

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Marta Borić

**Analiza koncentracije joda u
mokraći trudnica koje uzimaju
dodatak prehrani koji sadrži jod**

DISERTACIJA



Zagreb, 2016.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Marta Borić

**Analiza koncentracije joda u
mokraći trudnica koje uzimaju
dodatak prehrani koji sadrži jod**

DISERTACIJA

Zagreb, 2016.

Disertacija je izrađena na Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu KBC “Sestre milosrdnice”.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Zvonko Kusić, dr.med.

VELIKO hvala mojoj obitelji na strpljenju i podršci koju sam osjećala tijekom svih ovih godina izrade disertacije. Hvala mojim prijateljicama.

Hvala mojim kolegama s nuklearne medicine, onkologije i neurokirurgije što se zajedno samnom vesele svakom uspjehu unutar naše male medicinske zajednice.

Hvala mom šefu, profesoru Krešimiru Rotimu, na svim slobodnim danima i podršci za dovršetak ove disertacije.

I najveće hvala mom mentoru, akademiku Zvonku Kusiću, koji me je uveo u znanstvenu zajednicu, nesebično prenosio svoje široko znanje, prvi mi ukazao povjerenje, poticao da budem bolja, uspješnija, strpljivo slušao moja razmišljanja. Hvala na svakom savjetu, svakoj lijepoj riječi, svakoj sekundi podrške!

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1 ANATOMIJA I FIZIOLOGIJA ŠTITNJAČE	2
1.2 JOD I HORMONI ŠTITNJAČE	7
1.3 HORMONI ŠTITNJAČE I UNOS JODA U TRUDNOĆI	17
1.4 POREMEĆAJI UZROKOVANI NEDOSTATKOM JODA	22
1.5 METODE PREVENCIJE POREMEĆAJA UZROKOVANIH	29
NEDOSTATKOM JODA	29
1.6 METODE PROCJENE STATUSA JODA UNUTAR POPULACIJE	39
2. HIPOTEZE I CILJEVI	44
2.1 HIPOTEZE	44
2.2 CILJEVI	45
3. ISPITANICI I METODE	46
3.1 ISPITANICI	46
3.2 METODE	49
3.3 STATISTIČKE METODE	51
4. REZULTATI	52
5. RASPRAVA	76
6. ZAKLJUČCI	85
7. SAŽETAK	87
8. SUMMARY	89
9. LITERATURA	91
10. PRILOZI	101
10.1 INFORMIRANI PRISTANAK I UPITNIK	101
11. ŽIVOTOPIS	104

Popis pokrata

hCG (*eng.* Human Chorionic Gonadotropin - hCG) – humani korionski gonadotropin

I– jod

ICCIDD (*eng.* International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders)-

Međunarodno vijeće za kontrolu poremećaja uzrokovanih nedostatkom joda

KI – kalijev jodid

NaCl – natrijev klorid

SAD – Sjedinjene američke države

SZO/WHO (*eng.* World Health Organization) – Svjetska zdravstvena organizacija

T3 – trijodtironin

T4 – tiroksin

TBG/Tg (*eng.* Thyroxine-Binding Globuline)– tireoglobulin

TPO – tireoidna peroksidaza

TR (*eng.* Thyroid Hormone Receptor - TR) – receptor za vezanje hormona štitnjače

TRH (*eng.* Thyrotropin – Releasing Hormone)– hormon koji oslobađa tireotropin

TSH (*eng.* Thyroid Stimulating Hormone) – Tireotropni hormon hipofize

TTR – transtiretin

UIC (*eng.* Urinary Iodine Concentration) – koncentracija joda u urinu

UNICEF (*eng.* United Nations International Children's Emergency Fund)- Dječjeg fonda Ujedinjenih naroda

1. UVOD

Trudnice su vrlo osjetljiva populacija na kojima provoditi istraživanja predstavlja svojevrsni izazov, ali i odgovornost. Osim brojnih etičkih pitanja, tu su i sumnje svake trudnice o sigurnosti istraživanja za njihovo dijete. U provedenom istraživanju koje će biti iznjeto u ovom radu koristili smo se neinvazivnim metodama ispitivanja koncentracije joda u urinu u populaciji trudnica, bez utjecaja na zdravlje majke i djeteta. Svrha ovog rada je izložiti teorijsku problematiku nedostatnog unosa joda u organizam kroz pregled dosadašnje literature i istraživanja te prikazati istraživanje provedeno u populaciji trudnica koje se temelji na analizi vrijednosti joda u urinu. Istraživanje je provedeno u skladu sa svjetskim trendovima prema kojima se ističu trudnice kao populacija za koju postoje opravdane sumnje da ne unosi dostatne količine joda, mikroelementa koji se pokazao značajnim u neurološkom razvoju djeteta. Smatra se kako u Hrvatskoj, zemlji sa dokazanim dostatnim unosom joda u općoj populaciji, vrijednost joda u urinu je u značajnog broja trudnica ispod preporučenih, a kako trudnice koje uzimaju dodatke prehrani koji sadrže jod imaju dostatni unos joda, sve prema usporedbi sa kriterijima i preporukama postavljenima od strane Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), Dječjeg fonda Ujedinjenih naroda (UNICEF) i Međunarodnog vijeća za kontrolu poremećaja uzrokovanih nedostatkom joda (ICCIDD).

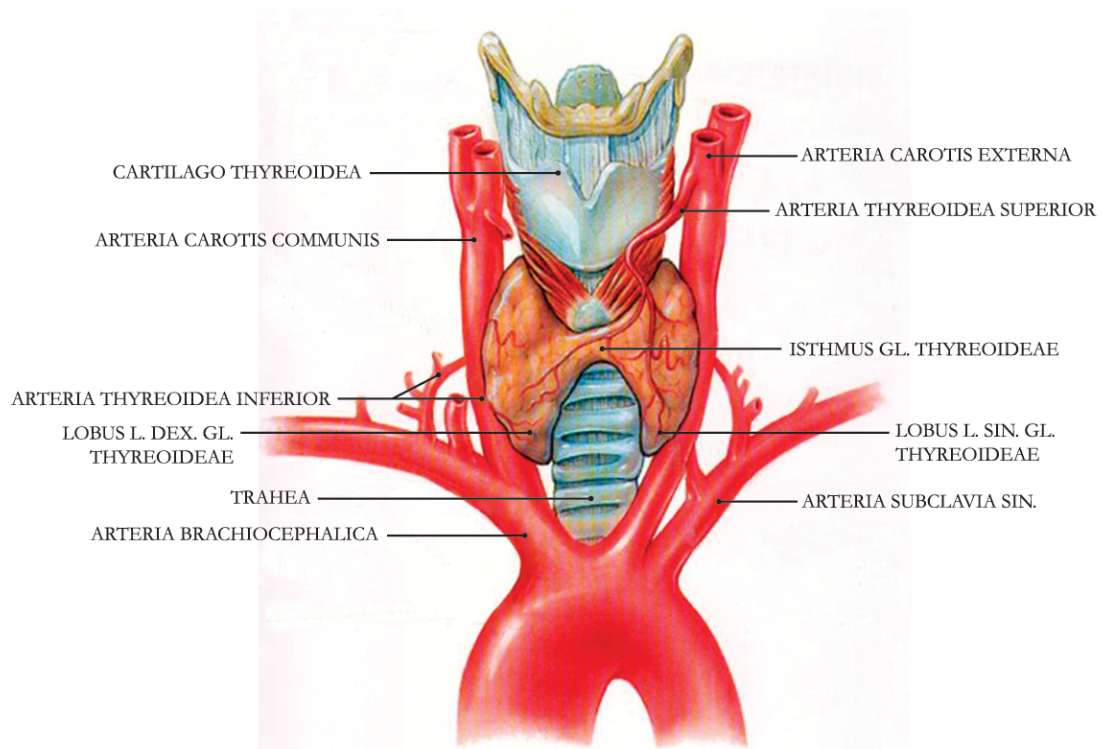
1.1 ANATOMIJA I FIZIOLOGIJA ŠTITNJAČE

Štitnjača je žlijezda s unutarnjim izlučivanjem, smještena u području donjeg dijela vrata, ispred dušnika. Embrionalni razvoj štitnjače započinje na prijelazu 3. u 4. tjedan gestacije, kao ventralno zadebljanje endoderma primitivnog ždrijela. U 5. tjednu gestacije oblikuje se osnova desnog i lijevog režnja, istmus i duktus tiroglosus kojim se zadržava povezanost sa osnovom jezika. Nastavkom razvoja dolazi do postepenog spuštanja štitnjače ispred osnove jezične kosti i hrskavice grkljana, da bi svoj konačni smještaj dosegla u razini treće i četvrte hrskavice dušnika, odnosno, može se reći i kako se proteže najčešće od razine petog vratnog kralješka sve do prvog prsnog kralješka. Tijekom daljnjeg razvoja duktus tiroglosus postepeno regredira te preko forme solidnog epitelnog tračka kasnije u potpunosti isčezne. Histomorfološka diferencijacija štitnjače obuhvaća folikulogenezu i odvija se u tri stadija: (1) prekoloidni stadij, (2) stadij ranog stvaranja koloida, (3) stadij stvaranja folikula. Nakon embrionalnog razvoja, štitnjača poprima svoj konačni oblik i strukturu.^{1,2} Građena je od dva režnja (lobusa) na kojima se razlikuje gornji i donji pol, a koji su međusobno, u medijalnoj liniji, povezani istmusom prosječne veličine 12-15 mm. U anatomske varijacijama građe štitnjače istmus može i nedostajati te je tada žlijezda građena samo od dva režnja. Svaki režanj je dugačak 50-60 mm. Prosječno, štitnjača teži 20 g u odraslih, u žena je nešto teža, a povećava se tijekom menstruacije i trudnoće te s godinama i porastom tjelesne težine. Povećani unos joda pridonosi smanjenju veličine štitnjače.

Štitnjača je izrazito prokrvljena žlijezda koja dobiva arterijsku krv od gornje i donje štitaste arterije (a. thyroidea superior et inferior) sa brojnim kolateralnim anastomozama, ipsi- i kontralateralnim. (Slika 1.) Inervirana je od strane autonomnog

živčanog sustava. Parasimpatička vlakna potječu od n. vagusa (n. X), dok su simpatička vlakna distribuirana od strane gornjeg, srednjeg i donjeg ganglija simpatičkog sustava. Živčani ogranaci ulaze u tkivo žlijezde zajedno s krvnim žilama. Iako inervacija žlijezde nije u potpunosti objašnjena, pretpostavlja se kako je povezana s krvnom opskrbom, odnosno stupnjem perfuzije.²

Slika 1. Anatomija štitnjače



Strukturalno, ulazeći u dublje djelove građe štitnjače, ista je obavijena kapsulom koja se utiskuje u tkivo žlijede oblikujući brojne septe koje formiraju manje režnjeve. Ti manji režnjevi su građeni od folikula – strukturnih jedinica žlijezde koji mogu biti različite veličine, a obavijeni su gustom mrežom kapilara, limfnih žila i simpatičkih živčanih ogranaka. Folikuli su obloženi iznutra slojem epitela u kojem razlikujemo dvije vrste epitelnih stanica. Glavne stanice, koje se još nazivaju i folikularnim te parafolikularne, svijetle ili C stanice koje proizvode hormon kalcitonin, odgovoran za homeostazu metabolizma kalcija. Folikularne stanice formiraju koloid, tekućinu ružičaste boje koja se na histološkim preparatima boji hematoksilinom i eozinom, a ispunjava folikule. Koloid sadrži jodirani glikoprotein, jodotiroglobulin, prekursor tiroidnih hormona. Simulacijom folikularnih stanica dolazi do oslobađanja koloidne tekućine, dok se njihovom destimulacijom koloid nakuplja u lumenu folikula. Diferencijacija folikularnih stanica i stvaranje koloida započinje već u 8. tjednu gestacije. U fetusa starog 4 mjeseca svi folikuli sadržavaju koloid.^{1,3}

Važnost folikula se očituje kroz njihovu funkciju mjesta stvaranja i pohrane hormona štitnjače koji su važni za razvoj mozga, kao i somatski razvoj, u djece te metaboličke aktivnosti u odraslih. Početak sekrecijske aktivnosti štitnjače povezuje se s početkom lučenja tireotropnog hormona hipofize (TSH), koji se u fetalnom serumu može mjeriti od 12. tjedna gestacije.¹ Zbog širine njihove funkcije i utjecaja, hormoni štitnjače moraju biti uvijek dostupni te ih se može naći u dostatnim količinama pohranjene unutar cirkulacije i štitnjače. Biosinteza i sekrecija hormona štitnjače održava se strogim regulatornim mehanizmima koj su izrazito osjetljivi i na male promjene u koncentraciji cirkulirajućih hormona.

Postoje dva biološki aktivna oblika hormona štitnjače. To su tiroksin (T4) i 3,5,3'-trijodotironin (T3). Razlikuju se u građi na način da T4 ima dva atoma joda na vanjskom prstenu, dok T3 ima samo jedan. Hormon T4 se proizvodi samo u štitnjači, dok T3, osim štitnjače, mogu proizvoditi i druga tkiva procesom dejodiranja T4 hormona. U protein tireoglobulin, smješten intrafolikularno, su inkorporirane velike količine T4 i T3 hormona, što ga čini mjestom pohrane hormona u štitnjači, a ujedno sudjeluje i u sintezi istih. Tako pohranjeni, hormoni su dostupniji u slučaju potrebe organizma. Funkcija oba hormona štitnjače je ista, ali se razlikuju brzinom i intenzitetom djelovanja. Djelovanje trijodtironina je četiri puta jače od djelovanja tiroksina, ali se u krvi nalazi u mnogo manjim količinama i zadržava se mnogo kraće od tiroksina.^{3,4}

Hormoni štitnjače utječu na gotovo sve stanice u organizmu. Njihov značajan utjecaj se očituje kroz mnoge fiziološke procese u organizmu poput razvoja, rasta i metabolizma, utječući tako na održavanje normalnog i zdravog organizma. Utjecaj na metabolizam očituje se povećanjem bazalnog metabolizma. Jedna od posljedica toga je povećanje potrošnje kisika i ATP hidroliza, što rezultira povećanom proizvodnjom topline. Osim toga, hormoni štitnjače utječu i na metabolizam masti. Povećane koncentracije hormona stimuliraju otpuštanje masnih kiselina povećavajući njihovu koncentraciju u plazmi. Koncentracija kolesterola i triglicerida u plazmi je obrnuto proporcionalna razini hormona štitnjače. Također, hormoni štitnjače stimuliraju i metabolizam ugljikohidrata, uključujući povećanje inzulina ovisnog unosa glukoze u stanice i povećanje glukoneogeneze te glikogenolize.^{4,5,6}

Zajedno sa hormonom rasta, hormoni štitnjače imaju značajan utjecaj na rast djece. Osim toga, normalne razine hormona štitnjače u serumu su važne za razvoj fetalnog

mozga posebice utječući na završne faze diferencijacije mozga, uključujući sinaptogenezu, rast dendrita i aksona, mijelinizaciju i migraciju neurona.^{7,8,9} Osim navedenog, hormoni štitnjače utječu i na kardiovaskularni sustav povećavajući broj srčanih otkucaja, srčanu kontraktilnost, potiču vazodilataciju i povećanu prokrvljenost brojnih organa. Povećane, kao i smanjene razine hormona štitnjače utječu na promjene u mentalnom statusu organizma. Premalo hormona dovodi do usporavanja mentalnih funkcija, dok previše hormona uzrokuje anksioznost i nervozu. Utjecaj na reproduktivni sustav se najviše očituje kod smanjenih razina hormona štitnjače što je najčešće povezano sa neplodnošću.^{5,6}

Općenito, čini se kako nema organa niti tkiva koji nisu pod utjecajem hormona štitnjače.

1.2 JOD I HORMONI ŠTITNJAČE

Glavni sastavni te izrazito utjecajni dio hormona štitnjače je jod. Ovaj mikroelement, simbola I je najteži kemijski element koji se pojavljuje u biološkim organizmima. U prirodi, u tlu, jod je rijedak element što je djelomično uzrok nedostatak joda u mnogim živim organizmima, uključujući čovjeka. Iako je rijedak u Sunčevom sustavu i Zemljinoj kori (po raširenosti je 47.), jodne soli su često vrlo topive u vodi te se uglavnom jod u prirodi nalazi u obliku jodida i jodata. Otapanjem ledenjaka, poplavama i erozijama dolazi do smanjenja količine jodida u tlu te većina jodida odlazi u mora i oceane. Koncentracija jodida u morskoj vodi iznosi oko 50 µg/L. Ioni joda u morskoj vodi oksidiraju u elementarni jod koji potom isparava u atmosferu da bi se u tlo vratio kišama zatvarajući tako krug.¹⁰ Taj ciklus joda je u mnogim predjelima spor i tla konstantno imaju nedostatak joda. Planinska područja, poplavna područja te priobalje i otoci su mjesta gdje se najčešće nalaze tla koja imaju nedostatne količine joda za biološke potrebe ljudskog organizma.

Godine 1811. jod je otkrio Francuz Bernard Courtois, slučajno prilikom proizvodnje kalijevog nitrata koji je jedan od glavnih sastojaka za dobivanje baruta, tada za Napoleonovu vojsku. Kao novi element identificirao ga je Gay-Lussac. Ime jod dolazi od grčke riječi *ioeides* koja se odnosi na ljubičastu boju, a upravo su te boje i pare joda. (Slika 2.) Inače, jod je sjajna, ljubičasto-crna krutina karakterističnog mirisa koja lako sublimira. (Slika 3.) U štitnjači, jod je otkrio Baumann 1895. godine, a 1917. godine, Marine i Kimball su dokazali kako je uvećanje štitnjače (guša) uzrokovano nedostatkom joda te se isto može spriječiti nadoknadom unosa joda. Jodiranje soli, kao profilaksa za razvoj gušavosti, uvedeno je prvi puta 1920. godine u Švicarskoj i Sjedinjenim Američkim Državama.^{10,11}

Slika 2. Pare joda*



*Preuzeto sa:

https://www.google.hr/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=images&cd=&cad=rja&uact=8&ved=0CAcQjRw&url=https%3A%2F%2Fwww.tumblr.com%2Ftagged%2FElemental-Iodine&ei=x9leVdCCIsPg7QbP3ILIDw&bvm=bv.93990622,d.bGg&psig=AFQjCNESgmts_U_fJT90B11FCAI6gPmUEw&ust=1432365791911889

Slika 3. Jod u krutom stanju*



*Preuzeto sa:

https://www.google.hr/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=images&cd=&cad=rja&uact=8&ved=0CacQjRw&url=http%3A%2F%2Fen.wikipedia.org%2Fwiki%2Flodine&ei=AtpeVcWmMcWU7QaLtYKgBA&bvm=bv.93990622,d.bGg&psig=AFQjCNESgmts_U_fJT90Bl1FCAI6gPmUEw&ust=1432365791911889

Jod je ekskluzivan sastojak hormona štitnjače i trenutno, osim navedene, nije poznata niti jedna njegova druga uloga u ljudskoj biologiji. Za stvaranje normalnih količina tiroksina potrebno je hranom, u obliku jodida, unijeti otprilike 50 mg joda godišnje ili oko 1 mg tjedno, tako da u ljudskom tijelu stalno ima 15 do 20 mg joda. Jodidi uneseni hranom apsorbiraju se iz probavnog sustava u krv. Veći dio ukupne količine jodida se izlučuje bubrezima dok petinu cirkulirajućeg jodida selektivno iz krvi odstrane stanice štitnjače i iskoriste za sintezu hormona.^{4,6}

Jod se u organizam unosi hranom i pićem, stoga je izbor namirnica jako važan. Namirnice najbogatije jodom su: morske ribe, alge, jaja, jogurt, sir, jodirana sol.¹⁰ (Tablica 1.) Međutim, većini populacije nije dostupna hrana sa većim sadržajem joda ili je neredovito konzumira.

