenta and the transfer of thyroid hormones from the mother to the fetus. Effect of maternal thyroid status. *Endocrinology*, 131. vol. p. 357-365.

CARON, P. et al. 1997: Urinary iodine excretion during normal pregnancy in healthy women living in the southwest of France: correlation with maternal thyroid parameters. *Thyroid*, 7. vol. p. 749-754.

CONTEMPRÉ, B. et al. 1993: Detection of thyroid hormones in human embryonic cavities during the first trimester of pregnancy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 77. vol. p. 1719-1722.

ELAHI, S. et al. 2005: Serum thyroxine and thyroid stimulating hormone levels in maternal circulation and cord blood at the time of delivery. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 21. vol. 3. no. p.325-330.

FEKETE S. GY. (szerk.): Az ásványi anyagok a takarmányozásban és egészségvédelemben. In: FEKETE S. GY. (szerk.): Állatorvosi takarmányozástan és dietetika. Budapest: Szent István Egyetem Állatorvos-tudományi Kar Budapest, 2009. p. 110-116.

FELDMAN, E. C., NELSON, R. W. 2004: Canine female reproduction. In: FELDMAN, E. C., NELSON, R. W.: Canine and Feline Endocrinology. 3rd ed. WB: Saunders. P. 751-919.

FONYÓ A., LIGETI E.: A pajzsmirigy működése. In: FONYÓ A., LIGETI E.: Az orvosi élettan tankönyve. Budapest: Medicina Könyvkiadó zRT, 2008. p. 487-497.

GAÁL T.: Patoendokrinológia. In: GAÁL T.: Állatorvosi kórélettan előadásvázlatok. Budapest: Szent István Egyetem Állatorvos-tudományi Kar Budapest, 2002. p. 175-181.

GLINOER, D. et al. 1992: Partial reversibility during late postpartum of thyroid abnormalities associated with pregnancy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 74. vol. p. 453-457.

GLINOER, D., DELANGE, F. 2000: The potential repercussions of maternal, fetal and neonatal hypothyroxinaemia on the progeny. *Thyroid*, 10. vol. p. 871-887.

GLINOER, D. 2001: Pregnancy and Iodine. *Thyroid*, 11. vol. p. 471-481.

GLINOER, D. 2004: The regulation of thyroid function during normal pregnancy: importance of the iodine nutrition status. *Best practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 18. vol. 2. no. p. 133-152.

GYÖRFFY A. 2008: Az energia-metabolizmus egyes endokrin tényezői. Doktori értekezés, Budapest, Magyarország. p. 17-23.

JOHNSTON, S. D. et al.: Canine Pregnancy. In: JOHNSTON, S. D. et al.: Canine and Feline Theriogenology. Philadelphia: Saunders, 2001. p. 66-104.

KARSAI F., GAÁL T.: Az endokrin mirigyek működési zavarai. In: KARSAI F., GAÁL T.: Állatorvosi kórleltan II. Budapest: Szent István Egyetem Állatorvos-tudományi Kar Budapest, 1990. p. 92-101.

KNUDSEN, N. et al. 2002: Parity is associated with increased thyroid volume solely among smokers in an area with moderate to mild iodine deficiency. *European Journal of Endocrinology*, 146. vol. p. 39-43.

PEKONEN F. et al. 1984: Woman on thyroid hormone therapy: pregnancy course, fetal outcome, and amniotic fluid thyroid hormone level. *Obstetrics and Gynecology*, 63. vol. 5. no. p. 635-638.

PUSKÁS Á. 2007: A jódeállatosság növelésének lehetőségei Magyarországon. Doktori értekezés, Budapest, Magyarország. p. 1-3., 10-14.

ROTI, E. et al. 1982: Rat placenta is an active site of inner ring deiodination of thyroxine and 3,3',5-triiodothyronine. *Endocrinology*, 110. vol. p. 34-37.

RUDAS P., FRENYÓ V. L.: Endokrinológia. In: RUDAS P., FRENYÓ V. L.: Az állatorvosi élettan alapjai. Budapest: Springer Hungarica Kiadó Kft., 1995. p.382-388.

SENGER, P. L.: Placentation, the Endocrinology of Gestation and Parturition. In: SENGER, P. L.: Pathways to pregnancy and parturition. Moszkva: Current Conceptions, Inc., 2003. p. 304-325.

VANDERPAS J. B. et al. 1990: Iodine and selenium deficiency associated with cretinism in Northern Zaire. *American Journal of Clinical Nutrition*, 52. vol. p. 1087-1093.

VERSTEGEN-ONCLIN, K., VERSTEGEN, J. 2008: Endocrinology of pregnancy in the dog: a review. *Theriogenology*, 70. vol. 3. no. p. 291-299.

VITTI P. et al. 1992: Mild iodine deficiency in fetal/neonatal life and neuropsychological performances. *Acta Medica Austriaca*, 19. vol. p. 57-59.

Köszönetnyilvánítás

Kiemelt köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Thuróczy Juliannának a dolgozatom elkészítésében nyújtott segítségéért, türelméért, valamint értékes tanácsaiért.

Köszönöm a Szent István Egyetem, Állatorvos-tudományi Kar Szülészeti és Szaporodásbiológiai Tanszék és Klinika dolgozóinak segítségét, kiemelve Dr. Müller Lindát, Dr. Kollár Esztert és Wöfling Annát.

Köszönöm Mostbacher Andreának és Singovszky Tündének az önzetlen segítséget.