UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET
AKADEMSKE DOKTORSKE STUDIJE – KLINIČKA
MEDICINA

**ZNAČAJ KLINIČKIH I BIOHEMIJSKIH
PARAMETARA ZA PREDVIĐANJE
REMISIJE U BOLESNIKA SA
GRAVES-OVOM BOLEŠĆU LEČENIH
MEDIKAMENTNOM
TIROSUPRESIVNOM TERAPIJOM**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor: Prof. dr Ljiljana Todorović Đilas

Kandidat: Aleksandar Aleksić

Novi Sad, 2014. godine

Univerzitet u Novom Sadu

Medicinski fakultet

Ključna dokumentacijska informacija

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Aleksandar Aleksić
Mentor (titular, ime, prezime, zvanje): MN	Prim prof. dr sci. med. Ljiljana Todorović Đilas, endokrinolog Redovni profesor katedre za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Novom Sadu
Naslov rada: NR	Značaj kliničkih i biohemijskih parametara za predviđanje remisije u bolesnika sa Graves- ovom bolešću lečenih medikamentnom tirosupresivnom terapijom
Jezik publikacije: JP	Srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	srpski / engleski
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2014.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Medicinski fakultet, Hajduk Veljkova 3 Novi Sad, Srbija
Fizički opis rada: FO	10 poglavlja / 126 stranica / 8 slika / 40 tabela / 25 grafikona / 159 referenci
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Endokrinologija

Predmetna odrednica, ključne reči: PO	Autoimuni hipertiroidizam, medikamentna tirosupresivna terapija, remisija, klinički prognostički parametri, biohemijski prognostički parametri
UDK	616.441-008.61-08-036/-037
Čuva se u: ČU	Biblioteka medicinskog fakulteta Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad, Srbija
Važna napomena: VN	
<p>Izvod: IZ</p> <p>Graves-ova bolest definiše se kao hipertiroidizam sa difuznom strumom nastalom zbog imunskih poremećaja. Prisustvo antitela na TSH-receptore štitaste žlezde (TRAb) ima bitan patogenetski značaj za razvoj i održavanje autoimunog hipertiroidizma. Ova autoantitela svojim stimulatornim efektom, nakon vezivanja za TSH-receptor, izazivaju pojačanu sintezu i sekreciju tiroidnih hormona. Napori da se identifikuju činioci koji bi mogli da ukažu na verovatnoću postizanja remisije, odnosno pojave recidiva po prekidu medikamentne tirosupresivne terapije neprekidno traju. Izveštaji o postignutoj dugotrajnoj remisiji kreću se od 14 – 80 % lečenih, a ukupna stopa recidiva po prekidu lečenja je oko 30-50%. Utvrđivanje ranih prognostičkih faktora za ishod medikamentne tirosupresivne terapije moglo bi da omogući razlikovanje pacijenata koji reaguju i koji ne reaguju na terapiju i pravovremeni izbor ablative terapije. Cilj istraživanja je bio da se utvrdi uticaj veličine strume, nivoa tiroidnih hormona, te uticaj nivoa TSH-receptorskih antitela na predviđanje nastanka remisije tokom medikamentne tirosupresivne terapije. Istraživanje je sprovedeno u vidu prospektivne studije na 106 uzastopnih pacijenata sa novootkrivenim autoimunim hipertiroidizmom kojima je započeta medikamentna tirosupresivna terapija. Po postavljanju dijagnoze bolesti i utvrđivanju anamnestičkih podataka o simptomima bolesti i porodičnoj istoriji tiroidnih oboljenja, na početku bolesti i 12 meseci po započinjanju medikamentne tirosupresivne terapije, praćeni su težina kliničke slike, prisustvo i veličina strume, palpatorno i volumetrijski, prisustvo i težina tiroidne oftalmopatije, nivo TSH, nivo slobodnih frakcija tiroidnih hormona i nivo TRAb. Rezultati ukazuju da prisustvo i veličina strume, nivo tiroidnih hormona i prisustvo i težina oftalmopatije na početku bolesti nemaju značaja za predviđanje remisije kod pacijenata sa Graves-ovom bolešću lečenih medikamentnom tirosupresivnom terapijom, kao ni pol, starost i pozitivna porodična istorija tiroidnih oboljenja. Normalizacija nivoa TSH nakon dvanaest meseci medikamentne tirosupresivne terapije predstavlja povoljan prognostički faktor za nastupanje remisije, dok suprimiran nivo TSH predstavlja nepovoljan prognostički faktor. Nivo TRAb značajno opada dvanaest meseci nakon uvođenja medikamentne tirosupresivne terapije i na granici je statističke značajnosti za predviđanje remisije. Produženjem perioda praćenja mogao bi da raste njegov prediktivni značaj. Perzistentno povišen nivo TRAb duže od 12 meseci po započinjanju medikamentne tirosupresivne terapije, može biti kasni prediktivni faktor za nepovoljan ishod medikamentne tirosupresivne terapije i može imati klinički značaj ranijeg donošenja odluke o promeni vrste terapije. Merenje TRAb na početku terapije i njegovo praćenje u toku terapije, ostaje najvažniji među kliničkim i bihemijskim parametrima, u dijagnostici, lečenju i prognozi autoimunog hipertireoidizma.</p>	
Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP	31.05.2011.
Datum odbrane: DO	

Članovi komisije: (ime i prezime / titular / zvanje / naziv organizacije / status) KO	Predsednik: Član: Član: Član: Član:

University of Novi Sad

ACIMSI

Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: IDO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD thesis
Author: AU	Aleksandar Aleksić
Mentor: MN	Prof. dr Ljiljana Todorović Đilas
Title: TI	The value of clinical and biochemical parameters for remission prediction in Graves' disease patients treated with medicament thyrosuppressive therapy
Language of text: LT	Serbian (latin)
Language of abstract: LA	english / serbian
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2013
Publisher: PU	author's reprint
Publication place: PP	Medical faculty, Hajduk Veljkova 3 Novi Sad, Serbia
Physical description: PD	10 chapters / 126 pages / 8 pictures / 40 tables / 25 figures / 159 references
Scientific field: SF	Medicine
Scientific discipline: SD	Endocrinology
Subject, Key words: SKW	Autoimmune hyperthyroidism, Medicament thyrosuppressive therapy, Remission, Clinical prognostic parameters, Biochemical

	prognostic parameters
UC	616.441-008.61-08-036/-037
Holding data: HD	Library of Medical faculty Novi Sad Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad, Serbia
Note: N	
<p>Abstract: AB</p> <p>Graves' disease is defined as hyperthyroidism with diffuse goiter caused by immune disorders. The presence of antibodies to the TSH - thyroid receptor (TRAb) have an important pathogenetic value for the development and maintenance of autoimmune hyperthyroidism . These autoantibodies by its stimulatory effect , after binding to the TSH receptor, cause increased synthesis and secretion of thyroid hormones. Efforts to identify factors that may indicate the likelihood of achieving remission or relapse after cessation of thyrosuppressive drug therapy lasts continuously. Reports on the achievement of long-term remission range of 14 - 80% treated patients , and the overall recurrence rate after withdrawal of treatment is about 30-50 % . Determination of early prognostic factors for the outcome of thyrosuppressive drug therapy could allow differentiation of patients responding and not responding to treatment and timely choice of ablative therapy. The aim of this study was to determine the effect of the size of goiter , thyroid hormone levels , and the impact of TSH - receptor antibodies as predictors of remission during thyrosuppressive drug therapy. The study was conducted in a prospective manner including 106 consecutive patients with newly diagnosed autoimmune hyperthyroidism who started thyrosuppressive drug therapy. After the diagnosis of disease and determining the histories of disease symptoms and family history od thyroid disease, severity of the clinical picture , the presence and size of goiter , by palpation and by volumetry , the presence and severity of thyroid ophthalmopathy , TSH level , the level of free fractions of thyroid hormones and TRAb level were followed at diagnosis and 12 months after the start of thyrosuppressive drug therapy. The results indicate that the presence and size of goiter , thyroid hormone levels and the presence and severity of ophthalmopathy at the onset of illness are irrelevant to the prediction of remission in patients with Graves' disease treated with thyrosuppressive drug therapy, as well as gender, age and a positive family history of thyroid disease. The normalization of TSH levels after twelve months of thyrosuppressive drug therapy is a favorable prognostic factor for the onset of remission , and suppressed TSH levels is unfavorable prognostic factor. TRAb level drops significantly twelve months after the introduction of thyrosuppressive drug therapy and is of borderline statistical significance for prediction of remission. By extending the monitoring period it could increase its predictive significance . Persistently elevated levels of TRAb for more than 12 months after the start of thyrosuppressive drug therapy may be delayed predictive factor for adverse outcomes of thyrosuppressive drug therapy and may have clinical significance of an earlier decision on changing the type of therapy . Measurement of TRAb at the start of therapy and its monitoring during treatment remains among the most important clinical and biochemical parameters in the diagnosis , treatment and prognosis of autoimmune hyperthyroidism .</p>	
Accepted on Scientific Board on: AS	31 st May 2011
Defended: DE	

Thesis Defend Board: DB	President: Member: Member: Member: Member:
----------------------------	--

PREDGOVOR

Pre svega želim posebno da zahvalim svom mentoru, prof. dr Ljiljani Todorović – Đilas, bez čije podrške i pomoći ne bih završio disertaciju.

Veliku podršku i pomoć pružili su mi svi profesori i kolege sa Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Kliničkog centra Vojvodine.

Zahvaljujem i prof. dr Tatjani Ille i asistentu dr sci. med. Ivanu Soldatoviću na pomoći u matematičko statističkoj obradi i sugestijama u prezentaciji podataka.

Takođe, zahvaljujem docentu, doktoru filoloških nauka, Dejanu Milutinoviću na lektorisanju teksta i jezičko stilskim sugestijama.

I naravno, najveću zahvalnost dugujem svojoj supruzi dr Željki Aleksić, čija pomoć je bila presudna.

SADRŽAJ

1.	Uvod	14
1.1.	Tiroidna žlezda	17
1.2.	Fiziologija.....	19
1.2.1.	Sinteza, transport, raspodela i metabolizam tiroidnih hormona	19
1.2.2.	Dejstvo tiroidnih hormona.....	25
1.2.3.	Regulacija tiroidne funkcije	28
1.3.	Sindromi tiroidne autoimunosti	32
1.4.	Grejvsova bolest	36
1.4.1.	Definicija	37
1.4.2.	Učestalost	37
1.4.3.	Etiopatogeneza	38
1.4.4.	Klinički simptomi i znaci hipertiroidizma.....	41
1.4.5.	Dijagnoza.....	46
1.4.6.	Lečenje Graves-ovog hipertiroidizma	48
1.5.	TSH receptorska antitela	51
1.5.1.	Detekcija TSH-R antitela	53
1.5.2.	Klinička primena TSH-R antitela.....	55
2.	Ciljevi istraživanja	57
3.	Hipoteze rada	57
4.	Naučna i društvena opravdanost istraživanja	57
5.	Materijali i metode	57
5.1.	Kriterijumi za uključivanje, neuključivanje i isključivanje.....	58
5.2.	Metode	58
5.3.	Parametri praćeni tokom istraživanja	60
5.4.	Podela u grupe	61
5.5.	Matematičko statistička obrada podataka.....	61
6.	Rezultati	62
7.	Diskusija	90
7.1.	Opšte karakteristike ispitanika	91
7.2.	Podela ispitanika u grupe.....	93
7.3.	Uticaj pola i starosti na ishod medikamentne tirosupresivne terapije	93

7.4.	Uticaj porodične anamneze na ishod medikamentne tirosupresivne terapije	95
7.5.	Uticaj kliničke slike, nivoa tiroidnih hormona i nivoa TSH na ishod medikamentne tirosupresivne terapije	95
7.6.	Uticaj prisustva i veličine strume na ishod medikamentne tirosupresivne terapije	99
7.7.	Uticaj nivoa TRAb na ishod medikamentne tirosupresivne terapije	102
7.8.	Uticaj prisustva i težine oftalmopatije na ishod medikamentne tirosupresivne terapije	108
7.9.	Prediktivni faktori za ishod terapije	110
8.	Zaključak	114
9.	Skraćenice	115
10.	Literatura	119

SAŽETAK

Grejvsova bolest definiše se kao hipertiroidizam sa difuznom strumom nastalom zbog imunskih poremećaja. Prisustvo antitela na TSH-receptore štitaste žlezde (TRAb) ima bitan patogenetski značaj za razvoj i održavanje autoimunog hipertiroidizma. Ova autoantitela svojim stimulatornim efektom, nakon vezivanja za TSH-receptor, izazivaju pojačanu sintezu i sekreciju tiroidnih hormona. Napori da se identifikuju činioci koji bi mogli da ukažu na verovatnoću postizanja remisije, odnosno pojave recidiva po prekidu medikamentne tirosupresivne terapije neprekidno traju. Izveštaji o postignutoj dugotrajnoj remisiji kreću se od 14 – 80 % lečenih, a ukupna stopa recidiva po prekidu lečenja je oko 30-50%. Utvrđivanje ranih prognostičkih faktora za ishod medikamentne tirosupresivne terapije moglo bi da omogući razlikovanje pacijenata koji reaguju i koji ne reaguju na terapiju i pravovremeni izbor ablative terapije. Cilj istraživanja je bio da se utvrdi uticaj veličine strume, nivoa tiroidnih hormona, te uticaj nivoa TSH-receptorskih antitela na predviđanje nastanka remisije tokom medikamentne tirosupresivne terapije. Istraživanje je sprovedeno u vidu prospektivne studije na 106 uzastopnih pacijenata sa novootkrivenim autoimunim hiperetiroidizmom kojima je započeta medikamentna tirosupresivna terapija. Po postavljanju dijagnoze bolesti i utvrđivanju anamnestičkih podataka o simptomima bolesti i porodičnoj istoriji tiroidnih oboljenja, na početku bolesti i 12 meseci po započinjanju medikamentne tirosupresivne terapije, praćeni su težina kliničke slike, prisustvo i veličina strume, palpatorno i volumetrijski, prisustvo i težina tiroidne oftalmopatije, nivo TSH, nivo slobodnih frakcija tiroidnih hormona i nivo TRAb. Rezultati ukazuju da prisustvo i veličina strume, nivo tiroidnih hormona i prisustvo i težina oftalmopatije na početku bolesti nemaju značaja za predviđanje remisije kod pacijenata sa Graves-ovom bolešću lečenih medikamentnom tirosupresivnom terapijom, kao ni pol, starost i pozitivna porodična istorija tiroidnih oboljenja. Normalizacija nivoa TSH nakon dvanaest meseci medikamentne tirosupresivne terapije predstavlja povoljan prognostički faktor za nastupanje remisije, dok suprimiran nivo TSH predstavlja nepovoljan prognostički faktor. Nivo TRAb značajno opada dvanaest meseci nakon uvođenja medikamentne tirosupresivne terapije i na granici je statističke značajnosti za predviđanje remisije. Produženjem perioda praćenja mogao bi da raste njegov prediktivni značaj. Perzistentno povišen nivo TRAb duže od 12 meseci po započinjanju medikamentne tirosupresivne terapije, može biti kasni prediktivni faktor za nepovoljan ishod medikamentne tirosupresivne terapije i može imati klinički značaj ranijeg donošenja odluke o promeni vrste

terapije. Merenje TRAb na početku terapije i njegovo praćenje u toku terapije, ostaje najvažniji među kliničkim i bihemijskim parametrima, u dijagnostici, lečenju i prognozi autoimunog hipertireoidizma.

ABSTRACT

Graves' disease is defined as hyperthyroidism with diffuse goiter caused by immune disorders. The presence of antibodies to the TSH - thyroid receptor (TRAb) have an important pathogenetic value for the development and maintenance of autoimmune hyperthyroidism. These autoantibodies by its stimulatory effect, after binding to the TSH receptor, cause increased synthesis and secretion of thyroid hormones. Efforts to identify factors that may indicate the likelihood of achieving remission or relapse after cessation of thyrosuppressive drug therapy lasts continuously. Reports on the achievement of long-term remission range of 14 - 80% treated patients, and the overall recurrence rate after withdrawal of treatment is about 30-50 %. Determination of early prognostic factors for the outcome of thyrosuppressive drug therapy could allow differentiation of patients responding and not responding to treatment and timely choice of ablative therapy. The aim of this study was to determine the effect of the size of goiter, thyroid hormone levels, and the impact of TSH - receptor antibodies as predictors of remission during thyrosuppressive drug therapy. The study was conducted in a prospective manner including 106 consecutive patients with newly diagnosed autoimmune hyperthyroidism who started thyrosuppressive drug therapy. After the diagnosis of disease and determining the histories of disease symptoms and family history of thyroid disease, severity of the clinical picture, the presence and size of goiter, by palpation and by volumetry, the presence and severity of thyroid ophthalmopathy, TSH level, the level of free fractions of thyroid hormones and TRAb level were followed at diagnosis and 12 months after the start of thyrosuppressive drug therapy. The results indicate that the presence and size of goiter, thyroid hormone levels and the presence and severity of ophthalmopathy at the onset of illness are irrelevant to the prediction of remission in patients with Graves' disease treated with thyrosuppressive drug therapy, as well as gender, age and a positive family history of thyroid disease. The normalization of TSH levels after twelve months of thyrosuppressive drug therapy is a favorable prognostic factor for the onset of remission, and suppressed TSH levels is unfavorable prognostic factor. TRAb level drops significantly twelve months after the introduction of thyrosuppressive drug therapy and is of borderline statistical significance for prediction of remission. By extending the monitoring period it could increase its predictive significance. Persistently elevated levels of TRAb for more than 12 months after the start of thyrosuppressive drug therapy may be delayed predictive factor for adverse outcomes of thyrosuppressive drug therapy and may have clinical significance of an earlier decision on changing the type of therapy. Measurement of TRAb at the start of therapy and its monitoring

during treatment remains among the most important clinical and biochemical parameters in the diagnosis, treatment and prognosis of autoimmune hyperthyroidism

1. UVOD

Grejvs-Bazedovljeva (Graves-Basedow) bolest (GB) definiše se kao hipertiroidizam sa difuznom strumom nastalom zbog imunskih poremećaja. Incidenca ove bolesti u opštoj populaciji može biti i do 1%, a četiri do pet puta je češća u žena, što važi i za većinu autoimunih bolesti. Etiologija GB bolesti je multifaktorska: spoljašnji uticaji, imunske aberacije i, verovatno, minimalne promene u ciljnom organu, međusobno reaguju u okviru genetske predispozicije. Pretpostavljeni spoljašnji činioci koji imaju ulogu u nastanku ove bolesti su neki infektivni agensi (npr. virusi), količina joda uneta hranom, stres, pušenje.^{1,2}

Simptomi koje pacijenti najčešće navode su: nervoza, pojačano znojenje, nepodnošenje toplote, lupanje srca, zamor, gubitak težine, ubrzan rad srca, gušenje, slabost, pojačan apetit. Trećina pacijenata žali se na oticanje nogu i učestale stolice. Mali procenat pacijenata navodi i simptome kao što su: gubitak apetita, zatvor, pa čak i dodavanje u težini.

Klinički znaci bolesti manifestuju se promenama na očima, koje su posledica endokrine oftalmopatije, difuznim uvećanjem štitne žlezde, koje nastaje kao posledica hiperplazije folikuskog epitela, vlažnom i toplom kožom, tahikardijom, tremorom, pojačanim znojenjem, mišićnom slabošću.³ Dijagnoza GB-a zasniva se na povezivanju podataka iz anamneze, kliničkog pregleda i rezultata laboratorijskih *in vivo* i *in vitro* testova. Potvrđivanje dijagnoze ove bolesti vrši se dokazivanjem povišenog nivoa tiroidnih hormona i suprimiranog nivoa TSH-a, i dokazivanjem patološke stimulacije TSH-receptora. Dokazivanje patološke stimulacije TSH-receptora (*in vitro* – povišen nivo anti-TSH-receptorskih antitela) moglo bi da bude značajno i u prognozi autoimunskog hipertiroidizma.^{1,4}

Sa kliničkog aspekta, merenje TSH-receptorskih antitela (TRAb) ima ključnu ulogu ne samo u potvrđivanju dijagnoze Grejvsove bolesti sa blagim hipertiroidizmom i eutiroidne Grejvsove oftalmopatije bez strume, već, takođe, i u razlikovanju Grejvsove bolesti od thyrotoxicosis factitia. Još važnije je da je detekcija TRAb-a potencijalno korisna metoda za predviđanje ishoda Grejvsove bolesti.⁵⁻¹²

Prisustvo antitela na TSH-receptorima štitaste žlezde (TRAb) ima bitan patogenetski značaj za razvoj i održavanje autoimunskog hipertiroidizma. Ova autoantitela svojim stimulatornim efektom (tirostimulantna antitela), nakon vezivanja za TSH-receptor, izazivaju pojačanu

sintezu i sekreciju tiroidnih hormona. Tirostimulantna antitela produkuju B limfociti dominantno locirani u štitastoj žlezdi.

Određivanje nivoa ovih antitela je diferencijalno dijagnostički značajno u tirotoksičnom sindromu (autoimunska hipertireoza, destruktivni tiroiditis, jatrogena hipertiroksinemija, autonomne forme hipertiroidizma) jer njihov nalaz u krvi može da potvrdi autoimunsku etiologiju hipertiroidizma. Osim toga, praćenje nivoa anti-TSH-receptorskih antitela u krvi kod pacijenata na medikamentnoj tirosupresivnoj terapiji (MTT), moglo bi da omogući razlikovanje pacijenata koji reaguju i koji ne reaguju na terapiju i pravovremeni izbor ablativne terapije. Pod MTT-om, prethodno povišeni nivo anti-TSH-receptorskih antitela normalizuje se u oko 60-70% lečenih, a negativan nalaz ovih antitela prilikom ukidanja terapije mogao bi da ima povoljan prognostički značaj u smislu stabilne remisije.^{13,14}

Napori da se identifikuju činioci koji bi mogli da ukažu na verovatnoću postizanja remisije, odnosno pojave recidiva po prekidu MTT-a neprekidno traju. Velika struma, težak hipertiroidizam i dugo trajanje simptoma ukazuju na malu verovatnoću za remisiju. Iščezavanje ili znatno smanjenje strume tokom lečenja predstavlja dobar prognostički znak. Izveštaji o postignutoj dugotrajnoj remisiji kreću se od 14 – 80 % lečenih.^{1,15} Kod pacijenata sa GB-om lečenih MTT-om ukupna stopa recidiva po prekidu lečenja je oko 30-50%.^{16,17} Pojedini autori nalaze veći rizik za relaps kod pacijenata muškog pola, starijeg životnog doba, viših nivoa T3 i T4, kao i odnosa nivoa T3/T4 pre početka lečenja, odnosno kod pacijenata sa većom strumom.¹⁸

Balaž (Balasz) i sar. su u periodu 1-10 godina pratili 196 pacijenata, lečenih medikamentno, nastojeći da utvrde individualne osobenosti pacijenata koje su u vezi sa sklonošću ka recidivima posle isključenja lekova. Kao najupadljivije karakteristike oni su izdvojili: veliku strumu, porodičnu anamnezu autoimunske tiroidne bolesti, udruženost drugih autoimunskih bolesti, prisustvo oftalmopatije, nalaz cirkulišućih imunskih kompleksa utvrđenih agregacijom trombocita, visok titar antitiroglobulina i nalaz HLA B8. Takođe je i utvrđeno da je stepen limfocitne agregacije u biopsiji iglom u korelaciji sa tendencijom prema recidivima.¹⁹

Mala struma je već dugo označena kao predznak moguće duže remisije. Od 124 pacijenata lečenih tionamidom i tiroksinom tokom približno dve godine, i praćenih od 11 do 141 mesec

po prekidu terapije, stopa postignute remisije dostigla je 76% kod osoba sa malom strumom ili bez strume, i 37% kod onih sa srednje velikom i velikom strumom.^{1,15}

Prema mišljenju nekih autora, osnovna klinička primena TRAb-a nije potvrda dijagnoze GB-a, već pokušaj da se predvidi odgovor na MTT, pošto ova terapija, između ostalog, direktno inhibira stvaranje TRAb-a od strane tiroidnih limfocita.²⁰

Prisustvo i nivoi ovih antitela treba da se tumače u svetlu kliničkih karakteristika pacijenata i da posluže u izboru adekvatne, racionalne i pravovremene terapije za kontrolu hipertiroidizma kod svakog pacijenta ponaosob.^{21,22,23}

1.1. Tiroidna žlezda

Tiroidna žlezda je jedan od najvećih kompaktnih endokrinih žlezdanih organa. Prosečna masa žlezde kreće se do 20 g. Njen normalan izgled je asimetrična bilobarna struktura povezana spojnim tkivom istmusa. Na gornjoj ivici desne polovine istmusa može da se vidi trouglasta naznaka piramidnog lobusa kao ostatak insercije d. thyroglossus-a. Oba lobusa tiroidne žlezde su prosečne debljine 2,0 - 2,5cm, približno iste širine i prosečne visine, desno 4,0 cm, i levo oko 3,7 cm. Gornji polovi oba lobusa se obično završavaju šiljatim vrhom koji se širokom bazom utapaju u okolno tkivo, tako da imaju izgled plamena sveće. Desni lobus je naglašenije vaskularizovan i nešto je veći od levog.¹ Slika 1. i 2.

Parenhim žlezde sačinjavaju folikulske i parafolikulske (kalcitoninske) ćelije. Folikulske ćelije obrazuju mnogobrojne mehuriće (folikule) koji ulaze u sastav lobulusa. Smatra se da se unutar jednog lobulusa nalazi 20-40 folikula.^{24,25,26,27,28} Slika 3.

Tiroideu sačinjava 80% tirociti i 20% stromalnih endotelijalnih ćelija.

Zid folikula čine bazalna membrana i folikulske ćelije. Folikulske ćelije su poredane između bazalne membrane i šupljine folikula koji je ispunjen koloidom. Šupljinu folikula ispunjava u potpunosti koloid.

Slika 1. i 2. Tiroidna žlezda^{26,28}

Parafolikulske, ili C ćelije, smeštene su između bazalne membrane i lumena folikula, s tim što ne dospevaju do lumena folikula. Njihova bitna karakteristika je sadržaj većeg broja sekrecijskih granula, okruženih rastresitom membranom. Granule su depoi kalcitonina.^{27,28}

Slika 3. Histološka slika tiroidne žlezde²⁸

1.2. Fiziologija

1.2.1. Sinteza, transport, raspodela i metabolizam tiroidnih hormona

Tirociti proizvode dva hormona:

- L-TIROKSIN (3,5,3',5' tetrajodotironin, T4)
- L-TRIJODOTIRONIN (3,5,3' T3), Slika 4.

Tiroidea je jedinstvena među endokrinim žlezdama zbog velikog depoa preformiranih hormona (kod zdravih ljudi primena anti-tiroidnog leka tokom 2 nedelje ne dovodi do pada T4). Tiroidea sadrži oko 250 µg T4/g težine, ili u žlezdi težine oko 20 g – 5000 µg T4 – dovoljno da zadrži eutiroidno stanje tokom 50 dana.²⁹

Slika 4. Hemijska struktura tiroidnih hormona

Aдекватna produkcija tiroidnih hormona zavisi od:

- odgovarajućeg snabdevanja jodom; jod je neophodan sastojak tiroidnih hormona i čini 65% težine T4 i 58% težine T3;
- efikasnog funkcionisanja – enzima, proteina, tirocita;
- odgovarajuće kontrole – hipotalamo-hipofizo-tiroidna osovina, autoregulacija.

Kao što je rečeno, stvaranje tiroidnih hormona u štitastoj žlezdi zavisi od raspoložive količine egzogenog joda. Jod koji se koristi za sintezu tiroidnih hormona potiče od neorganskog jodida iz ekstracelularne tečnosti. Glavni izvor jodida su hrana i voda.

Jod koji se unosi putem hrane i vode u organizam, kako u neorganskom, tako i u organskom obliku, brzo se i efikasno apsorbuje iz gastrointestinalnog trakta (GIT), a vrlo malo se gubi stolicom; praktično, sav jod se apsorbuje iz gastrointestinalnog trakta, bez obzira na nivo joda u plazmi.^{1,26,30,31}

Optimalan dnevni unos joda za odrasle iznosi 150-300 µg dnevno. Iako je tiroidea relativno rezistentna na unos joda koji je znatno iznad fizioloških potreba organizma, smatra se da maksimalni tolerantni unos joda privremeno ne treba da prelazi 1000 µg na dan, ili 17 µg na kilogram telesne mase.^{31,32,33,34} Interesantno je da većina ljudi sa normalnom tiroideom toleriše hronično povišen unos joda od 30 mg do 2 g dnevno, bez kliničkih simptoma – T4 i T3 se snižavaju unutar referentnog opsega, a TSH raste.^{31,32,33,34}

Glavni put klirensa joda iz organizma je preko tiroidee i bubrega^{1,26,31}.

U područjima sa dovoljnim unosom joda, urinarni gubitak joda je oko 280 µg/dan ili oko 80% dnevnog unosa joda. Najveći deo joda u urinu je u neorganskom obliku. Gubitak joda stolicom iznosi 15 µg/dan. To je, uglavnom, hormonalni jod, eliminisan preko jetre i žučnih puteva, kao i mala količina direktno sekretovanog jodida iz kolona. Minimalna količina joda gubi se i znojenjem i izdahnutim vazduhom. Osim toga, pljuvačna žlezda i želudac takođe uklanjaju jodid iz plazme.^{1,26,31}

Stvaranje i oslobađanje tiroidnih hormona odvija se u četiri koraka: zahvatanje jodida u tirocite aktivnim transportom (*trapping*), organifikacija joda (oksidativna jodinacija), spajanje jodotirozina (*coupling*) i oslobađanje tiroidnih hormona.²⁴

Aktivni transport jodida u tirocite. Jodid se u tirocite transportuje nasuprot električnog i hemijskog gradijenta, a zatim brzo difunduje u lumen folikula. Sposobnost tirocita da koncentrišu jodid u fiziološkim uslovima je znatna – koncentracija jodida u štitastoj žlezdi je 20-40 puta veća od koncentracije u plazmi.

Aktivni transport jodida u tiroidei posredovan je $\text{Na}^+\text{-I}$ simporteroma (NIS), intrinzičkim membranskim proteinom. NIS je nejednako raspoređen među tiroidnim folikulima. Više ga ima u manjim, nego u većim folikulima. NIS transportuje dva jona natrijuma i jedan jon joda u tirocit.³⁰

TSH stimuliše ekspresiju NIS-a i transport jodida – regulatorno dejstvo se odvija na nivou transkripcije, ali, *moгуće je, i na post-transkripcijskom nivou.*

Dopremanje jodida uključuje dva koraka transporta koji je regulisan sa TSH-om: bazolateralni ulazak i apikalni izlazak jodida, koji odražavaju polarizovan fenotip tiroidne ćelije. Ulazak jodida je omogućen prisustvom NIS-a na bazolateralnoj plazma membrani. Kandidat za apikalni transportni mehanizam joda je pendrin, hlorid-jodidni transportni protein, koji je nedavno identifikovan na apikalnoj membrani.

Pendrin je transporter anjona koji je predominantno eksprimiran u unutrašnjem uhu, tiroidei i bubrezima. U tiroidnim folikularnim ćelijama eksprimiran je na apikalnoj membrani, te služi kao apikalni jodidni transporter.^{35,36}

Organifikacija (oksidativna jodinacija). Nakon koncentrisanja jodida, tiroidea ga brzo oksidiše i vezuje za tirozinske ostatke u tiroglobulinu. Zatim dolazi do spajanja jodotirozina i stvaranja T4 i T3. Za ove procese neophodni su:

- Jodid,
- Tiroidna peroksidaza (TPO),

- H_2O_2 ,
- Tg – akceptorski protein za jodid.