Tablica 1. Prosječne količine joda u svježim namirnicama

Namirnica	Prosjek ($\mu\text{g/g}$)	Raspon
Riba (slatkovodna)	30	17-40
Riba (morska)	832	163-3180
Školjke	798	308-1300
Meso	50	27-97
Jaja	93	-
Žitarice	47	22-72
Voće	18	10-29
Povrće	29	12-201
Mlijeko	47	35-56

Pojedine namirnice na neki način ograničavaju organizam za pravilno iskorištavanje joda i umanjuju njegovu sposobnost iskorištavanja joda za sintezu hormona štitnjače. U te namirnice se ubrajaju: cvjetača, kelj, prokulice, repa i kikiriki. Dim cigareta je povezan sa povišenim razinama tiocijanata koji djeluju kompetitivno sa jodom prilikom apsorpcije joda štitnjačom ili epitelom mliječnih žlijezdi tijekom laktacije. Nedostatak selena, vitamina A i željeza djeluje sinergistički sa nedostatkom joda pogoršavajući efekte vezane za nedostatak joda. Nedostatak željeza smanjuje aktivnost enzima tireoidne peroksidaze (TPO) u štitnjači što rezultira smanjenom proizvodnjom hormona štitnjače. Nedostatak željeza tijekom trudnoće u područjima graničnog nedostatka joda rezultirati će povišenjem TSH i smanjenom koncentracijom T4 hormona.^{2,3,4} Preporučeni dnevni unos joda za djecu do 6 mjeseci iznosi 110 µg, za djecu od 7 do 12 mjeseci 130 µg, djecu od 1 do 8 godina 90 µg, djecu od 9 do 13 godina 120 µg, adolescente i odrasle 150 µg, trudnice 220 µg i dojilje 290 µg.^{12,13} Jod se u organizmu apsorbira u obliku jodida i distribuira ekstracelularnom tekućinom koja također sadrži jodid oslobođen iz štitnjače i dejodinacijom jodotironina izvan štitnjače. U odraslih, zdravih pojedinaca više od 90% jodida se apsorbira peroralnim unosom u probavnom sustavu (želudac i duodenum). Jodid iz cirkulacije preuzimaju bubrezi i štitnjača. Klirens joda putem bubrega je konstantan i odnosi se na više od 90% klirensa joda uopće, međutim, količina preuzetog joda od strane štitnjače ovisi o unosu joda. U normalnim uvjetima iznosi oko 10% dok u uvjetima kroničnog nedostatka joda može iznositi i više od 80%.¹²

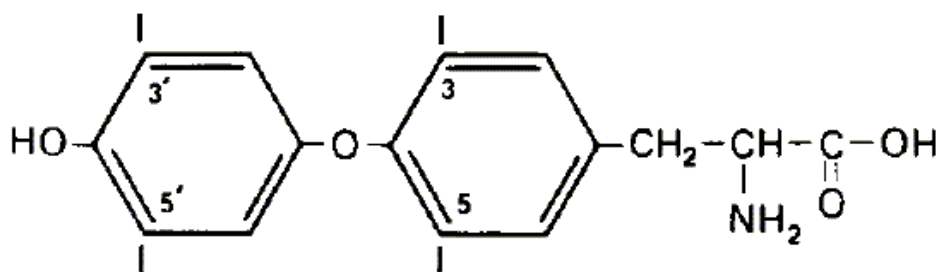
Prvi korak u stvaranju hormona štitnjače je prijenos jodida iz krvi u žljezdane stanice štitnjače i folikule. Bazalna membrana stanica štitnjače posjeduje specifičnu

spособnost aktivnog prijenosa jodida u unutrašnjost stanice. U normalnoj žlijezdi jodidna crpka može toliko koncentrirati ione joda tako da njihova koncentracija postane oko 30 puta veća nego u krvi. Kad štitnjača postane maksimalno aktivna, koncentracija se može povećati i na vrijednosti veće čak 250 puta u odnosu na krv.³ Nekoliko čimbenika utječe na brzinu transporta jodida u tireocite, a najvažnija je koncentracija tireotropina (TSH).

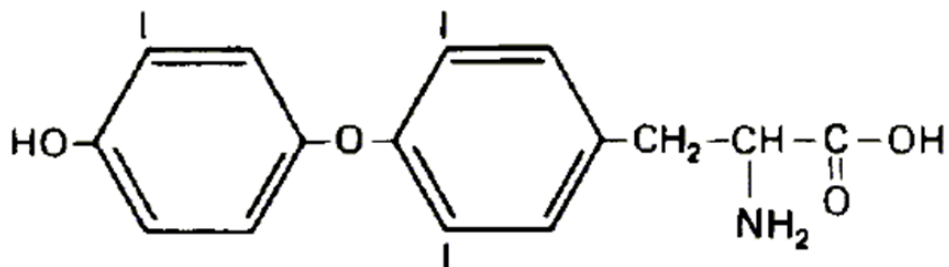
Sljedeći korak u sintezi hormona štitnjače je pretvorba jodidnih iona u oksidirani oblik joda pri čemu glavnu ulogu ima enzim TPO i njemu pridruženi vodikov peroksid. Nakon oksidacije joda, slijedi vezanje joda na tirozinske ostatke, postupak koji se naziva organifikacija. Tirozin se najprije jodira u monojodtirozin, a zatim u dijodtirozin te se međusobno udružuje sve više molekula jodtirozina. Ove reakcije također katalizira TPO. Molekula tiroksina glavni je hormonski proizvod reakcije udruživanja. Ako se jedna molekula monojodtirozina udruži s jednom molekulom dijodtirozina, nastaje trijodtironin.^{3,5} (Slika 4. a., b.)

Slika 4. a. ,b.

a. Tiroksin (T4)



b. Trijodtironin (T3)



Tiroksin i trijodtironin, nastali od tirozinskih aminokiselina, ostaju dijelom tireoglobulinske molekule, ne samo tijekom sinteze hormona, već i poslije, kao hormoni pohranjeni u koloidu. Inače, štitnjača je jedinstvena među endokrinim žlijezdama po svojoj sposobnosti pohranjivanja velikih količina hormona. Svaka molekula tireoglobulina sadrži i do 30 molekula tiroksina i nekoliko molekula trijodtironina.^{2,3,4} Tako pohranjeni u folikule, hormoni štitnjače se nalaze u količinama koje su dostatne za opskrbu organizma tijekom dva do tri mjeseca.

Prema potrebama organizma tiroksin i trijodtironin se odvajaju od tireoglobulinske molekule pomoću enzima proteinaze te potom otpuštaju kao slobodni hormoni. Od hormona otpuštenih iz štitnjače otprilike 93% čini tiroksin, a samo 7% trijodtironin. Oko polovine tiroksina se sporo dejodira čime nastaju dodatne količine trijodtironina. Jodotirozine oslobođene iz tireoglobulina dejodira jodotirozin dejodinaza. Većina tako oslobođenih jodida se reciklira u svrhu ponovne sinteze hormona štitnjače.³

U serumu, 99% tiroksina i trijodtironina je vezano za jedan od vezajućih proteina - globulin koji veže tiroksin (*eng.* Thyroxine-Binding Globuline - TBG), transtiretin (TTR), albumin i lipoproteini. Najveći postotak je ipak vezan za TBG.^{3,4} Različita stanja mijenjaju serumsku razinu TBG-a i time ukupnu razinu hormona štitnjače. Ipak, time se ne utječe na koncentraciju slobodnih hormona koji su jedini dostupni tkivima. TBG je povišen u trudnoći, genetski, u novorođenčeta, pri uzimanju estrogena, kod akutnog hepatitisa, bilijarne ciroze i akutne intermitentne porfirije. Snižene vrijednosti TBG nalaze se kod primanja androgena, velikih doza kortikosteroida, kod kronične bolesti jetre, nefrotskom sindromu, kod akromegalije i genetski.⁴

Koncentracija slobodnih hormona štitnjače u serumu određuje biološku aktivnost. Vezajući proteini imaju ulogu održavanja te koncentracije unutar uskih granica i osiguravaju kontinuiranu i promptnu dostupnost hormona tkivima. Također, štite tkiva u slučaju naglih porasta sekrecije hormona iz štitnjače ili proizvodnje T3 hormona izvan štitnjače.

Kada uđu u stanice, tiroksin i trijodtironin se vežu za stanične bjelančevine. Postoji dugo vrijeme latencije prije nego tiroksin počne djelovati. Trijodtironin djeluje četiri puta brže. Djelovanje tiroksina se postepeno pojačava i vrhunac doseže za 10 do 12 dana. Djelovanje se zatim smanjuje, s poluvremenom od oko 15 dana, a dio aktivnosti se zadržava čak i nakon 6 tjedana do dva mjeseca. Za razliku od tiroksina, trijodtironin počinje djelovati nakon 6 do 12 sati, a maksimalna stanična aktivnost se postiže za dva do tri dana. Dugo razdoblje latencije i produljeno djelovanje hormona štitnjače vjerojatno je uzrokovano njihovim vezanjem za plazmatske i stanične

bjelančevine. Oko 90% ukupne količine hormona štitnjače vezanih za unutarstanične receptore čini trijodtironin, a samo 10% tiroksin.^{3,4,5,6}

Otprilike 80% T3 hormona, koji je biološki aktivniji, nastaje dejodacijom T4 hormona u drugim tkivima organizma. Pretvorbu kataliziraju dvije dejodinaze (tip I – jetra, bubrezi i štitnjača; tip II – mišići, mozak, hipofiza, koža i placenta). Najveći izvori T3 hormona su jetra i bubrezi. Pretvorba T4 u T3 na ekstratiroidnim mjestima je regulirana tako da je neovisna o promjenama osovine hipofiza-štitnjača.^{5,6}

Posebni mehanizmi povratne sprege djeluju preko hipotalamusa i adenohipofize te nadziru lučenje hormona štitnjače. Tireotropin (TSH) je hormon adenohipofize koji povećava izlučivanje tiroksina i trijodtironina. On povećava proteolizu tireoglobulina pohranjenog u folikulima, što dovodi do otpuštanja hormona štitnjače u krv, povećava rad jodidne crpke i transport jodida u žljezdane stanice, povećava jodiranje tirozina i stvaranje hormona štitnjače, povećava volumen i sekrecijsku djelatnost stanica štitnjače te povećava broj stanica štitnjače uz promjenu kubičnih i cilindričnih stanica. Izlučivanje TSH nadzire hipotalamički hormon TRH (*eng.* Thyrotropin – Releasing Hormone). Izlučuju ga živčani završeci u eminenciji medijani hipotalamusa, odakle se hipotalamično-hipofiznim krvnim žilama prenosi u adenohipofizu.^{2,3}

Održavanju normalne proizvodnje hormona štitnjače pridonose i osjetljivi mehanizmi koji ovise o sadržaju joda u žlijezdi. Kada se jodidi nalaze u krvi u velikoj količini, aktivnosti štitnjače su smanjene, ali obično samo nekoliko tjedana. To se očituje smanjenjem transporta jodida i jodiranja tirozina te, posljedično, smanjenjem stvaranja hormona štitnjače.³ Velike koncentracije jodida koče žljezdane stanice štitnjače u endocitozi folikularnog koloida. Kako je endocitoza koloida prvi korak u

otpuštanju pohranjenih hormona štitnjače, otpuštanje hormona u krv gotovo odmah prestaje. Velike koncentracije jodida smanjuju sve faze aktivnosti štitnjače i to zbog blago smanjene veličine žlijezde te posebice smanjene opskrbe krvlju.

1.3 HORMONI ŠTITNJAČE I UNOS JODA U TRUDNOĆI

Trudnoća zahtjeva povećanu aktivnost štitnjače, što u zdravih žena ne predstavlja nikakav problem. Iako se funkcije štitnjače majke i fetusa međusobno razlikuju i sustavi su regulirani neovisno jedan o drugome, usko su povezani i interferiraju preko placente i amnijske tekućine. Upravo preko placente i amnijske tekućine dolazi do prijelaza joda i malih, ali fiziološki značajnih, količina hormona štitnjače iz majke u fetus.^{14,15} Na taj način utječe se na funkciju fetalne hormonske osovine hipotalamus-hipofiza-štitnjača.

Promjene koje se događaju temeljem porasta potreba za hormonima štitnjače očituju se kroz kaskadu reakcija. Tako se povećava koncentracija globulina koji veže tiroksin (TBG). Estrogeni stimuliraju porast proizvodnje TBG-a u jetri, a normalni porast estrogena tijekom trudnoće dovodi do udvostručenja koncentracije TBG-a u serumu. Nastavno, porastom koncentracije TBG-a dolazi do smanjenja koncentracije slobodnog T4 hormona. Time se potiče povećanje sekrecije TSH od strane hipofize i posljedično dolazi do povećane proizvodnje i sekrecije hormona štitnjače. Upravo povećanjem sinteze TBG-a nameće se uspostava nove ravnoteže između slobodnih i vezanih hormona štitnjače i posljedično se postiže značajni porast ukupne razine T4 i T3 hormona.^{14,15} Povećanje potrebe za hormonima štitnjače razvija se do 20. tjedna gestacije i traje do termina poroda. Najizraženija je povišena potreba za tiroksinom, što je posebno uočljivo u žena koje su prije trudnoće liječene zbog hipotireoze. Njima se, naime, treba povisiti doza levotiroksina između 25 i 50% kako bi se održavala normalna serumska razina tireotropina tijekom trudnoće.¹⁶ Uzrok povišene potrebe za T4 hormonom tijekom cijele trudnoće nije još poznat. Tijekom prvog tromesječja porast T4 hormona se pripisuje porastom TBG-a. U potencijalne razloge povišenih

potreba za tiroksinom tijekom cijele trudnoće ubraja se razgradnja T4 u placenti, transport T4 iz majke u fetus te povišeni maternalni klirens T4.^{15,17,18} Do porasta maternalnog klirensa joda preko bubrega dolazi zbog povećanja glomerularne filtracije. Osim gubitka joda klirensom, majčin jod iskorištava i fetus. Posljedica tih dvaju mehanizama je sniženje razine jodida u serumu trudnica. Tijekom druge polovice trudnoće, dolazi do porasta fetalne produkcije hormona štitnjače čime se povećava i potreba fetusa za jodom. Kako bi se to kompenziralo, osim postojećeg prijenosa joda kroz placentu, dolazi i do pojačane monodejodinacije jodtironina unutar placentе. Na taj način se osiguravaju veće količine joda za fetus tijekom rasta placentе.^{19,20} Osim navedenog, postoji još jedan faktor koji utječe na povećanu aktivnost štitnjače. Naime, humani korionski gonadotropin (*eng.* Human chorionic gonadotropin - hCG) se može vezati na TSH receptore na epitelnoj stanici štitnjače.²¹ Oko kraja prvog tromjesječja trudnoće, kada su vrijednosti hCG-a najviše, dio stimulacije aktivnosti štitnjače potječe upravo od hCG-a. Ipak, pokazalo se kako je učinak hCG-a na metabolizam hormona štitnjače minimalan jer već nakon prvog tromjesječja njegova vrijednost se smanjuje. U razdoblju prvog tromjesječja uzrokuje prolazni porast serumske koncentracije slobodnog T4 koji onda u istom tom razdoblju dovodi do reaktivnog smanjenja koncentracije TSH. Na taj način se sustav negativne povratne sprege osovine hipotalamus – hipofiza - štitnjača održava unutar fizioloških granica tijekom trudnoće. Kao najbolji pokazatelj navedenog je činjenica kako serumska koncentracija TSH ostaje tijekom trudnoće unutar graničnih vrijednosti za žene koje nisu trudne.^{15,18,19,20}

Štitnjača i osovina hipotalamus-hipofiza-štitnjača počinju funkcionirati u fetusa pri kraju prvog tromjesječja trudnoće. Prije toga, svi hormoni štitnjače u fetusu pristižu iz

krvnog optoka majke. Vrijednosti TBG-a i tiroksina se u fetalnom serumu mogu prvi puta odrediti između 8. i 10. tjedna gestacije. Nakon toga, njihova koncentracija raste sve do postizanja najviših vrijednosti između 35. i 37. tjedna gestacije. Promjene u koncentraciji serumskog tireotropina i slobodnog tiroksina uzrokovane su dvama mehanizmima. Prvi je pojačani poticaj hipofizi za sintezu TSH do čega dolazi zbog progresivnog stvaranja TRH u hipotalamusu, a drugi je uvjetovan sazrijevanjem štitnjače koje potom dovodi do njezine pojačane osjetljivosti na stimulaciju tireotropinom.^{20,21,22}

Hormoni štitnjače imaju važnu ulogu u fiziologiji embriogeneze i sazrijevanju fetusa. Kako je jod jedan od glavnih sastavnica hormona štitnjače, tako je i normalni unos joda u organizam od iznimne važnosti za održavanje normalne trudnoće i normalni razvoj fetusa. Nove fiziološke okolnosti koje su stvorene tijekom trudnoće imaju značajan utjecaj na sveukupni metabolizam joda u majke. Potreba za jodom tijekom i neposredno nakon trudnoće višestruko raste. Na taj porast utječu promjene u metabolizmu majčine štitnjače, ali i potrebe za jodom stvorene razvojem fetalne štitnjače.^{23,24} Prema kriterijima SZO optimalni preporučeni unos joda u općoj populaciji treba biti iznad 100 µg dnevno. U trudnica potrebe za jodom rastu na najmanje 150 µg dnevno, dok bi se optimum kretao iznad 200 pa sve do 400 µg dnevno. Preporučeni unos joda za novorođenčad iznosi 30 µg dnevno.^{13,25} Unos joda hranom u različitim dijelovima svijeta se drastično razlikuje. Brojne zemlje imaju prilično nizak, ako ne i nedostatan unos joda. U epidemiološkim studijama, do procjene o dnevnom unosu joda dolazi se neizravnim metodama, tj. mjerenjem koncentracijem joda u mokraći što se smatra pouzdanim odrazom unosa joda u organizam.^{13,26,27} Danas su uvijekženi standardi prema kojima izlučivanje joda

mokraćom u količini većoj od 100 μg u 24 sata ili u koncentraciji od 5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ u uzorku mokraće, upućuje na zadovoljavajući unos joda.^{13,25}

Kako je već spomenuto, tijekom trudnoće dolazi do znatnih promjena u kinetici joda što je vezano za promjene u metabolizmu štitnjače. Mehanizmi koji su odgovorni za pojačani gubitak joda tijekom trudnoće te stvaraju predispoziciju za razvoj negativne bilance joda u majke uključuju prijenos joda iz majke u fetus putem placente te promjene u majčinom metabolizmu joda. Navedene promjene metabolizma odnose se na povećnu potrebu za jodom kako bi se ispravio učinak pojačane ekskrecije nastale zbog modifikacija TBG-a uzrokovanih estrogenom, povišene potrebe za jodom zbog povišenih potreba povezanih s rastom perifernih tkiva tijekom trudnoće i na promjene fiziologije bubrega koje dovode do pojačanih gubitaka joda mokraćom.^{28,29} Iako je metabolizam joda u majke relativno jasan, zbog otežanog provođenja istraživanja, postoji malo podataka o metabolizmu joda i njegovoj izmjeni u fetusu. Ipak, prikupljeno je nešto informacija o sadržaju joda u fetalnoj štitnjači tijekom trudnoće i prije poroda te o nekim aspektima kinetike joda u fetusu do kojih se došlo temeljem ispitivanja primjenom radioaktivnog joda. U terminu poroda štitnjača teži u zdrava djeteta prosječno 1,5 g uz količinu joda u žlijezdi od 50 μg što se smatra zanemarivim u odnosu na zalihe joda u štitnjači majke koje se procjenjuju na 10 do 20 mg.^{30,31} Kako ne postoje eksperimentalni podatci o kinetici joda nastalog razgradnjom fetalnih hormona štitnjače, može se hipotetski reći, pod pretpostavkom da je razina anorganskog joda niža u fetusa nego u majke, kako fetus živi u relativnoj homeostazi glede joda te da se jod nastao razgradnjom hormona štitnjače fetusa u potpunosti ponovno iskorištava. Iz navedenog, može se sa velikom vjerojatnošću pretpostaviti

kako fetalni metabolizam joda najvjerojatnije ne može značajnije narušiti ravnotežu joda u majci.

1.4 POREMEĆAJI UZROKOVANI NEDOSTATKOM JODA

Važnost utjecaja hormona štitnjače te joda kao sastavnog dijela na razvoj mozga odavno je poznata.^{8,32,33} Jod se u organizam, većinom, unosi iz okoline koja tako ima značajan utjecaj na proizvodnju hormona štitnjače. Vezanjem za receptore (*eng.* thyroid hormone receptor - TR) na ciljanim organima, aktivni hormon štitnjače – T₃, kontrolira ekspresiju gena, uključujući živčane i epidermalne faktore rasta. Receptori za T₃ hormon nalaze se na samoj jezgri, iako su novija istraživanja pokazala kako on može djelovati i preko membranskih receptora.^{5,6} Glavna funkcija hormona štitnjače u odraslom organizmu je regulacija bazalnog metabolizma, a osim toga, sudjeluju i u mnogim biokemijskim reakcijama poput sinteze proteina te utječe na enzimsku aktivnost. Ipak, njihova najznačajnija uloga je upravo utjecaj na razvoj mozga. Kako se neuralna ploča počinje razvijati već početkom 3. tjedna trudnoće, a os hipotalamus-hipofiza-ciljna žlijezda fetusa se konačno uspostavlja tijekom 3. tromjesečja, naglašava se utjecaj majčinih hormona štitnjače za razvoj fetalnoga mozga.^{1,8,34}

Niska razina cirkulirajućih hormona štitnjače majke, nastale zbog majčinog hipotiroidizma ili nedostatnim unosom joda putem prehrane, rezultiraju širokim spektrom neuroloških poremećaja od najblažih oblika poput poremećaja učenja i koncentracije, smanjene inteligencije, autizma pa sve do mentalne retardacije koju nalazimo i u kretinizmu, najtežem obliku neuroloških poremećaja uzrokovanog nedostatkom joda i posljedično hormona štitnjače.^{35,36,37,38,39,40} Kako hormoni štitnjače reguliraju transkripcijsku aktivnost ciljanih gena putem receptora na samoj jezgri, čak blage, pa i prolazne promjene količine majčinih hormona štitnjače mogu izravno utjecati i promijeniti ekspresiju gena i time narušiti razvoj fetalnoga mozga.⁴¹ Tako normalni razvoj čovjeka snažno ovisi o unosu joda, funkciji štitnjače i doprinosu

majčinih hormona štitnjače tijekom trudnoće. Unatoč jodiranju soli, koje je u pojedinim zemljama, poput Hrvatske, zakonski regulirano, i dalje postoji značajni dio stanovništva koji pati od poremećaj uzrokovanih nedostatkom joda.^{42,43}

Postoje pokazatelji koji upućuju na mogućnost značaja joda koji seže još dublje u razvoj čovječanstva. Naime, povećanje unosa joda povezuje se sa evolucijskim povećanjem volumena mozga te povećanjem kognitivnog kapaciteta. Jod, kao mikroelement, postoji od nastanka svijeta. Najviše ga nalazimo u morskim priobalnim područjima, a najmanje ga ima u planinskim predjelima s kojih se s vremenom ispirao. Migracijom organizama iz mora i priobalnih područja prema unutrašnjosti kontinenta nastala je postepena adaptacija na smanjene količine joda i to razvojem štitnjače, kao spremišta za jod i sintetizirane hormone. Evoluciju ljudskog mozga znanstvenici dijele, u grubo, u četiri stadija: 1) Australopitek, 2) Homo habilis, 3) Homo erectus i 4) Homo sapiens (tip Kromanjonca). Volumen mozga Australopiteka iznosio je 450 g., dok u Homo sapiensa mjeri 1400 g. Tijekom navedenih faza značajno su se mijenjale navike u prehrani koja je postepeno bivala bogatija nutrijentima koji su potrebni kao izvor energije za funkcioniranje mozga. Australopitek se uglavnom prehranjivao voćem i orašastim plodovima, a u daljnjim fazama razvoja prehrana se sve više temeljila na mesu. Promjene u prehranbenim navikama, pratile su promjene u ponašanju, odnosu složenosti izvršenih zadataka, što sve upućuje na razvoj kognitivnih funkcija. Zbog pozitivne sprege između tirozin hidroksilaze koja konvertira tirozin u dopu, prekursor dopamina, i hormona štitnjače može se spekulirati i o još jednom mogućem utjecaju hormona štitnjače na kognitivne funkcije i intelektualni kapacitet. Naime, nedostatak hormona štitnjače smanjuje

djelovanje tirozin hidroksilaze i time se smanjuje proizvodnja dopamina čija aktivnost je povezana sa različitim intelektualnim vještinama.^{32,33}

Paralelno sa svime, prati se i razvoj štitnjače, koja u svemu ima jednu od glavnih uloga. Pokazalo se kako nedostatak majčinih i fetalnih hormona štitnjače tijekom druge polovice gestacije te nedostatak hormona štitnjače u djece do 3 godine starosti rezultira smanjenim volumenom mozga.³²

Osim utjecaja na sam volumen, odnosno veličinu, mozga, značajni utjecaj hormoni štitnjače imaju i na diferencijaciju neurona i oligodendrocita te njihovu maturaciju, potom na razvoj aksona i dendrita, sinaptogenezu i mijelinizaciju.³²

Kortikalna neurogeneza, odnosno sazrijevanje neurona iz kortikalnih progenitorskih stanica, se događa između 5. - 20. tjedna gestacije, a najranija sekrecija fetalnih hormona štitnjače počinje tijekom polovice trudnoće, odnosno oko 18.-22. tjedna. Vrhunac sazrijevanje neurona, mijelinizacija, formacija aksona i dendrita te sinaptogeneza se događa tijekom 3. tromjesječja tako da je većinom, neurološki razvoj fetusa pod utjecajem majčinih hormona. Štitnjača djeteta doseže svoju punu funkcionalnost po porodu.^{1,32}

Neokorteks se sastoji od šest slojeva koji sadrže neurone, astrocite i oligodendrocite. Sve navedene stanice nastaju iz neuroepitelnih stanica koje tijekom razvoja mozga okružuju moždane komore. Neuroepitelne stanice se transformiraju u radijalne glija stanice koje se tijekom neurogeneze dijele asimetrično stvarajući ili direktno neurone, ili, češće, progenitorske neuronske stanice. Takve progenitorske stanice se nazivaju apikalnim progenitorima te se njihova tijela nalaze u ventrikularnoj zoni, što ih čini idealno smještenima za dostupnost djelovanju hormona štitnjače koji se nalaze u

cerebrospinalnoj tekućini. Osim tijela stanice, i njihov bazalni dio, koji se nalazi u kontaktu sa bazalnom laminom moždanih ovojnica je izložen djelovanju majčinih hormona štitnjače koji su prešli krvno-moždanu barijeru. Osim apikalnih progenitora, postoje i bazalni progenitori koji nemaju kontakt sa cerebrospinalnom tekućinom, ali jedan dio njih je u kontaktu sa bazalnom laminom meninga. Receptori i transportne bjelančevine hormona štitnjače postaju sve izraženiji tijekom neurogeneze. Nedostatak majčinih hormona štitnjače smanjuje populacije i apikalnih i bazalnih progenitora što za posljedicu ima smanjeni broj neurona te stanjenje korteksa. Visoke razine T4 i T3 hormona detektirane su u mozgu embrija prije početka sekrecije fetalnih hormona štitnjače što upućuje na funkcionalni značaj majčinih hormona. Gotovo svi T3 hormoni nastaju konverzijom majčinih T4 hormona dejodinazom tipa 2. Čak postoji evolucijska protekcija fetalnog mozga od nedostatka T3 hormona koja je posredovana majčinih T4, ali ne i majčinih T3 hormonima. Tako bilo koje stanje smanjene koncentracije majčinog T4 hormona je štetno za razvoj fetalnoga mozga.³³

Osim navedenog, hormoni štitnjače modificiraju i ekspresiju mnogih molekula ekstracelularnog matriksa inače prisutnih u moždanom korteksu tijekom neurogeneze (laminin, fibronektin, adhezijske molekule..). Promjene u sastavu molekula ekstracelularnog matriksa izravno utječu na migraciju neurona i uzrokuju ektopični položaj neurona čime se stvaraju aberantni krugovi koji stvaraju osnovu za razvoj neuroloških poremećaja.

Osim tijekom gestacije, majčini hormoni djeluju protektivno i nakon poroda u slučaju disfunkcije fetalne štitnjače, tj. kongenitalne hipotireoze za koju se vrši probir kako bi se na vrijeme mogla započeti nadoknada bez razvoja težih posljedica za dijete.³⁸

Blagi do umjereni nedostatak joda u prehrani majke dovodi do poremećaja u neuropsihološkom i kognitivnom razvoju djeteta te je zabilježeno kako je u 68% djece, u područjima nedostatnog unosa joda, dijagnosticiran poremećaj pažnje i hiperaktivnost.⁴⁰ Unatoč normalnim razinama hormona štitnjače nakon rođenja, u djece rođene u područjima koja su nedostatna po unosu joda prehranom, razvijaju se neurološki poremećaji što ukazuje na činjenicu kako je doprinos majčinih hormona štitnjače tijekom rane gestacije ključan za neurološki razvoj i kako normalno funkcioniranje fetalne štitnjače ne može nadoknaditi štetu učinjenu nedostatkom majčinih hormona. Čak i kašnjenje od 6-10 tjedana nakon začeća povećava rizik od razvoja neurorazvojnih poremećaja djeteta majki sa hipotireozom.^{40,41}

Poremećaji uzrokovani nedostatkom joda (*eng.* Iodine deficiency disorders - IDD) koji, dakle, uključuju disfunkciju štitnjače i neurološke abnormalnosti, prepoznati su još od 1986. godine, nakon gladovanja, kao najčešći uzrok mentalnih defekata koji se mogu prevenirati.⁴⁴ Težina neurološkog oštećenja ovisi o tome koji je razvojni period zahvaćen nedostatkom joda te koliko je taj nedostatak težak. Kretinizam je stanje koje se definira kao teški oblik mentalne retardacije praćeno poremećajem sluha i govora te motoričkim ispadima (displegija ili čak tetraplegija). Razvija se kao posljedica teškog nedostatka joda u ranom razvojnem periodu. Istraživanja su pokazala kako je u populaciji s kroničnim nedostatkom joda prosječni koeficijent inteligencije smanjen za 13,5 boda u odnosu na populaciju sa dostatnim unosom joda.³⁹ Blagi do umjereni nedostatak joda može rezultirati blagom intelektualnom tuposti koja može proći neprepoznato ili poremećajima pažnje uključujući hiperaktivnost. Čak i granični deficit joda, koji je primjećen u mnogim europskim zemljama, može biti praćen postizanjem slabijih uspjeha u školi u naizgled normalne

djece.⁴⁰ Uz poremećaje koji se mogu razviti u djece, nedostatak joda tijekom trudnoće povećava i rizik od razvoja guše u majke, pobačaja, mrtvorodne djece, kongenitalnih abnormalnosti, smanjenog rasta djeteta, neonatalne hipotireoze i poremećene reprodukcije kasnije u životu.^{12,13,25,36} (Tablica 2.)

Tablica 2. Poremećaji uzrokovani nedostatkom joda (IDD) prema dobnim skupinama

Dobne skupine	Zdravstvene posljedice nedostatka joda
Sve dobne skupine	Guša Povećana osjetljivost štitnjače na zračenje
Fetus	Pobačaj Mrtvorodenče Kongenitalne anomalije Perinatalna smrtnost
Novorođenče	Smrtnost novorođenčadi Endemski kretinizam
Djeca i adolescenti	Poremećaji mentalnih funkcija Usporen fizički razvoj
Odrasli	Poremećaji mentalnih funkcija Smanjena radna sposobnost Toksična nodularna guša; jodom uzrokovana hipertireoza Povećana učestalost hipotireoze u umjereno do teškom nedostatku joda; smanjena pojava hipotireoze u blago do umjerenom nedostatku joda

Danas se procjenjuje kako je u svijetu oko 2 bilijuna ljudi zahvaćeno nedostatkom joda. Prema zadnjim procjenama, u 111 zemalja postoji adekvatan unos joda, dok u njih 30 i dalje postoji blagi do umjerna nedostatak joda. Trudnice koje žive u područjima sa dostatnim unosom joda u općoj populaciji mogu biti izložene riziku nedostatka joda zbog povećanih potreba za istim tijekom trudnoće.^{42,43}

Nedostatak joda je najčešći uzrok mentalne retardacije u svijetu koji se može prevenirati. Bez normalnog majčinog unosa joda, i majka i fetus će biti u hipotireozi, a bez adekvatne nadoknade joda, u djece se mogu razviti gore navedeni poremećaji.

1.5 METODE PREVENCIJE POREMEĆAJA UZROKOVANIH NEDOSTATKOM JODA

Iako su poremećaji uzrokovani nedostatkom jodom, prvenstveno gušavost, poznati još od ranih godina 20. stoljeća, malo se pažnje posvećivalo tom javnozdravstvenom problemu. Tek su u razdoblju od 1970. do 1990. godine provedene prve kontrolirane studije koje su dokazale značaj nadnoknade joda u prevenciji ne samo kretenizma i gušavosti, kao najtežih oblika poremećaja uzrokovanih nedostatkom joda, već i smrtnosti novorođenčadi te poremećaja kognitivnih funkcija.⁴⁵ Kako bi prevenirali razvoj poremećaja uzrokovanih nedostatkom joda, većina zemalja je razvila javnozdravstveni program koji se temelji na jodiranju soli kao strategije koja osigurava nadomjestak joda kućanstvima.⁴⁶ Za razliku od pojedinih namirnica koje sadrže veće količine joda, sol se konzumira u relativno konstantnim količinama (oko 10 g/dan), neovisno o ekonomskom statusu, a pokazala se kao izvanredan nosač joda. Sol je prisutna u ljudskoj populaciji tisućama godina, a drevni narodi su je smatrali “Božjim darom”. Rimski vojnici su kao svoju plaću dobivali sol pa je do danas u engleskom jeziku jedan od naziva za plaću ostao izraz “salary”.¹⁰ Prema načinu dobivanja, na tržištu postoje tri vrste soli: kamena (iz rudnika), kuhana (iz podzemnih naslaga) i morska (isparavanjem morske vode). Morska sol je primarna u prehrani ljudi jer pored 95% natrijevog – klorida (NaCl), sadrži i kloride kalija i magnezija (2%), kao i oligoelemente od kojih je posebno bitan jod. U Hrvatskoj postoje tri solane koje proizvode morsku sol, i to u Pagu, Ninu i Stonu, od kojih je najznačajnija solana Pag s godišnjom proizvodnjom oko 15-20 000 tona. Hrvatska troši godišnje za prehrambene svrhe oko 30 000 tona soli, što znači da oko polovine potrebnih količina uvozimo. Nakon “berbe”, morsku sol je ipak potrebno jodirati jer je prirodni sadržaj

joda u morskoj soli nedostatan (oko 1,5 mg/kg). Proces jodiranja se izvodi na dva načina: suhi postupak (miješanje KI sa soli u strojevima) i mokri postupak (sol se na tekućoj traci škropi otpinom KI). Nakon jodiranja sol se pakira u dobro zatvorenu i za svjetlo nepropusnu ambalažu.^{10,47}

Program jodiranja soli je dobio odobrenje političkih sustava kao jeftine intervencije koja ima opsežne pozitivne humane, socijalne i ekonomske posljedice. Od 1990. godine eliminacija poremećaja uzrokovanih nedostatkom joda je sastavni dio mnogih nacionalnih nutritivnih strategija. Najniža prevalencija nedostatka joda je u SAD-u (10,6%) gdje najveći broj kućanstava na svijetu koristi jodiranu sol ($\approx 90\%$). Najviša prevalencija nedostatka joda je u Europi (52,0%) gdje je pokrivenost kućanstava jodiranom soli najniža ($\approx 25\%$), a mnoge zemlje imaju slab ili čak nepostojeći nacionalni program kontrole poremećaja uzrokovanih nedostatkom joda.⁴⁵ Važnost stalnog praćenja pokrivenosti opće populacije jodom proizlazi iz dokaza nedavno provedenih istraživanja u zemljama sa nekada dostatnim unosom joda poput Australije i SAD-a, u kojima se sada bilježi pad unosa joda. Tako je Australija sada zemlja s blagim nedostatkom joda u općoj populaciji, dok se u SAD-u i dalje bilježi adekvatan unos joda, ali se sada radi o polovici vrijednosti koja je zabilježena u 1970-ima (sa 321 $\mu\text{g/L}$ na 160 $\mu\text{g/L}$).⁴³ Osim opće populacije važno je uključiti i rizične skupine, poput trudnica za koje i dalje, u gotovo svim zemljama nema adekvatnih podataka o pokrivenosti jodom. Međunarodna grupa za praćenje dječjeg razvoja (The International Child Development Steering Group) već je identificirala nedostak joda kao jedan od globalnih rizičnih čimbenika za poremećen razvoj djece po pitanju kojeg je potrebno hitno intervenirati. Međutim, navedene rizične grupe predstavljaju veliki izazov za praćenje i intervenciju.^{48,49,50}

Kako je već spomenuto, prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, UNICEF-u (United Nations Children's Fund) i ICCIDD-u (International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders) preporuča se unos joda tijekom trudnoće veći od 150 µg/dan, odnosno, između 200 i 300 µg/dan kako bi se kompenzirali povećani zahtjevi za T4 hormonom.¹³ (Tablica 3.)

Tablica 3. WHO preporuke unosa joda (µg/dan)

Godine / populacija	WHO preporuke unosa joda (µg/dan)
Djeca 0-5 godina	90
Djeca 6-12 godina	120
Odrasli > 12 godina	150
Trudnice	250
Dojilje	250

Medijan koncentracije joda u urinu (*eng.* Urinary iodine concentration - UIC) je prihvaćen u znanstvenim krugovima kao indikator adekvatnog unosa joda upravo iz razloga što 90% unesenog joda se izluči u 24-satnom urinu. Za populacijske studije određuje se medijan koncentracije joda u uzorcima urina ciljane skupine izražen u mikrogramima po litri (µg/L). Prema WHO/ICCIDD/UNICEF preporukama, medijan koncentracije joda u urinu je metoda procjene nutritivnog unosa joda u trudnica. Radi se o populacijskom indikatoru koji se ne smije upotrebljavati za individualne procjene.^{13,51} U zemljama u kojima se provodi sistematično i periodično praćenje u

sklopu nacionalnih javnozdravstvenih programa prevencije poremećaja uzrokovanih nedostatkom joda, dokazan je napredak opće populacije u količini unesenog joda prehranom kao i u funkcioniranju štitnjače. Prema WHO/UNICEF/ICCIDD medijan koncentracije joda u urinu bi se trebao kretati unutar intervala od 100 do 199 $\mu\text{g/L}$ u klinički zdravih pojedinaca te od 150 do 249 $\mu\text{g/L}$ u klinički zdravih trudnica.^{12,13} (Tablica 4.)

Tablica 4. WHO kriteriji za procjenu unosa joda u populacijama temeljem medijana ili raspona koncentracije joda u urinu (*eng.* Urinary iodine concentration - UIC)

UIC ($\mu\text{g/L}$)	Unos joda
Školska djeca	
< 20	Nedostatan
20 - 99	Nedostatan
100 - 199	Dostatan
200 - 299	VIše nego dostatan
> 300	Prekomjieran
Trudnice	
< 150	Nedostatan
150 - 249	Dostatan
250 - 499	Više nego dostatan
> 500	Prekomjieran
Dojilje *	
< 100	Nedostatan
≥ 100	Dostatan

* U dojilja medijan UIC je niži od potreba za jodom zbog izlučivanja joda putem mlijeka

U nekim zemljama je dokazano kako unatoč dostatnom unosu joda unutar opće populacije, značajan udio trudnica ima UIC ispod preporučenih vrijednosti (Australija, SAD, Srbija, Bosna I Hercegovina, Turska..).^{52,53,54,55,56,57,58} Razlog tome mogu biti česte preporuke smanjenja unosa soli tijekom trudnoće u sklopu prevencije hipertenzije, ali i metaboličke promjene koje se događaju tijekom trudnoće i laktacije kao posljedica nekompensiranih, povećanih potreba za jodom. U današnje vrijeme, preporuke o smanjenom unosu soli u svrhu prevencije kardiovaskularnih oboljenja se odnose na opću populaciju što zahvaća i žene koje planiraju trudnoću. Takve preporuke ne uzimaju u obzir činjenicu kako kronični nedostatak joda dovodi do porasta koncentracije TSH i time uzrokuje subkliničku hipotireozu koja može biti jedan od rizičnih čimbenika za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Naime, kako hormoni štitnjače utječu na metabolizam lipida, njihova smanjena koncentracija dovodi do porasta kolesterola u plazmi stvarajući tako potencijal za razvoj ateroskleroze.³

Osim toga, postoji pitanje i da li sol koja dođe do potrošača sadrži dovoljne količine joda. Nije dovoljno samo provesti postupak jodiranja soli, već je potrebno održati adekvatnu količinu joda u soli. Jod je hlapiv, pa iako su spojevi koji se koriste za jodiranje relativno stabilni, naglasak se stavlja na način pakiranja (suha i tamna ambalaža!), skladištenje soli, datum jodiranja i rok trajanja. Prema hrvatskim pravilnicima, obavezno je navođenje podataka o roku trajanja ili datumu jodiranja, dok europsko zakonodavstvo to ne traži, što je jedan od razloga što nakon predugog skladištenja do potrošača dolaze jodirane soli sa smanjenim sadržajem joda. (Tablica 5.) U domaćinstvu je potrebno sol čuvati u zatvorenoj posudi.^{10,47}

Tablica 5. Prikaz rezultata određivanja KI u kuhinjskoj soli u tri hrvatske županije u razdoblju od 2001.-2009. godine

Ukupan broj uzoraka 196 100%

Ne odgovara	39	20%
Odgovara	157	80%

Nastavno tome, kako je već spomenuto, ako nedostatak unosa joda postoji prije trudnoće, samo će postati još veći u trudnoći. Iz tog razloga, postavlja se pitanje potrebe unosa dodatne nadoknade joda trudnicama.