Zahvaćeni jodid se pod uticajem TPO-a oksidiše u jod. Jod se kovalentno vezuje (organifikuje) za tirozinske ostatke u molekulu tiroglobulina (Tg). Ove reakcije se dešavaju u egzocitoznim vezikulama, koje se fuzionišu sa apikalnom membranom tirocita.²⁴ Vezivanjem jednog molekula joda za tirozin nastaje monojodtirozin (MIT), a vezivanjem dva molekula joda za tirozin nastaje dijodtirozin (DIT). Ovaj proces je veoma brz i odigrava se za nekoliko minuta pošto jodid uđe u tireocit. Ovaj korak stimuliše TSH, a inhibiše višak jodida.²⁶

Aktivnost TPO-a je ograničena na apikalni pol membrane, ali najveći deo tiroidnog TPO-a je intracelularni: u perinuklearnom delu endoplazmatskog retikuluma glikozilacija je ključna u enzimskoj aktivnosti.^{29,31}

Hronična TSH stimulacija povećava količinu TPO-a i njeno usmeravanje ka apikalnoj membrani.³⁷

Tiroglobulin je najobilniji protein u tiroidei (koncentracija u lumenu folikula može dostići 200-300 g/L) koji obezbeđuje proteinski lanac za sintezu i skladištenje tiroidnih hormona. Takođe je i depo za skladištenje i ponovno dobijanje joda kada je spoljno snabdevanje oskudno.

Spajanje jodtirozina. Spajanje jodtirozina je proces oksidativne kondenzacije u kojem dva molekula DIT grade T4 (3,5,3',5' – tetrajodtironin-tiroksin), a spajanje jednog molekula DIT i jednog molekula MIT gradi T3 (3,5,3' – trijodtironin). Jodtironini nastaju spajanjem dva molekula jodtirozina etarskom vezom, a gubitkom bočnog lanca alanina, iz spoljašnjeg (beta) prstena, zaostaje fenolna hidroksilna grupa. Tg koji sadrži novoformirane T4 i T3 ostaje unutar koloida na periferiji folikularnog lumena, dok se „stariji” Tg koncentriše u centru. U procesu spajanja, neophodna je TPO i neki još nedovoljno definisani enzimi spajanja. Ovaj korak stimuliše TSH, a inhibiše višak jodida.^{1,24,26}

Kao što je već rečeno, sinteza jodtironina odvija se u oksidativnim uslovima, a reakciju spajanja posreduje možda ista TPO koja posreduje i početnu oksidaciju jodida, jer postoje sličnosti između ove dve reakcije.

Oslobađanje tiroidnih hormona. Tg nije samo mesto stvaranja T4 i T3, već, takođe, i oblik skladištenja. Odnos T4 i T3 u Tg je oko 13:1, a odnos sekretovanih hormona je oko 10:1 u korist T4. Ova razlika može biti posledica dejodinacije T4 u samoj tiroidei, koja sadrži dejodinazu tipa 1. U perifernoj cirkulaciji može se normalno naći mala količina Tg koji tu dospeva putem limfotoka. Malo je verovatno, međutim, da periferna hidroliza Tg značajno doprinosi nivou T3 i T4 u cirkulaciji.^{1,29,31}

Nakon proteolize Tg, T4 i T3 odlaze iz lizozoma u citoplazmu, a iz citoplazme izlaze van ćelije i odlaze u cirkulaciju – verovatno putem membranskog transportera. Detalji, da li je transport aktivan ili pasivan, nisu poznati.

Transport tiroidnih hormona. Vrlo malo T4 i T3 u cirkulaciji je slobodno; više od 99,95% T4 i 99,5% T3 je reverzibilno vezano za nekoliko serumskih proteina. Glavni transportni proteini za tiroidne hormone su: TBG, (*Thyroxin*) – tiroksin vezujući globulin – vezuje 75% T4, TTR (*Transthyretin*, TBPA) – TH vezujući prealbumin – vezuje 20% T4, HSA (humani serumski albumin) – vezuje 5% T4. TBG transportuje oko 70% T4 u cirkulaciji te je, prema tome, fiziološki najznačajniji transporter. Lipoproteini su manje značajni prenosioци tiroidnih hormona.³⁷

Transportni proteini imaju pufersku funkciju, funkciju skladištenja, i zaštitnu funkciju, zaštitu hormona od dejstva drugih materija i supstanci. Funkcija skladištenja omogućava homogenu distribuciju T4 i T3 u tkivima, kao i odlaganje značajnijeg deficita tiroidnih hormona ukoliko prestane sekrecija iz tiroidee. Takođe, transportni proteini puferuju koncentracije slobodnih hormona u serumu kod naglog povećanja sekrecije iz tiroidee, kao i kod prestanka sekrecije.²⁴

Raspodela i metabolizam tiroidnih hormona. T4 se stvara samo u tiroidei, dok se T3 stvara i u tiroidei i ekstratiroidnom dejodinacijom T4. Dnevno se stvori oko 80-100µg T4. Brzina završetka T4 je 10% na dan. Oko 80% T4 metaboliše se dejodinacijom, a ostalih 20% se metaboliše konjugacijom sa sulfatom i glukuronidom, oksidativnom deaminacijom i dekarboksilacijom, pri čemu se stvara TETRAC (tetrajodtiroacetatna kiselina), i cepanjem

etarske veze. Dejodinacija T4 vodi povećanoj biološkoj aktivnosti. Oko 40% sekretovanog T4 dejodiniše se u T3, a 40% u rT3. Najmanje 80% T3 i rT3 nastaju perifernom dejodinacijom T4. Normalna tiroidea sekretuje vrlo malo T3, a uopšte ne sekretuje rT3.²⁶

Enzimi koji katališu reakcije dejodinacije su dejodinaze. Postoje tri tipa dejodinaza. Dejodinaze tipa 1 i 2 (T4-5'-dejodinaza) imaju sposobnost uklanjanja joda iz spoljašnjeg prstena T4 pri čemu se stvara aktivniji hormon T3.²⁶

Tip 1 dejodinaza (D1) nalazi se predominantno u jetri, bubrezima, kao i u štitastoj žlezdi. Tip 2 dejodinaze (D2) predominantno je prisutan u hipofizi, mozgu, smeđem masnom tkivu i placenti. Tip 2 dejodinaza obezbeđuje mehanizam putem koga tirotropne ćelije hipofize prate koncentraciju T4 u serumu, koji negativnom povratnom spregom suprimira oslobađanje TSH iz hipofize.^{26,38}

Tip 3 dejodinaza (D3, T4-5-dejodinaza) eksprimira u: mozgu, koži, jetri, crevu, placenti, uterusu u trudnoći prisutnom u različitim fetalnim tkivima (zbog čega je nazvan onkofetalni protein). D3 štiti organe u razvoju (fetus) od nepotrebnog izlaganja aktivnom tiroidnim hormonu.

Ćelijsko preuzimanje TH. Tiroidni hormoni se transportuju u ćelije putem membranskih transportera. Transportovanje tiroidnih hormona u ćeliju je specifičan proces koji je zavisen od energije i/ili Na. Otkrivena su tri relativno specifična transportera TH-a:

- OATP, transmembranski polipeptidni transporteri organskih anjona (polipeptidi za transport organskih anjona) – preferencija za T4 – u mozgu, posebno u kapilarima mozga,
- MTC8 i MTC10, transmembranski transporteri aminokiselina (monokarboksilatni) – transporteri monokarboksilata.³⁹

Ovi transporteri omogućuju kako ulazak (*uptake*), tako i izlazak (*efflux*) T4 i T3 iz ćelije. MTC10 transportuje T3 intenzivnije i lakše od MTC8, dok MTC8 transportuje T4 intenzivnije i lakše od MTC10.

Na kraju možemo zaključiti da imamo dva izvora intracelularnog T3 – serumski T3 i lokalno produkovani T3. T3 koji se koristi u jetri i bubrezima potiče iz seruma; u korteksu mozga i adenohipofizi najveći deo T3 se lokalno produkuje (D2). Serumski T3 uglavnom potiče od

dejodinacije T4 putem D1 iz jetre i bubrega. D3 katalizuje degradaciju T3 ili konvertuje T4 u rT3 u uslovima viška TH. Transmembranski transport TH igra veoma važnu ulogu u regulaciji tkivne bioraspoloživosti hormona i njihovom delovanju na tkiva.³⁹

1.2.2. Dejstvo tiroidnih hormona

Opšti efekt tiroidnih hormona (TH) je da dovode do intenzivne transkripcije, velikog broja gena, u jedru. Zbog toga se, u svim ćelijama, u organizmu, povećava niz proteinskih enzima, strukturnih proteina, transportnih proteina i drugih supstanci. Krajnji rezultat ovih promena je povećanje funkcionalne aktivnosti organizma.

Pre nego što će, delujući na gene, povećati njihovu transkripciju, gotovo sav tiroksin se, dejodiranjem, pretvora u T3. On ima veliki afinitet za intracelularne receptore TH. Zbog toga se, za receptore TH, veže oko 90% T3 i svega 10% T4.²⁵

TH ima opšte (metaboličko) i specifično (razvojno) dejstvo. Važan učinak TH je da podstiču rast i razvitak mozga, u fetalnom periodu i u toku prvih godina postnatalnog života. TH dovodi do rasta skeleta. Tada kosti sazrevaju mnogo brže, pa se epifize zatvaraju mnogo ranije, iz čega se vidi da TH deluje i na rast, razvoj i sazrevanje u organizmu.

Glavni efekti TH ostvaruju se putem nukleranih receptora koji posreduju u promenama ekspresije gena – sledstvena povećana/smanjena sinteza proteina i povećana/smanjena enzimska aktivnost. Sem genomskih efekata, TH imaju i značajne ne-genomske efekte.⁴⁰⁻⁴³

Za razliku od receptora nekih steroidnih hormona, vrlo malo receptora tiroidnih hormona (RTH) se nalazi u citoplazmi.⁴⁴ Naprotiv, RTH su usko povezani sa hromatinom, što je u skladu sa njihovom predloženom ulogom DNK-a vezujućih proteina koji deluju regulišući ekspresiju gena.^{45,46,47,48,49}

Tiroidni receptori (TR). Tiroidni receptori su polipeptidni lanci, koji sadrže sve funkcionalne domene kao i ostali intracelularni receptori. Slika 5.

Postoje dva receptorska proteina; alfa i beta, sa podvrstama, alfa, 1, 2 i 3, i beta 1 i 2.⁵⁰⁻⁵⁶ Slika 6.

Slika 5. Funkcionalni domeni intracelularnih receptora

Kao i ostale članove superfamilije jedarnih receptora, RTH karakteriše centralni DNK vezujući domen i karboksiterminalni (hormon/ligand) vezujući domen. DNK vezujući domen jedarnih receptora čine dva cinkana prsta, međusobno odvojena sa 15-20 aminokiselinskih vezujućih sekvenci. Mala sekvenca AK na bazi prvog prsta (označena kao A kutija), određuje specifičnost DNK sekvence za receptor.⁵⁷⁻⁶²

Slika 6. Izoforme receptora za tiroidne hormone

Receptore TH beta i alfa kodiraju različiti geni. Na slici se vidi centralni DNK vezujući domen sa cinkanim prstima, dok su jedinstveni domeni zasenčeni. RTH beta 2 izoforma sadrži jedinstveni amino terminalni deo. RTH alfa 2 izoforma sadrži jedinstvenu karboksiterminalnu sekvencu koja ukida vezivanje hormona. Sposobnost vezivanja T3 od strane različitih izoformi pokazana je na desnoj strani slike.

Ne-genomski efekti su najverovatnije posredovani ćelijskim vezujućim proteinima koji su različiti od TR. Ovi efekti nastaju brzo (što isključuje transkripciju i proteinsku sintezu). Efekti se postižu korišćenjem membranskih signalnih puteva: kinaze i kalmodulina. Do ovih efekata dolazi i u odsustvu TR-a.

Ne-jedarna mesta vezivanja TH su: plazmamembranski transporteri T3, Ca-ATPaza, adenilat ciklaza, glukozni transporteri, protein endoplazmatkog retikuluma, prolin hidroksilaza, monomerna piruvat kinaza.^{31,63-67} Slika 7.

Slika 7. Mehanizam delovanja TH putem RTH

Svako tkivo sadrži karakterističan odnos koncentracija TR alfa i beta mRNK. Od do sada ispitanih tkiva, jetra sadrži najveću količinu TR beta 1 mRNK, dok se u testisu odraslog nalazi skoro isključivo TR beta 2 mRNK. Nukleusni ekstrakti testisa zbog toga ne vezuju T3. Fiziološki značaj ovih izoformi receptora ostaje nejasan, iako različita raspodela izoformi ukazuje da postoji specifična genska regulacija svake od izoformi. U skladu sa ovim je i zapažanje da, u razvoju jedinke, prisustvo jedne izoforme ne može da kompenzuje nedostatak druge.^{1,68}

1.2.3. Regulacija tiroidne funkcije

U regulaciji sekrecije tiroidnih hormona (TH) učestvuje kontrolni sistem, odnosno skup sistema koji modulišu njihovu sekreciju. Primarni sistem povratne sprege obuhvata TH, tirortropin-oslobađajući hormon (TRH), i tiotropin (TSH). Danas je, bez sumnje, dokazano da pored ovog mehanizma učestvuju i drugi činioci, pojedinačno ili u sprezi: somatostatin (SMS), dopamin (DO), estrogeni (Es), kateholamini, leptin.⁶⁹

Regulacija sekrecije TSH-a rezultat je niza interakcija koje se odvijaju u najvećoj meri na nivou hipofizne tirotrofne ćelije. U hipofiznim tirotrofnim ćelijama deluje hipotalamusni TRH

koji stimulise sekreciju TSH, dok je TH inhibise. Stepem tiroidne hipofunkcije nije tako izrazen kada je razoren hipotalamus, kao što je slucaju hipofizektomije. TH, sem što suprimira stvaranja TSH, takođe suprimira i stvaranje TRH.^{1,25,82}

Hipotalamo-hipofizna povratna sprega koja regulise varijacije u raspoloživosti slobodnih tiroidnih hormona i koriguje ih jeste tipična negativna povratna sprega.

TRH je identifikovan 1968. godine, nakon čega su identifikovani i ostali hipotalamusni oslobađajući hormoni. TRH predstavlja vrlo jednostavno jedinjenje, *tripeptid-amid*, *piroglutamil-histidil-prolin-amid*. Slika 8.

Slika 8. Strukturna formula TRH

Neurone koji stvaraju TRH inervišu neuroni koji luče katecholamine: leptin, neuropeptid Y, AgRP, MSH, i aksoni koji sadrže somatostatin.

U gladovanju postoji akutna redukcija TSH, zbog smanjenja amplitude TSH pulsa, udružena sa padom nivoa leptina, nezavisno od smanjenja konverzije T4 u T3.

Hipotalamo-hipofizno-tiroidna osovina je čvrsto udružena sa mehanizmima kontrole telesne težine. T3 suprimira nivo mRNA za prepro-TRH u hipotalamusu, ali za normalnu povratnu regulaciju neohodno je prisustvo i T4 i T3 u cirkulaciji – konverzijom T4 u T3 dejodinacijom u astrocitima i tanacitima CNS-a. Tiroidni hormoni takođe blokiraju sposobnost TRH da

stimuliše oslobađanje TSH iz tirotrofa. Sekretija TRH je verovatno dominantni faktor koji posreduje u povratnoj regulaciji sekrecije TSH tiroidnim hormonima.

U hipotalamusu, kao i u hipofizi, utvrđeno je prisustvo 5'-dejodinaze tip 2 koja vrši konverziju T4 u T3, nakon čega vezivanje T3 za nukleusne receptore izaziva inhibiciju sekrecije TSH, pre inhibicije sinteze TSH i smanjenja koncentracije mRNK. Poznato je, takođe, da TH smanjuju broj receptora za TRH na ćelijama hipofize.^{69,70}

TSH je glavni regulator morfološkog i funkcijskog stanja tiroidee. TSH je glikoprotein koji sekretuju tirotrofin anteromedijalnog dela adenohipofize. Sastavljen je od 2 subjedinice – alfa (koja je zajednička za LH, FSH i hCG), i specifične beta subjedinice; obično se stvara više alfa subjedinice, dok je stvaranje beta subjedinice limitirajući faktor za sekreciju TSH.

Glavni efekt TSH *in vivo* je uticaj na stimulacij procesa koji dovode do sinteze i sekrecije TH-a. Tako se povećava transport i unos joda, njegova organifikacija, kao i reakcije vezivanja i dehalogenizacije jodotirozina, proteolize tireoglobulina (Tg) i otpuštanje žlezdanog joda. U samoj tiroidei TSH stimuliše potrošnju kiseonika, unos i utrošak glukoze, sintezu prekursora purina i pirimidina i njihovu inkorporaciju u nukleinske kiseline.

Klinički, TSH stimuliše ulaz radioaktivnog joda, jodni klirens, povećano otpuštanje obeleženog joda, kao i povišenje koncentracija T3 i T4 u serumu.⁷⁰

Između serumske koncentracije slobodnog T4 i log TSH postoji obrnuta linearna veza. TH suprimiraju sekreciju TSH (efekat počinje unutar 15 minuta od i.v. primene T3).

Produženi višak TH dovodi do snižene produkcije TRH, TRH-receptora na tirotrofima, sinteze subjedinica TSH. Nakon normalizacije TH potrebno je nekoliko meseci za uspostavljanje normalne sinteze TSH. Akutna primena TH blokira oslobađanje TSH dok produženo davanje inhibiše sintezu TSH.

TH mogu da regulišu sekreciju TSH uticajem na TRH, delovanjem na hipofizno reagovanje na TRH i delovanjem na sintezu TSH u tirotrofima. TH dovode do inhibicije transkripcije mRNK za sintezu TSH, kao i do inhibicije transkripcije mRNK za TRH-receptore na tirotrofima.

TSH-receptor. Postojanje mesta vezivanja TSH na površini tirocita prvi put je sugerisao Pastan 1966. godine. Dokazi su bili indirektni, zasnovani na modulaciji bioloških efekata TSH delovanjem anti-TSH antitela. Posle toga je sledio veliki broj radova koji su imali za cilj da preciziraju lokalizaciju na membrani, gustinu i afinitet za TSH, kao i strukturu receptora. Uprkos novim podacima o receptorima i uticaju različitih citokina, faktora rasta i neurotransmitera na tiroidnu žlezdu koji mogu u manjoj meri da zamagle osnovnu impresiju, TSH i njegovi receptori predstavljaju glavni regulacijski put tiroidne žlezde.^{1,9,70}

Receptor za TSH se sastoji od glikozilirane hidrosolubilne alfa subjedinice od 55 kDa, koja je disulfidnim vezama povezana sa beta subjedinicom od 35 kDa. Dimer nastaje posttranslacijskim cepanjem prethodnika od oko 120 kDa uz odvajanje veznog segmenta. Prema ovom modelu, alfa subjedinica određuje vezivanje za TSH (ili antitela) na spoljašnjoj površini ćelijske membrane, dok beta jedinica prolazi kroz lipidni biosloj membrane i služi za fiksiranje receptora u bazolateralnoj plazma membrani tirocita.

Receptori za TSH se, osim na ćelijama tiroidee, mogu naći i na ćelijama drugih tkiva: adipocitima (gde je količina i kvalitet receptora najbolji), ćelijama testisa i kore nadbubrežne žlezde, kao i na nekim cirkulatornim ćelijama. Interesantan je podatak da je mesto vezivanja TSH specifično i saturabilno, dokazano kod više vrsta enterobakterija soja *Yersinia enterocolitica* i izvesnih vrsta *Escherichia coli*.^{1,25,26,69,70}

U klasifikaciji različitih tipova membranskih receptora, TSH-receptor pripada velikoj porodici G protein vezanih receptora. Ovo je potvrđeno činjenicom da se većina efekata TSH na tirocite može reprodukovati agonistima cAMP, tako da je TSH-receptor klasifikovan u G protein grupu alfa (G alfa).^{1,25,26,69}

1.3. Sindromi tiroidne autoimunosti

Bolesti tiroidne žlezde izazvane imunskim ili autoimunskim mehanizmima predstavljaju više od 30% svih organ specifičnih autoimunskih bolesti i ispoljavaju veliku raznolikost kliničkih fenotipa.

Tiroidnu autoimunsku bolest (AITB) čine tri sindroma koji su blisko povezani:

- Grejvesova bolest (GB) – struma, hipertiroidizam, oftalmopatija,
- *Hashimoto tiroiditis* (HT) – struma, eutiroidizam ili hipotiroidizam,
- Primarni hipotiroidizam (miksedom, PH).

Varijacije ovih sindroma su: tranzitorna tiroidna disfunkcija van trudnoće i postpartalno, neonatalni hipertiroidizam i neonatalni hipotiroidizam.

Zajedničke karakteristike navedenih sindroma su:

- sličnost patohistoloških promena u samoj tiroidei,
- slični imunski mehanizmi, koji dovode do ovakvih promena,
- porodično pojavljivanje,
- prelazni klinički oblici kod iste individue koji se mogu smenjivati tokom vremena,
- udruženost sa drugim organ-specifičnim i organ-nespecifičnim autoimunskim oboljenjima (perniciozna anemija, celijačna bolest, vitiligo, *Myasthenia gravis*, primarna adrenalna insuficijencija, DM tip 1, ovarijalna insuficijencija, pituitarna insuficijencija, alopecija, Sjogrenov sindrom.⁷¹

Veliki broj tiroidnih antigena (Ag), može biti uključen u nastanak i razvoj tiroidne autoimunske bolesti. Najznačajniji među njima su tiroglobulin (Tg), TSH-receptor (TSH-R) i tiroidna peroksidaza (TPO). Ostali potencijalni antigeni mogu biti: NIS, T4, T3, tubulin, megalin, calmodulin, DNA, DNA-vezani proteini, IGF-R.^{71,72}

Navedeni antigeni, TPO, TSH-R i Tg, specifični su po tome jer, sem što su uključeni u patogenezu tiroidne autoimunske bolesti, učestvuju i u produkciji tiroidnih hormona. Ovi antigeni su jedinstveni za tiroideu, mada je TSH-R ustanovljen i u masnom tkivu, limfocitima, i u nekim drugim tkivima.^{71,72}

Tokom inicijacije AITB-a, stvaranje autoantitela se, verovatno, dešava u limfnim čvorovima koji dreniraju tiroideu. U potpuno razvijenoj AITB, tiroidea je značajan izvor autoantitela.

Tiroidea je, možda, jedino mesto stvaranja autoantitela, jer ima malo cirkulišućih autoantitelo-specifičnih sekretujućih B ćelija. Tokom evolucije AITB-a, produkciji autoantitela mogu doprinositi i limfni čvorovi, koštana srž i, verovatno, drugi organi. Ovo objašnjava zašto kod pacijenata sa potpuno odstranjenom tirodeom i dalje mogu postojati cirkulišuća tiroidna autoantitela.⁷¹

Tolerancija na nivou B ćelija, a verovatno i na nivou T ćelija, biva najpre narušena za Tg, a zatim za TPO. Ovo sugerise značajniju ulogu Tg kao autoantigena od TPO u AITB-u.

Mali broj pacijenata sa AITB-om ima prisutna TgAb u odsustvu TPOAb, dok je suprotna pojava izuzetno retka. Stoga skrining na AITB inicijalno treba sprovoditi merenjem TPOAb. Gotovo svi pacijenti sa HT-om, pogotovo oni čiji je TSH povišen, imaju prisutan povišen TPOAb. Ova antitela se mogu detektovati i u zdravoj populaciji u odsustvu klinički bitne tiroidne bolesti.

26% žena i 9% muškaraca ima detektabilan nivo TPOAb i /ili TgAb. Prisutvo ovih antitela kod GB je udruženo sa povećanim rizikom budućeg hipotiroidizma, posebno ako još i postoji subklinički hipotiroidizam.⁷¹

TSH-R At, vezujući se za specifične sekvence ekstracelularnog domena TSH-R, dovodi do stimulišućih ili inhibišućih efekata na tiroidnu ćeliju.

Jedno At je dovoljno da aktivira receptor. TSH-R At su oligoklonalna antitela.^{73,74,75}

Moguća objašnjenja autoimunosti:

1. Abnormalna prezentacija Ag-a (kod destrukcije ćelija ili virusne infekcije, eksternim zračenjem, profesionalnim izlaganjem jonizujućoj radijaciji i sl.) može premašiti uobičajen niskodozni mehanizam tolerancije.
2. Mikrohimerizam je predstavljen perzistencijom fetalnih ćelija u tkivu majke. Dokazan je mikrohimerizam u tiroidei pacijentkinja sa AITB-om. Ovo bi moglo objasniti veću učestalost AITB-a kod žena.^{76,77}
3. Abnormalni Ag može biti produkovan u malignitetu, oštećenjem ćelije virusom, kada može biti parcijalno razgrađen ili denaturisan normlani Ag. Nema dokaza da su Tg, TPO i drugi tiroidni proteini kod AITB-a abnormalni.

4. Ukrštena reaktivnost sa bakterijskim i virusnim epitopima – *Yersinia enterocolitica*, HSP (*heat shock proteini*) – su visoko eksprimirani u tirocitima kod GB-a i fibroblasta TO.
5. Somatska mutacija TCR gena (gena za Ag receptore T ćelije) može voditi stvaranju klona samo-reaktivnih ćelija. T ćelije reaktivne na tiroideu su i normalno prisutne kod zdravih.
6. Nasleđe specifičnog HLA, TCR ili drugih gena, čiji su produkti proteini, posebno moćni u procesiranju i prezentaciji Ag. Podaci danske studije pokazuju da je čak 79% podložnosti uslovljno genetskim faktorima. Oko ½ potomaka i roditelja (prvostepeni srodnici) sa AITB-om imaju povišen titar TGAb. HLA-DR3 daje 2-6x povećan rizik za GB i HT; HLA-DR4 i DR5 povećavaju rizik za hipotiroidizam sa strumom i postpartalni tiroiditis kod belaca. Takođe, polimorfizam gena za vitamin D receptor, polimorfizam gena za limfoidnu tirozin fosfatazu, polimorfizam gena za IL-2 receptor alfa (CD25), polimorfizam gena X hromozoma povećava sklonost ka nastanku AITB. CTL-4 polimorfizam može odrediti odgovor na terapiju antitiroidnim lekovima. Aberantni povratni kontrolni mehanizmi T i B ćelija zbog naslednih, ili sredinskih faktora, izazivaju izostanak klonske delecije samo-reaktivnih T ćelija.
7. Izostanak normalnog sazrevanja imunog sistema koji dopušta da perzistiraju fetalne B i T ćelije koje su autoreaktivne i širokospecifične.
8. Poliklonska aktivacija T i B ćelija nepoznatim stimulusom koja nije tipična za periferne limfocite pacijenata sa AITB.
9. Ekspresija MHC klase II na tirocitu (kog normalno nema) kao primarni događaj (verovatno je ipak da je sekundarni fenomen), koja vodi njegovoj ulozi kao Ag prezentujuće ćelije, uključujući Ag na njegovoj površini i sledstvene stimulacije T ćelija, pri čemu je potrebno prisustvo kostimulatornog signala (B7-1, B7-2 – eksprimirani kod HT). Međutim, HLA-DR je eksprimovan i u drugim bolestima tiroidee kod kojih ne indukuje autoimunost.⁷¹

Razvoj AITB-a je višestepeni proces. Urođena genetska osetljivost, zajedno sa insultima iz spoljne sredine, izaziva celularni i humoralni imunski odgovor na tiroidne antigene. Ako je autoimunski proces izazvan pretežno Th1 imunskim odgovorom i indukcijom apoptoze tirocita, konačni rezultat je Hašimoto tiroiditis. Suprotno, ako je odgovor Th2 ćelija preferencijalni, razvije se antiapoptozni mehanizmi, što dovodi do Grejvsove bolesti. Pored ovih bazičnih mehanizama, tri gena (HLA, CTLA-4 i tiroglobulin), kao i nekoliko genskih regiona, udruženo je ili vezano sa AITB-om. Svi do sada identifikovani geni su

imunoregulatorni ili tiroid specifični geni, zbog čega se smatra da je za razvoj AITB-a neophodno postojanje alteracije imunske modulacije i/ili tiroidne okoline.⁷¹

U višestepenom procesu razvoja AITB-a, možemo razlikovati:

Stadijum 1. Imunska reaktivnost na autologe Ag dešava se kao normalan proces (nisu sve T ili B ćelije za TSH-R, Tg i TPO podlegle klonskoj deleciji, a Ag je normalno prisutan u cirkulaciji). Osobe bez prisustva AITB-a mogu normalno da pokazuju antitiroidnu autoimunost. Mnogi koji imaju niske nivoe Ab, ali bez kliničkih znakova bolesti, imaju i limfocitnu infiltraciju tiroidee na autopsiji. B limfociti zdravih mogu biti indukovani da stvaraju TgAb u *in vitro* uslovima.

Shodno ovome postoji opravdana sumnja da je nekompletna delecija autoreaktivnih T ćelija normalno prisutna kod zdravih individua. Poremećena kontrola autoimunosti niskog nivoa može biti uzrok AITB-a.

Stadijum 2. Indukcija ulaska APC u tiroidnu žlezdu osetljive osobe može biti posledica zapaljenskih signala posle oštećenja ili nekroze ciljnih ćelija toksinima, virusnim ili bakterijskim infekcijama, ili viškom joda. Nespecifična produkcija TNF-a i IFN- γ u odgovoru na infekciju ili imuni odgovor, povećava ekspresiju MHC klase II na tirocitima i njihovu funkciju APC-a, povećavajući i produkciju Ab, kojih ima normalno u niskom nivou.⁷¹

Stadijum 3. Limfociti reaguju sa prezentovanim autoantigenima. Tokom ove faze veoma su važni mehanizmi periferne tolerancije i kostimulacijski molekuli, koje regulišu perifernu toleranciju. Ako je imunska tolerancija izgubljena, ishod ovih interakcija je aktivacija antigen specifičnih T helper limfocita. Oni dalje stimulišu, kroz proizvodnju različitih citokina, ćelijski imunski odgovor i/ili humoralni imunski odgovor preko B limfocita. Tako, umesto da pojačaju toleranciju, APC stvaraju autoimunsku reakciju. U početku se stvaranje autoreaktivnih T limfocita i antitela dešava u drenirajućim limfnim čvorovima, ali se kasnije limfoidno tkivo razvija lokalno, u tiroidnoj žlezdi. Tiroidne ćelije mogu da ispolje molekule II klase MHC koji su potrebni za prezentaciju antigena CD4⁺ T limfocitima i deluju kao APCs. Ekspresija molekula II klase MHC II na tirocitima može biti posledica delovanja citokina (IFN- γ) proizvedenih u aktivisanim T limfocitima koji infiltriraju štitastu žlezdu. Pošto supresivni faktori ne kontrolišu razvoj imunog odgovora, bolest napreduje vođena specifičnim

Ag-om, indukujući ćelijsku hiperfunkciju (TSAb) ili hipofunkciju (TBAb i NISAb), te citolizu, apoptozu, ADCC i K i NK napade.

Stadijum 4. Kako bolest napreduje, različiti sekundarni faktori povećavaju tiroidnu autoreaktivnost – citokini, regulatorni proteini komplementa, reaktivni kiseonički metaboliti, NO, prostaglandini, moguće povišen T4.

Stadijum 5. Povećana infiltracija tiroidee aktivisanim T i B ćelijama, progresivno povećanje autoreaktivnog i Ag-nespecifičnog odgovora T ćelija, povećava destrukciju tirocita, što vodi oslobađanju novih Ag.⁷¹

1.4. Grejvsova bolest

Hipertiroidizam predstavlja klinički sindrom hipermetabolizma koji nastaje usled viška tiroidnih hormona izlučenih iz tiroidnog tkiva. Tirotoksikoza označava kliničke efekte viška tiroidnih hormona, bez obzira na njihovo poreklo. Hipertiroksinemija je oznaka za povišenu koncentraciju tiroksina, u cirkulaciji, bez obzira na njegovo poreklo.¹

Uzroci hipertiroidizma i tirotoksikozе su:

- Grejvsova bolest (Bazedovljeva bolest, Parijeva bolest, toksična difuzna struma)
- Toksična uninodozna struma (toksični adenom, Plamerova bolest)
- Multinodozna toksična struma
- Hipertiroidna faza tiroiditisa
- Hipertiroidizam u višku sekrecije hCG (horiokarcinom, hidatidna mola)
- Hipertiroidizam u akromegaliji
- Hipertiroidizam u malignitetu štitaste žlezde
- Hipertiroidizam zbog primene tiroidih hormona (hyperthyreosis iatrogenes i factitia)
- Ekscesivna sekrecija TSH
- Hipertiroidizam zbog viška joda (Jod-Basedow)
- Hipertiroidizam u struma ovarii
- Hipertiroidizam u poliohistoznoj fibroznoj displaziji

1.4.1 Definicija

Grejvsova bolest definiše se kao hipertiroidizam, sa difuznom strumom nastalom zbog imunskih poremećaja. Ona spada u stanja sa, verovatno, najvećim brojem naziva i eponima: egzoftalmusna struma, toksična difuzna struma, Bazedovljeva (Morbus Graves-Basedow) bolest, Parijeva (Parry) bolest, primarni hipertiroidizam, autoimuni hipertiroidizam.¹

Prvi opis hipertiroidizma, koji odgovara današnjem entitetu difuzne toksične strume, potiče od italijanskog hirurga Đuzepa Flajanija (Giuseppe Flajani, 1741- 1808).⁷⁰ Iako je tiroidna hiperfunkcija uzrokovana patološkom stimulacijom opisana sa kliničkog aspekta, detaljno, pre više od dva veka (Pari 1786, Grejvs 1833, Bazedov 1840), do pre nekoliko decenija smatralo se da je ona izazvana fiziološkom hiperstimulacijom, hipofiznim TSH.⁷⁰ Kod pacijenata sa autoimunskim hipertiroidizmom (Morbus Graves-Basedow) klasično se opisuje „merzerburški trijas:” difuzna struma, tahikardija i očni znaci, klinička slika koju je zapazio i opisao 1840. god. Bazedov (Georg Von Basedow), lekar opšte prakse u Merzerburgu.⁷⁸

Pre četrdeset godina Adams i Purves su u krvi obolelih od GB dokazali postojanje tirostimulantne aktivnosti, sa dugotrajnim delovanjem (LATS). Tim otkrićem napušten je model „sekundarnog” hipofiznog hipertiroidizma. Narednih godina pokazano je da ovu stimulantnu aktivnost predstavljaju antitela koja, delujući na isto mesto, na tirocitu, kao i TSH, izazivaju hipertiroidizam, tako da je GB svrstana u autoimune bolesti.⁷⁰

Dakle, prava etiologija GB, nakon prvih originalnih opisa Parija, Grejvsa i von Bazedova, otkrivena je pedesetih i šezdesetih godina dvadesetog veka dokazom da je novi tiroidni stimulator, imunoglobulin klase G.⁷⁰

1.4.2. Učestalost

Oboljevanje od Grejvsove bolesti širom sveta, prema do sada raspoloživim podacima, čini se da je podjednako zastupljeno u svim zemljama i među svim rasama. To je tipično bolest odraslih žena starosti između 30 i 60 godina, čija je incidenca skoro osam do deset puta veća kod žena nego kod muškaraca.⁷⁹⁻⁸² Incidenca GB kreće se prema dosadašnjim izveštajima od 20 do čak 200 slučajeva na 100 000 stanovnika godišnje.⁷⁹⁻⁸² Smatra se da je prevalenca kliničkog hipertiroidizma 0,5%, a subkliničkog hipertiroidizma 0,7%.⁸² Incidenca GB kod

dece mlađe od 10 godina je vrlo mala, ali raste sa svakom decenijom do životnog doba do 60 godina.⁷⁹⁻⁸²

Postoje ocene učestalosti GB i do 1 % stanovništva. U područjima, sa normalnim snabdevanjem jodom Grejvsova bolest je najčešći vid hipertiroidizma.¹

1.4.3. Etiopatogeneza GB

Iako je patogeneza GB poznata, etiologija nije još dovoljno razjašnjena. Očigledno se radi o multifaktorskim i poligenskim činiocima sa fenotipskim ispoljavanjem svih naslednih i spoljašnjih činilaca.¹ Grejvsova bolest, česta organ specifična autoimunska bolest, razlikuje se od svih ostalih autoimunskih bolesti po tome što je prati hiperfunkcija ciljnog organa, a ne oštećenje.

GB se karakteriše češćom pojavom u istim porodicama i izrazitom dominacijom ženskih bolesnika. Bolest se odlikuje limfocitnom infiltracijom ciljnog organa – tiroidne žlezde, i znacima aktivacije imunskog sistema sa porastom broja aktiviranih T limfocita u cirkulaciji, i porastom nivoa antitiroidnih autoantitela.^{1,82}

Antitela, usmerena protiv receptora za TSH, u membrani tiroidne folikulske ćelije produženo stimulišu tiroidnu funkciju i dovode do pojave bolesti. Ekstratiroidne manifestacije su prominentna odlika ove bolesti, među kojima su naročito značajne promene na očima (tiroidna oftalmopatija), koži (dermopatija) i vrhovima prstiju (akropahija).^{1,82}

Pacijenti sa GB mogu imati u serumu i stimulišuća i bokirajuća, pa i neutralna At, a klinička slika je posledica njihove relativne potencije i dominacije.^{1,82}

Porodična predispozicija ne omogućava jasno razlikovanje načina prenošenja obeležja, što ne iznenađuje u oboljenjima gde i spoljašnji činioci imaju tako mnogo značaja. U porodičnim studijama autoimune tirodine bolesti, često se, u istoj porodici, nalaze osobe sa Hašimoto tiroditisom i aktivisanih ovom bolešću.^{1,82}

Mogući spoljašnji i unutrašnji činioci u etiopatogenezi GB, prikazani su u Tabelama 1 i 2. Savremena shvatanja GB su takva da se bolest razvija kod genetski predisponiranih osoba usled dejstva niza faktora koji dozvoljavaju da se ostvari tiroidna autoreaktivnost.⁸²

Tabela 1. Mogući spoljašnji činioci koji učestvuju u etiologiji Grejvsove bolesti

Infekcije i infektivni agensi
Psihička trauma i stres
Simpatikusna hiperaktivnost
Gubitak težine
Jod
TSH HCG

Tabela 2. Imunoendogena etiologija Grejvsove bolesti

1. Perzistencija autoreaktivnih T i B ćelija (neuspela negativna selekcija)
2. Nasleđe specifičnih HLA, CTLA-4 i mnogih drugih gena vezanih za imunski odgovor
3. Ponovno izlaganje tiroidnim antigenima usled oštećenja tiroidne ćelije
4. Smanjen broj ili poremećena funkcija regulatornih T ćelija
5. Epitopi antigena sredine i tiroidnih antigena koji pokazuju ukrštenu reaktivnost
6. Neodgovarajuća ekspresija HLA-DR
7. Mutirani klonovi T i B ćelija
8. Aktivacija T ćelija poliklonskim stimulusima
9. Stimulacija tiroidee citokinima

Faktori sredine

Svako oštećenje tiroidee koje izaziva oslobađanje antigena može pospešiti ili indukovati tiroidni autoimunitet. Faktori sredine koji imaju uticaja u etiopatogenezi GB su radioaktivno zračenje, intratiroidna injekcija etanola, terapijska primena lekova kao što su interleukin 1 alfa, interleukin 2, interferon alfa i gama, Campath (alemtuzumab) u terapiji multiple skleroze, kao i lekovi u lečenju HIV infekcije, virusne i drugih infekcija. Takođe je primećeno da pušenje cigareta povećava rizik oboljevanja i do dva puta.⁸³

Veća incidenca GB uočena je kod pacijenata koji su podvrgnuti zračnoj terapiji limfoma u predelu vrata.⁸⁴ Sem toga, učestalost je povećana među decom i adolescentima ozračenim tokom nuklearnog akcidenta u Černobilu.⁸⁵ Ima izveštaja koji pokazuju jasne dokaze da tiroidna autoimunost može biti izazvana infekcijom HLTv1 virusom (human T-lymphotropic virus type 1) koji izaziva limfocitnu leukemiju.⁸⁶ Međutim, tačan mehanizam dešavanja još uvek je nepoznat. Moguć mehanizam ove pojave može biti, molekularna mimikrija, virusno oštećenje tiroidee ili stimulacija drugim mehanizmima kao što je sekrecija citokina. U jednoj studiji ukazuje se na moguću ulogu infekcije helikobakterijom (*Helicobacter Pylori*) u

nastanku tiroidne autoimunosti.⁸⁶ Takođe, postoje neki dokazi da proteini prisutni u crevnom parazitu *Yersinia enterocolitica* mogu indukovati reaktivnost na TSH-receptor.⁸⁷⁻⁹⁰

Za psihičku traumu i stres odavno se smatra da su mogući uzročnici bolesti. U Parijevom originalnom izveštaju, hendikepirana žena, nakon pada svojim invalidskim kolicima niz stepenice, ubrzo je dobila tirotoksikozu. Incidenca GB bolesti porasla je u Danskoj tokom II svetskog rata, ali ne i u Irskoj tokom dugotrajnog građanskog rata.^{1,82} Početkom građanskog rata u Jugoslaviji, Paunković i sar. nalaze povećanu incidencu GB bolesti u Timočkoj krajini.⁹¹ Jedan broj novijih studija nalazi da veći broj stresnih situacija pre početka GB ima značajnu ulogu za dobijanje ove bolesti u odnosu na pacijente sa toksičnom nodoznom strumom koji imaju sličan broj ovakvih događaja kao i kontrolni ispitanici.⁷⁹ Teoretski povećana aktivnost simpatičkog nervnog sistema mogla bi izazvati stimulaciju tiroidne sekrecije, kao što je pokazano na eksperimentalnim životinjama.^{1,71,92-94} Stres deluje preko osovine CRH-ACTH-kortizola, pri čemu je funkcija kortikosteroida na imunoregulaciju dokazana. Za sada, stresu se dozvoljava uloga precipitirajućeg činioca.^{1,71,92-94} Potvrđeno je da nagli gubitak težine, tokom agresivnih dijeta, može izazvati GB bolest.

Postoje izveštaji o povezanosti povećanog unosa joda sa povećanom učestalošću AITB. Teoretski razlog za ovo bi mogla biti povećana jodinacija tiroglobulina koji je u ovakvom stanju imunogeniji. Takođe, višak joda može indukovati nekrozu tirocita što može biti razlog oslobađanja antigena.⁹⁵⁻⁹⁹

Endogeni faktori

Na osnovu proučavanja parova blizanaca izračunato je da genetski faktori utiču sa 79% na sklonost razvoju GB, dok ostatak otpada na delovanje sredinskih faktora.^{1,82} Pokušaji da se dokaže povezanost između Grejvsove bolesti i određenih HLA antigena, dali su rezultate koji takvu vezu potvrđuju, ali, isto tako pokazuju da je ona nepotpuna. Niz radova do sada je potvrdilo konekciju između sklonosti ka pojavi Grejvsovog hipertiroidizma ženskog pola, HLA DR3 lokusa i markera teških lanaca imunoglobulina G. Pacijenti sa izrazitim kliničkim manifestacijama (velika struma, oftalmopatija, upadljiva autoagresija) su često (80 %) HLA B8 pozitivni, a njihovi srodnici u značajnom procentu (31%) oboljevaju od GB.^{1,70,82}

Autoimunska bolest kod žena je 10-20 puta češća u odnosu na muškarce. Međutim, bez obzira na ovu očiglednost, tačan mehanizam navedenog fenomena i dalje nije poznat. Veća sklonost

kod žena postoji i za razvoj drugih oboljenja štitaste žlezde, sem nediferentovanog tiroidnog karcinoma. Kao mogući razlog ove pojave sugerisano je postojanje specifičnih receptora na promoteru DR gena koja ih čine responsivnim na estrogen.⁸² Drugi predloženi uzroci su mutacije u T i/ili B ćelijama, abnormalnost broja i/ili funkcije T regulatornih ćelija, kao i intratiroidni fetalni ćelijski mikrohimerizam.^{100,101-104}

Nedavno je pronađen postupak za izolovanje dovoljnih količina ekstracelularnog domena TSH-receptora (ETSHr) koji ima sposobnost vezivanja kako TSH, tako i antitela prema receptoru za TSH. Dominanti izotip imunoglobulina koji reaguje sa ETSHr je IgG, ali su nađeni i IgM proizvodi. Suprotno sadašnjem shvatanju da je intratiroidna populacija B limfocita isključivo odgovorna za sintenzu antitela u GB, otkrivena je značajna populacija B limfocita sposobnih za sintezu anti-TSH-receptor antitela u cirkulaciji.^{1,70,71,82}

Iz velikog broja do sada sakupljenih podataka može se zaključiti da je odnos T/B limfocita niži u intratiroidnoj populaciji; procenat „aktiviranih” T ćelija upadljivo je viši u žlezdi, bilo da se ocenjuje prisustvom HLA antigena, ili IL 2 receptora. Daljom tipizacijom utvrđeno je da većinu IL2 zavisnih ćelijskih klonova u GB predstavljaju CD4+ ćelije, dok u Hašimoto tiroiditisu dominantni unutaržlezdani fenotip pripada CD8+ ćelijama.^{1,82}

1.4.4. Klinički simptomi i znaci hipertiroidizma

Najčešće tegobe na koje se pacijenti sa hipertiroidizmom žale jesu: gubitak težine uz normalan ili pojačan apetit, lupanje srca, zamor, mišićna slabost, nervoza, uznemirenost, razdražljivost, pojačano znojenje, nepodnošenje toplote, gušenje i nesanica. Neki pacijenati ističu i oticanje nogu i učestale stolice. Mali procenat pacijenata kao simptome navodi gubitak apetita, zatvor, pa čak i dodavanje u težini. Od kliničkih znakova, kod skoro svih pacijenata sa hipertiroidizmom postoji ubrzan rad srca (sinusna tahikardija, ređe fibriloflater predkomora ili ekstrasistolna aritmija), fini tremor šaka, vlažna, topla i fina koža, divergentna hipertenzija, jak i brz puls (*pulsus altus et celer*), a kod nekih pacijenata, i vidljive pulsacije karotidnih arterija. Simptomi mogu da nastanu iznenada, ili se pojavljuju postepeno i duže vreme imaju suptilan karakter.³

Osim ovih zajedničkih manifestacija hipermetabolizma, postoje i specifični znaci koji zavise od uzroka hipertiroidizma. Kod pacijenata sa autoimunim hipertiroidizmom uobičajeno se

opisuje „merzerburški trijas:” difuzna struma, tahikardija i očni znaci, klinička slika koju je zapazio i opisao 1840. g. Georg Von Basedov, lekar opšte prakse u Merzerburgu.⁷⁸ Oko polovina pacijenata ispoljava očne znake. Nešto ređe pojave su otoci zglobova, opadanje i loš kvalitet kose, palmarni eritem, ginekomastija, opadanje libida u muškaraca i oligomenoreja kod žena. Smanjen fertilitet je česta pojava. Od ostalih autoimunih manifestacija, mogu biti prisutni akropahija, hiperpigmentacija kože ili vitiligo, pretibijalni miksedem.³

Klinički simptomi i znaci Grejvsove bolesti mogu se podeliti u tri osnovne grupe. U prvoj grupi su simptomi i znaci koji su posledica adrenergijske stimulacije, u drugoj grupi su oni koji su posledica hipertiroksinemije, a u trećoj grupi su simptomi i znaci koji su posledica imunskih procesa (Tabela 3).³

Tabela 3. Klinički simptomi i znaci Grejvsove bolesti podeljeni na osnovu mehanizma nastanka.

<i>ADRENERGIJSKA STIMULACIJA</i>	<i>HIPERTIROKSINEMIJA</i>	<i>IMUNSKI PROCESI</i>
Tahikardija	Hiperfagija	Struma
Palpitacije	Porast bazalnog metabolizma	Orbitopatija
Uznemirenost	Porast termogeneze	Infiltracijska dermopatija
Izrazito znojenje	Miopatija	Pretibijalni miksedem
Intolerancija toplote	Neuropatija	Tiroidna akropahija
Razdražljivost	Opadanje kose	Limfadenopatija
Tremor	Delimično tahikardija, aritmije, miokardna hipertrofija	Vitiligo
Retrakcija očnih kapaka		Limfadenopatija
Porast sistolnog pritiska		Splenomegalija

Tiroidna žlezda

Difuzna tokisčna struma je obično nesimetrična. Veličina žlezde varira od palpabilne (15 do 20 g), do više od 100 g. Žlezda je čvrsta i elastična. Obično je izraženije uvećanje desnog režnja i piramidnog lobusa. Ivice žlezde se jasno izdvajaju. Prilikom pregleda uvek treba tragati za palpabilnim piramidnim lobusom, jer njegovo uvećanje dokazuje prisustvo difuzne strume. Treperenje nad žlezdom (*thrill* ili *fremissement*) je značajan nalaz i njegovo prisustvo ukazuje na pojačan krvotok, odnosno izrazitu aktivnost žlezde. Nad žlezdom sa palpabilnim fremismanom čuje se šum koji može biti sistolni ili kontinuiran (sistolno-dijastolni). Šum i tril se ublažavaju lečenjem i nestaju, kada se postigne eumetabolično stanje.³

Promene na koži, kosi i noktima

Kožne manifestacije prisutne su uvek kada je hipermetabolizam izražen. Već kod rukovanja sa hipertiroidnom osobom zapaža se toplota, vlažnost i crvenilo kože šaka. Vitiliginozne promene mogu se naći u oko 7 % Grejvsovih bolesnika; retko je, ali se opisuje i potpuni gubitak kožne pigmentacije. Vitiligo šaka i stopala može godinama da prethodi pojavi hipertiroidizma. Kosa je tanka, suva i lomljiva. Privremeno gubljenje kose je često, ali je trajna ćelavost izuzetno retka. Gubitak kose može da bude pojačan kada se naglo menja metaboličko stanje, čak i pod dejstvom lekova. Zadebljanje vrhova prstiju, nalazi se kod 5% bolesnika i opisuje se kao tiroidna akropahija.³

U hipertiroidizmu dolazi do promena i manifestacija na neuromišićnom sistemu (Tabela 4), kardiovaskularnom sistemu (Tabela 5), reproduktivnom i endokrinom sistemu (Tabela 6).

Tabela 4. Neuromuskularne manifestacije

<i>Temor</i>
<i>Hipertaktivni refleksi</i>
<i>Ubrzana relaksacija refleksa</i>
<i>Uznemirenost</i>
<i>Dezorijentacija</i>
<i>Psihoze</i>
<i>Tirotoksična neuropatija</i>
<i>Akutna tirotoksična encefalopatija (retko)</i>
<i>Nesvestice</i>
<i>Neuropatija zbog kompresije nerava u uskim kanalima</i>
<i>Bolest kortikospinalnog trakta i oštećenja piramidnog puta (retko)</i>
<i>Horea i atetoz (retko)</i>
<i>Miopatija</i>
<i>Myastenia gravis</i>

Tabela 5. Kardiovaskularne promene

<i>Tahikardija</i>
<i>Hipertrofija leve komore</i>
<i>Fibrilacija pretkomora</i>
<i>Kongestivna srčana insuficijencija</i>
<i>Angina sa ili bez promena na koronarnim arterijama</i>
<i>Sistemska embolizacija</i>
<i>Rezistencija na neke lekove (digitalis, kumarin)</i>
<i>Rezidualna kardiomegalija</i>

Tabela 6. Promena endokrinih funkcija u Grejvsovoj bolesti:

<i>Porast FT3 i FT4, snižen TSH</i>
<i>Normalan prolaktin</i>
<i>Normalan hormon rasta</i>
<i>Suprimovan PTH</i>
<i>Normalan kortizol, urinarni 17 OH povišeni,</i>
<i>Normalan slobodni kortizol u urinu</i>
<i>Snižen slobodni testosteron u muškaraca</i>
<i>Pogoršana kontrola dijabetesa</i>

Kosti i metabolizam kalcijuma

Bolesnici sa malim stepenom hipertiroksinemije mogu da ispoljavaju umereni gubitak koštane mase, dok u dugogodišnjih bolesnika sa tirotoksikozom, osteoporoza postaje veoma izražena. Frakture su retke a kada se dese zahvataju vertebralna tela u hronično tirototoksičnih menopauznih žena. Tretman oporavlja gustinu kostiju kod mlađih, ali kod starijih osoba, posebno žena, nema oporavka uspostavljanjem eumetabolizma. Kod dece može da se nađe ubrzani rast, ali i ubrzano zatvaranje epifiza, tako da koštana starost može da ide ispred hronološke. Tirotoksikoza utiče na ubrzanje prometa kalcijuma i kolagena u kostima. Nivo kalcijuma u serumu obično je normalan, retko povišen, dovoljno da uzrokuje muku, povraćanje ili oštećenje bubrega. Hiperkalcemija može da se javi kod nepokretnih bolesnika. Za razliku od hiperparatiroidizma, glikokortikoidi, delimično ili potpuno, koriguju hiperkalcemiju u tirotoksikozi.³

Gastrointestinalni sistem

Apetit u hipertiroidizmu je karakteristično pojačan i na taj način se delimično ublažavaju posledice pojačanog katabolizma na telesnu težinu. U stvari, slika pojačanog apetita i gubitka težine je vrlo karakteristična za hipertiroidizam. Kod samo malog broja bolesnika nalazimo anoreksiju, kada je gubitak težine opasno izražen. Apsorbcija, u digestivnoj tubi, je ubrzana, a tranzitno vreme je skraćeno. Kriva opterećenja glikozom pokazuje nagli porast i ubrzan pad. Peristaltika creva, kao i njihova sekretorna funkcija, jako je ubrzana što za posledicu ima pojavu proliva i učestalih stolica. Apsorbcija masti je poremećena do stepena steatoreje ako je unos masti pojačan. Jetra se obično palpira i, kad nema srčane insuficijencije, mogu biti povišeni nivoi enzima (transaminaze, LDH, gama GT, AP), sniženi albumini, a protrombinsko vreme produženo.³

Promene na očima

Promene na očima date su u Tabelama 7-10. Upadljiva manifestacija imunskih poremećaja u Grejvsovoj bolesti je orbitopatija. Orbitopatija podrazumeva egzoftalmus i promene na ekstraokularnim mišićima. Promene su posledica proliferacije retroorbitalnog veziva, limfocitne infiltracije, edema i inflamacije sa kasnijim razvojem fibroze. Na mekim tkivima oka zapažaju se konjunktivalna injekcija, lakrimacija, fotofobija, blefarospazam. Poremećaj funkcije ekstraokularnih mišića, kao posledica miozitisa, izaziva neprijatne dvoslike, poremećaj konvergencije, nesposobnost pogleda na gore. Očne promene mogu da se jave nezavisno od metaboličkih i da se pogoršaju tokom lečenja hipertiroidizma. Orbitopatija se nekada javlja i bez kliničkih manifestacija Grejvsove bolesti, ili joj godinama predhodi, ili se javlja godinama kasnije.³ Često se spominju Grejvsov znak (nesposobnost gornjeg kapka da prati bulbus pri pogledu nadole tako da je vidljiva konjunktiva iznad rožnjače), Mobiusov znak (nesposobnost konvergencije bulbusa), Stelvagov znak (retko treptanje, manje od 6 puta u jednom minutu), Dalrimpleov znak (retrakcija gornjeg očnog kapka).³

Tabela 7. Klasifikacija očnih promena u Grejvsovoj bolesti američke oftalmološke asocijacije.

<i>Klasa</i>	<i>Definicija</i>
0	Nema simptoma i znakova
1	Samo znaci (ukocen pogled, retrakcija kapaka). Nema simptoma
2	Promene na mekim tkivima oka (crvenilo, otok konjunktiva, lakrimacija)
3	Proptoza veća od 20mm
4	Promene na ekstraokularnim mišićima (nemogućnost konvergencije i pogleda na gore).
5	Promene na rožnjači (keratitis)
6	Gubitak vida (neuritis n. optici)

Tabela 8. Nospecc klasifikacija

Oznaka	Opis	Klasa
N (o signs, no, symptoms)	Nema simptoma i znakova	0
O (nly signs, no, symptoms)	Samo znaci: retrakcija kapaka ukočen pogled	1
S (oft tissue, in volvement)	Zahvaćenost mekih tkiva (postoje simptomi i znaci)	2
P (roptosis)	Proptoza > 20 mm	3
E (ye muscle in volvement)	Zahvaćenost očnih mišića	4
C (orneal in volvement)	Zahvaćenost rožnjače	5
S (ight loss)	Gubitak bočnog vida (optička neuropatija)	6

Tabela 9. Klasifikacija stepena proptozoe

Stepen	Veličina u milimetrima
Odsutna	20 mm ili manje
Minimalna	21 – 23
Umerena	24 – 27
Izrazita	28 mm i više

Tabela 10. Klasični očni znaci Grejvsove bolesti.

Znak	Opis
Stellwag	Retko treptanje
Jellinek	Naznačena pigmentacija kapaka
Rosnebach	Tremor zatvorenih kapaka
Gifford	Teškoća u podizanju gornjeg kapka
Joffroy	Izostanak nabiranja čela kod pogleda na gore
Cowen	Isprekidano sužavanje pupile na osvetljenje
Fon Graefe	Slabost podizača jabučice (kod pogleda na gore)
Mobius	Slabost konvergencije

Tok bolesti

U današnje vreme prirodni tok GB izmenjen je primenom terapije. Pre postojanja terapijskih mogućnosti hipertiroidizam u GB prolazio je kroz faze pogoršanja i remisija. Veruje se da je kod $\frac{1}{4}$ pacijenata, pogotovo kod onih sa blagim oblikom bolesti, hipertiroidizam bio samoograničavajući, trajući jednu ili više godina, nakon čega bi pacijent spontano uspostavljao eutiroidno stanje. U jednom od nekoliko dobro dokumentovanih izveštaja objavljeno je da je nelečena tireotoksikoza kod 7 od 12 pacijenata završila smrću prosečno za 3,5 godina od početka bolesti, a da su ostali pacijenti preživeli bez terapije.^{82,105} Procenjeno je da je u prošlosti mortalitet nelečenog hipertiroidizma bio do 11%.^{82,105} Srećom, smrtnost od hipertiroidizma je danas vrlo retka, ali ima teških, na vreme nedijagnostikovanih, nelečenih slučajeva koji završavaju smrtno. Smrtni ishod se najčešće pripisuje kardiovaskularnim komplikacijama i to usled infarkta miokarda, malignih aritmija i srčane slabosti ili infekcija usled opšte slabosti i iscrpljenosti.⁸²

1.4.5. Dijagnoza

Osnovu dijagnoze hipertiroidizma predstavlja određivanje TSH i tiroidnih hormona u krvi. Kod osoba sa stabilnom tiroidnom funkcijom i zdravom hipotalamo-hipofizno-tiroidnom osovinom, odnos koncentracija slobodnog T4 i TSH je logaritamski linearan, što znači da

male promene tiroidnih hormona dovode do značajnih promena koncentracije TSH.¹⁰⁶ Osobe sa tireotoksikozom će imati snižene koncentracije TSH uz povišene koncentracije tiroidnih hormona. Određivanje T3 je potrebno samo u specifičnim situacijama kad dolazi do disocijacije koncentracije T4 i T3, i to kod jodom izazvane hipertireoze (uključujući i amiodaron), kao i tokom terapije tireosupresivima, kada može da dođe do normalizacije T4 uz perzistentno povišene koncentracije T3.¹⁰⁶

Diferencijalna dijagnoza tireotoksikoze se postavlja na osnovu kliničke slike, laboratorijskih nalaza, vizualizacionih metoda, prvenstveno ehosonografije, i metoda nuklearne medicine.

U autonomnom hipertiroidizmu (toksični adenom, polinodозна toksična struma i diseminovana tiroidna autonomija), period između prvih simptoma i znakova i jasno ispoljenog hipertiroidizma je dug i postepen. Većina pacijenata pripada starijoj uzrasnoj grupi, iznad 50 godina života. Autoimuni fenomeni su odsutni.³

Najčešća i jedna od prvih smetnji u akutnom i subakutnom tiroiditisu jeste bolna osetljivost tiroidne žlezde. Hipermetaboličko stanje je slabije izraženo u odnosu na druge oblike hipertiroidizma, a autoimuni fenomeni su odsutni. Slična klinička slika prati bezbolni (*painless, silent*) tiroidit, gde se ne javlja bol u predelu tiroidne žlezde, a hipertiroidizam nastaje kao posledica destrukcije tirocita.³

Kod Hašimoto tiroiditisa, na početku bolesti, mogu se smenjivati periodi hipo i hiperfunkcije tiroidne žlezde sa prisutnim imunskim fenomenima, pri čemu se ovakvo stanje označava kao hašitoksikozis (Hashitoxicosis).³

Kod ređih oblika hipertiroidizma, kao što su jatrogeni (*tirotoxicosis facticia*), jodom indukovana tirotoksikoza, amjodaronom indukovana tirotoksikoza i TSH-adenom, prisutno je, u manjoj ili većoj meri, hipermetaboličko stanje, bez prisustva imunskih fenomena.³

Tiroidna ehosonografija je neinvazivna tehnika koju karakteriše visoka senzitivnost i specifičnost u dijagnostici tiroidnih bolesti. Primenom Dopler-ehosonografije, određivanjem protoka krvi kroz žlezdu, kvalitet diferencijalne dijagnoze tiroidnih bolesti se popravља. Osim toga, prisustvo smanjene ehogenosti tiroidnog parenhima je odličan prognostički faktor nastanka tiroidne disfunkcije. Pacijenti sa aktivnom Grejvsovom bolešću imaju nižu

ehogenost tiroidnog parenhima od onih u remisiji, a ehogenost tiroidnog parenhima je i prognostički faktor remisije GB.¹⁰⁶

Test fiksacije radioaktivnog joda meri procenat date doze obeleživača koji se akumulirao u tiroidnoj žlezdi tokom određenog vremenskog perioda. Vrednosti testa su snižene u hipotireozi, subakutnom i bezbolnom tireoiditisu, prilikom preteranog unosa joda ili egzogenih tireoidnih hormona, i u nekim drugim oboljenjima.¹⁰⁶ Američko tiroidno društvo preporučuje izvođenje ovog testa u diferencijalnoj dijagnozi tiroiditisa i GB, kao i primenu scintigrafije, naročito kod prisustva nodusa u tiroidnoj žlezdi.¹⁰⁶

Antitela protiv TSH-receptora (TRAb) su prisutna kod svih pacijenata sa Grejvsovom bolešću. Savremenim laboratorijskim metodama prisustvo TRAb se može detektovati u preko 90% obolelih. Određivanje TRAb je potrebno za potvrdu dijagnoze GB, dijagnostiku egzoftalmusa kod eutiroidnih pacijenata, a nivo TRAb ima prognostički značaj i u lečenju GB.¹⁰⁶

Antitela protiv TSH-receptora treba određivati kod pacijenata sa sumnjom na Grejvsovu bolest, i kod obolelih od ove bolesti.¹⁰⁶

1.4.6. Lečenje Grejvsovog hipertiroidizma

Medikamentna terapija je inicijalna terapija Grejvsove bolesti, naročito kod mlađih osoba. Osnovni antitiroidni lekovi pripadaju grupi tionamida.¹⁰⁶

Tionamidi se mogu upotrebiti ili kao sredstva prve linije za definitivni tretman, ili u cilju uvođenja u eutiroidno stanje pre primene hirurgije ili radiojodne terapije. Karbimazol (CBZ) se brzo konvertuje u aktivni metabolit metimazol (MMI) i sa praktičnog stanovišta ova dva preparata su ista. Karbimazol se najviše koristi u Engleskoj i Evropi, dok se u USA ranije mnogo više upotrebljavao propiriltiouracil (PTU). Novija istraživanja ukazuju na veći broj neželjenih dejstava PTU.^{106,107,108,109}

Tionamidi se akumuliraju u tiroidnoj žlezdi aktivnim preuzimanjem, nasuprot koncentracionog gradijenta. Osnovno dejstvo tionamida je smanjenje sinteze tiroidnih

hormona inhibicijom organifikacije i oksidacije joda i spajanja jodotirozina. Oba ova stadijuma sinteze tiroidnih hormona su katalizovani tiroidnom peroksidazom i inhibicija ovog enzima je osnovni vid biohemijskog delovanja tionamida.^{1,109}

Metimazol je verovatno bezbedan tokom laktacije, mada kod trudnica treba koristiti najmanju dozu i pratiti novorođenče.^{106,109} Noviji izveštaji ukazuju na pojavu hepatita i teških toksičnih oštećenja jetre kod primene PTU, zbog kojih je u nekim slučajevima moralo da se pribegne transplantaciji jetre.¹⁰⁷ Upravo zato lek prvog izbora je MMI dok je PTU indikovano samo u teškoj tireotoksičnoj krizi, nakon alergijskih reakcija na MMI i u prvom trimestru trudnoće.¹⁰⁷ U Tabeli 11. prikazana su neželjena dejstva tionamida.