Primjer Sjedinjenih američkih država (SAD) je jedan od nacistiranih zbog već donesenih jasnih preporuka o uzimanju nadoknade joda tijekom trudnoće, a koje postoje od 2006. godine.⁵⁹ Prema provedenim istraživanjima, trećina trudnica u SAD-u ima smanjeni unos joda u usporedbi sa preporučenim. Navedeno se povezuje sa povećanom konzumacijom industrijski procesirane hrane za čiju proizvodnju se ne koristi jodirana sol. Američko udruženje za štitnjaču (American Thyroid Association) zajedno sa Američkom akademijom za pedijatriju (American Academy of Pediatrics) je donjelo preporuke o uzimanju nadoknade joda tijekom trudnoće u dnevnoj količini koja iznose najmanje 150 µg, a prema kojima se ravna i Agencija za hranu i lijekove (US Food and Drug Administration) kako bi se te količine osigurale u prenatalnim pripravcima za trudnice (150 µg joda po tableti).^{59,60,61}

Prema najnovijim istraživanjima, Hrvatska pripada grupi zemalja sa dostatnim unosom joda u općoj populaciji zahvaljujući zakonski reguliranom propisu obvezatnog jodiranja soli sa 25 mg KI/kg soli.⁶² Ipak, Hrvatska je u prošlosti bila područje s izrazito visokom prevalencijom gušavosti uz pojavu kretenizma. Socioekonomske i kulturološke posljedice nedostatka joda u Hrvatskoj su bile neprocjenjive, a odražavale su se kroz opće zdravstveno stanje i radnu sposobnost populacije. Zabilježen je čitav niz poremećaja uzrokovanih jodom, kao što su niski rast, smanjena inteligencija, kretenizam, duševna zaostalost, gluhoonijemost i mnogi drugi razvojni poremećaji.^{63,64} Sol u Hrvatskoj se jodira od 1953. godine kada je uvedena jodna profilaksa. Prema tadašnjem Pravilniku dodavalo se 10 ± 5 mg KI/kg soli.⁶⁵ Deset godina poslije, došlo je do smanjenja gušavosti za dva do tri puta, uz nestanak endemskog kretenizma. Ovakvi pozitivni, početni rezultati doveli su do toga da se godinama nitko nije sustavno bavio područjem jodne profilakse koja tako nije bila adekvatno kontrolirana, kao ni poremećaji uzrokovani nedostatkom joda. Krajem 80-ih i početkom 90-ih uočen je porast gušavosti kod školske djece. Naime, provedeno je veliko epidemiološko istraživanje koje je obuhvatilo djecu osnovnoškolske dobi iz cijele Hrvatske. Epidemiološka istraživanja gušavosti se provode u djece, jer su indikator trenutnog stanja unosa joda u populaciji. Rezultati su pokazali kako je u različitim dijelovima Hrvatske još uvijek postojala blaga do umjerena jodna deficijencija s učestalošću guše u 8-35% školske djece.^{66,67} Tada je osnovana Komisija za suzbijanje gušavosti i kontrolu jodne profilakse (na čelu sa akademikom Zvonkom Kusićem), koja je okupila stručnjake različitih profila. Istovremeno su izvršene i analize sadržaja joda u kuhinjskoj soli. Iste su pokazale kako je gotovo 80% uzoraka imalo najniži dozvoljeni sadržaj KI (5 mg/kg). Problemu je doprinjela i promjena u Pravilnicima o hrani za životinje koja je dopustila

proizvodnju nejodirane soli za prehranu životinja. Dana 2. listopada 1996. godine, stupio je na snagu novi Pravilnik. Osim što je propisivao znatno veću količinu KI/kg kuhinjske soli – 25 mg umjesto dotadašnjih 10 mg/kg soli, precizirao je i da sva kuhinjska sol, kako za ljudsku, tako i za životinjsku upotrebu mora biti jodirana, a kontrola kvalitete jodiranja mora se obavljati na svim razinama, od proizvođača pa sve do kućanstva, uključujući i uvoznju sol. Dakle, sva sol mora udovoljavati zakonskoj odredbi, odnosno Pravilniku o temeljnim zahtjevima za sol za prehranu ljudi (NN 15/97).⁴⁷ Iznimno je dopušteno stavljati na tržište sol koja se proizvodi posebnim tehnološkim postupkom kojim jodiranje nije moguće ili je ista namjenjena posebnim vjerskim ili nutritivnim skupinama kod kojih jodiranje soli nije prihvatljivo ili je specifična po sastavu ili obradi gdje jodiranje može imati suprotni učinak zbog interakcije s drugim sastojcima (Crna sol, Gruba kristalinična sol, Ljuskasta sol, solni cvijet, Keltska sol, Francuska morska sol, Siva sol, Gruba mljevena sol, Havajska morska sol, Košer sol, Organska sol, Dimljena morska sol, Himalajska sol).^{10,47,68}

Godine 2002., provedeno je novo nacionalno istraživanje kojim je bila obuhvaćena djeca iz svih krajeva Hrvatske, a bili su podjeljeni u četiri velike zemljopisne regije – Zagreb i sjeverozapadna Hrvatska, Slavonija, Primorje i Dalmacija. Istraživanje je obuhvatilo ultrazvučno mjerenje volumena štitnjače te određivanje joda u urinu. Rezultati su pokazali potpunu normalizaciju veličine štitnjače u školske djece, u skladu s kriterijima ICCIDD-a te adekvatnu razinu joda u urinu, kao indirektnog pokazatelja unosa joda hranom. Kontrola soli na različitim razinama, od proizvodnje do potrošnje, uključujući sol proizvedenu u sve tri hrvatske solane (Pag, Nin, Ston), kao i uvezenu sol, pokazala je dostatnu količinu joda u soli.⁶⁹

Godine 2009., provedeno je novo redovito istraživanje populacije u sklopu Nacionalnog programa za prevenciju gušavosti. Ispitivani su uzorci urina osnovnoškolske djece te se ultrazvučno određivao volumen štitnjače. Rezultati su pokazali kako djeca imaju više nego dostatan unos joda prema izmjerenim koncentracijama joda u urinu sa medijanom u rasponu od 200 – 300 µg/L. Volumeni štitnjača su bili unutar normalnog raspona prema međunarodnim preporukama. Ispitivanjem sadržaja joda u soli pokazano je kako u većini uzoraka se nalaze propisane vrijednosti joda uz 18,8% uzoraka sa nešto nižim vrijednostima joda što i dalje nameće problem sladištenja i čuvanja soli.⁶²

1.6 METODE PROCJENE STATUSA JODA UNUTAR POPULACIJE

Analiza statusa joda daje informacije o adekvatnosti unosa joda unutar proučavane populacije. Status joda je mjera koja promptno daje odgovore o tome da li su potrebe štitnjače za jodom i njezinim normalnim funkcioniranjem zadovoljene te da li je pojedinac zaštićen od razvoja poremećaja uzrokovanih nedostatkom joda. Medijan koncentracije joda u urinu daje uvid u status joda u populaciji i najčešće je korišteni indikator. Jod u urinu reflektira trenutni unos joda prehranom.^{10,13}

Osim joda u urinu postoji još nekoliko indikatora u praćenju programa prevencije poremećaja uzrokovanih nedostatkom joda. Inicijalno je najčešće bila korištena metoda procjene veličine štitnjače palpacijom. Međutim, obzirom da ovoj metodi nedostaje senzitivnost za akutne promjene u unosu joda, njezina korisnost je limitirana u procjeni statusa joda u zemljama koje imaju donešen zakon o jodiranju soli. Također, razvojem tehnologije i uvođenje ultrazvuka, isti se rađe koristi za procjenu veličine štitnjače. Sljedeća sva indikatora su TSH i Tg (tiroglobulin). Razine TSH u novorođenčadi je izrazito osjetljiva na nedostatak joda, međutim uvođenje programa za TSH probir je preskup za zemlje u razvoju. Mjerenje Tg-a u djece je osjetljiva metoda za procjenu statusa joda te je razvijen standardizirani test za korištenje na terenu.^{13,51}

JOD U URINU

Većina joda koja se unese u organizam se i izluči u urinu. Profil koncentracije uzoraka joda u urinu daje adekvatnu procjenu unosa joda unutar populacije ukoliko se skupi dovoljan broj uzoraka.

Uzorak urina se vrlo lako može dobiti, a metoda analize joda u urinu se vrlo lako nauči. Potrebne su male količine urina u pojedinom uzorku (0,5 – 1 ml). Nije potrebno čuvati ih u hladnjaku, dodavati stabilizatore ili odmah određivati koncentraciju joda. Mogu se čuvati u laboratoriju mjesecima, u tom slučaju ih je potrebno staviti u hladnjak zbog neugodnog mirisa urina. Metoda analize se temelji na jodu kao katalizatoru u redukciji cerijskog amonijevog sulfata u prisutnosti arsenske kiseline (Sandell-Kolthoff reakcija).

Kriteriji za procjenu joda u urinu kao glavne metode u praćenju statusa joda su pouzdanost, brzina, tehnički zahtjevi, neovisnost o samo jednom izvoru uzorka, dostupnost reagent visoke kvalitete, sigurnost i cijena.

U interpretaciji rezultata za ispitivanu populaciju koristi se vrijednost medijana. Vrijednosti joda u urinu unutar populacije ne pokazuju normalnu distribuciju te se zbog toga rađe koristi medijan nego srednja vrijednost kao mjera centralne tendencije.¹³

VELIČINA ŠTITNJAČE

Inspekcija i palpacija su tradicionalne metode utvrđivanja veličine štitnjače. Ultrazvuk je preciznija i objektivnija metoda.

Veličina štitnjače se mijenja ovisno o promjenama u unosu joda sa odgođenim odgovorom od nekoliko mjeseci do nekoliko godina, što ovisi o mnogo čimbenika poput težine i trajanja nedostatka joda, tipu i učinkovitosti jodnog nadomjestka, starosti, spolu, itd. “Gušavost” je pojam koji se odnosi na uvećanu štitnjaču. (Tablica 6.)

Palpacija štitnjače je osobito korisna u procjeni prevalencije gušavosti prije uvođenja programa za kontrolu poremećaja uzrokovanih nedostatkom joda, ali nije toliko korisna u utvrđivanju učinkovitosti programa.¹³

Tablica 6. Pojednostavljena klasifikacija guše* palpacijom

Stupanj 0	Bez palpabilne ili vidljive guše
Stupanj 1	Guša koja se palpira ali se ne vidi dok je vrat u normalnom položaju. Čvorovi štitnjače u štitnjači koj inače nije uvećana pripadaju ovoj kategoriji.
Stupanj 2	Otekline na vratu koja je jasno vidljiva kada je vrat u normalnom položaju, na palpciju uvećana štitnjača.

*Štitnjača se definira kao guša ukoliko svaki režanj ima volumen veći od terminalne falange palca ispitanika.

U područjima sa blagim ili umjerenim poremećajima uzrokovanih nedostatkom joda, osjetljivost i specifičnost palpacije je slaba te se za mjerenje veličine štitnjače koristi ultrazvuk. Ultrazvuk je sigurna, neinvazivna tehnika koja se može brzo izvesti (2-3 minute po ispitaniku), a može se koristiti i na terenu pomoću prijenosne opreme. Ovom metodom se postižu precizna i objektivna mjerenja. Upotreba ultrazvuka je značajna kada je prevalencija vidljive guše mala te u praćenju napredovanja programa za kontrolu poremećaja uzrokovanih jodom kada se očekuje smanjenje volumena štitnjače kroz određeni vremenski period.

TSH I TIREOGLOBULIN (Tg)

TSH i Tg se mogu koristiti kao indikatori u praćenju. U populacijskim istraživanjima koristi se uzorak krvi na filter papiru ili uzorci seruma za određivanju TSH I Tg-a.

Nedostatak joda smanjuje koncentraciju tiroksina zbog čega doalzi do porasta koncentracije TSH, tako populacija sa nedostatnim unosom joda ima povišene vrijednosti TSH u serumu u usporedbi sa onom koja ima dostatni unos joda.. Međutim, razlike nisu velike i često se preklapaju pojedine vrijednosti TSH. Iz tog razloga koncentracija TSH u krvi u djece školske dobi i odraslih nije praktični marker za nedostatak joda te se njegovo rutinsko određivanje u istraživanjima kod školske djece ne preporuča.

Suprotno navedenom, određivanje TSH u novorođenčadi je vrijedan indikator za detektiranje nedostatnog joda. Štitnjača novorođenčeta sadrži malo joda u usporedbi sa odralim čovjekom te je time i obrtaj joda veći. U slučaju jednog nedostatka taj obrtaj je značajno veći te zahtjeva stimulaciju TSH. Tako su razine TSH povećane u populaciji sa nedostatnim unosom joda u prvih nekoliko tjedana života, što se naziva prolaznom hipertirotopinemijom. Prevalencija novorođenčadi sa povišenim TSH je važni indikator težine nedostatka joda u određenoj populaciji.

Zbog utjecaja na razvoj središnjeg živčanog sustava, u većini razvijenih zemalja uveden je probir novorođenčadi kako bi se na vrijeme detektirao kongenitalni hipotiroidizam, što se provodi uzimanjem uzorka krvi na filter papir. Ako se na vrijeme detektira kongenitalni hipotiroidizam važno je što prije započeti nadoknadu hormona štitnjače.

Određivanje tiroksina i trijodtironina se ne preporuča u praćenju prehrane jodom zato što su ti testovi nezgrapni, skuplji i radi se o manje osjetljivim indikatorima.

Tireoglobulin je protein štitnjače, prekursor sinteze hormona štitnjače. Kod hiperplazije štitnjače i gušavosti, karakterističnim za nedostatak joda, dolazi do porasta razine Tg-a te koncentracija Tg-a u serumu odražava unos joda kroz mjesec ili godine. Za raliu od Tg-a vrijednosti joda u urinu odražvaju trenutni unos joda. Tg se može koristiti u praćenju funkcije štitnjače nakon nadoknađivanja unosa joda, a sada se može određivati i iz sasušenog uzorka krvi na filter papiru.^{51,13}

2. HIPOTEZE I CILJEVI

2.1 HIPOTEZE

1. U Hrvatskoj, zemlji s dokazanim dostatnim unosom joda u općoj populaciji, vrijednost joda u urinu je u statistički značajnog broja trudnica ispod preporučenih (WHO/UNICEF/ICCIDD).
2. Trudnice koje uzimaju dodatke prehrani koji sadrže jod imaju dostatan unos joda prema preporukama WHO/UNICEF/ICCIDD.

2.2 CILJEVI

OPĆI CILJ:

Temeljem rezultata dobivenih istraživanjem doprinjeti razvoju preporuka o dodatnom unosu joda u trudnica na području Republike Hrvatske.

SPECIFIČNI CILJEVI:

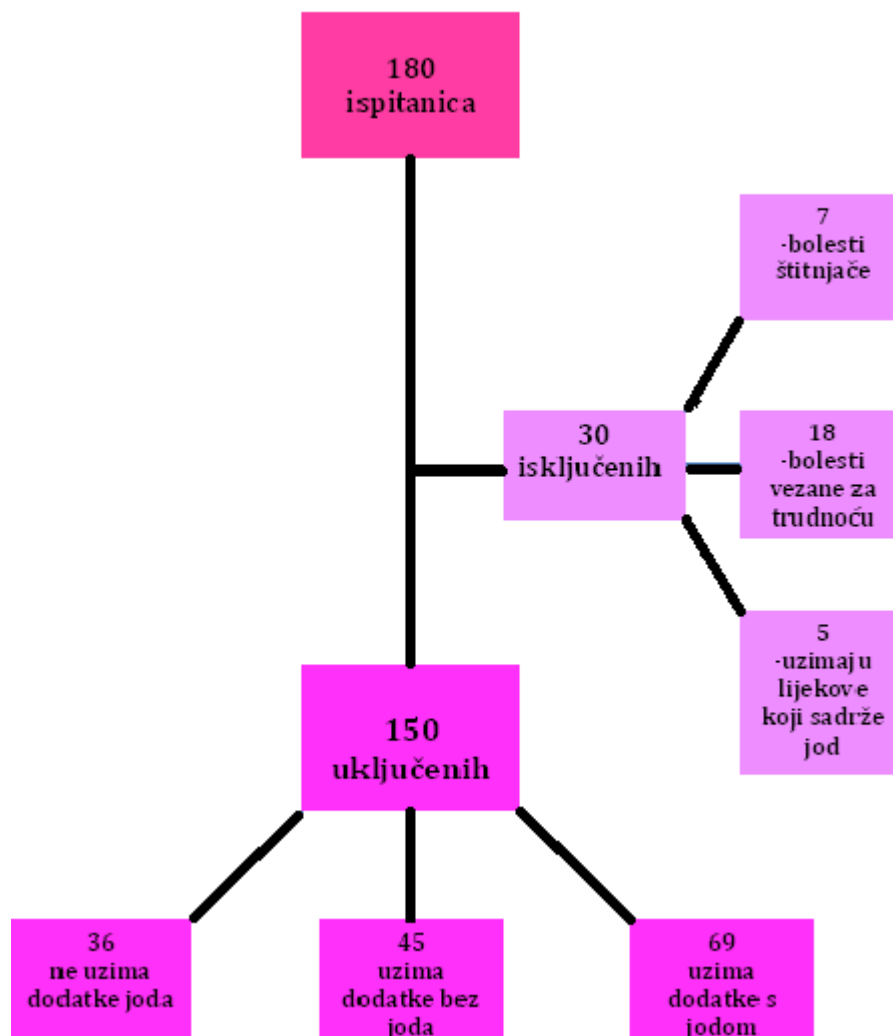
1. Odrediti količinu unosa joda u trudnica uz pomoć mjerenja koncentracije joda u prvom jutarnjem urinu uz analizu socio-demografskih podataka dobivenih iz ispunjenog upitnika.
2. Usporediti rezultate s preporukama koje su postavili WHO/UNICEF/ICCIDD.
3. Dobivenim rezultatima utvrditi status unosa joda u populaciji trudnica.
4. Procijeniti potrebu unosa dodatnog joda u prehrani trudnica.

3. ISPITANICI I METODE

3.1 ISPITANICI

Kako bi dobili ispravne statističke zaključke, uz pretpostavljeni učinak veličine $d=0,5$, razine značajnosti $\alpha=0,05$ te snage testa od najmanje 80%, veličina uzorka zahtjevala je najmanje po 67 trudnica u ispitivanoj i kontrolnoj skupini. Ukupno je pregledano 180 trudnica koje su bile pod kontrolom liječnika ginekologa u KBC "Sestre milosrdnice" u Zagrebu te jednog liječnika u primarnoj ginekološkoj ordinaciji, također u Zagrebu. Iz ispitivanja su bile isključene sve trudnice koje se liječe i kontroliraju zbog ranije utvrđenog poremećaja funkcije štitnjače (njih 7), trudnice koje uzimaju lijekove koji sadrže jod (njih 5) ili se liječe zbog bilo kakve bolesti koja se javila u trudnoći (njih 18). Nakon postupka isključenja prema utvrđenim kriterijima dobiven je broj od 81 trudnice u kontrolnoj skupini i 69 trudnice u ispitivanoj skupini. (Slika 5.)

Slika 5. Tijek probira ispitanica



Kontrolna skupina uključivala je trudnice koje ne uzimaju dodatni jod putem dodataka prehrani (pripravci vitamina, minerala i mikroelemenata), uključujući i one koje uzimaju dodatke prehrani, a koji ne sadrže jod, dok su ispitivanu skupinu sačinjavale trudnice koje su samoinicijativno ili prema preporuci liječnika uzimale dodatke prehrani dostupne u slobodnoj prodaji, a koji su sadržavali jod. Dodaci prehrani koji sadrže jod, a namjenjeni su trudnicama, ne sadrže jednake količine joda u svom sastavu. Od ukupno 10 takvih dodataka prehrani koji su trenutno dostupni na slobodnom tržištu u Republici Hrvatskoj, samo četiri sadrže određenu količinu joda i

to u sljedećim količinama: 200 µg/tbl, 150 µg/tbl, 140 µg/tbl i 75 µg/tbl. Najjeftiniji pripravak je onaj sa 150 µg/tbl te je navedeni bio i najčešće registrirani u ispitivanoj skupini kako će biti navedeno u rezultatima.

3.2 METODE

Ispitanicama je educirani ispitivač, putem pripremljenog kratkog Upitnika (u prilogu), uzeo anamnestičke podatke o prijašnjim bolestima štitnjače i lijekovima te preparatima koje uzima kao dodatak prehrani. Osim navedenog, Upitnik je sadržavao osnovne podatke o ispitanicama (ime i prezime, adresu stanovanja i broj telefona), trajanje trudnoće u tjednima u vrijeme davanja uzorka te popis prehrambenih namirnica bogatih jodom (mliječne proizvode, morsku hranu, kruh, jaja), uključujući kuhinjsku sol, sa skalom (0 – nikada, 1- jednom tjedno, 2- dva puta tjedno, 3 – više od dva puta tjedno) putem koje su ispitanice procjenile koliko često konzumiraju kuhinjsku sol i pojedine namirnice. Uz Upitnik bio je priložen je i Informirani pristanak koji su ispitanice pročitale prije davanja pristanka o sudjelovanju u istraživanju. Nakon prikupljanja podataka iz priloženog Upitnika, ispitanicama je dana epruveta sa njihovim imenom i prezimenom u kojoj su idući dan, ujutro, donjele uzorak prvog jutarnjeg urina (5 mL). Objasnjeno je kako uzorak urina mora biti prvi jutarnji, nakon najdužeg perioda sna. Uzorci su potom prenešeni u Laboratorij za štitnjaču Klinike za onkologiju i nuklearnu medicinu KBC “Sestre milosrdnice” gdje su zamrznuti na -20 °C prije analiziranja. Analiza koncentracije joda u uzorcima urina se potom provela uz pomoć modificiranog kolorimetrijskog postupka zasnovanog na Wawschinekovoju metodi.⁷⁰ Po trudnoći potreban je samo jedan uzorak urina količine 5 mL (prema protokolu postupka za analizu joda u urinu) jer se radi o ispitivanju koje se odnosi na određenu populaciju i rezultati ispitivanja pojedinog uzorka nemaju individualni značaj već medijan njihovih rezultata daje nam uvid u trenutno stanje koncentracije joda ispitivane populacije.

Rezultati su uspoređeni sa "Kriterijima za procjenu stanja unosa joda u trudnica temeljem izlučivanja joda urinom WHO/UNICEF/ICCIDD 2007".¹³ Prema navedenim Kriterijima WHO/UNICEF/ICCIDD 2007 vrijednost medijana $< 150 \mu\text{g/L}$ predstavlja nedostatan unos joda, vrijednost između 150 i 249 $\mu\text{g/L}$ predstavlja dostatan unos joda, između 250 i 499 $\mu\text{g/L}$ unos joda je veći od dostatnog, a vrijednosti $\geq 500 \mu\text{g/L}$ predstavljaju prekomjeran unos joda.

3.3 STATISTIČKE METODE

Podatci su prikazani tablično i grafički. Kvantitativne vrijednosti su prikazane kroz medijane i odgovarajuće interkvartilne raspone, dok su kategorijske vrijednosti prikazane s frekvencijama i učestalostima. Napravljen je Smirnov-Kolmogorovljev test radi analize normalnosti raspodjele te su se shodno dobivenim podacima upotrijebili odgovarajući statistički testovi. Razlike u vrijednostima joda u urinu prema preporukama WHO u odnosu na ispitivane varijable između, analizirane su X^2 testom. Pearsonovim korelacijskim koeficijentom prikazane su korelacije vrijednosti joda u urinu ($\mu\text{g/L}$) s frekvencijama konzumiranja određene vrste hrane. Binarnom logističkom regresijom analizirane su vjerojatnosti pripadnosti skupini s jodom u urinu $>150 \mu\text{g/L}$. Sve P vrijednosti manje od 0,05 će se smatrati značajnima. U analizi se koristila programska podrška IBM SPSS Statistics verzija 21 (www.spss.com).

4. REZULTATI

Ukupno je u istraživanje bilo uključeno 150 trudnica, 81 trudnica u skupini u kojoj nisu uzimale dodatke prehrani koji sadrže jod ili nisu uzimale nikakve preparate kao dodatak prehrani te 69 trudnica u skupini u kojoj su uzimale dodatke prehrani koji sadrže jod. Od 69 ispitanice koje se su uzimale dodatke prehrani koji sadrže jod, njih 61 (88,4%) je uzimalo isti pripravak koji sadrži 150 µg/tbl joda. Većina ispitanica je bila mlađa od 41 godinu.

Ukupni medijan koncentracije joda u urinu za svih 150 ispitanica je iznosio 165,0 µg/L što prema WHO/UNICEF/ICCIDD preporukama odgovara dostatnom unosu joda (150 – 249 µg/L). Od navedenog ukupnog broja trudnica 44% trudnica ima nedostatan unos joda, odnosno, vrijednost koncentracije joda u urinu je ispod minimalno preporučenih 150 µg/L. (Tablica 7.)

Tablica 7. prikazuje opisnu statistiku ispitivanog uzorka (N=150). Većina ispitanica je bila mlađa od 41 godinu te su ukupno imale medijan vrijednosti joda u urinu (interkvartilni raspon) od 165,0 µg/L (74,8-244,0).

	N	%	
Dob (skupine)	<=30 godina	11	7,3%
	31-35 godina	66	44,0%
	36-40 godina	50	33,3%
	>=41 godina	23	15,3%
TJEDNI TRUDNOĆE (mjeseci)	0-12 tjedana	40	26,7%
	12-24 tjedna	55	36,7%
	>24 tjedna	55	36,7%
MULTIVITAMINSKI PREPARATI S JODOM	Ne	81	54,0%
	Da	69	46,0%
KUHINJSKA SOL	Ne konzumira	1	,7%
	Ponekad (1)	24	16,0%
	Često (2)	71	47,3%
	Vrlo često (3)	54	36,0%
SUHOMESNATI PROIZVODI	Ne konzumira	13	8,7%
	Ponekad (1)	78	52,0%
	Često (2)	50	33,3%
	Vrlo često (3)	9	6,0%
PLODOVI MORA	Ne konzumira	11	7,3%
	Ponekad (1)	81	54,0%
	Često (2)	54	36,0%
	Vrlo često (3)	4	2,7%
MLIJEČNI PROIZVODI	Ne konzumira	1	,7%
	Ponekad (1)	14	9,3%
	Često (2)	55	36,7%
	Vrlo često (3)	80	53,3%

JAJA	Ne konzumira	6	4,0%
	Ponekad (1)	60	40,0%
	Često (2)	74	49,3%
	Vrlo često (3)	10	6,7%
Jod u urinu (sve trudnice)	<150 µg/L	66	44,0%
	150-250 µg/L	47	31,3%
	250-500 µg/L	29	19,3%
	>500 µg/L	8	5,3%
Jod u urinu (µg/L): Medijan (25.-75. percentila)		165,0 (74,8-244,0)	

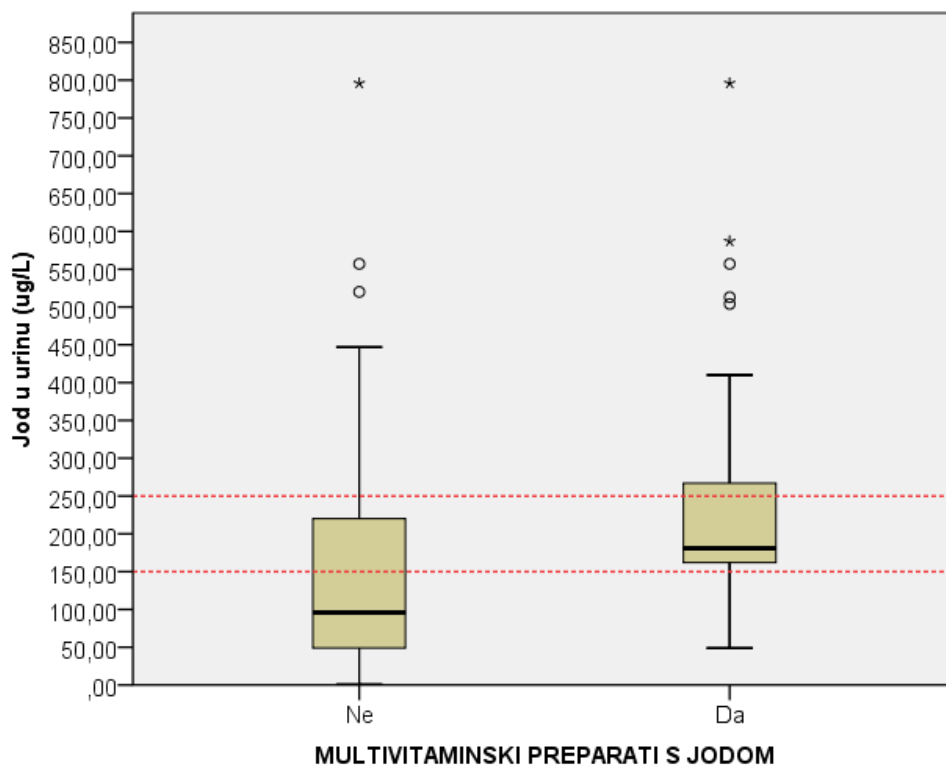
Medijan koncentracije joda u urinu u skupini trudnica koje ne uzimaju dodatke prehrani ili uzimaju one koji ne sadrže jod, odnosno u kontrolnoj skupini iznosio je 96 µg/L, dok je medijan koncentracije joda u urinu u ispitivanoj skupini u kojoj trudnice uzimaju dodatke prehrani koji sadrže jod, iznosio 181 µg/L. (Tablica 8.) Vrijednost od 69 µg/L je značajno ispod preporučenih minimalnih 150 µg/L dok vrijednost od 181 µg/L je u kategoriji dostatnog unosa joda prema preporukama WHO/UNICEF/ICCIDD. (Slika 6.)

Tablica 8. Usporedba dviju skupina ispitanica obzirom na medijan koncentracije joda u urinu

MULTIVITAMINSKI PREPARATI S JODOM	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centile			
						25.	Medijan µg/L	75.	
Jod u urinu (ug/L)	Ne	81	147,46	140,87	1,00	796,00	47,50	96,00	221,50
	Da	69	230,62	136,46	49,00	796,00	160,50	181,00	278,00

	Mann-Whitney U	Z	P
Jod u urinu (ug/L)	1600,500	-4,503	<0,001

Slika 6. Grafički prikaz usporedbe dviju skupina ispitanica obzirom na medijan koncentracije joda u urinu



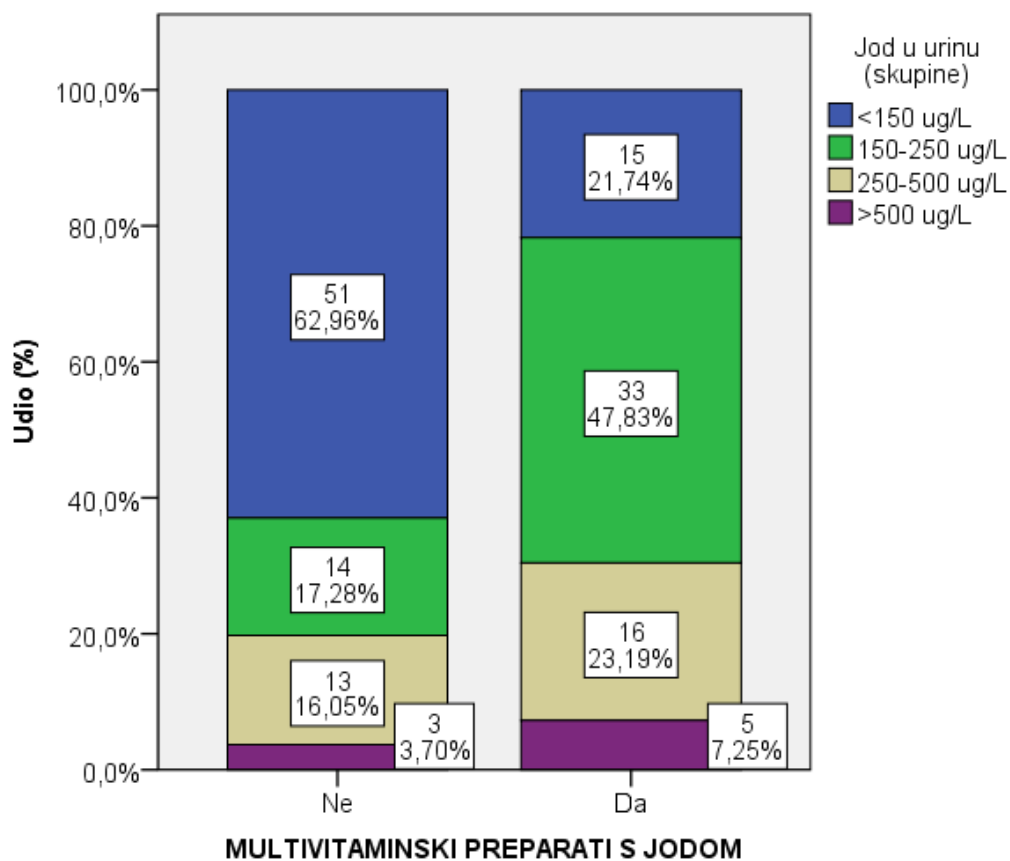
U ispitivanoj skupini trudnica većina njih, 47,8% i 23,2%, je imala preporučene vrijednosti joda u urinu te je pripadala skupini adekvatnog, odnosno, više nego adekvatnog unosa joda. Suprotno tome, u kontrolnoj skupini trudnica, njih 63%, odnosno većina, je imala koncentraciju joda u urinu ispod minimalno preporučenih (< 150 µg/L) što ukazuje na nedostatan unos joda. Ispitanice koje su uzimale dodatke prehrani koje sadrže jod su značajno češće imale preporučene vrijednosti joda u urinu (P<0,001). (Tablica 9., Slika 7.)

Tablica 9. Vrijednosti joda u urinu unutar pojedine skupine, a prema preporukama WHO

		MULTIVITAMINSKI PREPARATI S JODOM			
		Ne		Da	
		N	%	N	%
Jod u urinu (skupine)	<150 ug/L	51	63,0%	15	21,7%
	150-250 ug/L	14	17,3%	33	47,8%
	250-500 ug/L	13	16,0%	16	23,2%
	>500 ug/L	3	3,7%	5	7,2%

		MULTIVITAMINSKI PREPARATI S JODOM
Jod u urinu (skupine)	X2 test	27,343
	df	3
	P	<0,001

Slika 7. Grafički prikaz udjela trudnica i njihovih medijana koncentracije joda u urinu unutar dvije skupine, u usporedbi sa preporučenim WHO vrijednostima



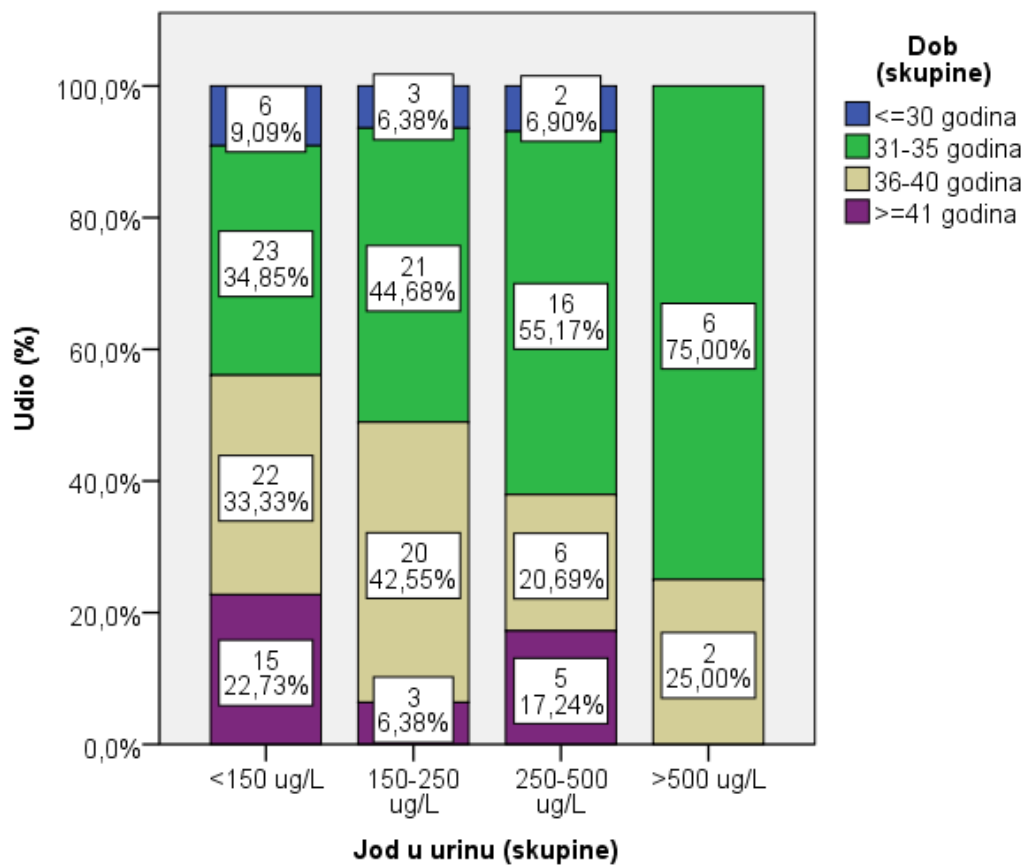
Analizom koncentracije joda u urinu u odnosu na dobne skupine, tjedne trudnoće, konzumacije kuhinjske soli, mliječnih proizvoda i jaja nije nađeno statistički značajnih razlika prema preporukama WHO/UNICEF/ICCIDD. (Tablice 10., 11., 12., 15., 16. i Slike 8., 9., 10., 13., 14.). Ispitanice koje su često konzumirale suhomesnate proizvode najčešće su imale vrijednosti joda $\geq 500 \mu\text{g/L}$. (Tablica 13. i Slika 11.). Također, ispitanice koje su često konzumirale ribu i plodove mora značajno su prevladavale u skupinama koje imaju koncentracije joda iznad $250 \mu\text{g/L}$ (Tablica 14. i Slika 12.).

Tablica 10. Vrijednosti joda u urinu prema preporukama WHO u odnosu na dobne skupine

			Dob (skupine)				Ukupno
			<=30 godina	31-35 godina	36-40 godina	>=41 godina	
Jod u urinu (skupine)	<150 ug/L	N	6	23	22	15	66
		%	9,1%	34,8%	33,3%	22,7%	100,0%
	150-250 ug/L	N	3	21	20	3	47
		%	6,4%	44,7%	42,6%	6,4%	100,0%
	250-500 ug/L	N	2	16	6	5	29
		%	6,9%	55,2%	20,7%	17,2%	100,0%
	>500 ug/L	N	0	6	2	0	8
		%	0,0%	75,0%	25,0%	0,0%	100,0%
Ukupno	N	11	66	50	23	150	
	%	7,3%	44,0%	33,3%	15,3%	100,0%	

	Vrijednost	df	P
X2 test	13,62	9	0,136
Ukupno ispitanika	150		

Slika 8. Vrijednosti joda u urinu prema preporukama WHO u odnosu na dobne skupine

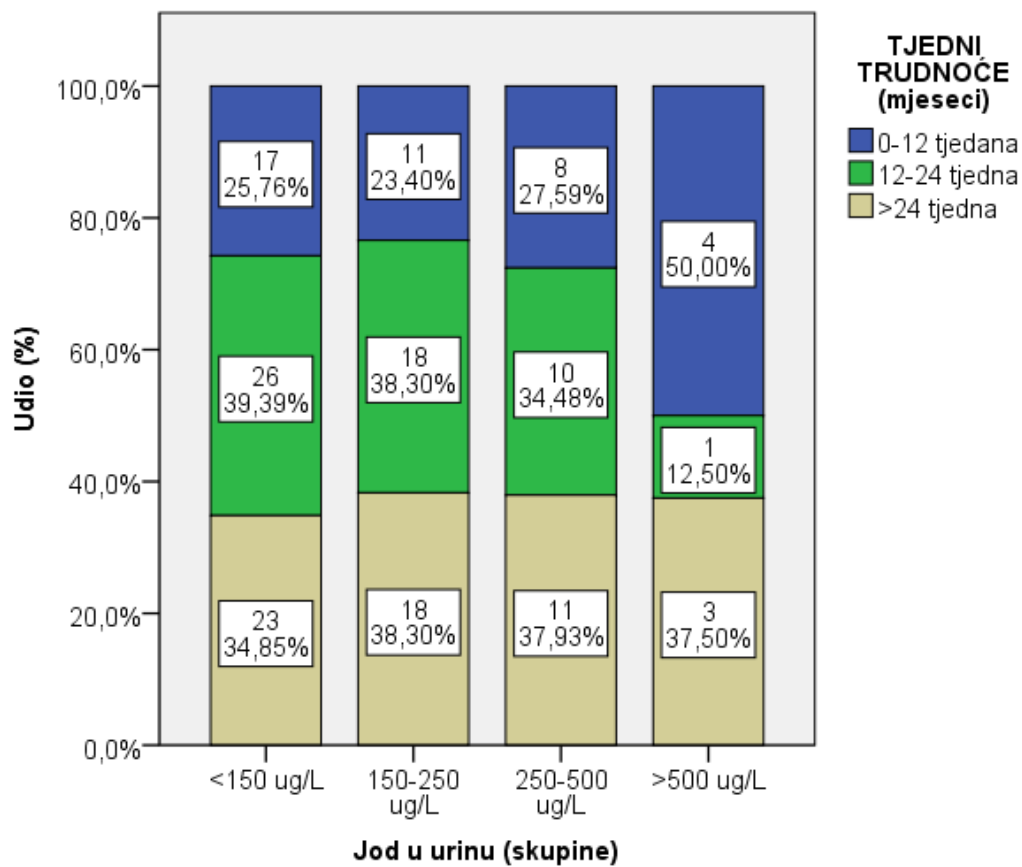


Tablica 11. Vrijednosti joda u urinu prema preporukama WHO u odnosu na tjedne trudnoće

			TJEDNI TRUDNOĆE (mjeseci)			Ukupno
			0-12 tjedana	12-24 tjedna	>24 tjedna	
Jod u urinu (skupine)	<150 ug/L	N	17	26	23	66
		%	25,8%	39,4%	34,8%	100,0%
	150-250 ug/L	N	11	18	18	47
		%	23,4%	38,3%	38,3%	100,0%
	250-500 ug/L	N	8	10	11	29
		%	27,6%	34,5%	37,9%	100,0%
>500 ug/L	N	4	1	3	8	
	%	50,0%	12,5%	37,5%	100,0%	
Ukupno	N	40	55	55	150	
	%	26,7%	36,7%	36,7%	100,0%	

	Vrijednost	df	P
X2 test	3,438	6	0,752
Ukupno ispitanika	150		

Slika 9. Vrijednosti joda u urinu prema preporukama WHO u odnosu na tjedne trudnoće

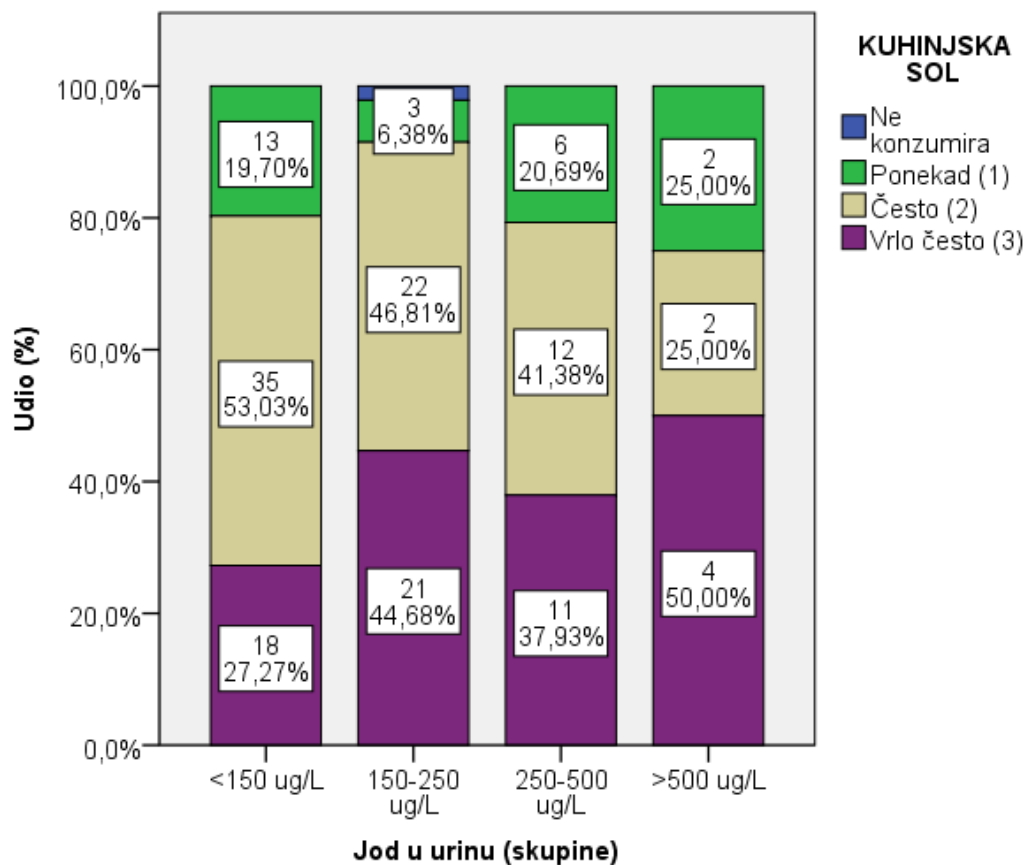


Tablica 12. Vrijednosti joda u urinu prema preporukama WHO u odnosu na unos kuhinjske soli