Tabela 11. Neželjeni efekti tionamida

Teške reakcije	Minorni efekti
Retke - agranulocitoza Veoma retke - hepatitis (posebno PTU) -olestazna žutica (posebno MMI) - trombocitopenija - aplastična anemija - sindrom sličan lupus	Česti - pruritus - urtikarijalni osip - artralgijske - groznica Retki - gastrointestinalni poremećaji - hipoglikemija zbog insulinskih antitela - poremećaj čula

Dužina lečenja tireosupresivima treba da bude 12 do 18 meseci. Pri prekidu terapije tionamidima, treba odrediti koncentraciju TRAb radi procene mogućnosti recidiva.¹⁰⁶

Po prekidu terapije tionamidima, FT4 treba određivati na 8 do 12 nedelja tokom prvih 12 meseci, ili ukoliko pacijent ima znake recidiva. Kasnije, barem jednom godišnje.

Pacijente kod kojih dođe do recidiva bolesti po prekidu terapije tionamidima, treba uputiti na operativno lečenje ili na terapiju radioaktivnim jodom¹⁰⁶

Terapija Grejvsove bolesti primenom radioaktivnog joda

U Tabeli 12. date su indikacije i kontraindikacije za primenu radiojodne terapije.

Tabela 12. Indikacije za terapijsku dozu radiojoda u Grejvsoveom hipertiroidizmu

Indikacije	- neuspeh hirurškog lečenja - svaki bolesnik u optimalnom uzrastnom opsegu, ako ne reaguje na tionamide
Opšte kontraindikacije	- sumnja na malignu tiroidnu bolest - uzrast ispod 15 godina - trudnoća i laktacija - nedovoljno vezivanje joda zbog predhodne medikacije
Relativne kontraindikacije	- aktivni egzoftalmus - neuobičajeno velika struma

Po primeni terapijske doze joda, FT4 i FT3 treba određivati na 4 do 6 nedelja tokom prvih 6 meseci. Potrebno je izbeći nastanak hipotireoze kako bi se smanjio rizik nastanka tiroidne oftalmopatije.^{106,109}

Operativna terapija Grejvsove bolesti

Smatra se da su osnovne indikacije za hirurško lečenje Grejvsovog hipertiroidizma:

- recidivi posle adekvatnog medikamentnog režima,
- teška tirotoksikoza sa velikom strumom,
- nemogućnost primene radiojodne terapije kod pacijenata koji razvijaju toksične reakcije na medikamentnu terapiju,
- teška tirotoksikoza izazvana amiodaronom,
- prisustvo teške aktivne oftalmopatije,
- postojanje nodusa suspektnih na malignu bolest.

Kontraindikacije za hirurško lečenje Grejvsove bolesti:

- predhodno operativno lečenje,
- teška bolest kardiovaskularnog i respiratornog sistema,
- trudnoća u trećem trimestru.

Optimalan način hirurškog lečenja Grejvsove bolesti je subtotalna ili totalna tiroidektomija.^{106,109} Učestalost recidiva posle totalne tiroidektomije je 0%, a posle subtotalne tiroidektomije je 8%. Izlečenje hipertiroidizma je osnovni cilj, dok je izbegavanje hipotiroidizma od sekundarnog značaja.¹⁰⁶

Ostali vidovi terapije

Beta adrenergijski agensi, Litijum karbonat, Kalijum perhlorat, Jod i supstance sa jodom, kortikosteroidi, danas se retko koriste u terapiji.

1.5. TSH receptorska antitela

Mada je tiroidna hiperfunkcija uzrokovana patološkom stimulacijom opisana sa kliničkog aspekta detaljno pre više od dva veka (Pari 1786, Grejvs 1833, Bazedov 1840.), do pre nekoliko decenija se smatralo da je ona izazvana fiziološkom hiperstimulacijom hipofiznim TSH.⁷⁰

Adams i Purvs su 1956., u krvi obolelih od Grejvsove bolesti dokazali postojanje tirostimulantne aktivnosti sa dugotrajnim delovanjem. Taj novi stimulator su nazvali „long acting thyroid stimulator” (LATS). Tim otkrićem, napušten je model „sekundarnog” hipofiznog hipertiroidizma. Godine 1964. pokazano je da ovu stimulantnu aktivnost predstavljaju antitela, koja delujući na isto mesto TSH-R na tirocitu, kao i TSH, izazivaju hipertiroidizam.^{70,110} Adams i Purvs su, naime, primetili da ako se prilikom izvođenja biološkog testa za dokazivanje TSH primeni serum bolesnika sa hipertiroidizmom, stimulatorna aktivnost iz tog seruma ispoljava duže delovanje. Adams je zapazio i bitan fenomen da ako se serumi obolelih od GB prethodno inkubiraju sa homogenatima animalne tiroideje, gube stimulatornu sposobnost, na čemu se zasniva tzv. LATS protektor test.⁷⁰

Zapažanja o patološkoj tiroidnoj stimualciji postala su osnov za današnja znanja o patogenezi Grejvsove bolesti. Posle uvođenja brojnih bioloških testova za ispitivanje ove stimulatorne aktivnosti, kao i merenjem ove aktivnosti na tiroidne homogenate (*in vitro*), postalo je jasno da se u serumu obolelih od Grejvsove bolesti nalaze autoantitela koja se vezuju na membrane tirocita „konkurišući” za vezujuća mesta TSH. Istovremeno ovo autoantitelo izaziva na modelu živog tiroidnog tkiva biološki odgovor. U prvo vreme se smatralo da se ovo autoantitelo vezuje na membranu tiroicta na bliskovezujućem mestu za TSH, zatim da je u verovatnoj vezi sa receptorom za TSH, da bi se danas dovoljno precizno govorilo i o delu molekula receptora za TSH za koji se on vezuje.⁷⁰

Pacijenti sa AITB mogu imati u serumu i stimulišuća, blokirajuća, i neutralna At, a klinička slika je posledica njihove relativne potencije.^{73,74,75}

Neutralna At ne blokiraju vezivanje TSH i ne stimulišu cAMP. Ova At mogu da indukuju apoptozu tiroidnih ćelija što može biti objašnjenje za ulogu u patogenezi putem oslobađanja tiroidnih Ag.⁷¹⁻⁷⁵

Do sada su opisane su sledeće vrste TSH-R At:

- TSI ili TSAAb – tiroid-stimulišući imunoglobulini ili tiroid-stimulišuća antitela – vezuju se za epitop na TSH-R, aktiviraju ga dajući iste efekte kao TSH, odnosno postreceptorsko stvaranje cAMP.
- TBII – inhibitorni imunoglobulini za vezivanje TSH – vezuju se za isti ili različite epitope sprečavajući vezivanje obeleženog TSH.
- TBAb – tiroid-blokirajuća antitela – blokiraju delovanje TSH.⁷¹⁻⁷⁵

TSAAb izazivaju TSH-nezavisnu stimulaciju tiroidne funkcije koja, ako je dovoljno jaka, izaziva hipertiroidizam.⁷¹⁻⁷⁵

TBII čini mešavina TSAAb i TBAb, te se tiroidna funkcija ne može predvideti na osnovu njihovog nivoa. Kod GB su dominantna TSAAb, ali verovatno je kod većine prisutna mešavina stimulišućih i blokirajućih At. Kod HT i PH su dominantna TBAb.⁷¹⁻⁷⁵

U retrobulbarnom okularnom tkivu, posebno u preadipocitima i fibroblastima, otkrivena je mRNA za TSH-R što može imati ulogu u razvoju tiroidne oftalmopatije.

TSH-R At mogu se naći i kod zdravih. Ona se vezuju, ali ne aktiviraju TSH-R, i niskog su afiniteta. Ova prirodna (naturalna) At mogu biti prekursori TSAAb koja izazivaju GB. Moguće je da je sazrevanje afiniteta kritično za kliničke posledice produkcije ovih At.⁷¹

Suprotno, vrlo mali broj pacijenata sa GB ima negativna TSH-R At merena najsenzitivnijim esejima. Moguće objašnjenje je u senzitivnosti esejima ili u isključivo intratiroidnoj produkciji ovih At.⁷¹⁻⁷⁵

Tokom protekle dve decenije bilo je mnogo istraživanja o interakciji između TRAb i TSH-R kao i o obradi TSH-receptorskog proteina na površini tirocita. Danas je prihvaćeno da se jednolančani TSH-R postranslaciono cepa na površini tirocita na dve subjedinice: A subjedinicu (N-terminalni ekstracelularni deo), i B subjedinicu (transmembranski deo), pri čemu je C-terminalni deo B subjedinice intracelularno lociran. A i B subjedinice ostaju vezane disulfidnim vezama. Takođe je sugerisano da je sama A subjedinica, pre nego ceo receptor, ključni autoantigen za stvaranje tireostimulišućih autoantitela (TSAb).¹¹⁰

Uloga B subjedinice je manje poznata. Ranije se smatralo da se TSAb vezuju za C-terminalni ektodomen TSH-R, a tiroblokantna antitela (TBAb) za N-terminalni deo TSH-R ektodomena. Međutim, skorašnja istraživanja monoklonskih TSAb i TBAb ukazuju na to da su vezujuća mesta za ova antitela u neposrednoj blizini. Za razliku od ovih saznanja, pokazano je da se komponenta TSAb epitopa nalazi na N-terminalnom delu, dok su TBAb epitopi razuđeniji i raznovrsniji. 2007. godine opisana je kristalna struktura humanog monoklonskog TSAb vezanog za TSH-receptorski ektodomen, gde se vidi da ovo antitelo jako inteeaguje sa Arg 38 ostatkom unutar N-terminalne cisteinske grupe.¹¹⁰

1.5.1. Detekcija TSH-R antitela

TSH i TRAb vezuju se za isti region TSH-R što je preduslov za kvantitativno merenje TRAb korišćenjem jednostavnog kompetitivnog metoda. Ovo je i bila osnova svih do sada razvijenih TRAb esejaja u kojima TRAb iz pacijentovog seruma inhibira vezivanje TSH za svoj receptor.¹¹⁰

Postoje dve vrste esejaja za merenje TSH-receptorskih antitela:

1. receptorski esejaji – esejaji koji koriste obeleženi TSH i na raspolaganju su za komercijalnu kliničku primenu;
2. bioesejaji – esejaji koji koriste kulture ćelija u kojima se meri stvaranje cAMP kao pokazatelja stimulacije ili inhibicije TSH-R; ovi testovi se još uvek koriste u istraživačke svrhe.¹¹¹

Receptorski esejaji mere imunoglobuline koji inhibiraju vezivanje TSH na svoj receptor (TBII, TRAb). Ovim esejajima se ne mogu razlikovati TBAb i TSAb. Loša korelacija između nivoa

TRAb izmerenog receptorskim esejima i kliničke i biohemijske težine GB, kao i njenog ishoda, uslovljeno je nemogućnošću ovih eseja da prave razliku između funkcijskih svojstava TRAb. Stoga nivo TRAb često ne može tačno ukazati na fenotip GB kod pojedinačnog pacijenta.¹¹¹

Postoji još uvek mali broj pacijenata koji su TRAb negativni čak i kada se koriste najsavremeniji TRAb eseji. Oni obično imaju blagu bolest, manje strume i minimalno vezivanje radiojoda na scintigrafiji. Za njih se smatra da imaju intratiroidnu produkciju TRAb koji ne dospeva u cirkulaciju ili da i treća generacija eseja ne detektuje ovako malu koncentraciju TRAb.¹¹¹

Biološki eseji mere stvaranje cAMP u kulturi FRTL-5 ćelija (ćelijska linija tiroidee pacova) ili CHO (ovarijalne ćelije kineskog hrčka). Ovi eseji mogu da razlikuju stimulantna od blokantnih antitela. Međutim, i njihova osetljivost u predviđanju recidiva GB je prilično niska.¹¹¹

TRAb eseji u tečnoj fazi

1974. Smith i Hall prvi put opisuju originalni receptorski esej za TRAb koji koristi usitnjeno tiroidno tkivo pacijenata sa GB kao preparat (izvor) TSH-receptora i I-125 obeležen goveđi TSH. Ovaj rani TRAb esej pokazuje nisku funkcionalnu i dijagnostičku senzitivnost.

1982. godine Shewring i Smith uvode deterdžentom solubilizovane TSH-receptore svinjskog porekla u tečnoj fazi. Ova tehnika predstavljala revoluciju u *in vitro* dijagnostici autoimunih tiroidnih bolesti. Ovakvi eseji u tečnoj fazi devedesetih godina počeli su da koriste humane TSH-receptore, uz I-125 obeležen goveđi TSH, polietilen glikol (PEG) i centrifugiranje za odvajanje vezane od slobodne frakcije. Funkcionalna i dijagnostička senzitivnost za ove eseje u tečnoj fazi, bilo da koriste svinjske ili humane solubilizovane TSH-receptore, bila je niska, ali je specifičnost poboljšana u odnosu na prethodne eseje.¹¹⁰

TRAb eseji na čvrstoj fazi

Kasnih devedesetih počinje uspešna proizvodnja monoklonskih antitela na TSH-R što je omogućilo vezivanje receptora na čvrstu fazu plastične epruvete ili ploče kod enzim vezujućeg imunisorbent eseja (ELISA), bez promena u funkcijskoj konformaciji TSH-R. Korišćeni su kako svinjski, tako i humani TSH-receptori. TSH u esejima može biti obeležen I-

125, kada govorimo o radioreceptorskim esejima, ali su razvijeni i neizotopski TRAb eseji, na primer LIA (humani luminolimunimunoeseji) i esej na bazi peroksidaze sa svinjskim TSH-receptorima (ELISA).

Poboljšanje senzitivnosti ovih eseja posledica je izvođenja na čvrstoj fazi, a ne, kako se mislilo, zbog porekla TSH-receptora.¹¹⁰

Procedura na čvrstoj fazi trasirala je put automatizaciji merenja TRAb tako da je izveštaj o prvom automatizovanom TRAb eseju objavljen 2009.¹¹⁰

TRAb eseji bazirani na humanim tiroidnim stimulišućim monoklonskim antitelima M22

TRAb eseji, kako u tečnoj tako u čvrstoj fazi, koristili su goveđi TSH kao obeleživač. Tokom 2003. godine pojavljuje se izveštaj Sandersa i saradnika o razvoju tiroidnih stimulišućih monoklonskih antitela humanog porekla (TSMAb) nazvanih M22.¹¹⁰ M22 dobijeni su iz limfocita pacijenata sa GB. Oni su upotreblejni za zamenu goveđeg TSH koji je ranije korišćen. TRAb iz seruma pacijenata u novom eseju inhibira vezivanje M22 na imobilizirane svinjske TSH-receptore. Ovaj novi esej dostupan je kao ELISA.

Rezultat razvoja TRAb eseja tokom vremena doveo je poboljšanja senzitivnosti sa 8 U/L, kod TRAb eseja u tečnoj fazi, preko 1 IU/L, kod TRAb eseja na čvrstoj fazi, do 0,3 IU/L, kod TRAb eseja baziranih na korišćenje M22.¹¹⁰

1.5.2. Klinička primena TSH-R antitela

Dijagnoza tirotoksičnih stanja

Autori koji zagovaraju korišćenje TRAb-a u potvrdi dijagnoze GB ističu njegovu veliku senzitivnost, lako izvođenje, nisku cenu i dostupnost kao povoljne karakteristike koje ga čine ključnom metodom u dijagnozi GB.¹¹¹

Primena u trudnoći

Aktuelni konsenzus je da TRAb u trudnoći treba testirati u sledećim situacijama:

1. aktuelna GB na terapiji tionamidima,
2. prethodno operativno lečenje ili RJ terapija GB, čak iako je majka eutiroidna,

3. istorija prethodnog neonatalnog hipertiroidizma¹¹¹

Primena kod tiroidne orbitopatije

Merenje TRAb-a je neophodno u dva slučaja:

- za dijagnozu TO kod manjeg broja pacijenata gde ona postoji kao izolovana pojava bez simptoma i znakova GB (eutiroidna orbitopatija),
- u ređim slučajevima gde je TO prisutna kod hipotiroidnih pacijenata.¹¹¹

Primena TRAb-a u predviđanju recidiva i remisije GB

Teško je utvrditi konsenzus o značaju TRAb-a u pogledu predviđanja recidiva i remisije GB. Do sada sprovedene studije razlikovale su se među sobom kako po vrsti korišćenje metodologije TRAb eseja, tako i po dizajnu studije TRAb eseja. Neke su bile retrospektivne, neke prospektivne. Takođe su se razlikovale u pogledu vremena tokom bolesti kada se testirao TRAb. Osim toga, populaciona genetika i jodni status, s obzirom na različita geografska područja gde su sprovedene studije, mogli su da utiču na rezultate studija.¹¹¹

Indikacije za testiranje TRAb

Kamat i saradnici zagovaraju upotrebu TRAb-a za:

- postavljanje dijagnoze GB,
- u diferencijalnoj dijagnozi tirotoksičnih stanja.

Oni smatraju da su eseji II i III generacije široko dostupni, brzo se izvode i jeftini su, sa odličnom senzitivnošću i specifičnošću.

Kao indikacije za određivanje TRAb-a, Kamat i saradnici predlažu, sem prethodne dve, još i:

- tirotoksikozu indukovanu imunomodulatornom terapijom,
- eutiroidnu ili unilateralnu TO, orbitopatiju sa hipotiroidizmom,
- GB na terapiji tionamidima tokom trudnoće,
- prethodno operativno lečenje ili RJ terapija GB trudnica, čak iako je majka eutiroidna,
- istoriju prethodnog neonatalnog hipertiroidizma u trudnica.

Međutim primena TRAb-a u predviđanju remisije i relapsa GB još uvek nije prihvaćena kao korisna metoda.¹¹¹

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Cilj rada je:

1. Utvrditi uticaj veličine strume na predviđanje nastanka remisije tokom medikamentne tirosupresivne terapije.
2. Utvrditi uticaj nivoa tiroidnih hormona na predviđanje nastanka remisije tokom medikamentne tirosupresivne terapije.
3. Utvrditi uticaj nivoa TSH-receptorskih antitela na predviđanje nastanka remisije tokom medikamentne tirosupresivne terapije.

3. HIPOTEZE RADA

Hipoteze rada su:

1. Veličina strume i nivo TSH-receptorskih antitela u momentu postavljanja dijagnoze Grejvsove bolesti i tokom medikamentne tirosupresivne terapije, imaju visoku specifičnost za predikciju nastupanja remisije.
2. Nivo tiroidnih hormona nije značajan prediktor nastupanja remisije.

4. NAUČNA I DRUŠTVENA OPRAVDANOST ISTRAŽIVANJA

Naučna i društvena opravdanost ogleda se u utvrđivanju mogućih kliničkih i biohemijskih parametara tiroidnog statusa pacijenata sa GB, koji su od značaja za predviđanje ishoda medikamentne tirosupresivne terapije i shodno njihovom nalazu mogućnost pravovremenog izbora drugih vidova terapije, kao što su radiojodna terapija ili operativno lečenje.

5. MATERIJAL I METODE

Istraživanje je sprovedeno u vidu prospektivne studije na 106 uzastopnih pacijenata sa novootkrivenim autoimunim hiperetiroidizmom (Grejvsovom bolešću), kojima je započeta medikamentna tirosupresivna terapija u ambulanti za bolesti štitaste žlezde Službe za nuklearnu medicinu Zdravstvenog centra Zaječar.

5.1. Kriterijumi za uključivanje, neuključivanje i isključivanje

Uslovi za uključivanje u studiju su:

- 1) Novootkrivena Grejvsova bolest (simptomi i znaci hipertiroidizma, suprimiran TSH, povišeni nivoi tiroidnih hormona, povišen nivo TRAb, difuzna toksična struma na pertehnetatnom skenu);
- 2) Lečenje medikamentnom tirosupresivnom terapijom (metimazol ili propiltiouracil), i
- 3) Pristanak pacijenta na učešće u studiji.

Uslovi za isključivanje pacijenata iz ispitivanja su:

- 1) Odsustvo pristanka pacijenta za učešće u ispitivanju;
- 2) Izbor druge terapijske opcije (hiruška ili radiojodna ablacija);
- 3) konkomitantna terapija lekovima koji mogu da menjaju imunski i biohemijski tiroidni status;
- 4) izostanak pacijenta sa kontrolnih pregleda i
- 5) pojava neželjenih dejstava tirosupresivnih lekova.

5.2. Metode

Nakon postavljanja dijagnoze hipertiroidizma pacijentima upućenim ambulantni za bolesti štitaste žlezde a na osnovu anamnestičnih podataka, kliničkog pregleda, utvrđivanja znakova hipermetabolizma, te utvrđivanjem suprimiranog nivoa TSH i povišenih nivoa slobodnih frakcija tiroidnih hormona u serumu, svim pacijentima određivan je nivo TSH-receptorskih antitela i u nejasnim slučajevima rađena je scintigrafija štitne žlezde tehnecijum pertehnetatom u cilju potvrde autoimunog hipertiroidizma.

Postavljanje dijagnoze i sprovođenje terapije, oslanjalo se na važeće Vodiče o dijagnozi i lečenju bolesti štitaste žlezde.

Svim ispitanicima uzeta je detaljna lična i porodična anamneza i započeto je lečenje medikamentnom tirosupresivnom terapijom.

Klinički pregled je obuhvatao inspekciju i palpaciju tiroidne žlezde, merenje pulsa, utvrđivanje prisustva ili odsustva tremora, procenu kvaliteta kože, merenje telesne mase, kao i

inspekciju očnih jabučica i očnih kapaka u cilju utvrđivanja prisustva tiroidne oftalmopatije. Tipičnom kliničkom slikom smatrano je prisustvo izraženih simptoma i znakova koji su posledica adrenergijske stimulacije, onih koji su posledica hipertiroksinemije i onih koji su posledica imunskih procesa. Umerenom kliničkom slikom smatrano je prisustvo blagih simptoma i znakova koji su posledica adrenergijske stimulacije, onih koji su posledica hipertiroksinemije i onih koji su posledica imunskih procesa. Oligosimptomatskom kliničkom slikom smatrano je prisustvo samo pojedinih simptoma i znakova koji su posledica Grejvsove bolesti.

Prema prisutvu simptoma i znakova, tiroidnu oftalmopatiju smo gradirali na laku (prisutni su samo znaci, ukočen pogled, retrakcija kapaka, retko treptanje, naglašen tremor zatvorenih očnih kapaka), umerenu (prisutne su promene na mekim tkivima oka, crvenilo, otok konjunktiva, lakrimacija, fotofobija, blefarospazam, minimalan ili blag egzoftalmus uz prateću simptomatologiju) i tešku (izražen egzoftalmus, zahvaćenost očnih mišića, nemogućnost konvergencije i pogleda na gore, diplopije, zahvaćenost korneje i optičkog nerva). Palpatorni nalaz na tiroidei gradiran je sa: 0 – bez strume; 0A – palpabilna tiroidea; 0B - palpabilna i vidljiva pri ekstenziji vrata; I – lako difuzno uvećana i vidljiva pri normalnom položaju vrata; II – umereno difuzno uvećana; III – izrazito difuzno uvećana.

Nivo slobodnih frakcija tiroidnih hormona određivao se metodom LIA (LIA FT4 Brahms Diagnostica GMBH) , DELFIA (DELFA FT3 Wallac Oy, Turku, Finland) i ACCESS imunoesej sistemom. Opseg normalnih vrednosti slobodnih frakcija tiroidnih hormona su 9.25-22 pmol/L za FT4 i 3.8-6.0 pmol/L za FT3. TSH meren ultrasenzitivnom ILMA metodom (ILMA ultrasensitive TSH Brahms Diagnostica GMBH) sa referentnim opsegom od 0.3-4 mU/L i ACCESS imunoesej sistemom, sa referentnim opsegom od 0.3-4.0 mIU/L. TRAb meren radioreceptorskom metodom (DYNO test TRAK human Brahms Diagnostica GMBH) sa normalnim vrednostima do 1.5 IU/L redom.

Ehosonografija štitaste žlezde rađena na Toshiba Justvision 200 ultrazvučnom aparatu sa linearnom sondom 8 MHz. Volumen se izračunavao metodom Brunn i saradnika (Brunn J, Block U, Ruf G, Kumze WP and Scriba PC. Volumetrie der Schilddrusenlappen mittels Real-time-Sonographiae. Deutch Medizinische Woschenschrift 1981; 106: 1338-1340) kao zbir volumena pojedinačnih režnjeva, a volumen pojedinačnog režnja izračunavao se po formuli: širina režnja (cm) x debljina režnja (cm) x visina režnja (cm) x 0.479. Za svaki režanj, na

transferzalnom preseku sa najširim dijametrom, maksimalna perpendikularna anteroposteriorna i mediolateralna dimenzija biće merene i označavaće debljinu i širinu reznja redom, a na longitudinalnom preseku biće meren maksimalna kraniokaudalna dimenzija i označaveće visinu reznja.

Scintigrafija štitaste žlezde rađena nakon 15-20 minuta po intravenskoj primeni oko 2 mCi (74 MBq) tehnecijum-pertehnetata ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) na gama kameri Simens Diacam. Svi in vivo i in vitro testovi rade se u Službi za nuklearnu medicinu Zdravstvenog centra Zaječar.

Kontrolni pregledi koji su obuhvatali klinički pregled i određivanje nivoa uTSH, FT4 i FT3, vršeni su u periodu jedan do tri meseca tokom medikamentne tirosupresivne terapije, pri čemu će biti titrirana doza leka. Nivo TRAb i ehosonografska volumetrija rađena na početku tirosupresivne terapije i nakon 12 meseci terapije.

5.3. Parametri praćeni tokom istraživanja

Anamnestički podaci:

- simptomi bolesti,
- komorbiditeti,
- porodična anamneza u smislu postojanja tiroidnih oboljenja

Parametri kliničkog pregleda:

- veličina tiroidee utvrđena inspekcijom i plapacijom tiroidne žlezde
- pulsa
- tremor
- kvalitet kože
- telesna masa
- znaci tiroidne oftalmopatije

In vivo parametri

- ehosonografska volumetrija tiroidee

In vitro parametri

- slobodne frakcije tiroidnih hormona
- TSH
- TRAb

Ehsonografska volumetrija i TRAb su praćeni na početku bolesti i 12 meseci po započinjanju terapije, dok su ostali parametri praćeni i tokom terapije.

5.4. Podela u grupe

Nakon perioda praćenja od 12 meseci, pacijenti su podeljeni u dve grupe prema odgovoru na medikamentnu tirosupresivnu terapiju: grupa A – pacijenti koji su postigli remisiju i grupa B – pacijenti koji nisu postigli remisiju. Remisijom se smatralo odsustvo simptoma i znakova bolesti, klinički i biohemijski eutiroidno stanje, sa normalnim, ili povišenim nivoom TSH i normalnim, ili sniženim nivoom tiroidnih hormona na terapiji dozom održavanja (za metimazol 5 mg dnevno, za propiltiouracil 50 mg dnevno), 12 meseci po započinjanju medikamentne tirosupresivne terapije i odsustvo recidiva tokom narednih 12 meseci praćenja.

5.5. Matematičko statistička obrada podataka

Podaci su uneti u bazu podataka formiranu u Micrisoft Excel 2010. Starost pacijenata, dužina medikamentnog tirosupresivnog lečenja, nivoi slobodnih frakcija tiroidnih hormona i TSH i nivo TRAb izraženi su kao srednja vrednost, SD, medijana, te minimalna i maksimalna vrednost. Za testiranje razlika korišćeni su parametarski (Studentov t-test, ANOVA) i neparametarski testovi (X2 test, Friedmanov test, Mann – Whitney U test, Cochran,s Q test). Univarijatnom i multivarijantnom regresijom testiran je uticaj pojedinih parametara na predviđanje remisije bolesti. Urađena je ROC analiza (Receiver Operating Characteristic curve analysis) radi određivanja specifičnosti nivoa TSH receptorskih antitela za predikciju remisije.

Podaci su prikazani tabelarno i grafički.

6. REZULTATI

Od ukupno 106 ispitanika, 21 je bilo muškog pola (19,81%) i 85 ženskog pola (80,19%), što je prikazano u Dijagramu 1. Prosečna starost svih ispitanika bila je 44,27 godina (opseg 14-74) što je prikazano u Dijagramu 2. Prosečna starost muškaraca iznosila je 50,47 godina, a žena 42,74 godine. Ukupno praćenje pacijenata bilo je 45 meseci. Prosečno trajanje MTT iznosilo je 17 meseci, a prosečno praćenje nakon ukidanja terapije bilo je 24 meseca. Za statističku analizu su korišćene vrednosti parametara na početku bolesti i nakon šest i dvanaest meseci po započinjanju terapije (Tabela 13).

Tabela 13. Struktura ispitanika.

N – broj; g – godine; m – meseci; Th – terapija; Vreme 2 - vreme do prve kontrole; Vreme 3 - vreme do druge kontrole.

	N	Starost (g)	Ukupno praćenje (m)	Trajanje Th (m)	Praćenje nakon Th	Vreme 2 (m)	Vreme 3 (m)
Ispitanici	106	44.27±15.35 Opseg 14-74 Mediana 46	49.57±27.53 Mediana 45	21.20±14.01 Mediana 17	28.38±27.21 Mediana 24	5.55±1.98 Mediana 6	12.86±3.15 Mediana 12
Muškarci	21	50.47±15.23					
Žene	85	42.74±15.08					

Dijagram 1. Struktura ispitanika prema polu

Dijagram 2. Struktura ispitanika prema starosti.

N – broj ispitanika;

Nešto više od $\frac{1}{4}$ ispitanika (26,42%) imalo je pozitivnu porodičnu anamnezu za tiroidna oboljenja što je prikazano u Dijagramu 3. Kod najvećeg broja ispitanika (79%) tiroidna oboljenja bila su prisutna kod ženskih srodnika što je prikazano u Dijagramu 4. Oko polovine pacijenata nije znalo za vrstu tiroidnog oboljenja kod srodnika, a kod ostalih, najčešće je zastupljen hipertiroidizam (36%) što je prikazano u Dijagramu 5.

Dijagram 3. Struktura ispitanika prema pozitivnoj porodičnoj anamnezi za tiroidna oboljenja.

Porodicna anamneza

Dijagram 4. Struktura pacijenata sa pozitivnom porodičnom anamnezom prema srodstvu.

Dijagram 5. Struktura pacijenata sa pozitivnom porodičnom anamnezom prema vrsti tiroidnog oboljenja.

Većina ispitanika na početku bolesti ima tipičnu kliničku sliku autoimunog hipertiroidizma (87,7%), dok je kod 7,5% klinička slika oligosimptomatska što je prikazano u Tabeli 14.

Tabela 14. Struktura ispitanika prema kliničkoj slici.

N – broj ispitanika.

Klinička slika	N	%	Kumulativni %
Oligosimptomatska	8	7.5	7.5
Umereno izražena	5	4.7	12.3
Tipična	93	87.7	100.0
Ukupno	106	100.0	

Oko 85% ispitanika na početku bolesti ima u nekom stepenu uvećanu tiroidnu žlezdu, a struktura ispitanika prema prisustvu strume se tokom praćenja 6 i 12 meseci po započinjanju MTT bitno ne menja, što je prikazano u Dijagramu 6. Najveći broj ispitanika na početku bolesti (73,6%) ima malu difuznu strumu, dok samo 2,8% pacijenata ima znatno uvećanu tiroidnu žlezdu. Struktura ispitanika prema prisutvu i veličini strume se tokom praćenja, 6 i 12 meseci po započinjanju MTT, ne menja bitno, što je prikazano u Tabeli 15 i Dijagramu 7.

Dijagram 6. Struktura ispitanika prema prisustvu strume.

Struma 1 – na početku bolesti; Struma 2 – 6 meseci po uvođenju terapije; Struma 3 – 12 meseci po uvođenju terapije.

Tabela 15. Struktura ispitanika prema prisustvu i veličini strume.

Struma 1 – na početku bolesti; Struma 2 – 6 meseci po uvođenju terapije; Struma 3 – 12 meseci po uvođenju terapije.

Struma		Bez	0A	0B	I	II	III	Ukupno
Struma 1	N	17	4	31	43	8	3	106
	%	16.0%	3.8%	29.2%	40.6%	7.5%	2.8%	100.0%
Struma 2	N	13	13	28	40	9	3	106
	%	12.3%	12.3%	26.4%	37.7%	8.5%	2.8%	100.0%
Struma 3	N	18	7	31	39	8	3	106
	%	17.0%	6.6%	29.2%	36.8%	7.5%	2.8%	100.0%

Dijagram 7. Struktura ispitanika prema prisustvu i veličini strume.

Struma 1 – na početku bolesti; Struma 2 – 6 meseci po uvođenju terapije; Struma 3 – 12 meseci po uvođenju terapije.

Prosečan volumen tiroidee kod naših ispitanika na početku bolesti je 21ml i kretao se u opsegu od 11,2 – 47,6ml. Prosečan volumen tiroidee 12 meseci po uvođenju MTT je 20ml opsega 11,3-47,2ml, što je prikazano u tabeli 16 i Dijagramu 8.

Tabela 16. Prosečan volumen tiroidee izražen u mililitrima kod ispitanika.

Volumen 1 – na početku bolesti; Volumen 3 – 12 meseci po uvođenju terapije; SD – standardna devijacija;

Volumen (ml)	Aritmetička sredina	SD	Mediana	Minimum	Maksimum
Volumen 1	21.848	7.4655	21.000	11.2	47.6
Volumen 3	21.663	7.2858	20.000	11.3	47.2

Dijagram 8. Prosečan volumen tiroidee izražen u mililitrima kod ispitanika.

Volumen 1 – na početku bolesti; Volumen 3 – 12 meseci po uvođenju terapije; y osa na dijagramu – mililitri.

Prosečan nivo FT4 kod naših ispitanika na početku bolesti je 68,8 pmol/L. Šest meseci po započinjanju MTT prosečan nivo FT4 kod naših ispitanika je 10,3 pmol/L, a 12 meseci po započinjanju MTT prosečan nivo FT4 je 15,4 pmol/L, što je prikazano u Tabeli 17 i Dijagramu 9.

Tabela 17. Prosečan nivo FT4 kod ispitanika.

FT4 1 – na početku bolesti; FT4 2 – 6 meseci po uvođenju terapije; FT4 3 – 12 meseci po uvođenju terapije; SD – standardna devijacija; Ro – referentni opseg 9.25-22 pmol/L.

FT4 (pmol/L) Ro 9.25-22	Aritmetička sredina	SD	Mediana	Minimum	Maksimum
FT4 1	73.641	37.1328	68.800	15.1	200.0
FT4 2	20.017	20.4691	10.300	.8	85.0
FT4 3	22.176	20.6302	15.400	2.0	112.0

Dijagram 9. Prosečan nivo FT4 kod ispitanika.

FT4 1 – na početku bolesti; FT4 2 – 6 meseci po uvođenju terapije; FT4 3 – 12 meseci po uvođenju terapije; y osa na dijagramu – pmol/L. Referentni opseg 9.25-22 pmol/L.

Prosečan nivo FT3 kod naših ispitanika na početku bolesti je 45,4 pmol/L. Šest meseci po započinjanju MTT prosečan nivo FT3 kod naših ispitanika je 9,5 pmol/L, a 12 meseci po započinjanju MTT prosečan nivo FT3 je 7,3 pmol/L, što je prikazano u Tabeli 18 i Dijagramu 10.

Tabela 18. Prosečan nivo FT3 kod ispitanika.

FT3 1 – na početku bolesti; FT3 2 – 6 meseci po uvođenju terapije; FT3 3 – 12 meseci po uvođenju terapije; SD – standardna devijacija; Ro – referentni opseg 3.8-6.0 pmol/L.

FT3 (pmol/L) Ro 3.8-6.	Aritmetička sredina	SD	Mediana	Minimum	Maksimum
FT3 1	50.381	31.3482	45.400	6.4	121.0
FT3 2	17.145	16.6098	9.500	2.9	62.0
FT3 3	12.988	15.0728	7.385	3.6	63.2

Dijagram 10. Prosečan nivo FT3 kod ispitanika.

FT3 1 – na početku bolesti; FT3 2 – 6 meseci po uvođenju terapije; FT3 3 – 12 meseci po uvođenju terapije; y osa na dijagramu – pmol/L. Referentni opseg 3.8-6.0 pmol/L.

Prosečan nivo TSH kod naših ispitanika na početku bolesti je 0,01 mIU/L. Šest meseci po započinjanju MTT prosečan nivo TSH kod naših ispitanika je 0,5 mIU/L, a 12 meseci po započinjanju MTT prosečan nivo TSH je 0,54 mIU/L, što je prikazano u Tabeli 19 i Dijagramu 11.

Tabela 19. Prosečan nivo TSH kod ispitanika.

TSH 1 – početku bolesti; TSH 2 – 6 meseci po uvođenju terapije; TSH 3 – 12 meseci po uvođenju terapije; SD – standardna devijacija; Ro - referentni opseg 0.3-4.0 mIU/L.

TSH (mIU/L) Ro 0.3-4	Aritmetička sredina	SD	Mediana	Minimum	Maksimum
TSH 1	.0132	.00834	.0100	.01	.06
TSH 2	10.4334	22.08590	.5000	.01	100.00
TSH 3	1.4870	3.83155	.5400	.01	28.00

Dijagram 11. Prosečan nivo TSH kod ispitanika.

TSH 1 – početku bolesti; TSH 2 – 6 meseci po uvođenju terapije; TSH 3 – 12 meseci po uvođenju terapije; y osa na dijagramu – mIU/L. Referentni opseg 0.3-4.0 mIU/L.

Prosečan nivo TRAb kod naših ispitanika na početku bolesti je 11,42 U/L. Šest meseci po započinjanju MTT prosečan nivo TRAb kod naših ispitanika je 5,9 U/L, a 12 meseci po započinjanju MTT prosečan nivo TRAb je 2,3 U/L, što je prikazano u Tabeli 20 i Dijagramu 12.

Tabela 20. Prosečan nivo TRAb kod ispitanika.

TRAb 1 – na početku bolesti; TRAb 2 – 6 meseci po uvođenju terapije; TRAb 3 – 12 meseci po uvođenju terapije; SD – standardna devijacija; Ro – referentni opseg <1.5 U/L.

TRAb (U/L) Ro<1.5	Aritmetička sredina	SD	Mediana	Minimum	Maksimum
TRAb 1	17.544	23.4286	11.420	.8	155.7
TRAb 2	11.649	14.7922	5.900	.6	73.7
TRAb 3	4.806	6.3583	2.300	.1	45.2

Dijagram 12. Prosečan nivo TRAb kod ispitanika.

TRAb 1 – na početku bolesti; TRAb 2 – 6 meseci po uvođenju terapije; TRAb 3 – 12 meseci po uvođenju terapije; y osa na dijagramu – U/L. Referentni opseg <1.5 U/L

Od 106 naših ispitanika 41,51% ima znake tiroidne oftalmopatije ali većina ima lak stepen. Samo dva pacijenta (1,9%) ima težak oblik tiroidne oftalmopatije, što je prikazano u Dijagramu 13 i Tabeli 21.

Dijagram 13. Struktura ispitanika prema prisustvu oftalmopatije na početku bolesti.

Tabela 21. Struktura ispitanika prema prisustvu i težini oftalmopatije na početku bolesti.

N-broj ispitanika

Oftalmopatija	N	%	Kumulativni %
Bez	62	58.5	58.5
Laka	33	31.1	89.6
Umerena	9	8.5	98.1
Teška	2	1.9	100.0
Ukupno	106	100.0	

Kod najvećeg broja pacijenata oko 80% započeta je terapija metimazolom. Kod 18% pacijenata lečenje je sprovedeno propiltiouracilom. Kod malog broja pacijenata (3%) lečenje je započeto metimazolom a nastavljeno propiltiouracilom a zbog neželjenih reakcija na terapiju metimazolom što je prikazano u Dijagramu 14.

Dijagram 14. Struktura ispitanika prema vrsti primenjene medikamentne tirosupresivne terapije.

Nakon perioda praćenja od 12 meseci, pacijenti su podeljeni u dve grupe prema odgovoru na medikamentnu tirosupresivnu terapiju: grupa A – pacijenti koji su postigli remisiju i grupa B – pacijenti koji nisu postigli remisiju. Remisijom se smatralo odsustvo simptoma i znakova bolesti, klinički i biohemijski eutiroidno stanje, sa normalnim, ili povišenim nivoom TSH i normalnim, ili sniženim nivoom tiroidnih hormona na terapiji dozom održavanja (za metimazol 5 mg dnevno, za propiltiouracil 50 mg dnevno), 12 meseci po započinjanju medikamentne tirosupresivne terapije i odsustvo recidiva tokom narednih 12 meseci praćenja, što je prikazano u Tabeli 22.

Tabela 22. Struktura ispitanika prema ishodu medikamentne tirosupresivne terapije nakon 12 meseci lečenja.

A – pacijenti u remisiji - remisija, B – pacijenti koji nisu u remisiji – *non-responderi*. N-broj ispitanika.

Ishod	N	%
A - Remisija	62	58.5
B – <i>Non-responder</i>	44	41.5
Ukupno	106	100.0

U Tabeli 23. prikazana je struktura po polu pacijenata koji su ušli u remisiju i onih koji nisu. Statističkom analizom nije utvrđen značaj uticaja pola na MTT.

Tabela 23. Uticaj pola na ishod terapije.

N-broj ispitanika.

			Ishod		Ukupno
			Remisija	Non-responder	
Pol	Muški	N	10	11	21
		%	47.6%	52.4%	100.0%
	Ženski	N	52	33	85
		%	61.2%	38.8%	100.0%
Ukupno		N	62	44	106
		%	58.5%	41.5%	100.0%

Nema statistički značajne razlike između polova po ishodu ($X^2=1,275$; $p=0,259$).

Takođe nije nađena statistički značajna razlika u starosti pacijenata koji su ušli u remisiju i onih koji nisu. Prosečna starost u remisiji i *non-respondera* prikazana je u Tabeli 24. i Dijagramu 15.

Tabela 24. Uticaj starosti na ishod terapije.

N-broj ispitanika, SD-standardna devijacija

Ishod	N	Aritmetička sredina	SD	Mediana	Minimum	Maksimum
Remisija	62	45.19	14.312	47.00	19	74
Non-responder	44	42.98	16.795	44.00	14	70
Ukupno	106	44.27	15.353	46.00	14	74

Nema statistički značajne razlike između ishoda po starosti ($t=-0.731$; $p=0.467$)

Dijagram 15. Uticaj starosti na ishod terapije.
Starost u godinama

Struktura pacijenata koji postižu remisiju i *non-respondera* tokom 12 meseci MTT prema pozitivnoj porodičnoj anamnezi prikazana je u Tabeli 25, i nije utvrđena statistički značajna razlika između ove dve grupe pacijenata prema navedenom parametru.

Tabela 25. Uticaj porodične anamneze na ishod terapije.
N-broj ispitanika

			Ishod		Ukupno
			Remisija	Non-responder	
Porodična anamneza	Ne	N	44	34	78
		%	56.4%	43.6%	100.0%
	Da	N	18	10	28
		%	64.3%	35.7%	100.0%
Ukupno		N	62	44	106
		%	58.5%	41.5%	100.0%

Nema statistički značajne razlike između pozitivne i negativne porodične anamneze po ishodu ($X^2=0.526$; $p=0.468$)

Pacijenti koji postižu remisiju i oni koji je ne postižu tokom 12 meseci MTT ne razlikuju se značajno prema kliničkoj slici na početku bolesti, što je prikazano u Tabeli 26 i Dijagramu 16.

Tabela 26. Uticaj kliničke slike na ishod terapije.

N-broj ispitanika

			Ishod		Ukupno
			Remisija	Non-responder	
Klinička slika	Oligosimptomatska	N	4	4	8
		%	50.0%	50.0%	100.0%
	Umereno izražena	N	3	2	5
		%	60.0%	40.0%	100.0%
	Tipična	N	55	38	93
		%	59.1%	40.9%	100.0%
Ukupno		N	62	44	106
		%	58.5%	41.5%	100.0%

Nema statistički značajne razlike između grupa ($Z=-0.383$; $p=0.702$) - Mann-Whitney U test

Dijagram 16. Uticaj kliničke slike na ishod terapije.

N-broj ispitanika

Učestalost prisustva strume na početku bolesti i šest i dvanaest meseci nakon započinjanja MTT kod pacijenata u remisiji i onih koji nisu postigli remisiju je slična, a razlike su statistički nesignifikantne, što je prikazano u Tabeli 27. Kada se grupe uporede prema veličini strume, kako na početku bolesti tako i šest i dvanaest meseci po započinjanju MTT, ne nalazi se statistički značajna razlika u učestalosti, što je prikazano u Tabeli 28. Kada se volumetrijski prikaže zapremina žlezde, prosečna zapremina kod pacijenata u remisiji i *non-respondera*, kako na početku bolesti, tako i dvanaest meseci po započinjanju MTT, se ne razlikuje značajno što je prikazano u Tabeli 29 i Dijagramu 17. Najveći broj pacijenata i u jednoj i u drugoj grupi ima malu difuznu strumu, dok su pacijenti sa velikom strumom retki.

Tabela 27. Uticaj prisustva strume na ishod terapije.

Struma 1 – na početku bolesti; Struma 2 – 6 meseci po započinjanju terapije; Struma 3 – 12 meseci po započinjanju terapije.

		Ishod			
		Remisija		<i>Non-responder</i>	
		N	%	N	%
Struma 1	ne	8	47.1%	9	52.9%
	da	54	60.7%	35	39.3%
Struma 2	ne	6	46.2%	7	53.8%
	da	56	60.2%	37	39.8%
Struma 3	ne	10	55.6%	8	44.4%
	da	52	59.1%	36	40.9%

Nema statistički značajne razlike između pacijenata u remisiji i *non-respondera* prema prisustvu strume na početku bolesti, ($X^2=1,090$; $p=0,297$), šest meseci po započinjanju terapije, ($X^2=0,929$; $p=0,335$) i dvanaest meseci po započinjanju terapije ($X^2=0,077$; $p=0,782$).

Analizirajući ove podatke po grupama prema ishodu terapije Cochrane's Q testom, utvrđeno je da nema statistički značajne razlike u prisustvu strume u grupi pacijenta sa remisijom ($Q=4,000$; $p=0,135$), kao ni kod pacijenata *non-respondera* ($Q=2,000$; $p=0,368$).

Tabela 28. Uticaj prisustva i veličine strume na ishod terapije.

Struma 1 – na početku bolesti; Struma 2 – 6 meseci po započinjanju terapije; Struma 3 – 12 meseci po započinjanju terapije.

Struma		Ishod			
		Remisija		Non-responder	
		N	%	N	%
Struma 1	Bez	8	12.9%	9	20.5%
	0A	1	1.6%	3	6.8%
	0B	18	29.0%	13	29.5%
	I	31	50.0%	12	27.3%
	II	3	4.8%	5	11.4%
	III	1	1.6%	2	4.5%
Struma 2	Bez	6	9.7%	7	15.9%
	0A	8	12.9%	5	11.4%
	0B	16	25.8%	12	27.3%
	I	27	43.5%	13	29.5%
	II	4	6.5%	5	11.4%
	III	1	1.6%	2	4.5%
Struma 3	bez	10	16.1%	8	18.2%
	0A	3	4.8%	4	9.1%
	0B	19	30.6%	12	27.3%
	I	26	41.9%	13	29.5%
	II	2	3.2%	6	13.6%
	III	2	3.2%	1	2.3%

Nema statistički značajne razlike između pacijenata u remisiji i *non-respondera* prema prisustvu i veličini strume na početku bolesti ($Z = -0,931$; $p = 0,352$), šest meseci po započinjanju terapije, ($Z = -0,304$; $p = 0,761$) i dvanaest meseci po započinjanju terapije ($Z = -0,053$; $p = 0,957$).

Na osnovu Friedman testa utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između ispitanika bez obzira na ishod, prema prisustvu i veličini strume u sva tri merenja ($X^2 = 1,089$; $p = 0,580$).

Na osnovu Friedman testa utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između ova tri merenja kod pacijenata u remisiji ($X^2 = 3,265$; $p = 0,195$) u odnosu na *non-respondera* ($X^2 = 0,255$; $p = 0,880$).

Tabela 29. Uticaj volumena tiroidee na ishod terapije.

Volumen 1 — početku bolesti; Volumen 3 – 12 meseci po započinjanju terapije. SD – standardna devijacija.

Ishod		Aritmetička sredina	SD	Mediana	Minimum	Maksimum
Remisija	Volumen 1 (ml)	21.932	6.7553	21.800	11.2	42.9
	Volumen 3 (ml)	21.577	6.8695	20.000	11.3	43.0
Non-responder	Volumen 1 (ml)	21.730	8.4459	19.350	12.0	47.6
	Volumen 3 (ml)	21.784	7.9152	19.800	12.5	47.2
Ukupno	Volumen 1 (ml)	21.848	7.4655	21.000	11.2	47.6
	Volumen 3 (ml)	21.663	7.2858	20.000	11.3	47.2

Statistička analiza podataka rađena je na transformisanim podacima koji su dobijeni logaritmovanjem izvornih.

Na osnovu rezultata analize varijanse ponovljenih merenja, utvrđeno je da nema statistički značajne razlike u prosečnom volumenu na početku bolesti i dvanaest meseci po započinjanju terapije kod svih ispitanika zajedno. ($F=0,202$; $p=0,654$; $Eta^2_{part}=0,002$). Takođe nema ni statistički značajnog uticaja volumena na ishod ($F=1,517$; $p=0,221$; $Eta^2_{part}=0,014$), odnosno promena volumena kod pacijenta u remisiji ne razlikuje se od promena volumena kod *non-respondera*. Ne postoji statistički značajna razlika u volumenu tiroidee na početku bolesti ($p=0,678$) i volumenu tiroidee dvanaest meseci po započinjanju terapije ($p=0,992$), između pacijenata u remisiji i *non-respondera*.

Dijagram 17. Uticaj volumena tiroidee na ishod terapije.

Volumen 1 — na početku bolesti; Volumen 3 –12 meseci po započinjanju terapije; y osa mililitri

U Tabeli 30 i Dijagramu 18. prikazan je prosečan nivo FT4 kod pacijenata u remisiji i *non-respondera*, na početku bolesti i šest i dvanaest meseci po započinjanju terapije.

Tabela 30. i Dijagram 6.18. Uticaj nivoa FT4 (pmol/L) na ishod.

FT4, 1 – nivo FT4 na početku bolesti; FT4, 2 – nivo FT4, 6 meseci po započinjanju terapije; FT4, 3 – nivo FT4, 12 meseci po započinjanju terapije. SD – standradna devijacija; Referentni opseg 9.25-22 pmol/L.

Ishod		Aritmetička sredina	SD	Mediana	Minimum	Maksimum
Remisija	FT4 1	69,730	36,3317	66,100	19,2	200,0
	FT4 2	19,580	20,1261	9,700	1,6	83,0
	FT4 3	17,619	10,9526	13,700	2,0	50,4
Non-responder	FT4 1	78,706	37,9609	71,400	15,1	184,0
	FT4 2	20,394	21,2261	12,400	0,8	85,0
	FT4 3	27,588	27,3579	19,145	6,7	112,0
Ukupno	FT4 1	73,641	37,1328	68,800	15,1	200,0
	FT4 2	20,017	20,4691	10,300	0,8	85,0
	FT4 3	22,176	20,6302	15,400	2,0	112,0

Dijagram 18. Uticaj nivoa FT4 (pmol/L) na ishod.

FT4, 1 – nivo FT4 na početku bolesti; FT4, 2 – nivo FT4, 6 meseci po započinjanju terapije; FT4, 3 – nivo FT4, 12 meseci po započinjanju terapije. y osa pmol/L. Referentni opseg 9.25-22 pmol/L.

Analiza je rađena na transformisanim podacima dobijenim logaritmovanjem izvornih podataka. Na osnovu rezultata analize varijanse ponovljenih merenja utvrđeno je da postoji visoko statistički značajna razlika između sva tri merenja zajedno ($F=33,633$; $p<0,001$; $\text{Eta}^2_{\text{part}}=0,574$), ali nema statistički značajne razlike između pacijenata u remisiji i *non-respondera* u promeni ovog parametra ($F=0,150$; $p=0,825$; $\text{Eta}^2_{\text{part}}=0,006$). Nivo FT4 se značajno menja kroz vreme, ali pacijenti koji su u remisiji i *non-responderi* imaju sličnu promenu navedenog parametra.

Nema statistički značajne razlike između pacijenata u remisiji i *non-respondera* prema nivou FT4 na početku bolesti ($p=0,405$), te šest meseci nakon započinjanja terapije ($p=0,86$). Nivo FT4 je statistički značajno viši kod *non-respondera* u odnosu na pacijente u remisiji dvanaest meseci po započinjanju terapije ($p=0,03$).

U Tabeli 31 i Dijagramu 19. prikazan je prosečan nivo FT3 kod pacijenata u remisiji i *non-respondera*, na početku bolesti i šest i dvanaest meseci po započinjanju terapije.

Tabela 31. Uticaj nivoa FT3 (pmol/L) na ishod.

FT3, 1 – na početku bolesti; FT3, 3 – 6 meseci po započinjanju terapije; FT3, 3 – 12 meseci po započinjanju terapije. SD – standardna devijacija; Referentni opseg 3.8-6.0 pmol/L.

Ishod		Aritmetička sredina	SD	Mediana	Minimum	Maksimum
Remisija	FT3 1	47,345	32,0167	42,000	6,4	121,0
	FT3 2	20,946	19,0625	18,645	2,9	62,0
	FT3 3	9,431	10,9112	5,900	3,6	46,2
Non-responder	FT3 1	54,746	30,8488	52,100	7,8	113,0
	FT3 2	13,690	14,0412	9,000	2,9	47,0
	FT3 3	17,137	18,4598	9,250	4,8	63,2
Ukupno	FT3 1	50,381	31,3482	45,400	6,4	121,0
	FT3 2	17,145	16,6098	9,500	2,9	62,0
	FT3 3	12,988	15,0728	7,385	3,6	63,2

Dijagram 19. Uticaj nivoa FT3 (pmol/L) na ishod.

FT3, 1 – na početku bolesti; FT3, 3 – 6 meseci po započinjanju terapije; FT3, 3 – 12 meseci po započinjanju terapije; y osa pmol/L. Referentni opseg 3.8-6.0 pmol/L.

Mann-Whitney U testom je utvrđeno da nema statistički značajne razlike između pacijenata u remisiji i *non-respondera* prema nivou FT3 na početku bolesti ($p=0,404$) i nivoa FT3 šest meseci po započinjanju terapije ($p=0,512$), ali je nivo FT3 dvanaest meseci po započinjanju terapije značajno viši kod *non-respondera* u odnosu na pacijente u remisiji ($p=0,036$).

U Tabeli 32 i Dijagramu 20, prikazan je prosečan nivo TSH kod pacijenata u remisiji i *non-respondera*, na početku bolesti i šest i dvanaest meseci po započinjanju terapije.

Tabela 32. Uticaj nivoa TSH (m IU/L) na ishod.

TSH, 1 – na početku bolesti; TSH, 2– 6 meseci po započinjanju terapije; TSH, 3 – 12 meseci po započinjanju terapije. SD- standardna devijacija; Referentni opseg 0.3-4.0 mIU/L.

Ishod		Aritmetička sredina	SD	Mediana	Minimum	Maksimum
Remisija	TSH 1	,0142	,01001	,0100	,01	,06
	TSH 2	6,1277	14,62559	,4000	,01	58,00
	TSH 3	2,0884	4,87088	,7750	,01	28,00
Non-responder	TSH 1	,0118	,00495	,0100	,01	,03
	TSH 2	15,4189	28,02707	1,0200	,01	100,00
	TSH 3	,7159	1,52249	,0300	,01	7,90
Ukupno	TSH 1	,0132	,00834	,0100	,01	,06
	TSH 2	10,4334	22,08590	,5000	,01	100,00
	TSH 3	1,4870	3,83155	,5400	,01	28,00

Dijagram 20. Uticaj nivoa TSH (m IU/L) na ishod.

TSH, 1 – na početku bolesti; TSH, 2– 6 meseci po započinjanju terapije; TSH, 3 – 12 meseci po započinjanju terapije; y osa – mIU/L. Referentni opseg 0.3-4.0 mIU/L.

Mann-Whitney U testom utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u nivou TSH na početku bolesti kod pacijenata u remisiji i *non-respondera* ($Z = -0,467$, $P = 0,640$). Postoji statistički značajna razlika između grupa po ishodu prema nivou TSH merenom šest meseci po započinjanju terapije ($Z = -2,026$, $P = 0,043$) i dvanaest meseci po započinjanju terapije ($Z = -2,063$, $P = 0,039$). Na osnovu Friedman testa utvrđeno je da postoji visoko statistički značajna razlika u nivou TSH u ova tri merenja kod svih pacijenata zajedno ($X^2 = 29,814$; $p < 0,001$).

Wilcoxon Signed Ranks testom utvrđena je statistički značajna razlika u promeni nivoa TSH kod svih ispitanika između prvog i drugog merenja (na početku bolesti i šest meseci po započinjanju terapije) i prvog i trećeg merenja (na početku terapije i dvanaest meseci po započinjanju terapije), dok je promena nivoa TSH od drugog do trećeg merenja (šest i dvanaest meseci po započinjanju terapije) na granici statističke značajnosti.

Na osnovu rezultata Friedman testa utvrđeno je da postoji visoko statistički značajna razlika između ova tri merenja, kako u grupi pacijenata sa remisijom ($X^2 = 12,197$; $p = 0,002$), tako i u grupi *non-respondera* ($X^2 = 25,930$; $p < 0,001$).

Wilcoxon Signed Ranks testom nađena je statistička značajna razlika u nivou TSH merenog šest meseci po započinjanju terapije, u odnosu na nivo TSH meren dvanaest meseci po započinjanju terapije ($Z = -3,103$; $p = 0,002$) kod *non-respondera*, dok ova razlika kod pacijenata u remisiji nije statistički značajna.

Pacijenti u remisiji i *non-responderi* ne razlikuju se međusobno po nivou TSH na početku bolesti ($Z = -0,643$; $p = 0,520$), ali je nivo TSH meren šest meseci po započinjanju terapije statistički značajno različit između ove dve grupe pacijenata ($Z = -2,546$; $p = 0,011$).

Razlika u nivou TSH merenog na početku bolesti u odnosu na nivo TSH meren dvanaest meseci po započinjanju terapiji visoko je statistički značajna u obe grupe ispitanika ($Z = -6,783$; $p < 0,001$).

U Tabeli 33 i Dijagramu 21 prikazan je prosečan nivo TRAb kod pacijenata u remisiji i *non-respondera*, na početku bolesti i šest i dvanaest meseci po započinjanju terapije.

Tabela 33. Uticaj nivoa TRAb (IU/L) na ishod.

TRAb 1 – na početku bolesti; TRAb 2– 6 meseci po započinjanju terapije; TRAb 3 – 12 meseci po započinjanju terapije. SD – standardna devijacija; Referentni opseg 0.3-4.0 mIU/L.

Ishod		Aritmetička sredina	SD	Mediana	Minimum	Maksimum
Remisija	TRAb 1	16,658	21,7974	11,550	,8	145,9
	TRAb 2	13,412	17,3301	6,100	,8	73,7
	TRAb 3	3,995	5,2116	1,900	,1	24,2
Non-responder	TRAb 1	18,793	25,7601	11,125	,8	155,7
	TRAb 2	9,816	11,6681	5,900	,6	46,2
	TRAb 3	5,926	7,5923	4,150	,1	45,2
Ukupno	TRAb 1	17,544	23,4286	11,420	,8	155,7
	TRAb 2	11,649	14,7922	5,900	,6	73,7
	TRAb 3	4,806	6,3583	2,300	,1	45,2

Dijagram 21. Uticaj nivoa TRAb (IU/L) na ishod.

TRAb 1 – na početku bolesti; TRAb 2– 6 meseci po započinjanju terapije; TRAb 3 – 12 meseci po započinjanju terapije; y osa – IU/L. Referentni opseg 0.3-4.0 mIU/L.

Na osnovu statističke analize transformisanih podataka t-testom za dva nezavisna uzorka, nije nađena statistički značajna razlika između *non-respondera* i pacijenata u remisiji u nivou TRAb na početku bolesti ($t=0,450$; $p=0,654$), nivo TRAb šest meseci po započinjanju terapije

($t=-0,816$; $p=0,419$) i nivo TRAb dvanaest meseci po započinjanju terapije ($t=1,467$; $p=0,146$).

Na osnovu rezultata analize varijanse ponovljenih merenja utvrđeno je da postoji visoko statistički značajna razlika između ova tri merenja u celoj grupi ispitanika ($F=69,264$; $p<0,001$; $\text{Eta}^2_{\text{part}}=0,596$), ali nema statistički značajne razlike u promeni nivoa TRAb tokom praćenja između *non-respondera* i pacijenata u remisiji ($F=0,870$; $p=0,395$; $\text{Eta}^2_{\text{part}}=0,018$).

Postoji statistički značajna razlika u nivou TRAb na početku bolesti i nivou TRAb dvanaest meseci po započinjanju terapije, kako kod pacijenata u remisiji ($p<0,001$), tako i kod *non-respondera* ($p<0,001$).

Struktura ispitanika koji ulaze u remisiju i *non-respondera* prema prisustvu i težini oftalmopatije na početku bolesti prikazana je u Tabeli 34.

Tabela 34. Uticaj prisustva i težine oftalmopatije na početku bolesti na ishod.

			Ishod		
			Remisija	<i>Non-responder</i>	
Oftalmopatija	Bez	N	38	24	62
		%	61,3%	38,7%	100,0%
	Laka	N	18	15	33
		%	54,5%	45,5%	100,0%
	Umerena	N	5	4	9
		%	55,6%	44,4%	100,0%
	Teska	N	1	1	2
		%	50,0%	50,0%	100,0%
Ukupno		N	62	44	106
		%	58,5%	41,5%	100,0%

Nije nađena statistički značajna razlika između *non-respondera* i pacijenata u remisiji prema prisustvu i težini oftalmopatije na početku bolesti ($X^2=0,482$; $p=0,487$).