			KUHINJSKA SOL				Ukupno
			Ne konzumira	Ponekad (1)	Često (2)	Vrlo često (3)	
Jod u urinu (skupine)	<150 ug/L	N	0	13	35	18	66
		%	0,0%	19,7%	53,0%	27,3%	100,0%
	150-250 ug/L	N	1	3	22	21	47
		%	2,1%	6,4%	46,8%	44,7%	100,0%
	250-500 ug/L	N	0	6	12	11	29
		%	0,0%	20,7%	41,4%	37,9%	100,0%
	>500 ug/L	N	0	2	2	4	8
		%	0,0%	25,0%	25,0%	50,0%	100,0%
Ukupno	N	1	24	71	54	150	
	%	,7%	16,0%	47,3%	36,0%	100,0%	

	Vrijednost	df	P
X2 test	10,637 ^a	9	0,301
Ukupno ispitanika	150		

Slika 10. Vrijednosti joda u urinu prema preporukama WHO u odnosu na unos kuhinjske soli

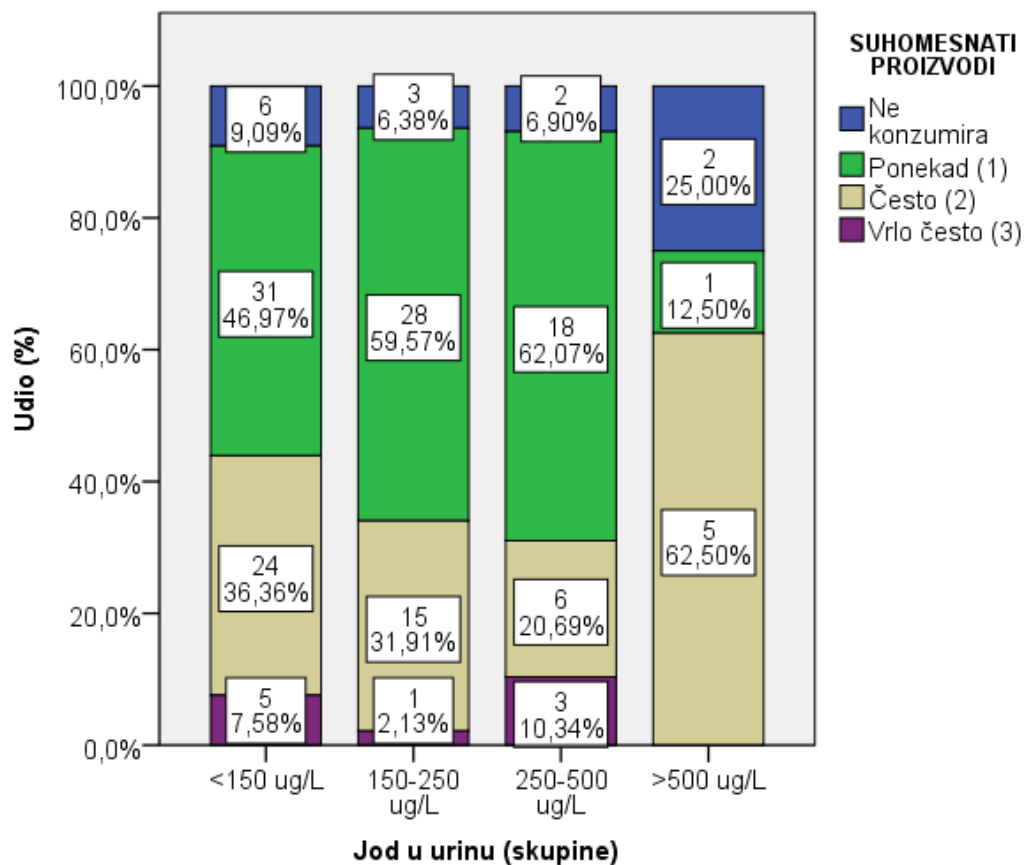


Tablica 13. Vrijednosti joda u urinu prema preporukama WHO u odnosu na unos suhomesnatih proizvoda

			SUHOMESNATI PROIZVODI				Ukupno
			Ne konzumira	Ponekad (1)	Često (2)	Vrlo često (3)	
Jod u urinu (skupine)	<150 ug/L	N	6	31	24	5	66
		%	9,1%	47,0%	36,4%	7,6%	100,0%
	150-250 ug/L	N	3	28	15	1	47
		%	6,4%	59,6%	31,9%	2,1%	100,0%
	250-500 ug/L	N	2	18	6	3	29
		%	6,9%	62,1%	20,7%	10,3%	100,0%
	>500 ug/L	N	2	1	5	0	8
		%	25,0%	12,5%	62,5%	0,0%	100,0%
Ukupno	N	13	78	50	9	150	
	%	8,7%	52,0%	33,3%	6,0%	100,0%	

	Vrijednost	df	P
X2 test	13,15	9	0,156
Ukupno ispitanika	150		

Slika 11. Vrijednosti joda u urinu prema preporukama WHO u odnosu na unos suhomesnatih proizvoda

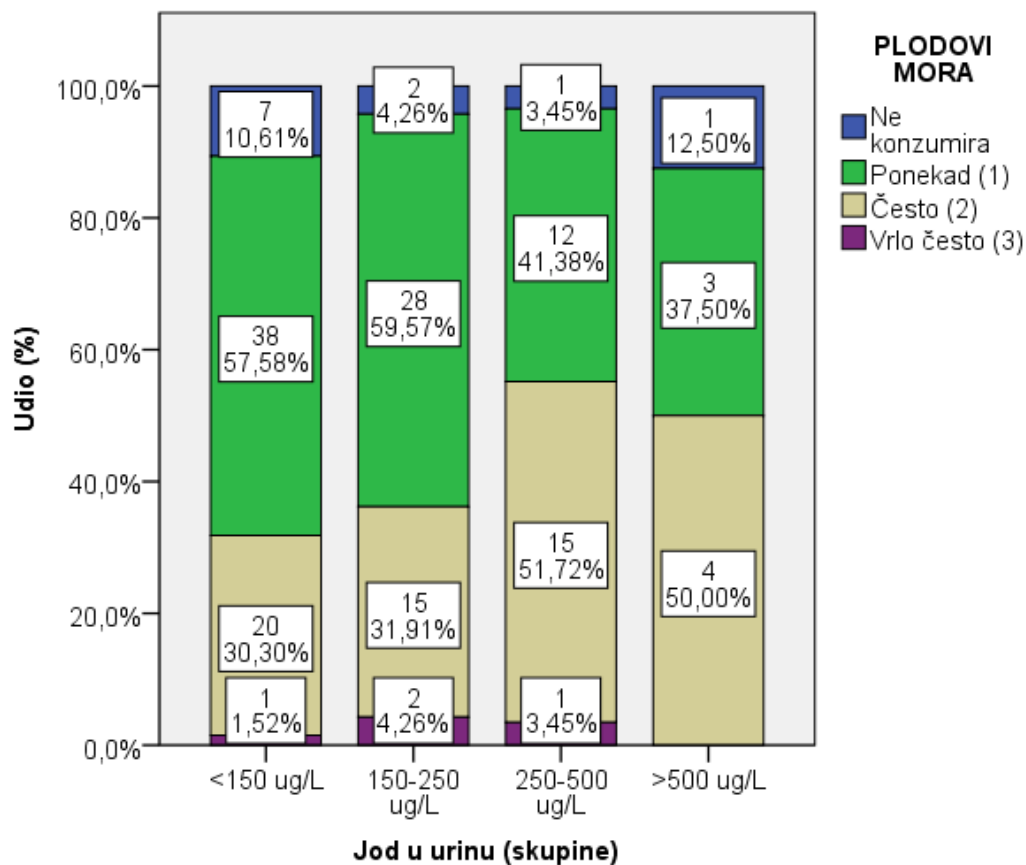


Tablica 14. Vrijednosti joda u urinu prema preporukama WHO u odnosu na unos ribe i plodova mora

			PLODOVI MORA				Ukupno
			Ne konzumira	Ponekad (1)	Često (2)	Vrlo često (3)	
Jod u urinu (skupine)	<150 ug/L	N	7	38	20	1	66
		%	10,6%	57,6%	30,3%	1,5%	100,0%
	150-250 ug/L	N	2	28	15	2	47
		%	4,3%	59,6%	31,9%	4,3%	100,0%
	250-500 ug/L	N	1	12	15	1	29
		%	3,4%	41,4%	51,7%	3,4%	100,0%
	>500 ug/L	N	1	3	4	0	8
		%	12,5%	37,5%	50,0%	0,0%	100,0%
	Ukupno	N	11	81	54	4	150
		%	7,3%	54,0%	36,0%	2,7%	100,0%

	Vrijednost	df	P
X2 test	8,438 ^a	9	0,491
Ukupno ispitanika	150		

Slika 12. Vrijednosti joda u urinu prema preporukama WHO u odnosu na unos ribe i plodova mora

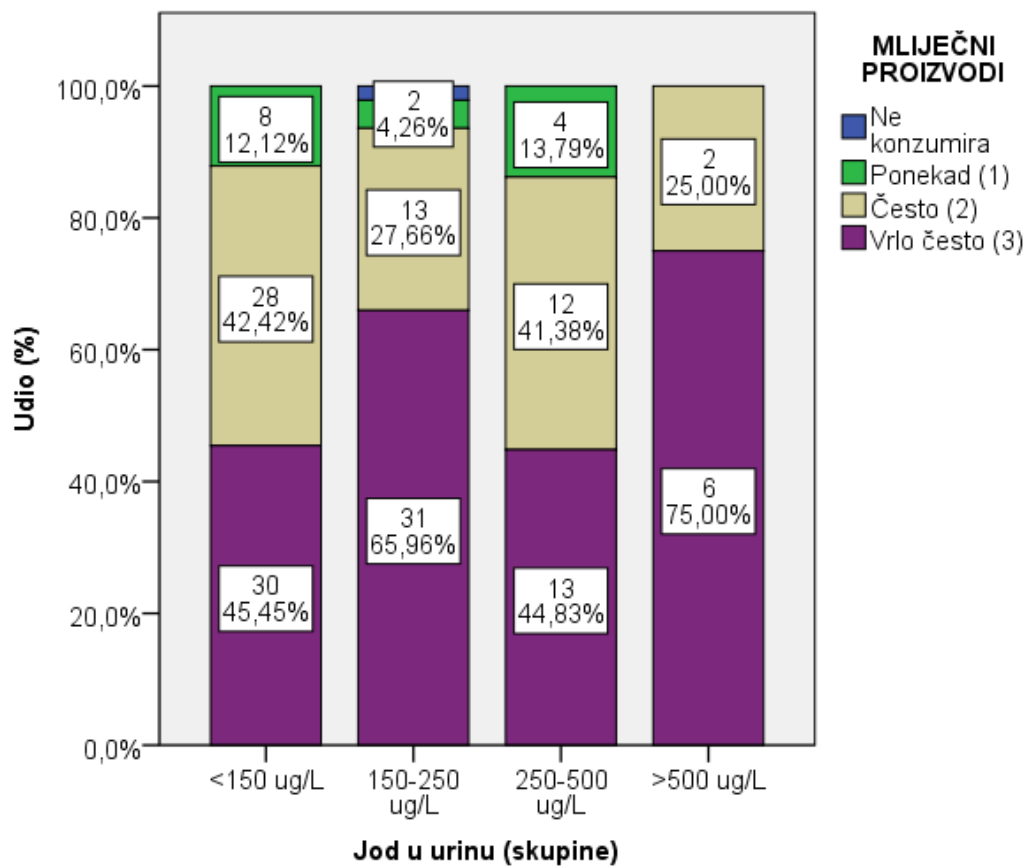


Tablica 15. Vrijednosti joda u urinu prema preporukama WHO u odnosu na unos mliječnih proizvoda

			MLIJEČNI PROIZVODI				Ukupno
			Ne konzumira	Ponekad (1)	Često (2)	Vrlo često (3)	
Jod u urinu (skupine)	<150 ug/L	N	0	8	28	30	66
		%	0,0%	12,1%	42,4%	45,5%	100,0%
	150-250 ug/L	N	1	2	13	31	47
		%	2,1%	4,3%	27,7%	66,0%	100,0%
	250-500 ug/L	N	0	4	12	13	29
		%	0,0%	13,8%	41,4%	44,8%	100,0%
>500 ug/L	N	0	0	2	6	8	
	%	0,0%	0,0%	25,0%	75,0%	100,0%	
Ukupno	N	1	14	55	80	150	
	%	,7%	9,3%	36,7%	53,3%	100,0%	

	Vrijednost	df	P
X2 test	10,784 ^a	9	0,291
Ukupno ispitanika	150		

Slika 13. Vrijednosti joda u urinu prema preporukama WHO u odnosu na unos mliječnih proizvoda

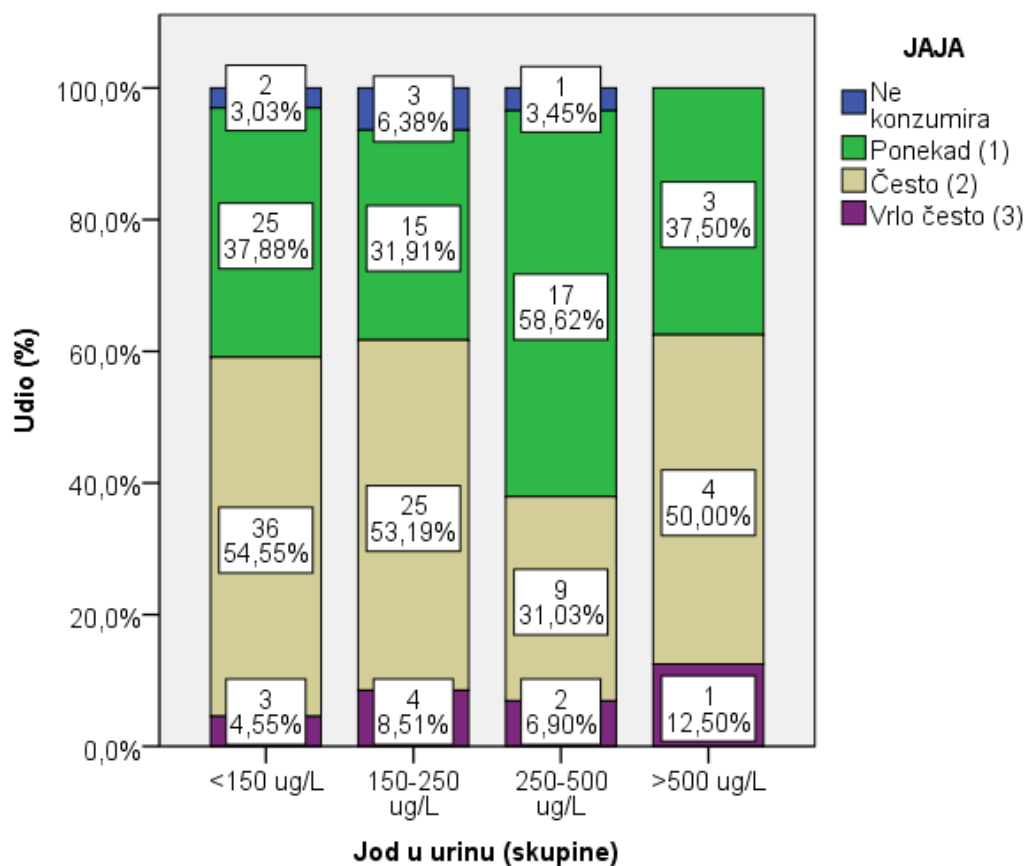


Tablica 16. Vrijednosti joda u urinu prema preporukama WHO u odnosu na unos jaja

			JAJA				Ukupno
			Ne konzumira	Ponekad (1)	Često (2)	Vrlo često (3)	
Jod u urinu (skupine)	<150 ug/L	N	2	25	36	3	66
		%	3,0%	37,9%	54,5%	4,5%	100,0%
	150-250 ug/L	N	3	15	25	4	47
		%	6,4%	31,9%	53,2%	8,5%	100,0%
	250-500 ug/L	N	1	17	9	2	29
		%	3,4%	58,6%	31,0%	6,9%	100,0%
	>500 ug/L	N	0	3	4	1	8
		%	0,0%	37,5%	50,0%	12,5%	100,0%
Ukupno	N	6	60	74	10	150	
	%	4,0%	40,0%	49,3%	6,7%	100,0%	

	Vrijednost	df	P
X2 test	8,103 ^a	9	0,524
Ukupno ispitanika	150		

Slika 14. Vrijednosti joda u urinu prema preporukama WHO u odnosu na unos jaja



Tablica 17. Korelacije vrijednosti joda u urinu ($\mu\text{g/L}$) s frekvencijama konzumiranja određene vrste namirnica

			JOD_μg_L
KUHINJSKA SOL	Pearsonov korelacijski koeficijent r		0,007
	P		0,922
	N		183
SUHOMESNATI PROIZVODI	Pearsonov korelacijski koeficijent r		-0,083
	P		0,265
	N		183
PLODOVI MORA	Pearsonov korelacijski koeficijent r		0,187
	P		0,011
	N		183
MLIJEČNI PROIZVODI	Pearsonov korelacijski koeficijent r		0,107
	P		0,148
	N		183
JAJA	Pearsonov korelacijski koeficijent r		-0,047
	P		0,527
	N		183

Tablica 18. Binarna logistička regresija pripadnosti skupini s jodom u
urinu >150 µg/L

	OR	95% CI		P
		Donji	Gornji	
Dob (skupine)	0,97	0,64	1,48	0,900
Tjedni trudnoće	1,19	0,74	1,93	0,471
Ne uzima multivitamine (referentna)				0,000
Multivitamini bez joda	0,34	0,13	0,95	0,038
Multivitamini s jodom	3,50	1,46	8,38	0,005
KUHINJSKA SOL	1,42	0,87	2,33	0,165
SUHOMESNATI PROIZVODI	0,66	0,39	1,10	0,113
PLODOVI MORA	1,71	0,97	3,00	0,063
MLIJEČNI PROIZVODI	1,67	1,01	2,76	0,045
JAJA	0,77	0,45	1,34	0,358

Tablica 18. prikazuje multivarijatni binarni logistički model predikcije - zavisna varijabla je skupina s jodom u urinu $>150 \mu\text{g/L}$. Model je statistički značajan ($P<0,001$) i objašnjava 31% varijance, dok ispravno klasificira 71% ispitanika.

Značajni prediktori za jod u urinu $>150 \mu\text{g/L}$ su uzimanje multivitamina u odnosu na one koji ne uzimaju multivitamine (referentna kategorija) i to: ako uzimaju multivitamine s jodom šansa (odds ratio ili OR) da će imati vrijednosti $>150 \mu\text{g/L}$ raste 3,5 puta (kontrolirano za sve ostale varijable u modelu). Zanimljivo, ako ispitanica uzima multivitamine bez joda, šansa da će imati vrijednost joda $>150 \mu\text{g/L}$ se smanjuje i to za $1/0,34$ puta, odnosno 2,94 puta (kontrolirano za sve ostale varijable u modelu).

5. RASPRAVA

U pojedinim zemljama (SAD, Kanada), posebice onima sa dostatnim unosom joda u općoj populaciji, koje provode sustavno praćenje, nakon provedenog istraživanja na trudnicama, postoje preporuke uzimanja, tijekom trudnoće, multivitaminskih/mineralnih dodataka prehrani koji sadrže jod. Nadoknada od 150 µg/dan joda u trudnica i dojilja se smatra sigurnom.^{71,72,73} Razlog tome je što trudnice koje žive u regiji sa dokazanim dostatnim unosom joda u općoj populaciji mogu biti izložene riziku razvoja posljedica nedostatka joda uslijed povećanih potreba za istim koje nameće trudnoća.^{52,74,75} Uz fiziološku povećanu potrebu za jodom tijekom trudnoće, nedostatan unos joda se u zadnje vrijeme povezuje i sa povećanom konzumacijom industrijski proizvedene hrane za čiju proizvodnju se uglavnom ne koristi jodirana sol.