ROC analizom (Receiver Operating Characteristic engl.) testirana je senzitivnost i specifičnost TRAb na početku bolesti, šest meseci i dvanaest meseci po započinjanju terapije, za predviđanje ishoda terapije. Na grafičkom prikazu ROC krive senzitivnost je predstavljena vertikalnom osom, a stopa lažno pozitivnih (1- specifičnost) horizontalnom osom. Površina ispod ROC krive je sveukupna mera korisnosti testa uzimajući u obzir sve moguće vrednosti praga, odnosno granične vrednosti testa koja se uzima kao pozitivna. Što je veća površina ispod ROC krive, test ima veću dijagnostičku korisnost. U Dijagramu 23, sa Tabelom 35, prikazana je ROC analiza za nivo TRAb na početku bolesti i ishoda terapije. U narednim Dijagramima 24 i 25 sa Tabelama 36 i 37 prikazana je ROC analiza za nivo TRAb šest meseci po započinjanju terapije i ishod terapije i nivo TRAb dvanaest meseci po započinjanju terapije i ishod terapije. Uočljivo je da je površina ispod krive u ROC analizi za nivo TRAb na početku bolesti i šest meseci po započinjanju terapije mala, te da nivo TRAb na početku bolesti i šest meseci po započinjanju terapije nema značaja za predviđanje ishoda terapije. Međutim u ROC analizi za nivo TRAb dvanaest meseci po započinjanju terapije i ishoda terapije, površina ispod krive je veća a p vrednost je na granici značajnosti.

Dijagram 23 i Tabela 35. ROC analiza za nivo TRAb na početku bolesti.

(TRAb 1) i ishod terapije – remisija ili *non-responder*. SE – standardna greška; P – verovatnoća Sn – senzitivnost; Sp – specifičnost.

Površina ispod krive

Površina	SE	P=	Interval poverenja 95%	
			Donja granica	Gornja granica
,532	,057	,577	,420	,644

Površina je mala i rezultat testiranja ukazuje da nema statističke značajnosti.

Dijagram 24 sa Tabelom 36. ROC analiza za nivo TRAb šest meseci po započinjanju terapije. (TRAb 2) i ishod terapije – remisija ili *non-responder*. SE – standardna greška; P – verovatnoća; Sn – senzitivnost; Sp – specifičnost.

Površina ispod krive

Površina	SE	P=	Interval poverenja 95%	
			Donja granica	Gornja granica
,446	,081	,510	,287	,605

Površina je mala i rezultat testiranja ukazuje da nema statističke značajnost.

Dijagram 25 sa Tabelom 37. ROC analiza za nivo TRAb dvanaest meseci po započinjanju terapije.

(TRAb 3) i ishod terapije – remisija ili *non-responder*. SE – standardna greška; P – verovatnoća; Sn – senzitivnost; Sp – specifičnost.

Površina ispod krive

Površina	SE	P=	Interval poverenja 95%	
			Donja granica	Gornja granica
,607	,059	,068	,492	,722

P vrednost je blizu konvencionalnog nivoa značajnosti

Pošto se u univariјantnoj logističkoј regresiji ni јedan parametar nije pokazao kao statistički značajan prediktor nije bilo varijabli za multivariјantni regresioni model.

7. DISKUSIJA

Grejvsova bolest definiše se kao hipertiroidizam sa difuznom strumom nastalom zbog imunskih poremećaja. Incidenca ove bolesti u opštoj populaciji može biti i do 1%, a četiri do pet puta je češća u žena, što važi i za većinu autoimunskih bolesti. Etiologija je multifaktorska. Spoljašnji uticaji, imunske aberacije i verovatno minimalne promene u ciljnom organu, međusobno reaguju u okviru genetske predispozicije. Između ostalog i polimorfizam gena receptora vitamina D je udružen sa povećanim rizikom za nastanak autoimune tiroidne bolesti. Pretpostavljeni spoljašnji činioci koji imaju ulogu u nastanku ove bolesti su neki infektivni agensi (npr. virusi), količina joda uneta hranom, stres, pušenje.^{1,2,112}

Klinički simptomi i znaci Grejvsove bolesti mogu se podeliti na simptome i znake koji su posledica adrenergijske stimulacije, one koji su posledica hipertiroksinemije i one koji su posledica imunskih procesa.³

Osnovu dijagnoze tirotoksioze predstavlja određivanje TSH i tiroidnih hormona u krvi. Diferencijalna dijagnoza tirotoksikoze se postavlja na osnovu kliničke slike, laboratorijskih nalaza, vizualizacionih metoda, prvenstveno ehosonografije i metoda nuklearne medicine.¹⁰⁶

Medikamentna terapija je inicijalna terapija Grejvsove bolesti, naročito kod mladih osoba. Osnovni antitiroidni lekovi pripadaju grupi tionamida.¹⁰⁶ Dužina lečenja tirosupresivima obično je 12 do 18 meseci.¹⁰⁶

Po prekidu terapije tionamidima, recidivi bolesti se najčešće ispoljavaju u toku 6 meseci po prekidu terapije, ali se mogu zapaziti i posle nekoliko godina. Ukupna stopa recidiva kod pacijenata sa GB lečenih sa MTT po prekidu lečenja je najčešće 30-50%.^{16,17}

U pacijenata kod kojih dođe do recidiva bolesti po prekidu terapije tionamidima, treba razmotriti mogućnost upućivanja na operativno lečenje, ili na terapiju radioaktivnim jodom.¹⁰⁶

Brojna istraživanja bave se utvrđivanjem činilaca koji bi mogli da ukažu na verovatnoću postizanja remisije, odnosno pojavu recidiva bolesti po prekidu MTT.

Idealan pokazatelj za predviđanje ishoda MTT bio bi onaj koji je lako i jeftino merljiv, senzitiv, sa visokom pozitivnom prediktivnom vrednošću i visokom negativnom prediktivnom vrednošću, a koji bi se određivao u ranom toku bolesti. Nedostatak velikih, reproducibilnih, dobro dizajniranih, prospektivnih istraživanja je mana na ovom polju tiroidologije. Osim toga, izostanku konsenzusa na ovom polju doprinose i raznolikosti u dizajnu istraživanja i u metodologiji istraživanja.¹¹¹

U brojnim istraživanjima predhodnih decenija intenzivno se tragalo za faktorima koji bi mogli predvideti ishod MTT. U tom smislu ispitivan je pojedinačni, ili udruženi uticaj pola, starosti, veličine strume, oftalmopatije, nivoa tiroidnih hormona, TRAb, i drugih imunskih, biohemijskih i kliničkih parametara. Međutim, do danas nisu utvrđeni pouzdani rani prognostički parametri koji bi ukazivali na ishod MTT.¹¹

Kao što je rečeno, antitela na TSH receptore štitaste žlezde imaju bitan patogenetski značaj za razvoj i održavanje autoimuskog hipertiroidizma.

Sa kliničkog aspekta merenje TSH-receptorskih antitela ima značajnu ulogu ne samo u potvrđivanju dijagnoze Grejvsove bolesti već i u predviđanju ishoda Grejvsove bolesti.⁵⁻¹²

Prema mišljenju nekih autora osnovna klinička primena TRAb nije potvrda dijagnoze GB, već pokušaj da se predvidi odgovor na MTT, jer ova terapija, između ostalog, direktno inhibiše stvaranje TRAb od strane tiroidnih limfocita.²⁰

U novijim istraživanjima i nivo vitamina D dovede se u vezu sa ishodom MTT. U nekim studijama je zabeleženo da je stopa remisije niža kod pacijenata sa nižim nivoom vitamina D u serumu.^{113,114}

7.1. Opšte karakteristike ispitanika

U istraživanje je uključeno 106 ispitanika sa novootkrivenom GB koji su ispunjavali kriterijume za uključivanje u istraživanje. Prosečna starost ispitanika je oko 44 godine (opsega 14-74 godine). Osamdeset procenata ispitanika su žene. GB je tipično bolest odraslih osoba starosti između 30 i 60 godina, čija je incidenca skoro osam do deset puta veća kod žena nego kod muškaraca.⁷⁹⁻⁸² Struktura naših ispitanika po starosti i polu u skladu je sa literaturnim

podacima o učestalosti i zastupljenosti GB po polu i uzrastu. Trajanje MTT kod ispitanika je bilo oko 17 meseci, a praćenje nakon terapije oko 24 meseca (Tabela 13 i Dijagram 1 i 2). Trajanje i sprovođenje MTT je bilo u skladu sa važećim preporukama aktuelnih vodiča o terapiji GB. Većina pacijenata (oko $\frac{3}{4}$) nema pozitivnu porodičnu anamnezu u smislu tiroidnih oboljenja, dok je kod ostalih pacijenata sa pozitivnom porodičnom anamnezom, najčešće prisutno tiroidno oboljenje kod ženskog srodnika (79%), a od oboljenja načešće hipertiroidizam (36%) (Dijagrami 3 i 4). Prema nekim literaturnim podacima, srodnici pacijenata sa GB koji imaju izrazitije kliničke manifestacije, u značajnom procentu (31%) oboljevaju od GB.^{1,70,82}

Najveći broj ispitanika se javio sa tipičnom kliničkom slikom GB (oko 88%), dok su ostali imali umereno izraženu kliničku sliku, ili bili oligosimptomastki (Tabela 14 Dijagram 6).

Oko polovine ispitanika (40,6%) na početku bolesti ima malu difuznu strumu, gradus I, dok samo oko 10% pacijenata ima naglašeno uvećanu tiroidnu žlezdu (gradus II-III). Kod ostalih ispitanika struma je ili odsutna ili veoma mala (gradus 0a-0b), (Tabela 15 Dijagram 7).

Prosečan volumen tiroidee na početku bolesti kod naših ispitanika je oko 22 ml (Tabela 16). Tokom MTT struktura pacijenata prema prisustvu i veličini strume ne pokazuje značajne promene (Dijagram 7 i 8).

Nivo FT4 na početku bolesti kod naših ispitanika kreće se od 15-200pmol/L (oko 69pmol/L), a nivo FT3 od 6,4-121pmol/L (oko 45pmol/L), a tokom MTT nivo slobodnih hormona značajno pada kod svih ispitanika (Tabela 17 i 18 i Dijagrami 9 i 10).

Nivo TSH kod svih ispitanika na početku bolesti je suprimiran i tokom MTT postepeno raste, kod nekih povremeno, tokom MTT, dostižući i vrednosti iznad gornjih granica referentnih vrednosti (Tabela 19 i Dijagram 11).

Nivo TRAb na početku bolesti kod naših ispitanika je prosečno 11 U/L i tokom terapije postepeno pada (Tabela 20 i Dijagram 12).

Što se tiče tiroidne oftalmopatije, prema literaturnim podacima, prisutna je kod oko 30-70% pacijenta sa GB.^{1,3,26} Obično je blaga do umerena, a teški oblici, koji ugrožavaju vid, su ređi.

Na tok tiroidne oftalmopatije utiče brza normalizacija i stabilno održavanje eutiroidnog stanja. Medikamentna tirosupresivna terapija po sebi, kao ni tiroidektomija, ne utiču na prirodan tok tiroidne oftalmopatije, dok radiojodna terapija može pogoršati, ili čak de novo izazvati razvoj tiroidne oftalmopatije, posebno kod pušača.¹¹⁵

Oko 41% naših ispitanika na početku bolesti ima prisutne znake tiroidne oftalmopatije, ali kod većine njih oko (75%) tiroidna oftalmopatija je izražena u lakom stepenu (Dijagram 13 i Tabela 21).

7.2. Podela ispitanika u grupe

Kod svih ispitanika je po postavljanju dijagnoze započeta MTT titracijskim režimom. Većina pacijenata lečena je metimazolom (79%), dok je propiltiouracilom lečeno (18%). Kod preostalih, oko (3%) ispitanika, terapija je započeta metimazolom, a potom nastavljena propiltiouracilom, uglavnom zbog alergijskih manifestacija na metimazol (Dijagram 14). Dvanaest meseci po započinjanju terapije ispitanici su podeljeni u dve grupe prema ishodu terapije. Jednu grupu činili su ispitanici koji su postigli remisiju, tj. ispitanici kod kojih je postignut klinički i biohemijski eutiroidizam, odnosno, kod kojih je TSH bio normalan, ili povišen i čiji su tiroidni hormoni bili normalni, ili sniženi na terapiji dozom održavanja. Ostali ispitanici su *non – responderi*, odnosno ispitanici koji nisu postigli remisiju. Ispitanika sa remisijom bilo je 58,5% dok je *non-respondera* bilo oko 41,5%, (Tabela 22).

U istraživanju Ishiaq-a i saradnika, kod 74 pacijenata na medikamentnoj tirosupresivnoj terapiji praćenih 3, 6, 12 i 18 meseci po započinjanju terapije, remisiju je postiglo 41.9% pacijenata.¹¹⁶

Inače, prema do sada objavljenim istraživanjima stopa remisije kreće se od 14-80%.^{1,11,15,16,17,18,117,118,119,120,121,122}

7.3. Uticaj pola i starosti na ishod medikamentne tirosupresivne terapije

U traganju za jednostavnim kliničkim karakteristikama pacijenata na početku GB, koje bi predvidele odgovor na MTT, Allahabadia i saradnici, nalaze da su muški pol i starost pacijenata, ispod četrdeset godina, značajno udruženi sa nižom stopom remisije.¹²³

U petnaestogodišnjoj studiji na 439 pacijenata u južnom Iranu, gde je ukupna stopa recidiva GB 62%, značajno češće kod do recidiva dolazi kod muškaraca (76%), nego kod žena (58%). Međutim, za razliku od Allahabadijevih rezultata, stopa recidiva bila je veća kod starijih pacijenata.¹⁸

Slično ovim dvema studijama Cinemre i saradnici kod 134 ispitanika sa GB nalaze da je muški pol udružen sa nepovoljnim ishodom medikamentnog lečenja i da je vreme do postizanje remisije kod starijih pacijenata duže, odnosno da stariji pacijenti teže postizu remisiju.¹²⁴

U retrospektivnoj studiji koja je obuhvatala 80 pacijenata, koji su praćeni najmanje 12 meseci po prekidu medikamentne tirosupresivne terapije, čak 82.5% pacijenata imalo je recidiv bolesti tokom perioda praćenja. Životna dob, nije bila koristan prediktivni faktor za predviđanje remisije. U ovoj studiji velika stopa recidiva je tumačena povećanim unosom joda i lošom terapijskom komlijansom.¹¹⁷

U istraživanju kod dece na MTT, nađen je veći rizik recidiva kod mlađe dece.¹²¹

Cappelli i saradnici u svom istraživanju kod 216 pacijenata zaključuju da pol i starost, na početku bolesti nemaju prognostički značaj za predviđanje ishoda terapije.¹¹

Do sličnih rezultata dolazi i Quadbeck sa svojim saradnicima.¹¹⁸

U našem istraživanju oko 48% muškaraca ulazi u remisiju a oko 52% ne, odnos pacijentkinja koje ulaze u remisiju i onih koje ne ulaze u remisiju je 61% prema 39%. Statističkom analizom nije međutim, nađena značajan uticaj pola na ishod MTT (Tabela 23).

Prosečna starost pacijenata koji ulaze u remisiju je oko 45 godina, a onih koji ne ulaze u remisiju je oko 43 godine i nema značajnog uticaja starosti na ishod terapije (Tabela 24 i Dijagram 15)

7.4. Uticaj porodične anamneze na ishod medikamentne tirosupresivne terapije

Ređa su istraživanja sa podacima o povezanosti pozitivne porodične anamneze za tiroidna oboljenja i ishoda MTT.

U izveštaju o 196 pacijenata lečenih medikamentno i praćenih 1-10 godina, Balasz i sar. pokušali su da utvrde individualne osobenosti pacijenata koje su u vezi sa sklonošću ka recidivima posle isključenja lekova. Između ostalog, upadljiva karakteristika koja je bila udružena sa sklonošću ka recidivu bila je pozitivna porodična anamneza autoimunske tiroidne bolesti.¹⁹

Kod naših pacijenata koji ulaze u remisiju tokom MTT oko 64% ima pozitivnu porodičnu anamnezu tiroidnih oboljenja, dok je ona pozitivna kod oko 36% *non-respondera*. Vidimo da je veći udeo pacijenata u remisiji sa pozitivnom porodičnom anamnezom. Ova razlika u odnosu, međutim, nije statistički značajna i ne može se reći da pozitivna porodična anamneza u smislu tiroidnih oboljenja utiče na ishod MTT. Tabela (25).

7.5. Uticaj kliničke slike, nivoa tiroidnih hormona i nivoa TSH na ishod medikamentne tirosupresivne terapije

Primećeno je da težak hipertiroidizam i dugo trajanje simptoma može ukazivati na manju verovatnoću nastupanja remisije.¹⁵

U studiji Iglesias-a i saradnika su upoređivane karakteristike 107 pacijenta u odnosu na težinu hipertiroidizma. Grupa sa FT4 preko 100 pmol/L, kvalifikovana je kao teški hipertiroidizam, grupa sa FT4 od 51-100 pmol/L kao umereni, a grupa sa FT4 od 23-50 pmol/L, kao blagi hipertiroidizam. Pacijenti sa teškim hipertiroidizmom su bili prosečno mlađi u odnosu na druge dve grupe i imali su najviši nivo TRAb i izrazitiju tahikardiju i veću strumu. Takođe su češće imali atrijalnu fibrilaciju. Međutim, ishod terapije i stopa remisije nije bila pod uticajem težine hipertiroidizma na početku bolesti.¹²⁵

Za razliku od predhodnog autora Soveid nalazi veći rizik za relaps kod pacijenata koji na početku bolesti imaju viši nivo T3 i T4 i viši odnos nivoa T3/T4.¹⁸

U istraživanju prediktora remisije u medikamentno lečene dece sa GB, nađeno je da je stopa recidiva bila 59%, godinu dana po prekidu terapije i 68%, 2 godine po prekidu terapije. Rizik recidiva bio je veći kod dece sa višim nivoom FT4 na početku terapije.¹²¹

Kod 74 pacijenata na medikamentnoj tirosupresivnoj terapiji praćen je ishod terapije 3, 6, 12 i 18 meseci po započinjanju terapije. Tokom perioda praćenja, 41,9% pacijenata je ušlo u remisiju. Univarijatna analiza je pokazala da je početni nivo FT4 bio značajan prediktor ishoda.¹¹⁶

I u prospektivnoj multicentričnoj studiji francuskih autora kojom je obuhvaćeno 154 dece potvrđen je nezavisni pozitivni efekat blažih oblika hipertiroidizma na dijagnozi ($FT4 < 35\text{pmol/L}$), na stopu remisije nakon MTT.¹²⁶

Cappelli i saradnici u svom istraživanju kod 216 uzastopnih pacijenata sa novodijagnostikovanom GB kod kojih je započeta MTT ispitivali su između ostalog i značaj nivoa tiroidnih hormona kao faktora za predviđanje remisije. Istraživanje je pokazalo da nivo FT4 na početku bolesti nije imao prognostički značaj za predviđanje dugoročnog ishoda terapije.¹¹

I u nekim drugim studijama nije nađena povezanost nivoa tiroidnih hormona na početku bolesti i ishoda MTT.^{119,124}

Najveći broj naših ispitanika oko 88% ima tipičnu kliničku sliku hipertiroidizma i pacijenti koji ulaze u remisiju i *non-responderi* se ne razlikuju među sobom prema kliničkim manifestacijama na početku bolesti (Tabela 26).

Prosečan nivo FT4 kod naših ispitanika u remisiji na početku bolesti je oko 70 pmol/L, a kod *non-respondera* nešto viši oko 79 pmol/L, međutim bez statističke značajnosti u razlici. Tokom MTT nivo FT4 postepeno pada kod svih ispitanika, i oko šest meseci po započinjanju terapije se bitno ne razlikuje između pacijenata u remisiji i *non-respondera*. Međutim, kod *non-respondera*, nivo FT4 je značajno viši dvanaest meseci po započinjanju terapije, nego kod pacijenata u remisiji (Tabela 30 i Dijagram 18).

Prosečan nivo FT3 kod naših ispitanika u remisiji na početku bolesti je oko 47 pmol/L, a kod *non-respondera* nešto viši oko 55 pmol/L, međutim bez statističke značajnosti u razlici. Tokom MTT nivo FT3 teži normalizaciji kod svih ispitanika, i oko šest meseci po započinjanju terapije se bitno ne razlikuje između pacijenata u remisiji i *non-respondera*. Međutim, slično nivou FT4 kod *non-respondera*, nivo FT3 je značajno viši dvanaest meseci po započinjanju terapije, nego kod pacijenata u remisiji (Tabela 31 i Dijagram 19).

Nivo tiroidnih hormona i klinička slika kod naših ispitanika na početku bolesti nije bio značajan prediktor ishoda MTT.

Veoma su interesantna istraživanja japanskih autora Fukaoa i saradnika. U jednoj studiji autori pokušavaju da utvrde vezu između psiholoških faktora (emocionalni stres i ličnosti pacijenta) i prognoze medikamentno lečenog hipertiroidizma kod 69 pacijenata u eutiroidnom stanju, nakon 2-5 godina lečenja medikamentnom tirosupresivnom terapijom. Kontrolnu grupu činile su 32 zdrave osobe. Kod pacijenata sa GB, (stress score) životnih događaja značajno je korelirao sa nivoom TRAb i tiroidnim volumenom. Hipohondrija, depresija, paranoja i psihoastenija, bile su značajno zastupljenije kod pacijenata koji su recidivirali, nego kod onih u remisiji. Zaključuje se da ovi psihološki faktori mogu pogoršati prognozu medikamentno lečenog hipertiroidizma kod GB.¹²⁷

U drugoj studiji oni nalaze da je kod pacijenata sa recidivom GB češće bila prisutna depresivna ličnost (tokom terapije), procenjivana putem testa skora hipohondrije, depresije i psihoastenije i kod njih je, 3 godine po prekidu medikamentne tirosupresivne terapije, nađena značajno veća aktivnost TRAb. Međutim, ova depresivna ličnost nije uticala na težinu kliničke slike. Autori smatraju da nalazi ukazuju na mogući efekat emocionalnog stresa u održavanju tiroidne autoimunosti.¹²⁷

Što se tiče značaja nivoa TSH, četiri nedelje nakon prekida medikamentne tirosupresivne terapije utvrđivan je tiroidni status kod 96 pacijenata. Stopa recidiva procenjivana je tokom ukupnog postterapijskog praćenja od 2 godine. Tokom perioda praćenja 49% pacijenata razvilo je recidiv bolesti. Po prekidu terapije, nivo TSH je imao pozitivnu prediktivnu vrednost 70% i negativnu prediktivnu vrednost 62% (specifičnost 85%) za predviđanje recidiva.¹¹⁸

Postoji još radova u kojima je istaknut značaj TSH kao faktora za predviđanje remisije.

TSH je suprimiran u prisustvu TSI, jer se TSI vezuje na TSH receptor tirocita i tako eliminiše potrebu za cirkulišućim TSH. Kod 50 ispitanika, nivo TSI je bio najviši kod onih sa nedetektabilnim TSH, a najniži kod onih sa supranormalnim koncentracijama TSH. Primećen je progresivan pad TSI sa porastom TSH, kao i značajna negativna korelacija između serumske koncentracije TSI i TSH. S druge strane, veza između nivoa FT4 i FT3 s jedne strane, i nivoa TSI, ili TSH, nije bila značajna. Kod individualnog pacijenta sa GB, nivo TSH može bolje odražavati koncentraciju TSI nego tiroidna funkcija koja se izražava nivoom FT4 i FT3. Stoga, autori zaključuju da nivo TSH može biti pouzdan prediktor remisije, kao i TSI.¹²⁸

Međutim, Kubota i saradnici istražuju prevalencu tranzitorne tirotoksikozе nakon prekida medikamentne tirosupresivne terapije kod 110 uzastopnih pacijenata sa GB. Pacijenti su praćeni preko godinu dana od prekida terapije. Kod pacijenata sa blagom tirotoksikozom, nastavljeno je praćenje bez uključivanja terapije. Tokom praćenja 61.8% ušlo je u remisiju. U grupi pacijenata sa remisijom, 41.2% imalo je tranzitornu tirotoksikozu, obično 3-6 meseci po prekidu terapije. Autori smatraju da tranzitorna tirotoksikozа po prekidu tirosupresivne terapije nije redak fenomen i ne mora da označava pravi recidiv bolesti.¹³⁰

Takođe su veoma zanimljivi rezultati retrospektivne koreanske studije. Pacijenti koji su tokom MTT imali povišen nivo TSH ($> 10\text{mIU/L}$) imali su značajno veću stopu remisije (90%, 87,5% i 85% redom, 6, 12 i 24 meseca po prekidu MTT), u odnosu na grupu pacijenata koji nisu imali povišen TSH (70%, 67,6% i 54,1%). Hipotiroidizam udružen sa MTT obično se dešavao 7-8 meseci po započinjanju terapije na dozama od 10-15mg metimazola, a pacijenti nisu imali izrazite simptome hipotiroidizma. Grupe pacijenata se nisu međusobno razlikovale po veličini tiroidee, prisustvu TO, nivoa FT4, nivoa TSAb na početku bolesti i na kraju MTT. Stoga autori zaključuju da povišen nivo TSH tokom MTT može biti povoljni pokazatelj dugoročne remisije nezavisno od ostalih parametara tiroidnog statusa.

Nivo TSH na početku bolesti prema našem istraživanju može biti značajan prediktor ishoda terapije. Kod svih ispitanika tokom MTT i onih u remisiji i *non-respondera* značajno se menja nivo TSH (Tabela i Dijagram 6.20.). Nivo TSH kod *non-respondera* je šest meseci po započinjanju terapije i dvanaest meseci po započinjanju terapije statistički značajno niži nego kod pacijenata u remisiji. Ovo, u skladu sa objavljenim rezultatima drugih studija može biti

prediktor ishoda MTT, (Tabela 32 i Dijagram 20), tako da normalizacija i održavanje normalnih nivoa TSH na malim dozama MTT predstavljaju povoljan prediktivni faktor za predviđanje remisije.

7.6. Uticaj prisustva i veličine strume na ishod medikamentne tirosupresivne terapije

U brojnim istraživanjima predhodnih decenija, primećeno je da prisustvo velike strume na početku MTT može predstavljati loš prognostički znak za ishod terapije. S druge strane, smanjenje strume tokom lečenja predstavlja povoljan prognostički znak za ishod MTT.^{15,19}

U dugogodišnjem praćenju više stotina pacijenata Soveid i saradnici uočavaju da je stopa recidiva nakon ukidanja MTT kod pacijenata sa GB, veća kod pacijenata koji imaju veću strumu, kako na početku bolesti tako i na ukidanju MTT.¹⁸

U studiji japanskih autora iz devedesetih godina, tragano je za vezom između tiroidnog volumena i prognoze GB lečene medikamentnom tirosupresivnom terapijom kod 60 pacijenata. Tiroidni volumen kod zdravih osoba iznosio je od 5.6-20.2 ml, prosečno 12.0 ± 4.0 ml. Kod pacijenata sa nelečenom GB opseg tiroidnog volumena bio je od 13.3-190.7 ml, prosečno 40.2 ± 27.8 ml. Tiroidni volumen je značajno korelirao sa serumskom koncentracijom Tg i TRAb. Tokom medikamentne tirosupresivne terapije, tiroidni volumen se postepeno smanjivao kod većine pacijenata. Kod pacijenata koji su ušli u remisiju po prekidu terapije, tiroidni volumen je bio značajno manji nego pre lečenja. Kod pacijenata kod kojih je tokom terapije došlo do jatrogenog hipotiroidizma (zbog prekomerne doze leka), došlo je do povećanja volumena tiroidee. Nivo Tg je uvek pratio tiroidni volumen. Nakon 12 meseci lečenja, tiroidni volumen, izražen kao procenat volumena pre lečenja, bio je značajno manji kod pacijenata u remisiji ($77.6 \pm 8.9\%$), nego kod onih koji nisu ušli u remisiju ($92.4 \pm 11.6\%$). Podaci sugerišu da je serijsko ultrazvučno merenje tiroidnog volumena koristan metod u predviđanju toka hipertiroidizma kod medikamentno lečenih pacijenata.¹³¹

Slično ovome, Yamaguchi i saradnici u istraživanju na 140 pacijenata otkrivaju da tiroidni volumen značajno korelira sa nivoom Tg i TBII, ali ne i sa TSH, TPOAb i TgAb. Tokom terapije, smanjenje tiroidnog volumena bilo je praćeno smanjenjem nivoa TBII. Autori, na osnovu rezultata svog istraživanja sugerišu da TSH-R antitela mogu imati stimulišući efekat na rast tiroidee.¹³²

Retrospektivna studija brazilskih autora koja je obuhvatala 80 pacijenata, a koji su praćeni najmanje 12 meseci po prekidu medikamentne tirosupresivne terapije, sem što pokazuje veoma visok procenat recidiva bolesti (čak 82.5%), ukazuje i na veličinu strume kao jedini statistički signifikantan parametar za predviđanje remisije. Autori visoku stopu recidiva tumače povećanim unosom joda i lošom terapijskom komplijansom.¹¹⁷

Brojne kontrolisane prospektivne studije sprovedene u različitim delovima sveta sa različitim unosom joda, potvrdile su da je jedna od odlika na početku GB, udružena sa rizikom recidiva, struma veća od 40 ml. Međutim, prediktivna vrednost ovog pojedinačnog parametra je veća ukoliko se gleda udruženi uticaj i drugih parametara na početku bolesti.¹³³

U istraživanju Nadreba i saradnika primećeno je da je recidiv GB nakon prekida MTT unutar dve godine, češći kod ispitanika sa većom strumom, te zaključuju da veličina strume na kraju tirosupresivne terapije može biti prediktor recidiva bolesti.¹²⁰

Sem tiroidnog volumena, odnosno veličine strume, Saleh i saradnici kod 24 pacijenta testiraju vrednost procene tiroidnog protoka krvi u predviđanju ishoda GB nakon završetka medikamentne tirosupresivne terapije. Pacijenti su praćeni najmanje 18 meseci po prekidu terapije. Tiroidni volumen, srednja vrednost pika sitolne brzine protoka i stopa zapreminskog protoka na početku bolesti, bili su značajno viši kod pacijenata koji su imali recidiv bolesti nakon prekida terapije, u odnosu na one u remisiji. Nađena je visoka korelacija između nivoa tiroidnog protoka krvi i tiroidnog volumena. Recidiv je mogao da bude predviđen sa senzitivnošću 71% i specifičnošću 100% na osnovu merenja tiroidnog protoka krvi, pa se zaključuje da Doppler sonografija može biti korisna metoda za predviđanje ishoda medikamentne terapije pacijenata sa GB.¹³⁴

Sem toga utvrđeno je da je hemodinamika u tiroidei značajno različita kod nelečenih tirotoksičnih pacijenata sa GB, u odnosu na one koji su pod adekvatnom medikamentnom kontrolom. Međutim, nije bilo značajne razlike u grupama medikamentno lečenih pacijenata prema kvalitetu kontrole tiroidnog statusa, bila ona dobra ili loša.¹³⁵

Varsamidis i saradnici kod 40 pacijenata sa GB nalaze značajno veći tiroidni protok krvi procenjen sa CFDS, kod eutiroidnih pacijenata koji su imali rani relaps bolesti nakon ukidanja

medikamentne terapije, u odnosu na 16 kontrolnih ispitanika slične starosti. Prokrvljenost nije bila različita između grupe pacijenata u remisiji i kontrolne grupe.¹³⁶

Sem povećanog protoka krvi i difuzne hiperemije registrovane CFDS-om, ehosonografski nalaz u B modu kod GB pokazuje umereno heteroehogenu strukturu i smanjenu ehogenost tiroidee.^{137,138}

U istraživanju Gerenove i saradnika kod 51 pacijenta, dva meseca po prekidu medikamentne tirosupresivne terapije, hipoehogenost tiroidee, pokazuje 61.5 % senzitivnosti i 95% specifičnosti kao prognostički faktori remisije nakon prekida medikamentne terapije. Osim toga veličina tiroidee ima dobru specifičnost ali nisku senzitivnost za predviđanje remisije GB.¹³⁹

Primećeno je da je odsustvo hipoehogene ehostrukture tiroidee nakon medikamentne tirosupresivne terapije povoljan prognostički faktor za remisiju GB.^{140,141}

Interesantno je da je uočeno da su normoehogene tiroidee kod pacijenata sa GB rezistentnije na radiojodnu terapiju od hipoehogenih.¹⁴²

Bojarska i saradnici su takođe istraživali vrednost određivanja veličine tiroidee kao markera u predviđanju ishoda medikamentne tirosupresivne terapije kod 100 pacijenata. Veličina tiroidee bila je značajno veća u grupi pacijenata koji nisu imali adekvatan odgovor na medikamentnu terapiju.¹⁴³

Cinemre i saradnici kod 134 novodijagnostikovanih pacijenta nalaze da je povišen tiroidni protok krvi prediktor dužeg vremena do postizanja remisije na MTT.¹²⁴

Nasuprot ovome u studiji na 216 uzastopnih ispitanika sa novodijagnostikovanom GB, kod kojih je uključena MTT, Cappelli i saradnici nisu našli da veličina strume na početku bolesti ima prognostički značaj za predviđanje ishoda MTT.¹¹

Takođe i Jonas sa saradnicima ne nalazi vezu između volumena tiroidee i ishoda MTT u svom istraživanju.¹¹⁹

Četiri nedelje nakon prekida medikamentne tirosupresivne terapije utvrđivan je tiroidni status kod 96 pacijenata. Stopa recidiva procenjuje se tokom ukupnog postterapijskog praćenja od 2 godine. Autori ne nalaze da volumen tiroidee ima uticaj na stopu recidiva bolesti.¹¹⁸

Kod većine naših ispitanika (oko 90%) na početku bolesti struma je mala ili odsutna (gradus 0A, 0B, 0-I). Tokom MTT struktura ispitanika prema prisustvu i veličini strume se bitno ne menja. (Tabela 15 Dijagram 6 i 7). Prosečan volumen tiroidee na početku bolesti kod naših ispitanika je oko 21ml. Tokom MTT i dvanaest meseci po započinjanju MTT, nije primećena bitna promena u veličini tiroidee (Tabela 16 i Dijagram 8). Nije primećeno da postoji značajna razlika u prisutvu i veličini strume, bilo da je određivana palpacijom, bilo da je merena ehosonografski, između pacijenata u remisiji i *non-respondera* (Tabela 28 i Tabela 29).

Mada mnoga dosadašnja istraživanja nalaze da veličina strume može biti prediktivni faktor za ishod MTT, ipak ima i onih koja ne nalaze vezu između veličine strume i ishoda MTT. Jedno od tih je i naše istraživanje. U našoj grupi od 106 uzastopnih ispitanika sa novootkrivenom GB samo tri pacijenta imaju volumen tiroidee preko 43 ml i samo osam volumen od 32-42 ml. U Tabeli 40 prikazane su kliničke karakteristike i ishod terapije kod reprezentativnih ispitanika.

7.7. Uticaj nivoa TRAb na ishod medikamentne tirosupresivne terapije

Što se tiče praktične primene TRAb u kliničkoj praksi ista ostaje predmet mnogih kontroverzi. Testiranje TRAb je najkorisnije u slučajevima unilateralnog egzoftalmusa, eutiroidne orbitopatije, subkliničkog hipertiroidizma, tirotoksikoze udružene sa hyperemesis gravidarum, amiodaronom indukovane tirotoksikoze i painless tiroidita. Takođe, testiranje TRAb može imati mesto u predviđanju rizika recidiva GB po završetku medikamentnog lečenja. Osim toga, merenje TRAb u trećem trimestru trudnoće može predvideti rizik za neonatalnu tiroidnu disfunkciju.¹⁴⁴

U velikom broju studija nađeno je da najmanje 30-60% pacijenta sa GB ima recidiv bolesti unutar 2 godine od prekida medikamentne tirosupresivne terapije i do danas nisu utvrđeni rani prognostički parametri, koji bi ukazivali na dugoročnu remisiju. U istraživanju Cappelli-a kod 216 uzastopnih pacijenata sa novodijagnostikovanom GB, započeta je medikamentna

tirosupresivna terapija, koja je ukidana po postizanju eutiroidnog stanja, a nivo TRAb je praćen u šestomesečnim intervalima tokom perioda praćenja do 120 meseci. Titar TRAb na početku bolesti jednak, ili veći od 46.5 IU/L, nađen je kod pacijenata koji nisu postigli dugoročnu remisiju, sa senzitivnošću od 52% i specifičnošću 78%. Takođe, stopa pada nivoa TRAb nakon 6 meseci terapije i u vreme ukidanja terapije, bila je korisna za predviđanje konačnog ishoda. Pad nivoa TRAb manji od 52.3% nakon 6 meseci terapije, ili njegov porast, nađen je kod pacijenata koji nisu ušli u remisiju, sa senzitivnošću 55% i specifičnošću 79.1%. Autori zaključuju da je najbolji prediktor dugotrajne remisije prisustvo najmanje jednog od dva parametra procenjenih nakon 6 meseci terapije, nivo TRAb i/ili procenat pada nivoa TRAb, sa senzitivnošću od 63% i specifičnošću od 88%.¹¹

I u studiji Peixoto-a i saradnika, kod 46 pacijenata sa GB, koji su 12 meseci lečeni sa MTT, tokom dvanaest meseci nakon ukidanja leka, otkriveno je da je visoki početni nivo TRAb bio udružen sa smanjenom stopom remisije.¹⁴⁵

U studiji Jonasa i saradnika, kod 37 pacijenata lečenih 12 meseci tiamazolom, 1, 3, 6, 9 i 12 meseci od započinjanja terapije, praćeni su klinički i biohemijski parametri tiroidnog statusa. Nakon prekida terapije, pacijenti su praćeni oko 27 meseci. Od ukupnog broja pacijenata, 32% imalo je recidiv hipertiroidizma, prosečno oko 8 meseci po prekidu terapije. Primećeno je da su pacijenti sa TRAb preko 14 IU/L nakon 3 meseca terapije i preko 8 IU/L nakon 6 meseci terapije, češće imali recidiv, nego oni sa nižim TRAb, sa senzitivnošću 50% i specifičnošću 92% i 96% redom. Autori zaključuju da nivo TRAb u ranoj fazi tirosupresivne terapije može biti koristan u izboru odgovarajuće terapije za GB i raniju odluku o radikalnijem lečenju, radiojodnom, ili operativnom.¹¹⁹

U prospektivnoj randomiziranoj kliničkoj studiji na 218 pacijenta sa GB, 47.7% pacijenata imalo je recidiv bolesti unutar 2 godine od prekida medikamentne tirosupresivne terapije. Pacijenti koji su nakon 12 meseci terapije bili TRAb pozitivni, imali su višu stopu recidiva od TRAb negativnih pacijenata.¹²⁰

Četiri nedelje nakon prekida medikamentne tirosupresivne terapije utvrđivan je tiroidni status kod 96 pacijenata u istraživanju Quadbeck-a i saradnika. Stopa recidiva procenjivana je tokom ukupnog postterapijskog praćenja od 2 godine. Tokom perioda praćenja 49% pacijenata razvilo je recidiv bolesti. Prosečan nivo TRAb na kraju terapije u grupi pacijenata sa

recidivom, bio je značajno viši nego kod grupe u remisiji. Korišćenjem granične vrednosti od 1.5 IU/L, pozitivna prediktivna vrednost i negativna prediktivna vrednost je bila niska, 49% i 54% redom (specifičnost 14%), ali korišćenjem granične vrednosti od 10 IU/L, poboljšana je pozitivna prediktivna vrednost na 83% i negativna prediktivna vrednost na 62% (specifičnost 92%). Ostali faktori, starost, pol, volumen tiroidee, pušenje i prisustvo oftalmopatije, nisu imali uticaj na stopu recidiva.¹¹⁸

Bojarska i saradnici su istraživali vrednost određivanja nivoa TRAb kao markera u predviđanju ishoda medikamentne tirosupresivne terapije kod 100 pacijenata. Oni nalaze da je početni nivo TRAb kod pacijenata sa perzistentnim hipertiroidizmom značajno viši, nego kod onih koju ulaze u remisiju.¹⁴³

Okamoto i saradnici istražuju ishod terapije kod 71 pacijenta. Terapiju ukidaju po postizanju i održavanju eutiroidnog stanja najpre tokom 6 meseci sa dnevnom dozom MMI od 5 mg, ili PTU 50 mg, i još 3 meseca istom dozom, ali na drugi dan. Praćenje nastavljaju godinu dana po prekidu terapije. Recidiv tokom praćenja imalo je 37% pacijenata. Prosečan nivo TRAb na ukidanju terapije u grupi sa recidivom bio je značajno viši. Svi pacijenti sa TRAb jednakim, ili većim od 3 IU/L, doživelo je recidiv tokom praćenja.¹²²

Nasuprot ovome studija na 129 pacijenata, našla je pozitivnu prediktivnu vrednost i negativnu prediktivnu vrednost za predikciju recidiva od samo 55% i 62% redom, kada se koristi granična vrednost od 1.5 IU/ml za TRAb. Autori zaključuju da, i pored visoke dijagnostičke senzitivnosti i specifičnosti "TRAK human" eseja, nije poboljšna njegova prediktivna vrednost za recidiv hipertiroidizma, kada se merenje izvrši na kraju medikamentne tirosupresivne terapije.¹⁴⁶

Carella i saradnici, međutim, nalaze da postoji značajna korelacija između serumskog nivoa TRAb na kraju medikamentnog lečenja i procenta pacijenata koji postaju hipertiroidni nakon lečenja, kao i vremena od prekida lečenja do recidiva. Utvrđena je granična vrednost TRAb od 3.85 IU/l na kraju lečenja, koja ima visoku senzitivnost i specifičnost (85.3% i 96.5% redom) za predviđanje ishoda.

TRAb perzistira u krvi kod većine pacijenata sa GB nakon 18 meseci od završetka medikamentne tirosupresivne terapije. I učestalost recidiva, kao i vreme do pojave recidiva

hipertiroidizma je u bliskoj korelaciji sa nivoom TRAb na kraju terapije. Podaci pokazuju da TRAb zadržava stimulantnu aktivnost kod većine pacijenata nakon celog ciklusa medikamentne terapije. Međutim, verovatno je da se potencijal ovih antitela i/ili odgovor tiroidee na njihovu stimulantnu aktivnost menja tokom medikamentne terapije, na šta ukazuje razlika u nivou TRAb između lečenih pacijenata u remisiji i kontrolne grupe eutiroidnih.¹²

U jednom od retkih istraživanja na ovu temu u našoj zemlji, tokom terapije, nakon prvog meseca, u grupi *non respondera* nađene su povišene vrednosti TRAb, dok je u grupi *respondera* nivo TRAb bio značajno niži. Autori sugerišu da već nakon prvog meseca terapije, pozitivan, ili negativan odgovor na medikamentnu terapiju, meren nivoom TRAb, može usmeriti terapijsku odluku.¹⁴⁷

U našem ranijem istraživanju, gde je praćen broj recidiva i trajanje remisije kod medikamentno lečenih pacijenata sa GB, nalazimo da je trajanje remisije duže, a broj recidiva manji, kod pacijenata sa nižim početnim nivoom TRAb i nižim nivoom TRAb na ukidanju terapije. Početni nivo TRAb preko 5 IU/L, daje 18% veću šansu za remisiju kraću od 6 meseci. Nivo TRAb na ukidanju terapije preko 15 IU/L, davao je 36% veću šansu za remisiju kraću od 6 meseci.¹⁴⁸

Perzistentno povišene vrednosti TRAb su udružene kako sa teškim kliničkim tokom, tako i sa niskom stopom remisije hipertiroidizma u studiji Eckstein-a. Predlažu se granične vrednosti TRAb kao prognostički faktor tokom 6, 12 i 18 meseci medikamentne terapije, koji omogućavaju rano donošenje konačne terapijske odluke.¹⁴⁹

U istraživanju prediktora remisije u medikamentno lečene dece sa GB, nađeno je da je stopa recidiva bila 59%, godinu dana po prekidu terapije i 68%, 2 godine po prekidu terapije. Rizik recidiva bio je veći kod dece sa višim nivoom TRAb na početku terapije.¹²¹

Kod šezdesetčetvoro dece je nađeno da je normalizacija TRAb nakon medikamentnog lečenja bila brža u grupi sa remisijom, nego u grupi bez remisije. Binarnom logističkom regresionom analizom pokazano je da je brza normalizacija TRAb nakon terapije, značajan prediktor remisije.¹⁵⁰

I u drugim studijama na pedijatrijskoj populaciji došlo se do sličnih zaključaka.^{151,152}

Sem uloge korišćenja TRAb u predviđanju ishoda MTT, neki autori ističu značaj TRAb i u donošenju odluke o dužini primene terapije.

Prekid medikamentne tirosupresivne terapije se preporučuje kada se postigne i održava normalna koncentracija FT4 i TSH tokom određenog trajanja terapije sa jednom tabletom na II dan, tzv. minimalna doza održavanja (MDO). Stopa postignute remisije je bila 86.9% za 6 meseci, 73.8% za 1 godinu i 68.2% za 2 godine nakon prekida medikamentne terapije. Stopa remisije bila je veća kod pacijenata sa dužim trajanjem MDO terapije i značajno veća kod pacijenata kod kojih je MDO terapija trajala 19, ili više meseci, nego kod onih kod kojih je MDO terapija trajala 6, ili manje meseci. Takođe, stopa remisije je bila značajno niža kod TRAb pozitivnih pacijenata, nego kod TRAb negativnih, u vreme ukidanja terapije. Predlaže se da se medikamentna tirosupresivna terapija ne prekida kod TRAb pozitivnih pacijenata, koji su 6, ili manje meseci na terapiji minimalnom dozom održavanja.¹⁵³

U istraživanju autora iz Berna, koje je obuhvatalo 94 pacijenta sa prvom epizodom GB i koji su lečeni sa MTT urađena je logistička regresiona analiza u cilju utvrđivanja prediktivnih faktora za nastupanje remisije i nastanak recidiva bolesti. Utvrđeni su klinički i biohemijski parametri na početku bolesti, a stopa recidiva je bila u obrnutoj korelaciji sa trajanjem MTT. Međutim nije primećena nikakva korelacija između veličine strume na početku bolesti, nivoa TRAb-a na početku bolesti, kao i nivoa TRAb-a na ukidanju terapije sa stopom remisije odnosno recidiva. Primećena je granično značajna obrnuta korelacija između starosti u vreme dijagnoze i stope recidiva.¹⁵⁴

Interesantno je istraživanje japanskih autora čiji je cilj bio da se utvrdi veza između prirode TSH-R antitela i odgovora na MTT kod pacijenata sa GB. Primećno je da pacijenti koji imaju blokirajuća At, imaju bolji početni odgovor na MTT i raniju normalizaciju nivoa tiroidnih hormona u odnosu na pacijente koji nemaju blokirajuća At. Međutim neočekivano, pacijenti bez blokantnih At su ranije ulazili u remisiju od pacijenata koji imaju blokantna At. Ostali parametri, uključujući nivoe hormona, veličinu strume, oftalmopatiju, TRAb i TSAb nisu se bitno razlikovali u grupama pacijenata koji su ispitivani. Autori zaključuju da merenje blokirajućih antitela može biti korisno u izboru modaliteta lečenja kod GB.¹⁵⁵

Kod manjeg broja pacijenata sa autoimunim tiroidnim oboljenjem, može doći do promene tipa TSH receptorskih antitela, od TSAb u TBAb i obratno, sa sledstvenim promenama tiroidne

funkcije. Faktori koji utiču na ovo mogu biti npr. lečenje tiroksinom (kod hipotiroidnih – konverzija TBAb u TSAb), ili antitiroidnim lekovima (kod hipertiroidnih – konverzija TSAb u TBAb). Koncentracija TSH-R antitela i njihov afinitet igraju kritičnu ulogu u konverziji funkcijske aktivnost TSAb i TBAb in vivo. Tokom medikamentne tirosupresivne terapije, nivo TSAb pada, izazivajući predominantnost TBAb. Suprotno ovome, pojava TSAb tokom primene tiroksina može biti dovoljna da se poništi inhibicijski efekat TBAb. Ova konverzija može biti jedan od razloga koji umanjuju značaj TRAb za predviđanje remisije i recidiva.¹⁵

U Tabeli 38 dat je prikaz značajnijih studija koje su ispitivale kliničku vrednost TRAb u predviđanju ishoda GB. Može se uočiti relativno niska pozitivna prediktivna vrednost za niske granične vrednosti TRAb, koja raste ukoliko se uzima viša granična vrednost TRAb, obično preko 10 IU/L.

Medijana nivoa TRAb kod naših ispitanika je oko 11 IU/L, a raspon od granično pozitivnih do maksimalnih 155 IU/L. Tokom MTT nivo TRAb progresivno pada, i statistički se značajno razlikuje između merenja na početku bolesti, šest meseci po započetoj MTT i dvanaest meseci po započetoj MTT. Medijana TRAb šest meseci po uvođenju terapije je skoro dvostruko niža, oko 6 IU/L. Dvanaest meseci po uvođenju terapije, medijana TRAb kod naših ispitanika je oko 2 IU/L, sa maksimalnom izmerenom vrednošću od oko 45 IU/L. (Tabela 20 i Dijagram 12). Medijana TRAb na početku bolesti se kod ispitanika u remisiji i *non-respondera* ne razlikuje značajno, i iznosi oko 11 IU/L. Najviša izmerena vrednost TRAb kod ispitanika u remisiji bila je 145,9 IU/L, a kod *non-respondera* 155,7 IU/L. Medijana nivoa TRAb šest meseci po uvođenju terapije kod ispitanika u remisiji nije značajno različita od medijane nivoa TRAb kod *non-respondera*, i za obe grupe je oko 6 IU/L. Maksimalna izmerena vrednost šest meseci po uvođenju terapije kod ispitanika u remisiji je viša (73,7 IU/L), nego kod *non-respondera* (46,2 IU/L). Dvanaest meseci po uvođenju terapije medijana nivoa TRAb je kod ispitanika u remisiji oko 2 IU/L, sa maksimalnom izmerenom vrednošću 24,2 IU/L a kod *non-respondera*, duplo veća, oko 4 IU/L, sa maksimalnom izmerenom vrednošću 45,2 IU/L (Tabela 33 i Dijagram 21). I mada nije nađena statistički značajna razlika između ispitanika u remisiji i *non-respondera* prema nivou TRAb, kako na početku bolesti, tako i šest i dvanaest meseci po uvođenju terapije, TRAb kod *non-respondera*, dvanaest meseci po uvođenju MTT ostaje uočljivo viši, što smatramo klinički značajnim u smislu predviđanja povoljnog odgovora na MTT.

Primenom ROC analize, u smislu utvrđivanja senzitivnosti i specifičnosti TRAb na početku bolesti i šest meseci po uvođenju terapije nije nađena statistička značajnost (Tabele 35 i 36 i Dijagrami 23 i 24). Kada je ispitivana senzitivnost i specifičnost TRAb za ishod terapije dvanaest meseci po uvođenju terapije, primenom ROC analize p vrednost bila je blizu konvencionalnog nivoa značajnosti (Tabela 37 i Dijagram 25), tako da bi nivo TRAb u daljem praćenju nakon 12 meseci po započinjanju terapije mogao da ima prediktivni značaj za dalji ishod MTT.

Tabela 38. Neke od studija koje ispituju kliničku vrednost TRAb u predviđanju ishoda GB¹¹¹.

Autor (godina, ref.)	Esej (broj pacijenata)	Dizajn studije	Granična vrednost TRAb	% Recidiva	PPV (%)
Zimmermanni-Belsing et al. (2002, x)	TBII (129)	TRAb na početku GB (122) i na ukidanju terapije (129): medijana praćenja 18 meseci	1.5 U/L	45	49
Quadbeck et al. (2005, x)	TBII (96)	TRAb 4 nedelja nakon ukidanja terapije: praćenje 2 godine	1.5 U/L 10 U/L	49	49 83
Quadbeck et al. (2005, x)	Bioesej (96)	Kao gore	1.5 U/L		49 TSAb - 51
Schott et al. (2007, x)	TBII (131)	TRAb 4.3 meseca nakon dijagnoze GB	>2 i <6 U/L	71.8	66.7-90
Cappelli et al. (2007, x)	TBII (216)	TRAb na početku bolesti i svakih 6 meseci tokom 120 meseci	>46.5 U/L na početku bolesti ili >30.7 U/L na 6 meseci	67.1	52
Massart et al. (2009, x)	TBII (128)	TRAb nakon 18 meseci terapije: 3 godine praćenja	0.94-3.2 IU/L	48	53-66

7.8. Uticaj prisutva i težine oftalmopatije na ishod medikamentne tirosupresivne terapije

Upadljiva manifestacija imunoloških poremećaja u Gra-ves-ovoj bolesti je orbitopatija. Orbitopatija podrazumeva egzoftalmus i promene na ekstra-okularnim mišićima. Promene su posledica proliferacije retroorbitalnog veziva, limfocitne in-filtracije, edema i inflamacije sa kasnijim razvojem fibroze. Na mekim tkivima oka, zapažaju se konjuktivalna injekcija, lakrimacija, fotofobija, blefarospazam. Poremećaj funkcije ekstra-okularnih mišića, kao posledica miozitisa, izaziva neprijatne dvoslike, poremećaj konvergen-cije, nesposobnost pogleda na gore. Očne promene mogu da se jave nezavisno od metaboličkih i da se pogoršaju

tokom lečenja hipertiroidizma. Orbitopatija se nekada javlja i bez kliničkih manifestacija Grejvsove bolesti ili joj godinama predhodi, ili se javlja godinama kasnije u odnosu na početak Grejvsove bolesti. Često se spominju Grefe-ov znak (nesposobnost gornjeg kapka da prati bulbus pri pogledu nadole, tako da je vidljiva konjunktiva iznad rožnjače), Moebius-ov znak (nesposobnost konvergencije bulbusa), Stellwagov znak (retko treptanje, manje od 6 puta u jednom minutu), Dalrimpelov znak znak (retrakcija gornjeg očnog kapka).³ U Tabeli 32 dat je opis očnih znakova prema autorima.

Tabela 32. Klasični očni znaci Grejvsove bolesti.

Znak	Opis
Stellwag	Retko treptanje
Jellinek	Naznačena pigmentacija kapaka
Rosnebach	Tremor zatvorenih kapaka
Gifford	Teškoća u podizanju gornjeg kapka
Joffroy	Izostanak nabiranja čela kod pogleda na gore
Cowen	Isprekidano sužavanje pupile na osvetljenje
Fon Graefe	Slabost podizača jabučice (kod pogleda na gore)
Mobius	Slabost konvergencije

Cilj istraživanja Eckstein-a i saradnika bio je da se utvrdi veza između težine oftalmopatije i stope remisije i recidiva kod pacijenata sa GB. Sto pedeset osam pacijenata sa GB praćeno je najmanje 18 meseci, a težina oftalmopatije je klasifikovana kao blag ili težak oblik. Pacijenti su lečeni godinu dana sa MTT, a kod pacijenata kod kojih je došlo do recidiva bolesti ponovo je uključena MTT ili je lečenje sprovedeno tiroidektomijom ili RJ terapijom. Nakon prvog ciklusa MTT, 42% pacijenata sa blagom tiroidnom oftalmopatijom je ušlo u remisiju, dok je samo 8% pacijenata sa teskim oblikom tiroidne oftalmopatije postiglo remisiju. Među pacijentima sa teškom tiroidnom oftalmopatijom, čak 84% je upućeno na hirušku terapiju, za razliku od 49% pacijenata sa blagim oblikom tiroidne orbitopatije.

Autori zaključuju da je verovatnoća remisije kod pacijenata sa teškom tiroidnom orbitopatijom mala.¹⁵⁷

Prema prisutvu simptoma i znakova, tiroidnu oftalmopatiju smo gradirali na laku (prisutni su samo znaci, ukočen pogled, retrakcija kapaka, retko treptanje, naglašen tremor zatvorenih očnih kapaka), umerenu (prisutne su promene na mekim tkivima oka, crvenilo, otok

konjunktiva, lakrimacija, fotofobija, blefarospazam, minimalan ili blag egzoftalmus uz prateću simptomatologiju) i tešku (izražen egzoftalmus, zahvaćenost očnih mišića, nemogućnost konvergencije i pogleda na gore, diplopije, zahvaćenost korneje i optičkog nerva).

Više od polovine naših ispitanika na početku bolesti nema klinički uočljive znake tiroidne oftalmopatije, dok su kod oko 30% ispitanika ovi znaci blagi. Oko 8% ispitanika ima znake umerene tiroidne oftalmopatije, a samo dva ispitanika (1,9%) na početku bolesti ima tešku tiroidnu oftalmopatiju (Tabela 21 i Dijagram 13). kod naših ispitanika nije nađena statistički značajna razlika u učestalosti i težini oftalmopatije u odnosu na ishod MTT (Tabela 34).

Neki rezultati dosadašnjih istraživanja pokazuju da prisustvo tiroidne oftalmopatije može ukazivati na sklonost ka recidivima nakon MTT,¹⁹ ali u većini istraživanja nije nađena veza između prisustva tiroidne oftalmopatije i ishoda MTT.^{19,117,118}

7.9. Prediktivni faktori za ishod terapije

Skoro svim do sada pomenutim studijama cilj je bio utvrditi prediktivne faktore za ishod MTT kod GB, jer skoro polovina pacijenata ne ulazi u stabilnu kliničku remisiju i ima recidiv bolesti po prekidu MTT. U većini studija kao najznačajniji parametri za predviđanje ishoda MTT, ističu se veličina strume i nivo TRAb na početku i na ukidanju terapije. Međutim zaključak većine autora je da svaki pojedinačni parametar tiroidnog statusa na početku bolesti nije dovoljan prediktor ishoda, da se kombinacijom parametara postiže bolja predikcija ishoda, ali i da nema konsenzusa oko ranih prognostičkih parametara koji bi ukazivali na verovatnoću dugoročne stabilne remisije GB nakon MTT.^{11,111,158}

Veoma interesantan je pokušaj Orunesu-a i saradnika da se definiše grupa lako dostupnih parametara koji mogu, što je ranije moguće, da predvide ishod medikamentnog lečenja GB. Od 71 pacijenta, 27 postiglo je stabilnu remisiju u trajanju najmanje 2 godine po prekidu lečenja. U predviđanju ishoda terapije korišćena je arteficialna neuralna mreža na bazi perceptrona u kojoj je testirano 27 varijabli dobijenih na početku terapije. Među različitim kombinacijama, utvrđen je optimalan set od 7 varijabli u trenutku dijagnoze GB, koje su efikasno predviđale ishod bolesti po prekidu terapije kod oko 80% slučajeva. Ovih sedam varijabli bile su: broj otkucaja srca, prisustvo šuma nad tiroideom, psihički simptomi koji su

zahtevali psihotropnu medikamentnu terapiju, nivo TgAb i FT4 na početku bolesti, ehosonografski nalaz i pušenje.¹⁵⁹

U našem istraživanju, perzistentno suprimiran TSH 12 meseci po započinjanju terapije može biti prediktor sporijeg ili lošijeg odgovora na MTT. Normalizacija i održavanje normalnih nivoa TSH na malim dozama MTT predstavljaju povoljan prediktivni faktor. Nivo TRAb 12 meseci po započinjanju terapije je blizu statističke granice značajnosti za predviđanje odgovora na MTT i dužim praćenjem uz nastavak MTT mogao bi imati veći prediktivni značaj za predviđanje ishoda MTT.

Ilustracije radi u Tabeli 40 prikazani su reprezentativni klinički slučajevi iz grupe naših ispitanika sa najistaknutijim kliničkim karakteristikama na početku bolesti i njihov odgovor na MTT.

Uočljivo je da je kod individualnog pacijenta nemoguće predvideti ishod MTT na osnovu kliničkih i biohemijskih parametara na početku bolesti. Od dva pacijenta sa najvećom strumom na početku bolesti (pacijent broj 8 i 9), jedan ulazi u remisiju a drugi ne. Slično ovome od dva pacijenta sa najvišim nivoom FT4 na početku bolesti (pacijent broj 5 i 7), jedan ulazi u remisiju a drugi ne. Od dva pacijenta sa najvišim TRAb na početku bolesti (pacijent 3 i 4), jedan ulazi u remisiju a drugi ne, dok od dva pacijenta sa najnižim TRAb na početku bolesti, nijedan ne ulazi u remisiju.

Bojarska i saradnici su istraživali vrednost određivanja veličine tiroidee i nivoa TRAb kao markera u predviđanju ishoda medikamentne tirosupresivne terapije kod 100 pacijenata. Veličina tiroidee bila je značajno veća u grupi pacijenata koji nisu imali adekvatan odgovor na medikamentnu terapiju. Takođe, nalaze da je početni nivo TRAb kod pacijenata sa perzistentnim hipertiroidizmom značajno viši nego kod onih koju ulaze u remisiju. Pozitivna korelacija između veličine tiroidee i nivoa TRAb nađena je, kako na početku terapije, tako i 18 meseci nakon započinjanja terapije. Zaključuju da su nivo TRAb i veličina tiroidee značajni parametri za predviđanje ishoda medikamentne terapije.¹⁴³

Četrdeset i šest pacijenata sa novootkrivenom GB, lečeno je 12 meseci medikamentnom tirosupresivnom terapijom i praćeno najmanje 12 meseci nakon ukidanja leka. Duže trajanje simptoma pre početka lečenja, veća struma i visoki početni nivoi FT4 i FT3, TRAb i TPOAb

bili su udruženi sa smanjenom stopom remisije. Kod pacijenata kod kojih je nivo TSH bio manji od 0.4 mIU/L, 4-5 nedelja po ukidanju leka, imao je 7.8 puta veći rizik od recidiva.^{143,145}

U sličnim studijama nađena je značajna negativna korelacija između volumena tiroidee i parametara krvnog protoka na CFDS i verovatnoće remisije.¹³⁴

U izveštaju o 196 pacijenata, lečenih medikamentno i praćenih 1-10 godina, Balasz i sar. pokušali su da utvrde individualne osobenosti pacijenata koje su u vezi sa sklonošću ka recidivima posle isključenja lekova. Najupadljivije karakteristike su velika struma, porodična anamneza autoimunske tiroidne bolesti, udruženost drugih autoimunskih bolesti, prisustvo oftalmopatije, nalaz cirkulišućih imunskih kompleksa utvrđenih agregacijom trombocita, visok titar antitiroglobulina i nalaz HLA B8. Nađeno je, da je stepen limfocitne agregacije u biopsiji iglom, u korelaciji sa tendencijom prema recidivima.¹⁹

Pojedini, autori nalaze veći rizik za relaps kod pacijenata muškog pola, starijeg životnog doba, viših nivoa T3 i T4 kao i odnosa nivoa T3/T4 pre početka lečenja i kod pacijenata sa većom strumom.¹⁸

Velika struma, težak hipertiroidizam i dugo trajanje simptoma ukazuju na malu verovatnoću za remisiju. Iščezavanje ili znatno smanjenje strume tokom lečenja predstavlja dobar prognostički znak. Izveštaji o postignutoj dugotrajnoj remisiji kreću se od 14 – 80 % lečenih.^{1,15}

U velikom broju studija nađeno je da najmanje 30-60% pacijenta sa GB ima recidiv bolesti unutar 2 godine od prekida medikamentne tirosupresivne terapije. Međutim i do danas nisu utvrđeni rani prognostički parametri, koji bi ukazivali na dugoročnu remisiju.¹¹

Tabela 40. Reprezentativni slučajevi tokom praćenja odgovora na medikamentnu tirosupresivnu terapiju.