Vrijednosti joda u urinu uzimaju se kao referentne u procjeni adekvatnosti unosa joda prehranom. Prema WHO postoje konkretni kriteriji vrijednosti joda u urinu za pojedine skupine ljudi (školska djeca, adolescent, trudnice, dojilje). Prema WHO/UNICEF/ICCIDD medijan koncentracije joda u urinu bi se trebao kretati unutar intervala od 100 do 199 µg/L u klinički zdravih pojedinaca te od 150 do 249 µg/L u klinički zdravih trudnica i dojilja. Preporučeni unos joda tijekom trudnoće od 250 µg/dan, otprilike odgovara 185 µg/L joda izlučenog urinom.¹³ Pretpostavlja se kako su navedene preporuke ostvarive kroz nacionalne programe jodiranja soli koji traju najmanje dvije godine te ukoliko 90% kućanstava koristi jodiranu sol.^{76,77} Međutim, mnoge zemlje koje bilježe adekvatni unos joda u općoj populaciji zahvaljujući jodiranju soli (Italija, Turska, Australija, SAD...), kod provedenog istraživanja u trudnica su primjetili kako postoji neadekvatan unos joda prema

preporukama WHO (Italija 74 µg/L, Turska 77,4 µg/L, Australija 104 µg/L, SAD <150 µg/dan).^{42,43,78} Zanimljiva je činjenica kako u SAD-u i Kanadi postoje službeni propisi o minimalnoj količini joda u dodacima prehrani za trudnice, koji iznosi 150 µg/tbl i to od 2006. godine kada je zabilježeno kako 1/3 trudnica nema adekvatan unos joda. Međutim, prema najnovijim podacima u periodu od 2007. – 2010. godine bilježi se u SAD-u pad vrijednosti koncentracije joda u urinu u populaciji trudnica i to ispod 150 µg/L što označava blagi nedostatak u toj izrazito osjetljivoj skupini. Navedeno se objašnjava, već spomenutom, smanjenom upotrebom jodirane soli u industrijski proizvedenoj hrani, izloženosti tvarima koje utječu na unos joda u samu štitnjaču (perklorati – nađeni u hrani i vodi za piće, nitrati – nađeni u hrani i vodi za piće te tiocijanati – nađeni u dimu od cigareta, kupusu, prokulicama i ostalom povrću iz porodice krstašica) te pojačanim preporukama za smanjenje unosa soli zbog porasta kardiovaskularnih bolesti, posebice povišenog krvnog tlaka. U SAD-u sve je češći trend konzumiranja hrane u različitim restoranima gdje se rjeđe koristi jodirana sol, dok proizvođači soli biraju da li će jodirati sol ili ne, pravdajući se kako jod mijenja okus i boju hrane, što je isključeno studijama.⁷⁹ Već spomenuto skladištenje soli se, također, pokazalo kao ograničavajući čimbenik za adekvatnu distribuciju joda konačnom konzumentu.

Nadalje, restrikcija unosa soli u svrhu prevencije povišenog krvnog tlaka, prema zaključcima sastanka WHO 2007. godine nije nužno u koliziji sa potrebama dnevnog unosa josa. Preporučeni dnevni unos soli bi trebao iznositi do 5 grama i ukoliko je sva sol adekvatno jodirana, nema nekompatibilnosti između dviju preporuka.⁸⁰ Problemi nastaju zbog neadekvatne koncentracije joda u pakiranju kuhinjske soli i multivitaminskih pripravaka.^{61,81} Temeljem navedenog, nametnule su se preporuke

povećanog jodiranja kuhinjske soli kako bi se kompenzirao gubitak od 20% uslijed lošeg skladištenja i nestabilnosti spoja. Primjerice, nedavna studija u Italiji je pokazala kako preporučeni unos soli od 5 g dnevno, ukoliko je sol jodirana sa 30 mg/kg, je dovoljan za postizanje zadovoljavajućeg unosa joda, kako u odraslih, tako i u djece.⁸²

Smatra se kako je prvenstveno potrebno pažnju usmjeriti na žene reproduktivne dobi i trudnice koje bi prema dostupnim podacima na svjetskoj razini trebale što ranije početi uzimati dodatni jod putem dodataka prehrani kako bi se dosegnuo preporučeni unos joda od 250 µg/dan.^{42,43,83,84} Također, zbog dokazane nekonzistentne koncentracije joda u multivitaminskim pripravcima, između deklaracije i analize samih sastojaka, preporuka je da se poveća koncentracija kalijevog jodida na 197 µg kako bi se osiguralo da svaka tableta multivitamina/minerala sadrži obećanih 150 µg joda kao dnevne preporuke.

Trudnoća predstavlja najosjetljiviji period života ako unos joda nije adekvatan jer su time i majka i fetus izloženi potencijalno teškim posljedicama nedostatka joda. Blagi do umjereni nedostatak joda može rezultirati blagom intelektualnom tuposti koja može proći neprepoznato ili poremećajima pažnje uključujući hiperaktivnost. Čak i granični deficit joda, koji je primjećen u mnogim europskim zemljama, može biti praćen postizanjem slabijih uspjeha u školi u naizgled normalne djece.⁴⁰ Uz poremećaje koji se mogu razviti u djece, nedostatak joda tijekom trudnoće povećava i rizik od razvoja guše u majke, pobačaja, mrtvorodne djece, kongenitalnih abnormalnosti, smanjenog rasta djeteta, neonatalne hipotireoze i poremećene reprodukcije kasnije u životu. Istraživanja vezana za učinak korekcije nedostatka joda na potomke su izrazito ograničena (mali uzorak) i malo ih, međutim, predstavljaju

dobru osnovu za buduća israživanja. Tako je provedeno nekoliko istraživanja gdje se ispitivao učinak nadoknade joda prije trudnoće te u ranoj trudnoći i nadoknade kasnije u trudnoći. Rezultati su pokazali kako nadoknada joda kasnije u trudnoći nema učinka na porast inteligencije potomka, dok nadoknada joda prije trudnoće i u ranim fazama trudnoće pozitivno utječe na inteligenciju potomka.³⁵ Neurološki deficiti potomka se mogu prevenirati ako se nadoknada joda implementira prije ili u ranim fazama trudnoće.

Rizici ekscesivnog unosa joda su, prema dostupnoj literaturi, relativno mali te uvelike beznačajni u usporedbi sa posljedicama nedostatka joda.^{85,86,87,88} Prema najnovijim podacima, u 10 zemalja u svijetu je zabilježen prekomjerni unos joda (UIC medijan je iznosio >300 µg/L). Prekomjerni unos joda postignut unosom jodirane soli se može dogoditi kada je količina joda dodana soli previsoka u usporedbi sa unosom soli pojedinačno. Preporučene količine KI/kg soli su 20-40 mg/kg. Navedeno potvrđuje važnost redovitog praćenja kako programa jodiranja soli tako i statusa unosa joda u populaciji. Prekomjerni unos joda bi se trebao prevenirati, posebice u područjima gdje je prethodno zabilježen nedostatan unos joda jer nagli porast količine unesenog joda može uzrokovati hipertireoidizam. Ali opet, prednost kompenzacije nedostatka joda je značajnija od rizika koji nosi jodiranje soli.⁴²

Temeljem svjetskih trendova i potrebe kontrole poremećaja uzrokovanih nedostatkom joda u klopnu Nacionalnog programa, u Hrvatskoj se redovito provodi praćenje statusa unosa joda unutar opće populacije te je prema zadnjem istraživanju 2009. godine utvrđeno kako živimo u zemlji sa adekvatnim unosom joda. Medijan koncentracije joda u urinu djece školske dobi je iznosio 200-300 µg/L, što odgovara više nego adekvatnom unosu joda.⁶² Hrvatska je jedna od rijetkih zemalja sa strogim

pravilnikom o kontroli jodiranja soli. Zemlje zapadne Europe slove kao razvijene i bogate, međutim i tu postoje dijelovi sa nedostatnim unosom joda. Nemaju sve zemlje utvrđen pravilnik o jodiranju soli, kao ni nacionalne programe koji se bave kontrolom prevencije poremećaja uzrokovanih jodom. U tu skupinu ubraja se Slovenija, Mađarska, Grčka, Portugal, Francuska i Irska.⁸⁹ U Sloveniji, Mađarskoj, Grčkoj i Portugalu ipak su provedene studije o statusu joda, većinom samo unutar opće populaciji te su zabilježene akeđvatne vrijednosti. Bez detaljnih podataka o vrijednostima, navedene zemlje navode kako nadležne institucije ne smatraju poremećaje uzrokovane nedostatkom joda prioritetom u zdravstvenoj zaštiti. U Francuskoj također nema podrške institucija, unatoč zabilježenom blagom nedostatsku joda 1999. godine, bez novijih podataka. Kuhinjska sol se u Francuskoj jodira još od 60-ih godina 20. stoljeća, međutim sve se temelji na dobroj volji proizvođača, a upotreba jodirane soli u proizvodnji hrane je čak službeno zabranjena. To nameće problem pokrivenosti populacije jodom jer u većini razvijenih zemalja >80% soli se konzumira preko kupljene i proizvedene hrane. Kako bi se uspješno moglo kontrolirati pokrivenost populacije jodom, potrebno je uvjeriti prehrambenu industriju da koriste jodiranu sol u svojim proizvodima. Tako je u Švicarskoj program jodiranja soli i pokrivenost populacije uspješan upravo zbog činjenice kako je oko 60% soli koja se koristi u prehrambenoj industriji, jodirana sol.

Zahvaljujući aktivnosti WHO i ICCIDD u poticanju implementacije programa univerzalnog jodiranja soli, dostupni su podatci pokrivenosti kućanstva jodiranom soli za 128 zemalja članica UNICEFA. Od njih 128, 37 zemalja ima $\geq 90\%$ kućanstava sa zadovoljavajućom konzumacijom jodirane soli, 52 zemlje imaju pokrivenost kućanstava 50-80%, dok njih 39 ima pokrivenost <50%. Sveukupno oko 70%

kućanstava svijeta ima zadovoljavajuću pokrivenost jodiranom soli. Navedeno predstavlja veliki napredak u usporedbi sa 1990. godinom kada je pokrivenost kućanstava sa jodiranom soli iznosio <10%. Međutim, napredak po tom pitanju se usporio u zadnjem desetljeću zbog tehnički otežanog pristupa manjim proizvođačima soli, lošije kontrole kvalitete jodiranja soli, smanjene zainteresiranosti vladajućih institucija te posljedično otežanog postizanja zakonskog okvira za jodiranje soli. Ipak, na svjetskoj razini, između 2003. i 2013. godine, ukupan broj zemalja sa adekvatnim unosom joda narastao je sa 67 na 111. Napredak je zabilježen u Europi, istočnom Mediteranu, jugoistočnoj Aziji i zapadnom Pacifiku, i to većinom zahvaljujući jačanju programa jodiranja soli i poboljšanom praćenju istog.⁴²

U Hrvatskoj od 1996. godine, prema korigiranom Pravilniku, povećana je količina KI/kg kuhinjske soli na 25 mg/kg te je precizirano kako sva kuhinjska sol, kako za ljudsku, tako i za životinjsku upotrebu mora biti jodirana, a kontrola kvalitete jodiranja se mora obavljati na svim razinama, od proizvođača pa sve do kućanstava, uključujući i uvoznu sol. Tako je opća populacija zbrinuta, međutim postavlja se pitanje jednog statusa trudnica obzirom na svjetske trendove koji ne pokazuju zadovoljavajuće rezultate. Naime, nametnula se znatna razlika između vrijednosti joda u urinu u školske djece i trudnica. Zbog malog broja zemalja koje su provele istraživanje o vrijednosti koncentracije joda u urinu trudnica, ne mogu se postaviti konkretne svjetske procjene o statusu ove osjetljive grupe. Iako je medijan UIC školske djece dovoljan za određivanje pokrivenosti opće populacije jodom, nije adekvatan parametar za procjenu jednog statusa u trudnica.

Učinjenom analizom vrijednosti joda u urinu trudnica u Republici Hrvatskoj koja pripada skupini sa adekvatnim unosom joda u općoj populaciji zabilježeni su

zanimljivi i statistički značajni rezultati. U ispitivanom uzorku od 150 trudnica medijan koncentracije joda u urinu iznosio je 165 µg/L što odgovara adekvatnom unosu joda. Međutim, njih 44% je imalo vrijednosti koncentracije joda ispod 150 µg/L što odgovara nedostatnom unosu joda. U skupini trudnica koje nisu uzimale nikakve dodatke prehrani ili su uzimale one koji ne sadrže jod, niske koncentracije joda u urinu su još značajnije. Medijan koncentracije joda u urinu ove kontrolne skupine je iznosio 96 µg/L što je znatno ispod minimalno preporučenih 150 µg/L. U toj skupini čak 63% ispitanica je imalo vrijednosti joda u urinu ispod 150 µg/L, dok njih samo 17,3% je imalo dostatne vrijednosti. Naprotiv, u ispitivanoj skupini, gdje su trudnice uzimale dodatke prehrani koji sadrže jod i to u 88,4% 150 µg/tbl., medijan koncentracije joda u urinu je iznosio 181 µg/L i odgovara dostatnom unosu joda. Ispitivana skupina je imala i većinu ispitanica u skupini dostatnog, odnosno, više nego dostatnog unosa joda (47,8%, odnosno 23,2%), dok ih je 21,7% imalo vrijednosti ispod 150 µg/L. Tako su ispitanice koje su uzimale dodatke prehrani koji sadrže jod značajno češće imale preporučene vrijednosti joda u urinu ($P < 0,001$). Dodatci prehrani koji sadrže jod statistički značajno povećavaju šansu (3,5 puta) za vrijednosti joda u urinu > 150 µg/L. Analizom konzumacije pojedinih prehrambenih proizvoda i namirnica koje inače sadrže jod ističu se rezultati prema kojima ispitanice koje su često konzumirale ribu i plodove mora prevladavaju u skupinama koje imaju koncentracije joda iznad 250 µg/L, dok one koju su često konzumirale suhomesnate proizvode prevladavaju u skupini koja ima koncentraciju joda ≥ 500 µg/L. Analizom koncentracije joda u urinu u odnosu na dobne skupine, tjedne trudnoće, konzumacije kuhinjske soli, mliječnih proizvoda i jaja nije nađeno statistički značajnih razlika prema preporukama WHO/UNICEF/ICCIDD.

Postavlja se pitanje zašto trudnice koje nisu uzimale dodatni jod imaju tako nisku vrijednost medijana koncentracije joda u urinu od 96 $\mu\text{g/L}$, ako opća populacija ima vrijednosti čak iznad 200 $\mu\text{g/L}$.^{90,91} Uzrok tome se možda može naći u već spomenutim razlozima poput povećanih fizioloških potreba, a možda i u činjenici kako se sve više zagovara restrikcija soli u prehrani zbog potencijalnog razvoja hipertenzije.⁴³ Naravno, da bi se došlo do konkretnijih zaključaka potrebno je usporediti trudnice i opću populaciju. U Hrvatskoj čak postoji kampanja da se na razini opće populacije smanji unos soli u svrhu pokušaja smanjenja kardiovaskularnih bolesti koje opterećuju zdravstvo. Rješenje u borbi protiv poremećaja uzrokovanih nedostatkom joda bi u tom slučaju bilo povećanje koncentracije joda u kuhinjskoj soli kako bi adekvatne dnevne količine joda mogle doći do konačnog konzumenta. Također, jedan od razloga niskih vrijednosti joda u urinu u kontrolnoj skupini bi mogle biti djetete koje se često propisuje trudnicama u svrhu prevencije razvoja gestacijskog dijabetesa. Kako bi se to sve objasnilo svakako su potrebna dodatna istraživanja.

Usporedbom sa susjednim državama, koje također, imaju već dugogodišnji program jodiranja soli, poput Srbije, Bosne i Hercegovine te Makedonije, možemo reći kako su rezultati slični te odgovaraju općem trendu. Tako su u susjednim zemljama 2007. godine, također, zabilježene vrijednosti medijana koncentracije joda u urinu koje ih svrstavaju u skupinu zemalja sa dostatnim unosom joda, međutim, u populaciji trudnica bilježi se nedostatan, ili u udređenim postotcima nedostatan unos joda. Tako Srbija ima medijan UIC od 195 $\mu\text{g/L}$ u djece školske dobi, dok je medijan UIC u trudnica 158 $\mu\text{g/L}$ unutar kojeg je 45% trudnica sa vrijednostima $<150 \mu\text{g/L}$. Također, u trudnica koje su uzimale dodatke prehrani sa jodom medijan UIC je iznosio 195

$\mu\text{g/L}$ što je značajno više u usporedbi sa trudnicama bez unosa dodatnog joda čiji medijan je iznosio $146 \mu\text{g/L}$. U Makedoniji medijan UIC u djece školske dobi je iznosio $241 \mu\text{g/L}$, dok su u trudnica zabilježene vrijednosti medijana od $199,7 \mu\text{g/L}$ u prvom i drugom tromjesječju te $174,9 \mu\text{g/L}$ u trećem tromjesječju. Unatoč adekvatnim vrijednostim joda u urinu, zabilježeno je kako određeni postotak trudnica ima vrijednosti joda u urinu $<150 \mu\text{g/L}$ (29,6% u prvom, 37% u drugom i 39,1% u trećem tromjesječju trudnoće). U Bosni i Hercegovini medijan UIC u trudnica koje nisu u režimu restrikcije unosa joda je iznosio $156 \mu\text{g/L}$, dok je u trudnica sa restrikcijom unosa joda iznosio $133 \mu\text{g/L}$. Svaka od navedenih zemalja ističe kako je potrebno povećati unos jod u skupini žena reproduktivne dobi te trudnica kako bi se smanjio postotak trudnica sa neadekvatnim unosom joda.^{55,56}

U interpretaciji navedenih podataka potrebno je uzeti u obzir kako su WHO/UNICEF/ICCIDD preporuke empirijski dogovorene te kako unatoč svim dosadašnjim istraživanjima nisu dokazane štetne posljedice na ishod trudnoće te neurološki razvoj djece u žena koje su imale vrijednosti koncentracije joda u urinu $<150 \mu\text{g/L}$ pod uvjetom da postoje adekvatne vrijednosti joda u urinu u općoj populaciji (iznad $100 \mu\text{g/L}$). Čak se prema najnovijim razmatranjima smatra kako je tražena vrijednost od $150 \mu\text{g/L}$ joda u urinu trudnica možda ipak previsoko postavljena granica.

6. ZAKLJUČCI

Rezultati provedenog istraživanja analize koncentracije joda u urinu trudnica u Hrvatskoj odgovaraju svjetskim trendovima, posebice trendu u susjednim državama koje imaju uhodane programe jodiranja soli. Iako medijan koncentracije joda u urinu ispitivanog uzorka, koji iznosi 165 µg/L, svrstava trudnice u Hrvatskoj u skupinu dostatnog unosa joda, značajan postotak od 44% ima vrijednosti koncentracije joda u urinu ispod preporučenih. Navedeno je još izraženije u kontrolnoj skupini koja ima medijan koncentracije joda u urinu 96 µg/L, znatno ispod preporučenih vrijednosti. Čime se potvrđuje hipoteza kako u Hrvatskoj, zemlji s dokazanim dostatnim unosom joda u općoj populaciji, vrijednost joda u urinu je u statistički značajnog broja trudnica ispod preporučenih prema WHO/UNICEF/ICCIDD kriterijima. Ispitivana skupina trudnica je imala medijan koncentracije joda u urinu 181 µg/L što odgovara dostatnom unosu joda. Statistički je dokazano kako uzimanje dodataka prehrani koji sadrže jod povećava šansu za vrijednosti joda u urinu iznad 150 µg/L za 3,5 puta. Time je dokazana i druga hipoteza prema kojoj trudnice koje uzimaju dodatke prehrani koji sadrže jod imaju dostatan unos joda prema WHO/UNICEF/ICCIDD preporukama.

Uzimajući u obzir nedokazane štetne posljedice u žena koje su imale vrijednosti joda u urinu < 150 µg/L unutar opće populacije sa dokazanim adekvatnim unosom joda potrebno je razmotriti WHO/UNICEF/ICCIDD preporuke o 150 µg/L kao najniže prihvatljive granice za trudnice. Također je potrebno provesti istraživanja kojima bi se razlučili razlozi niske vrijednosti medijana koncentracije joda u urinu trudnica koje ne uzimaju dodatni jod, prvenstveno uzimajući u obzir trend restrikcije unosa soli. Tek nakon svega navedenog u obzir dolazi, u sklopu Nacionalnog programa praćenja

statusa unosa joda u općoj populaciji, razmatranje uvođenje preporuka za uzimanjem dodatnog joda tijekom trudnoće putem dodataka prehrani uz prethodno usuglašene preporuke o količini joda koju bi svaki pripravak trebao sadržavati.

7. SAŽETAK

Jod je jedan od značajnijih mikroelemenata u našem organizmu, sastavni dio hormona štitnjače koji imaju važnu ulogu u neurološkom razvoju djeteta. Nedostatan unos joda u organizam može rezultirati čitavim spektrom poremećaja te su u prevenciju istog razvijeni Nacionalni programi koji se temelje na jodiranju soli. Prema WHO/ICCIDD/UNICEF preporukama, medijan koncentracije joda u urinu je metoda procjene nutritivnog unosa joda unutar određene populacije. Preporučene vrijednosti za opću populaciju su 100-200 µg/L, dok su za trudnice 150-250 µg/L.

Prema zadnjim podacima iz 2009. godine Hrvatska pripada grupi zemalja sa dostatnim unosom joda u općoj populaciji zahvaljujući zakonski reguliranom propisu obvezatnog jodiranja soli sa 25 mg KI/kg soli. Medijan koncentracije joda u urinu u djece školske dobi je iznosio 200 – 300 µg/L.

U istraživanju na populaciji trudnica ukupno je bilo uključeno 150 ispitanica. Medijan koncentracije joda u urinu je iznosio 165 µg/L što odgovara adekvatnom unosu joda. Međutim, njih 44% je imalo vrijednosti koncentracije joda ispod 150 µg/L što čini značajan udio onih sa nedostatnim unosom joda. Medijan kontrolne skupine, one bez dodatnog unosa joda, je iznosio 96 µg/L, dok je medijan ispitivane skupine trudnica koje su uzimale dodatke prehrani koji sadrže jod, iznosio 181 µg/L. U Hrvatskoj, zemlji s dokazanim dostatnim unosom joda u općoj populaciji, vrijednost joda u urinu je u značajnog broja trudnica ispod preporučenih, dok trudnice koje su uzimale dodatke prehrani koji sadrže jod imaju dostatan unos joda prema WHO/UNICEF/ICCIDD preporukama. Uzimajući u obzir još uvijek nedokazane štetne posljedice u žena koje su imale vrijednosti joda u urinu < 150 µg/L unutar opće

populacije sa dokazanim adekvatnim unosom joda potrebno je razmotriti WHO/UNICEF/ICCIDD preporuke o 150 µg/L kao najniže prihvatljivoj granici za trudnice. Također, potrebno je provesti istraživanja kojima bi se razlučili razlozi niske vrijednosti medijana koncentracije joda u urinu trudnica koje ne uzimaju dodatni jod, prvenstveno uzimajući u obzir trend restrikcije unosa soli. U konačnici, u obzir dolazi, u sklopu Nacionalnog programa praćenja statusa unosa joda u općoj populaciji, razmatranje uvođenje preporuka za uzimanjem dodatnog joda tijekom trudnoće putem dodataka prehrani uz prethodno usuglašene preporuke o količini joda koju bi svaki pripravak trebao sadržavati.

8. SUMMARY

An analysis of iodine concentration in urine in pregnant women who are taking iodine supplementation

Iodine, as a part of thyroid hormones, is one of the most significant microelements in our organism and it plays important role in neurological development of children. Insufficient iodine intake can result in wide specter of disorders for which prevention Nacional programs of salt iodization have been developed. According to WHO/UNICEF/ICCIDD recommendations, urinary iodine concentration median is the method of choice in evaluation of iodine intake in general population. Recommended values for general population are 100-200 $\mu\text{g/L}$, while for pregnant women the range is 150-250 $\mu\text{g/L}$.

According to the latest data from 2009, Croatia is a country with sufficient iodine intake in general population thanks to legislative of salt iodization with 25 mg KI/kg. Median of iodine urinary concentration in schoolchildren was 200 – 300 $\mu\text{g/L}$.

In the research that involved pregnant women there have been 150 participants included. Urinary iodine concentration median was 165 $\mu\text{g/L}$, which represents sufficient iodine intake. But, 44% had values of iodine concentration $< 150 \mu\text{g/L}$, and that represents significant number of those with insufficient iodine intake. Median of the control group, those without additional iodine intake, was 96 $\mu\text{g/L}$, while the median of the group that took additional iodine through nutritional supplements, was 181 $\mu\text{g/L}$. In Croatia, country with established sufficient iodine intake in general

population, urinary iodine values are in significant number of pregnant women under recommended, while those that have taken iodine supplementation have sufficient iodine intake according to the WHO/UNICEF/ICCIDD recommendation. Taking into consideration yet unproven harmful consequences in women having iodine values in urine $< 150 \mu\text{g/L}$, when general population has adequate iodine intake, there should be revision of WHO/UNICEF/ICCIDD recommendations of $150 \mu\text{g/L}$ as the lowest value for pregnant women. Also, studies referring to reasons for low values of urinary iodine concentration median in pregnant women who don't take iodine supplementation should be conducted taking into consideration trend of salt restriction.

Overall, it should be considered, in National program that follows status of iodine intake in general population, implementation of recommendations for additional iodine intake for pregnant women through nutritional supplements with prior established recommendations of amount of iodine that each supplement should contain.

9. LITERATURA

1. Kostović-Knežević Lj, Gajović S. Embrionalni razvoj štitnjače. U: Djelmiš J, Kusić Z, Ivanišević M ,ur. Bolesti štitnjače u trudnoći. Zagreb: Laserplus, 2004, str. 11-21.
2. Dorion D. Thyroid anatomy. <http://reference.medscape.com/article/835535-overview#showall>.
3. Ross DS. Thyroid hormone synthesis and physiology. <http://www.uptodate.com/contents/thyroid-hormone-synthesis-and-physiology>.
4. Kusić Z, Jukić T. Fiziologija štitnjače izvan trudnoće. U: Djelmiš J, Kusić Z, Ivanišević M ,ur. Bolesti štitnjače u trudnoći. Zagreb: Laserplus, 2004, str. 21-29.
5. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest* 2012; 122:3035.
6. Smallridge RC, Glinoe D, JG, Brent G. Thyroid function inside and outside of pregnancy: what do we know and what don't we know? *Thyroid* 2005;15:54-9.
7. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *New Eng J Med* 1999;341:549-555.
8. Oppenheimer JH, Schwartz HL. Molecular basis of thyroid hormone-dependent brain development. *Endocr Rev* 1997;18:462-475.

9. Bernal JI, Guadaño-Ferraz A, Morte B. Perspectives in the study of thyroid hormone action on brain development and function. *Thyroid* 2003;13(11):1005-12.
10. Knezović Z, Stipišić A, Marušić J. Jodiranje i određivanje sadržaja joda u kuhinjskoj soli. <http://www.nzjz-split.hr/userfiles/KI-1.pdf>.
11. https://hr.wikipedia.org/wiki/Jod#cite_ref-Sebastian_Blumentritt_1-0
12. Untoro J, Mangasaryan N, De Benoist B, Darntonhill I. Reaching optimal iodine nutrition in pregnant and lactating women and young children: programmatic recommendations. *Public Health Nutr* 2007;10(12A):1527-9.
13. WHO/UNICEF/ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for programme managers. Third edition. 2007.
14. Herman R. Štitnjača u trudnoći. U: Djelmiš J, Kusić Z, Ivanišević M ,ur. Bolesti štitnjače u trudnoći. Zagreb: Laserplus, 2004, str. 47-73.
15. Moleti M, Trimarchi F, Vermiglio F. Thyroid physiology in pregnancy. *Endocr Pract* 2014;20:589-596.
16. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoe D, *et al.* Clinical practice guideline: management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:s1-s47.
17. Godoy GAF, Korevaar TIM, *et al.* Maternal thyroid hormones during pregnancy, childhood adiposity and cardiovascular risk factor: the generation R study. *Clin Endocrinol* 2014;81(1):117-125.
18. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997;18:404.

19. Kurioka H, Takahashi K, Miyazaki K. Maternal thyroid function during pregnancy and puerperal period. *Endocr J* 2005;52(5):587-91.
20. Glinoe D, de Nayer P, et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:276-287.
21. Ballabio M, Poshyachinda M, Ekins RP. Pregnancy-induced changes in thyroid function: role of human chorionic gonadotropin as putative regulator of maternal thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:824-831.
22. Stricker R, Echenard M, Eberhart R, Chevaller MC, Perez V, Quinn FA, Stricker R. Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals. *Eur J Endocrinol* 2007;157(4):509-14.
23. Glinoe D. Pregnancy and iodine. *Thyroid* 2001;11:471-81.
24. Delange F. Iodine requirements during pregnancy, lactation and the neonatal period and indicators of optimal iodine nutrition. *Public Health Nutr* 2007;10(12A):1571-80.
25. Iodine requirements in pregnancy and infancy. *IDD Newslett* 2007;23:1-2.
26. Smyth P, O'Herlihy C. Dietary iodine intake in pregnancy: an update. *Ir Med J* 2012;105(1):5-6.
27. Mian C, Vitaliano P, Pozza D, Barollo S, Pitton M, Callegari G, Di Gianantonio E, Casaro A, Nacamulli D, Busnardo B, Mantero F, Girelli ME. Iodine status in pregnancy: role of dietary habits and geographical origin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70(5):776-80.
28. Liberman CS, Pino SC, Fang SL, Braverman LE, Emerson CH. Circulating iodide concentrations during and after pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3545-3549.

29. Fumarola A, Calvanese A, D'Armiento M. Iodine intake in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;104(2):147-8.
30. Delange F. Optimal iodine nutrition during pregnancy, lactation and the neonatal period. *Int J Endocrinol Metab* 2004;2:1-12.
31. Glinoeer D (Guest Editorial). Iodine nutrition requirements during pregnancy. *Thyroid* 2006;16:947-8.
32. Preau L, Fini JB, Morvan-Dubois G, Demeneix B. Thyroid hormone signaling during early neurogenesis and its significance as a vulnerable window for endocrine disruption. *Biochim. Biophys. Acta* 2015;1849(2):112-121.
33. Stenzel D, Huttner WB. Role of maternal thyroid hormones in the developing neocortex and during human evolution. *Front Neuroanat* 2013;16:7-19.
34. de Escobar GM, Obregon MJ, del Rey FE. Iodine deficiency and brain development in the first half of pregnancy. *Public Health Nutr* 2007;10:1554-1570.
35. Zimmermann MB. Iodine Deficiency. *Endocrine Reviews* 2009;30:376-408.
36. Dunn JT, Delange F. Damaged reproduction: the most important consequence of iodine deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2360-3.
37. Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS. Iodine-deficiency disorders. *Lancet* 2008;372(9645):1251-62.
38. Berbel P, Mestre JL, Santamaria A, et al. Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation. *Thyroid* 2009;19:511-519.
39. Bath Sc, Steer CD, Golding J, Emmett P, Rayman MP. Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children:

- results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC).
Lancet 2013;382:331-337.
40. Vermiglio F, Lo Presti VP, Moleti M, et al. Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: a possible novel iodine disorder in developed countries. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:6054-6060.
 41. Melse-Boonstra A, Jaiswal N. Iodine deficiency in pregnancy, infancy and childhood and its consequences for brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24(1):29-38.
 42. Pearce EN, Andersson M, Zimmermann MB. Global iodine nutrition: where do we stand in 2013? *Thyroid* 2013;23(5):523-528.
 43. Zimmermann MB, Andersson M. Update on iodine status worldwide. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012;19:382-387.
 44. Council on environmental health. Iodine deficiency, pollutant chemicals and the thyroid: new information on an old problem. *Pediatrics* 2014;133:1163.
 45. WHO/ICCIDD/UNICEF. Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. WHO/NHD/01.1. *Thyroid* 2001;11(5):471-81.
 46. Glinoe D, Rovent J. Gestational hypothyroxinemia and the beneficial effects of early dietary iodine fortification. *Thyroid* 2009;19(5):431-434.
 47. Pravilnik o temeljnim zahtjevima za sol za prehranu ljudi (Nar.Nov 15/97).
 48. van Mil NH, Tiemeier H, et al. Low urinary iodine excretion during early pregnancy is associated with alterations in executive functioning in children. *J Nutr* 2012;142:2167-2174.
 49. Velasco II, Carreira M, et al. Effect of iodine prophylaxis during pregnancy on neurocognitive development of children during the first two years of life. *J*

- Clin Endocrinol Metab 2009;94(9):3234-41.
50. Andersen S, Karmisholt J, Pedersen KM, Laurberg P. Reliability of studies of iodine intake and recommendations for number of samples in groups and in individuals. *Br J Nutr* 2008;99(4):813-8.
 51. Zimmermann MB. Methods to assess iron and iodine status. *Br J Nutr* 2008;99 Suppl3:S2-9.
 52. Marchioni E, Fumarola A, Calvanese A, Piccirilli F, Tommasi V, Cugini P, *et al.* Iodine deficiency in pregnant women residing in an area with adequate iodine intake. *Nutrition* 2008;24:458-61.
 53. Pastorelli AA, Stacchini P, Olivieri A. Daily iodine intake and the impact of salt reduction on iodine prophylaxis in the Italian population. *Eur J Clin Nutr* 2015;69(2):211-5.
 54. Perrine CG1, Herrick K, Serdula MK, Sullivan KM. Some subgroups of reproductive age women in the United States may be at risk for iodine deficiency. *J Nutr.* 2010;140(8):1489-94.
 55. Jovic D, Knezevic T, van der Haar F, Jovic A. Both iodized salt and iodine supplements are important sources of iodine for pregnant women in Serbia. *IDD Newsletter* 2010;37(3):2-4.
 56. Bajraktarevi S, Karanfilski B. An effective iodized salt program provides adequate iodine for pregnant women in Bosnia and Herzegovina. *IDD Newsletter* 2010;37(3):7-8.
 57. Hollowell JG, Haddow JE. The prevalence of iodine deficiency in women of reproductive age in the United States of America. *Public Health Nutr* 2007;10(12A):1532-9.

58. Egri M, Ercan C, Karaoglu L. Iodine deficiency in pregnant women in eastern Turkey (Malatya Province): 7 years after the introduction of mandatory table salt iodization. *Public Health Nutr* 2009;12(6):849-52.
59. American Thyroid Association. Iodine deficiency. www.thyroid.org/patients/patient_brochures/iodine_deficiency.html#treatment
60. Gregory CO, Serdula MK, Sullivan KM. Use of supplements with and without iodine in women of childbearing age in the United States. *Thyroid* 2009;19(9):1019-1020.
61. Leung AM, Pearce EN, Braverman LE. Iodine content of prenatal multivitamins in the United States. *N Engl J Med* 2009;360(9):939-940.
62. Kusic Z, Jukić T, Rogan SA, et al. Current status of iodine intake in Croatia – the results of 2009 survey. *Coll Antropol* 2012;36 (1):123-128.
63. Kusić Z, Jukić T. History of endemic goiter in Croatia: from severe iodine deficiency to iodine sufficiency. *Coll Antropol* 2005;29(1):9-16.
64. Jukić T, Dabelić N, Rogan SA, Nothig-Hus D, Lukinac Lj, Ljubičić M, Kusić Z. The story of the Croatian village of Rude after fifty years of compulsory salt iodination in Croatia. *Coll. Antropol* 2008;32(4):1251-1254.
65. Matovinović J. The problem of goiter prevention in Yugoslavia. *Bull WHO* 1953;9:249-58.
66. Kusić Z, Đaković N, Kačić-Rak A, Karner I, Lechpammer S, Mesaroš-Šimuncić E, et al. Current status of endemic goiter in Croatia: the results of nationwide study (1995). *J Endocrinol Invest* 1996;19:210-4.
67. Kusić Z, Lechpammer S, Lukinac Lj, Petrović I, Nothig-Hus D. First

- beneficial results of the implementation of Croatian new law on salt iodination. *J Endocrinol Invest* 1999;22:747-51.
68. Kusic Z, Lelas V, Drenjačević-Perić I, Antolić B, Katalenić M, Gross-Bošković A. Znanstveno mišljenje o važnosti konzumiranja jodirane soli u RH. Hrvatska agencija za hranu, 2009.
69. Kusić Z, Novosel SA, Dabelić N, Punda M, Rončević S, Labar Ž, *et al.* Croatia has reached iodine sufficiency. *J Endocrinol Invest* 2003;26:738-42.
70. Wawschinek O, Eber O, Petek W, Wakoing P, Gürakar A. Bestimmung der Harnjodausscheidung mittels einer modifizierten Cer-Arsenitmethode. *Berichte ÖGKC* 1985;8:13-5.
71. Zimmermann M, Delange F. Iodine supplementation of pregnant women in Europe: a review and recommendations. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:979-84.
72. Renner R. Dietary iodine: why are so many mothers not getting enough? *Environ Health Perspect* 2010;118(10):A438-A442.
73. Kibirige MS, Hutchinson S, Owen CJ, Delves HT. Prevalence of maternal dietary iodine insufficiency in the north east of England: implications for the fetus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F436-F439.
74. Tahirović H, Toromanović A, Balić A, Grbić S, Gnat D. Iodine nutrition status of pregnant women in an iodine-sufficient area. *Food Nutr Bull* 2009;30(4):351-4.
75. Alvarez-Pedrerol M1, Ribas-Fitó N, García-Esteban R, Rodriguez A, Soriano D, Guxens M, Mendez M, Sunyer J. Iodine sources and iodine levels in pregnant women from an area without known iodine deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72(1):81-6.
76. Laurberg P, Andersen S, *et al.* Evaluating iodine deficiency in pregnant

- women and young infants – complex physiology with a risk of misinterpretation. *Public Health Nutr* 2007;10(12A):1547-1552.
77. Zimmermann MB. The impact of iodised salt or iodine supplements on iodine status during pregnancy, lactation and infancy. *Public Health Nutr* 2007;10(12A):1584-1595.
78. Prete A, Paragliola PM, Corsello SM. Iodine supplementation usage “with a grain of salt”. *Int J Endocrinol* 2015; 2015:312305.
79. West CE et al. Effect of Iodized Salt on the Color and Taste of Food. New York: United Nations Children’s Fund;1995.
80. WHO. Salt as a Vehicle for Fortification. Geneva: World Health Organization;2008.
81. Diosady LI et al. Stability of iodine in iodized salt used for correction of iodine-deficiency disorders. II. *Food Nutr Bull* 1998;19(3):239-249.
82. Pastorelli AA, Stacchini P, Olivieri A. Daily iodine intake and the impact of salt reduction on iodine prophylaxis in the Italian population. *Eur J Clin Nutr* 2015;69(2):211-215.
83. Barclay L. Iodine supplements needed by pregnant, nursing women. *Medscape* 2014.
84. Berbel P, Obregon MJ, Bernal J, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Iodine supplementation during pregnancy: a public health challenge. *Trends Endocrinol Metab* 2007;18:338-43.
85. Zimmermann MB. Iodine deficiency in pregnancy and the effects of maternal iodine supplementation on the offspring: a review. *Am J Clin Nutr* 2009;89(Suppl):668S-72S.

86. Gordon R, Rose M, Skeaff S, Gray A, Morgan K, Ruffman T. Iodine supplementation improves cognition in mildly iodine-deficient children. *Am J Clin Nutr* 2009;90(5):1264-71.
87. Glinoeer D. The importance of iodine nutrition during pregnancy. *Public Health Nutr* 2007;10(12A):1542-6.
88. Moleti M, Lo Presti VP, Campolo MC, Mattina F, Galletti M, Mandolfino M, Violi MA, Giorgianni G, De Domenico D, Trimarchi F, Vermiglio F. Iodine prophylaxis using iodized salt and risk of maternal thyroid failure in conditions of mild iodine deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(7):2616-21.
89. Pinchera A. Progress against IDD in Europe. *IDD Newsletter* 2010:4-8.
90. Campbell NRC, Dary O, Cappuccio FP, Neufeld LM, Harding KB, Zimmermann MB. Need for coordinated programs to improve global health by optimizing salt and iodine intake. *Rev Panam Salud Publica* 2012;32(4):281-6.
91. Gallego G, et al. Iodine deficiency in Australia: is iodine supplementation for pregnant and lactating women warranted? *Med J Aust* 2010;192(8):461-3.

10. PRILOZI

10.1 INFORMIRANI PRISTANAK I UPITNIK

INFORMIRANI PRISTANAK

Štovana ispitanice,

Zamoljeni ste sudjelovati u istraživanju unosa joda u trudnoći. U sklopu Nacionalnog programa praćenja provođenja jodne profilakse potrebna su redovita praćenja unosa joda i učestalosti bolesti štitnjače. Praćenje unosa joda temelji se na analizi koncentracije joda u urinu unutar skupine ispitanika. Normalna funkcija štitnjače i zadovoljavajući unos joda od osobite su važnosti u trudnoći za majku i fetus jer utječu na normalan rast i razvoj fetusa i uredan tijek trudnoće. Stoga smo slobodni zamoliti Vas da sudjelujete u navedenom istraživanju koje obuhvaća:

1. Uzimanje uzorka urina radi određivanja izlučivanja joda u urinu

Sa štovanjem,

Ovim potvrđujem suglasnost za učestvovanje u navedenom istraživanju.

Ispitanica

Potpis

Liječnik

Potpis

Datum _____

11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 13.5.2015. u Sisku gdje sam, nakon završenog osnovnog obrazovanja, pohađala opću gimnaziju. Godine 2001., upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu na kojem sam diplomirala 2007.g. Pripravnički staž sam obavljala u KBC „Sestre milosrdnice“ te sam 2008. godine položila državni ispit. Potom sam bila zaposlena kao znanstveni novak na projektu „Karcinogeneza u štitnjači i gušavost u Hrvatskoj“ na Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu od 2008. do 2010. godine. U tom periodu, točnije 2009. godine upisala sam poslijediplomski doktorski studij „Biomedicina i zdravstvo“ u sklopu kojeg branim doktorsku disertaciju pod naslovom „Analiza vrijednosti joda u urinu u populaciji trudnica koje uzimaju dodatke prehrani koje sadrže jod“ pod mentorstvom akademika Zvonka Kusića.

Godine 2010. započela sam specijalizaciju iz neurokirurgije u KBC „Sestre milosrdnice“ koja će završiti 2016. godine kada izlazim na specijalistički ispit.

Tijekom dosadašnjeg rada objavila sam nekoliko članaka u časopisima indeksiranim u CC-u te drugim međunarodnim indeksiranim publikacijama. Sudjelovala sam, aktivno i pasivno, na velikom broju domaćih i međunarodnih kongresa. Objavila sam nekoliko testova u knjigama te predajem kao predavač na Veleučilištu u Velikoj Gorici.