Ž – ženski pol; M – muški pol; g – godine; NR – *non-responder*; R – remisija; TO – tiroidna oftalmopatija. Referentni opseg FT4, 9.25-22 pmol/L. Referentni opseg TRAb, <1.5 U/L.

Pacijent br.	Pol	Starost (g)	Veličina strume (palpatorno gradus)	FT4 (pmol/L)	TRAb (IU/ml)	Ishod terapije	TO
1	Ž	18	0-I	39.7	1.5	NR	bez
2	M	64	0-I	60.0	2.2	NR	bez
3	Ž	26	I	72.47	145.91	R	laka
4	Ž	27	0-I	80.0	155.7	NR	bez
5	M	50	II	92.7	78.5	NR	bez
6	M	53	I	81.8	72.5	R	umerena
7	Ž	39	II	93.3	29.4	R	laka
8	M	27	III	67.72	27.27	NR	umerena
9	Ž	41	III	53.09	40	R	laka

Vrednosti FT4, TRAb, veličine strume i težine tiroidne oftalmopatije su sa početka bolesti.

8. ZAKLJUČAK

- Prisustvo i veličina strume, kod naših ispitanika lečenih medikamentnom tirosupresivnom terapijom, nema značaja za predviđanje remisije uz podatak da u obradjenom uzorku svi ispitanici imaju malu strumu;
- Nivo tiroidnih hormona tokom medikamentne tirosupresivne terapije nema značaja za predviđanje remisije;
- Pol, starost, pozitivna porodična anamneza i oftalmopatija nemaju prediktivnog značaja za predviđanje remisije u toku medikamentne tirosupresivne terapije;
- Normalizacija nivoa TSH nakon dvanaest meseci medikamentne tirosupresivne terapije predstavlja povoljan prognostički faktor za nastupanje remisije;
- Suprimiran nivo TSH nakon dvanaest meseci medikamentne tirosupresivne terapije predstavlja nepovoljan prognostički faktor;
- Nivo TRAb značajno opada dvanaest meseci nakon uvođenja medikamentne tirosupresivne terapije i na granici je statističke značajnosti za predviđanje remisije, te smatramo da produženjem perioda praćenja raste njegov prediktivni značaj;
- Perzistentno povišen nivo TRAb duže od 12 meseci po započinjanju medikamentne tirosupresivne terapije, može biti kasni prediktivni faktor za nepovoljan ishod medikamentne tirosupresivne terapije i može imati klinički značaj ranijeg donošenja odluke o proemeni vrste terapije;
- Merenje TRAb na početku terapije, njegovo praćenje u toku terapije, ostaje najvažniji među kliničkim i bihemijskim parametrima, u dijagnostici, lečenju i prognozi autoimunog hipertiroidizma;

9. SKRAĆENICE

ACTH	ADENOKORTIKOTROPNI HORMON
Ag	ANTIGEN
AIH	AMIODARONOM INDUKOVAN HIPOTIREOIDIZAM
AIT	AMIODARONOM INDUKOVANA TIREOTOKSIKOZA
AK	AMINOKISELINA
AMD	AMIODARON
AP	ALKALNA FOSFATAZA
APC	ANTIGEN PREZENTUJUĆE ČELIJE
AT	ANTITELO
AV	ATRIOVENTRIKULARNI
BM	BAZALNI METABOLIZAM
cAMP	CIKLIČNI ADENOZIN MONOFOSFAT
CBZ	KARBIMAZOL
CFDS	COLOR FLOW DOPPLER SONOGRAFIJA
CI	INTERVAL POVERENJA
CG	HORIONSKI GONADOTROPIN
CNS	CENTRALNI NERVNI SISTEM
CT	KOMPIJUTERIZOVANA TOMOGRAFIJA
DAG	DIACIL-GLICEROL
DDG	DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA
DEAMD	N-DEZETILAMIODARON
DELFA	DISSOCIATION ENHANCED LANTHANIDE FLUORO IMMUNO ASSAY
DIHPPA	DIJOD-HIDROKSI-FENIL-PIRUVIČNA KISELINA
DIT	DIJODTIROZIN
DO	DOPAMIN
DTA	DISEMINOVANA TIROIDNA AUTONOMIJA
EU	EUTIROIDNI, EUTHYROID
ECT	EKSTRACELULARNA TEČNOST
ECT	EKSTRACELULARNA TEČNOST
ELISA	ENZYME LINKED IMMUNO SORBENT ASSAY
EO	ENDOKRINA OFTALMOPATIJA
ER	ENDOPLAZMATSKI RETIKULIM
ERU	EARLY THYROID RADIOIODINE UPTAKE
Es	ESTROGENI
ETSHr	EKSTRACELULARNI DOMEN TSH RECEPTORA
FAP	FAMILIJARNA AUTOIMUNA POLINEUROPATIJA
FDH	FAMILIJARNA DISALBUMINEMIJSKA HIPERTIROKSINEMIJA
FIA	FLUORESCENCE IMMUNO ASSAY
FPIA	FLUORESCENCE POLARISATION IMMUNO ASSAY
FSH	FOLIKULOSTIMULIRAJUĆI HORMON
FT4,FT3	SLOBIDNI TIROKSIN, SLOBODNI TRIJODTIRONIN
GA	GOLDŽIJEV APARAT
g	GODINE
GB	GREJVSOVA BOLEST
GIT	GASTROINTESTINALNI TRAKT

GIT	GASTROINTESTINALNI TRAKT
GK	GLIKOKORTIKOIDI
hCG	HUMANI HORIONSKI GONADOTROPIN
HLA	HUMANI LEUKOCITARNI ANTIGEN
HRE	HORMON RESPONSIVE ELEMENTS
HIPER	SPONTANA TIROTOKSIKOZA
HIPO	PRIMARNI HIPOTIROIDIZAM
I	JOD
I ⁻	JODID
IFMA	IMMUNO FLUORO METRIC ASSAY
Ig	IMUNOGLOBULIN
IL-6	INTERLEUKIN 6
ILMA	IMMUNO LUMINO METRIC ASSAY
INF	INTERFERON
IRMA	IMUNORADIOMETRIJSKI ESEJ
JR	JEDARNI RECEPTOR
KFDS	KOLOR FLOW DOPPLER SONOGRAFIJA
KG	KONTROLNA GRUPA
KI	KALIJUM JODID
KVS	KARDIOVASKULARNI SISTEM
LAP	LEUCINAMINOPEPTIDAZA
LATS	LONG ACTING THYROID STIMULATOR
LATS-P	LATS PROTEKTOR
LH	LUTEINIZIRAJUĆI HORMON
LIA	LUMINO IMMUNO ASSAY
LT	LABORATORIJSKI TESTOVI
M	MUŠKARCI
m	MESECI
Med	MEDIANA
McAb	MIKROZOMSKA ANTITELA
MIBG	METILJOD-BENZINGVANIDIN
MIHPPA	MONOJOD-HIDROKSI-FENIL-PIRUVIČNA KISELINA
MIT	MONOJODTIROZIN
MMI	METIMAZOL
mRNA	INFORMACIONA RIBONUKLEINSKA KISELINA
MT	MEMBRANSKI TRANSPORT
MTL	MEDIKAMENTNO TIROSUPRESIVNO LEČENJE
MV	MINUTNI VOLUMEN
NADH	REDUKOVAN NIKOTINAMID-DINUKLEOTID
NADPH	REDUKOVAN NIKOTINAMID-DINUKLEOTIDFOSFAT
NIS - Na ⁺ -I ⁻	SIMPORTER
NMR	NUKLEARNA MAGNETNA REZONANCA
N	BROJ ISPITANIKA
NT	NEONATALNA TIROTOKSIKOZA
OTF	OPŠTI TRANSKRIPCIONI FAKTORI
PET	POZITRONSKA EMISIONA TOMOGRAFIJA
PT	PAINLESS TIROIDIT
PTH	PARATIROIDNI HORMON
PTS	POLINODOZNA TOKSIČNA STRUMA
PTU	PROPILTIOURACIL

p	VEROVATNOĆA
RAIU	TEST FIKSACIJE RADIOJODA
RR	RELATIVNI RIZIK
RIA	RADIO IMUNOLOŠKI ESEJ
RIT	RADIOJODNA TERAPIJA
RRA	RADIORECEPTORSKI ESEJ
rT3	REVERZNI TRIJODTIRONIN
RTH	RECEPTOR TIROIDNIH HORMONA
SAT	SUBAKUTNI TIROIDIT
SD	STANDARDNA DEVIJACIJA
SK TD	SUBKLINIČKE TIROIDNE DSIFUNKCIJE
SK HIPER	SUBKLINIČKI HIPERTIROIDIZAM
SK HIPO	SUBKLINIČKI HIPOTIROIDIZAM
SF	SRČANA FREKFENCA
SHBG	VEZUJUĆI GLOBULIN POLNIH HORMONA
SMK	SLOBODNE MASNE KISELINE
SMS	SOMATOSTATIN
SS	SNAGA SISTOLE
ST	SUBTOTALNA TIROIDEKTOMIA
ŠŽ	ŠTITASTA ŽLEZDA
T3	TRIJODTIRONIN
T4	TIROKSIN
TBG	TIROKSIN VEZUJUĆI GLOBULIN
TBG	THYROID BINDING GLOBULIN
TBI	THYROID BLOCKING IMMUNOGLOBULINS
TBII	IMUNOGLOBULIN KOJI INHIBIRA VEZIVANJE TSH ZA RECEPTOR
TBII	TSH BINDING INHIBITORY IMMUNOGLOBULIN
TBPA	TIROKSIN VEZUJUĆI PREALBUMIN, TRANSTIRETIN
TcU	UPTAKE (TEST FIKSACIJE) TEHNECIJUM-PERTEHNETATA
TETRAC	TETRAJOD-TIROACETATNA KISELINA
TF	TRANSKRIPCIONI FAKTOR
Tg	TIROGLOBULIN
TGI	THYROID GROWTH STIMULATING IMMUNOGLOBULINS
TH	TIROIDNI HORMONI
Th	TERAPIJA
TL	TIROSUPRESIVNI LEKOVI
TO	TIROIDNA OFTALMOPATIJA
TPO	TIROIDNA PEROKSIDAZA
TPOAb	ANTIPEROKSIDAZNA ANTITELA
TRAb	ANTITELA NA RECEPTOR ZA TSH
TRAb	TSH RECEPTOR ANTIBODY
TRH	TIREOTROPIN RILIZING HORMON
TRIAC	TRIJOD-TIROACETATNA KISELINA
TRPI	TSH-R PRECIPITATING IMMUNOGLOBULINS
TSAb	THYROID STIMULATING ANTIBODY
TSBAb	THYROID STIMULATION BLOCKING ANTIBODY
TSH	TIREOTROPNI HORMON
TSH-R	TSH RECEPTOR
TSI	THYROID STIMULATING IMMUNOGLOBULIN
TT	TOTALNA TIROIDEKTOMIJA

TT4, TT3	UKUONI TIROKSIN, UKUPNI TRIJODTIRONIN
TŽ	TIROIDNA ŽLEZDA
TD	KLINIČKE TIROIDNE DISFUNKCIJE
UH	UGLJENI HIDRATI
usTSH	TSH ODREDJEN ULTRASENZITIVNOM MEDOTOM
Ž	ŽENE

10. LITERATURA KORIŠĆENA U TEKSTU

Literatura:

1. Trbojević B. Tiroidna žlezda. Čip štampa Beograd, 1998.
2. Fountoulakis S. And Tsatsoulis A. On the pathogenesis of autoimmune thyroid disease: a unifying hypothesis. *Clinical Endocrinology*. 2004; 60: 397-409
3. Aleksic A, Aleksic Z, Mitov V, Jovic M. Klinicke manifestacije tirotoksikoze - pregled literature. *Timocki medicinski glasnik* 2007; 32 (2-3):117-123
4. Paunković N, Paunković J. The diagnostic criteria of Graves' disease and especially the thyrotropin receptor antibody; our own experience. *Hell J Nucl Med* 2007; 10: 89-94.
5. Rapoport B, MacLachlan SM. The thyrotropin receptor in Graves' disease *Thyroid* 2007; 17: 911 – 922
6. Rees Smith B, Sanders J, Furmaniak J. TSH receptor antibodies. *Thyroid*: 2007; 17: 928 – 938
7. Schott M, Scherbaum WA, Morgenthaler NG. Thyrotropin receptor autoantibodies in Graves' disease. *Trends Endocrinol Metab* 2005;16:243 – 248
8. Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P. TSH-receptor antibody measurement for differentiation of hyperthyroidism into Graves' disease and multinodular toxic goitre: a comparison of two competitive binding assays. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55:381 – 390
9. Paunkovic N, Paunkovic J. Does autoantibody-negative Graves' disease exist? A second evaluation of the clinical diagnosis. *Horm Metab Res* 2006; 38: 53 – 56
10. Abraham P, Avenell A, Park CM, Watson WA, Bevan JS. A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 2005;153:489 – 498
11. Cappelli C, Gandossi E, Castellano M, Pizzocaro C, Arosti B, Delbarba A, Pirola I, Martino ED, Rosei EA. Prognostic value of thyrotropin receptor antibodies (TRAb) in Graves' disease: a 120 months prospective study. *Endocr J* 2007; 54: 713 – 720
12. Carella C, Mazzotti G, Sorvillo F, Piscopo M, Cioffi M, Pilla P, Nersita R, Iorio S, Amato G, Braverman LE, Roti E. Serum thyrotropin receptor

- antibodies concentrations in patients with Graves' disease before, at the end of methimazole treatment, and after drug withdrawal: evidence that the activity of thyrotropin receptor antibody and/or thyroid response modify during the observation period .
Thyroid 2006 ;16 : 295 – 302
13. Aleksic A, Aleksic Z, Mitov V, Jovic M. Utvrdjivaje pouzdanost pozitivnog i negativnog nalaza TRAb u krvi za dijagnozu autoimunskog hipertiroidizma. Medicinski casopis 2008; (1):23-29
 14. Aleksic A, Aleksic Z, Mitov V, Jovic M. Procena znacaja nivoa TSH receptorskih antitela za prognozu nastupanja remisije i pojavu recidiva Graves-ove bolesti. Medicinski casopis 2007; (2):7-18
 15. Leslie J. DeGroot, M.D. Graves' Disease and the Manifestations of Thyrotoxicosis. In: Thyroid disease manager. Last Revised 20 December 2008. <http://www.Thyroidmanager.org>
 16. Glinioer D; de Nayer P; Bex M. Effects of l-thyroxine administration, TSH-receptor antibodies and smoking on the risk of recurrence in Graves' hyperthyroidism treated with antithyroid drugs: a double-blind prospective randomized study. Eur J Endocrinol 2001;144(5):475-83
 17. Paunković N, Paunković J, Pavlović O. Values of TSH receptor autoantibodies in patients with treated Graves' disease. Radiol Jugosl 1991;25:319-23
 18. Soveid M, Shaabani A, Ghaedi GH. H, Jafari SM. and Omrani GH. Prognostic factors in the relapse of Graves disease following treatment with antithyroid drugs. Iran J.Med. Sci 2003; 28(3): 106-110.
 19. Balasz CS, Leovey A, Szabo M, Bako G: Stimulating effect of triiodothyronine on cell mediated immunity. Eur J Clin Pharmacol 1980; 17: 19.
 20. Ratanachaiyavong S, McGregor AM. Immunosuppressive effects of antithyroid drugs. Clin Endocrinol Metab 1985;14:449-66
 21. Orgiazzi J. Anti-TSH receptor antibodies in clinical practice. Endocrinol Metab Clin North Am 2000;29(2):339-55
 22. Tamai H, Hirota Y, Kasagi K et al. The Mechanism of Spontaneous Hypothyreodism in Patients with Grvae's Disease after Antithyroid Drug Treatment. J Clin Endocrinol Metab 1987; 64:718-722
 23. Nebojsa Paunkovic, Jane Paunkovic. TSH receptor antybody-the clinical Approach. Medicinski glasnik. 2009;14(31):7-22
 24. Dumont JE, Opitz R, Christophe D, Vassart G, Roger PP, Maenhaut C. The Phylogeny, Ontogeny, Anatomy and Regulation of the Iodine Metabolizing Thyroid. Revised July 2008. Available at: <http://www.thyroidmanager.org>

- /Chapter1/1-frame.htm
25. Hall EJ. Thyroid metabolic hormones. In: Hall EJ, editor. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 11th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. p. 843-50.
 26. Larsen PR, Davies TF, Schlumberger MJ, Hay D. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 299-332.
 27. Mescher AL. Junqueira's basic histology. 12th ed. USA: McGraw – Hill; 2009.
 28. Kini SR. Thyroid cytopathology. 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
 29. Miot F, Dupuy C, Desmoulins C, Dumont J, Lennik R, Rousset B: Thyroid Hormone Synthesis and Secretion. Last Updated: July 1, 2010. Available at: <http://www.thyroidmanager.org/chapter/thyroid-hormone-synthesis-and-secretion/>
 30. Dohan O, De la Vieja A. and Carrasco N. Molecular study of the sodium-iodide symporter (NIS): A new field in thyroidology. Trends in Endocrinology and Metabolism 2000; 11: 99-105
 31. Aleksić Ž. Uticaj amiodarona na funkcijski i imunski status štitaste žlezde. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet Niš, 2011.
 32. The thyroid and iodine. Merck European Thyroid symposium, Warsaw 1996, Ed:Nauman J. Schattauer, Stuttgart, New York, 1996.
 33. Sinadinović JR, Han R. Deficit joda, endemska gušavost i jodna profilaksa. 1. izd. Beograd: Politop-P; 1995.
 34. Dumont JE, Opitz R, Christophe D, Vassart G, Roger PP, Maenhaut C: Ontogeny, Anatomy, Metabolism and Physiology of the Thyroid. Last Updated: November 30, 2011. Available at:<http://www.thyroidmanager.org/Chapter1/1-frame.htm>
 35. Nilsson M. Iodide handling by the thyroid epithelial cell. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2001;109(1):13-17.
 36. Bizhanova A, Kopp P. The Sodium-Iodide Symporter NIS and Pendrin in Iodide Homeostasis of the Thyroid. Endocrinology 2009;150 (3):1084-90.
 37. Refetoff S. Thyroid Hormone Serum Transport Proteins: Structure, Properties, Genes and Transcriptional regulation. Last Updated: March 1, 2012. Available at: <http://www.thyroidmanager.org/chapter/thyroid-hormone-serum-transport-proteins-2>
 38. Visser T, Peeters R. Metabolism of Thyroid Hormone. Last Updated: May 20, 2008: Available at:

- <http://www.thyroidmanager.org/chapter/metabolism-of-thyroid-hormone/>
39. Visser T. Cellular Uptake of Thyroid Hormones. Last Updated: July 21, 2010. Available at: <http://www.thyroidmanager.org/chapter/cellular-uptake-of-thyroid-hormones/>
 40. Koerner D, Schwartz HL, Surks MI, et al: Binding of selected iodothyronine analogues to receptor sites of isolated rat hepatic nuclei. High correlation between structural requirements for nuclear binding and biological activity. *J Biol Chem* 250:6417-6423, 1975.
 41. Samuels HH, Stanley F, Casanova J: Relationship of receptor affinity to the modulation of thyroid hormone nuclear receptor levels and growth hormone synthesis by L- triiodothyronine and iodothyronine analogues in cultured GH1 cells. *J Clin Invest* 1979;63:1229-1240.
 42. Schwartz HL, Trence D, Oppenheimer JH, et al: Distribution and metabolism of L- and D-triiodothyronine (T3) in the rat: preferential accumulation of L-T3 by hepatic and cardiac nuclei as a probable explanation of the differential biologic potency of T3 enantiomers. *Endocrinology* 1983;113:1236-1243.
 43. Spindler SR, MacLeod KM, Ring J, et al: Thyroid hormone receptors: binding characteristics and lack of hormonal dependency for nuclear localization. *J Biol Chem* 1975; 250:4113-4119.
 44. Perlman AJ, Stanley F, Samuels HH: Thyroid hormone nuclear receptor: evidence for multimeric organization in chromatin. *J Biol Chem* 1982;257:930-938.
 45. MacLeod KM, Baxter JD: Chromatin receptors for thyroid hormones: interactions of the solubilized proteins with DNA. *J Biol Chem* 1976;251:7380-7387.
 46. Jump DB, Seelig S, Schwartz HL, et al: Association of thyroid hormone receptor with rat liver chromatin. *Biochemistry* 1981; 20:6781-6789.
 47. Perlman AJ, Stanley F, Samuels HH: Thyroid hormone nuclear receptor: evidence for multimeric organization in chromatin. *J Biol Chem* 1982;257:930-938.
 48. Manojlović D, Bogić M, Bošković D, Bulajić M, Čolović M, Djordjević P i ostali. Bolesti žlezda sa unutrašnjim lučenjem. U: Interna medicina. Bjeletić D. Ed. 1083-1101. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva Beograd, Beograd 1998.
 49. Najman S. Osnovi molekularne i humane genetike. Savez studenata medicinskog fakulteta - skriptarnica. Niš, 1999.
 50. Mitsuhashi T, Tennyson GE, Nikodem VM: Alternative splicing generates messages encoding rat c-erbA proteins

- that do not bind thyroid hormone. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;85:5804-5808.
51. Izumo S, Mahdavi V: Thyroid hormone receptor alpha isoforms generated by alternative splicing differentially activate myosin HC gene transcription. *Nature* 1988; 334:539-542.
 52. Nakai A, Seino S, Sakurai A, et al: Characterization of a thyroid hormone receptor expressed in human kidney and other tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;85:2781-2785.
 53. Schueler PA, Schwartz HL, Strait KA, et al: Binding of 3,5,3'-triiodothyronine (T3) and its analogs to the in vitro translational products of c-erbA protooncogenes: differences in the affinity of the α and β forms for the acetic acid analog and failure of the human testis and kidney products to bind T3. *Mol Endocrinol* 1990; 4:227-234.
 54. Lazar MA, Hodin RA, Chin WW: Human carboxy-terminal variant of α -type c-erbA inhibits trans-activation by thyroid hormone receptors without binding thyroid hormone. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86:7771-7774.
 55. Koenig RJ, Lazar MA, Hodin RA, et al: Inhibition of thyroid hormone action by a non-hormone binding c-erbA protein generated by alternative mRNA splicing. *Nature* 1989;337:659-661.
 56. Rentoumis A, Chatterjee VKK, Madison LD, et al: Negative and positive transcriptional regulation by thyroid hormone receptor isoforms. *Mol Endocrinol* 1990;4:1522-1531.
 57. Katz D, Berrodin TJ, Lazar MA: The unique C-termini of the thyroid hormone receptor variant, c-erbA α 2, and thyroid hormone receptor α 1 mediate different DNA-binding and heterodimerization properties. *Mol Endocrinol* 1992;6:805-814.
 58. Santos A, Freake HC, Rosenberg ME, et al: Triiodothyronine nuclear binding capacity in rat tissues correlates with a 6.0 kilobase (kb) and not a 2.6 kb messenger ribonucleic acid hybridization signal generated by a human c-erbA probe. *Mol Endocrinol* 1988; 2:992-998.
 59. Mitsuhashi T, Nikodem VM: Regulation of expression of the alternative mRNAs of the rat α -thyroid hormone receptor gene. *J Biol Chem* 1989;264:8900-8904.
 60. Hodin RA, Lazar MA, Chin WW: Differential and tissue-specific regulation of the multiple rat c-erbA messenger RNA species by thyroid hormone. *J Clin Invest* 1990;85:101-105.
 61. Tomura H, Lazar J, Phyllaier M, et al: The N-terminal region (A/B) of rat thyroid hormone receptors α 1, β 1, but not β 2 contains a strong thyroid hormone-dependent transactivation function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87:1000-1004.

- Sci U S A 1995; 92:5600-5604.
62. Safer JD, Langlois MF, Cohen R, et al: Isoform variable action among thyroid hormone receptor mutants provides insight into pituitary resistance to thyroid hormone. *Mol Endocrinol* 1997; 11:16-26.
 63. Baumann CT, Maruvada P, Hager GL, Yen PM. Nuclear cytoplasmic shuttling by thyroid hormone receptors. multiple protein interactions are required for nuclear retention. *J Biol Chem* 2001;276:11237-45
 64. Bassett JH, Harvey CB, Williams GR. Mechanisms of thyroid hormone receptor-specific nuclear and extra nuclear actions. *Mol Cell Endocrinol* 2003; 213:1-11
 65. Cheng SY, Gong QH, Parkison C, et al. The nucleotide sequence of a human cellular thyroid hormone binding protein present in endoplasmic reticulum. *Journal of Biological Chemistry* 1987;262:11221-11227
 66. Kato H, Fukuda T, Parkison C, McPhie P, Cheng SY. Cytoplasmic thyroid hormone-binding protein is a monomer of pyruvate kinase. *Proceedings of the National Academy of Science* 1990;86:7681-7685
 67. Sterling K, Brenner MA. Thyroid hormone action: effect of triiodothyronine on mitochondrial adenine nucleotide translocase in vivo and in vitro. *Metabolism* 1995; 44:193-199
 68. Sinha R, Yen P. Cellular Action of Thyroid Hormone Last Updated: April 25, 2010. Available at: <http://www.thyroidmanager.org/chapter/cellular-action-of-thyroid-hormone/>
 69. Stefano Mariotti S. Physiology of the Hypothalamic-Pituitary Thyroidal System. Last Updated: June 1, 2011. Available at: <http://www.thyroidmanager.org/chapter/physiology-of-the-hypothalamic-pituitary-thyroidal-system/>
 70. Paunković N. i Paunković J. Autoimuna tireoidna stimulacija u hipertireozii. Megatrend, Beograd, 1997.
 71. Weetman A, DeGroot L J. Autoimmunity to the Thyroid Gland. Last Updated: January 1, 2012. Available at: <http://www.thyroidmanager.org/chapter/autoimmunity-to-the-thyroid-gland/>
 72. Čulo F. Imunološka tolerancija. U: Andreis I, Čulo F, Marušić M, Taradi M. Imunologija. Peto potpuno promenjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 1998.str.376-401.
 73. Latif R, Morashed SA, Zaidi M, Davies TF. The Thyroid-stimulating hormone receptor: impact of thyroid-stimulating hormone and thyroid-stimulating hormone receptor antibodies an

- multimerization, cleavage, and signaling. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009;38:319-341.
74. Michalek K, Morshed SA, Latif R, Davies TF. TSH receptor autoantibodies. *Autoimmun Rev* 2009;9:113-116.
 75. Morshed SA, Latif R, Davis TF. Characterization of thyrotropin receptor antibody-induced signaling cascades. *Endocrinology* 2009; 150:519-529.
 76. Sarkar K. *Autoimmunity Reviews* 3, 2004: 454– 463.
 77. Ando T. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003;88: 2965–2971
 78. Lepšanić L, Teodor K, Manojlović D i ost. Štitasta Žlezda. U: *Endokrinologija*. Teodor K. Ed. 59-99. Savremena administracija Beograd. Beograd, 1996.
 79. Furszyfer J, Kurland LT, McConahey WM, Elveback LR: Graves' disease in Olmsted County, Minnestoa, 1935 through 1967. *Mayo Clin Proc* 1970; 45:636.
 80. Tunbridge WMG, Evered DE, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Grimley-Evans J, Young E, Bird T, Smith PA: The spectrum of thyroid disease in a community: The Wickham Survey. *Clin Endocrinol* 1977; 7:481-5.
 81. Vanderpump MPJ et al: Incidence of thyroid disorders in the community based on a twenty year follow-up of the Whickham survey population. *Clinical Endocrinol* 1995;43:55-68.
 82. Leslie J. DeGroot, M.D. Graves' Disease and the Manifestations of Thyrotoxicosis. Last Updated: November 1, 2012. Available at: <http://www.thyroidmanager.org/chapter/graves-disease-and-the-manifestations-of-thyrotoxicosis/>
 83. Holm IA, Manson JE, Michels KB, Alexander EK, Willett WC, Utiger RD.Smoking and other lifestyle factors and the risk of Graves' hyperthyroidism.*Arch Intern Med*. 2005;165(14):1606-11
 84. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR: Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1991;325:599.
 85. Vermiglio F, Castagna MG, Volnova E, Lo Presti VP, Moleti M, Violi MA, et al. Post-Chernobyl increased prevalence of humoral thyroid autoimmunity in children and adolescents from a moderately iodine-deficient area in Russia. *Thyroid* 1999;9:781-8.
 86. De Luis DA, Varela C, de la Calle H, Canton R, de Argila CM, San Roman AL, Boixeda D. *Helicobacter pylori* infection is markedly increased in patients with autoimmune atrophic thyroiditis. *J Clin Gastroenterol* 1998;26:259-263.
 87. Wenzel BE, Franke TF, Heufelder AE: Autoimmune thyroid diseases and

- enteropathogenic *Yersinia*
enterocolitica. Autoimmunity
1990;7:295-303.
88. Wolf MW, Misaki T, Bech K, Tvede M, Silva JE, Ingbar SH: Immunoglobulins of patients recovering from *Yersinia enterocolitica* infections exhibit Graves' disease-like activity in human thyroid membranes. *Thyroid* 1991;1:315-320.
 89. Wenzel BE, Heesemann J, Wenzel KW, Scriba PC: Patients with autoimmune thyroid diseases have antibodies to plasmid encoded proteins of enteropathogenic *Yersinia*. *J Endocrinol Invest* 1988;11:139-140.
 90. Weiss M, Ingbar SH, Winblad S, Kasper DL: Demonstration of a saturable binding site for thyrotropin in *Yersinia enterocolitica*. *Science* 1983;219:1331-1333.
 91. Paunković N, Paunković J, Pavlović O et Paunović Ž. The significant increase in incidence of graves' disease in eastern Serbia during the civil war in the former Yugoslavia (1992 to 1995). *Thyroid*, 1998;8(1):37-41.
 92. Chiovato L, Pinchera A: Stressful life events and Graves' disease. *Europ J Endocrinol* 1996;134:680-682.
 93. Radosavljevic VR, Jankovic SM, Marinkovic JM: Stressful life events in the pathogenesis of Graves' disease. *Europ J Endocrinol* 1996;134:699-701.
 94. Winsa B, Adami HO, Bergstrom R, Gamstedt A, Dahlberg PA, Adamson U, Jansson R, Karlsson FA: Stressful life events and Graves' disease. *Lancet* 1991;338:1475-1479.
 95. Boukis IA, Koutras DA, Souvantzoglou A, Evangelopolou A, Vrontakis A, Mouloupoulos SD: Thyroid hormone and immunological studies in endemic goiter. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57:859-862.
 96. Rasooly L, Burek CL, Rose NR: Iodine-induced autoimmune thyroiditis in NOD-H-2h4 mice. *Clin Immunol Immunopathol* 1996;81:287-292.
 97. Ochi Y, Hachiya T, Yoshimura M, Shiomi K, Miyazaki T: Inhibitory effect of excess iodide on Graves' disease. *Iodine Metab Thyroid Function* 1973;6:127.
 98. Buhler UK, DeGroot LJ: Effects of stable iodine on thyroid iodine release. *J Clin Endocrinol Metab* 1969;29:1546.
 99. DeGroot L: Kinetic analysis of iodine metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;26:149.
 100. Volpe R, Farid NR, Westarp CV, Row VV: The pathogenesis of Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1974;3:239.
 101. Topliss D, How J, Lewis M, Row V, Volpe R: Evidence for cell-mediated immunity and specific suppressor T-lymphocyte dysfunction in Graves' disease and diabetes mellitus. *J Clin*

- Endocrinol Metab 57:700, 1983.86.1.
- Ando T, Imaizumi M, Graves PN, Unger P, Davies TF. Intrathyroidal fetal microchimerism in Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:3315-3320.
- 102.Seddiki N, Santner-Nanan B, Martinson J, Zaunders J, Sasson S, Landay A, Solomon M, Selby W, Alexander SI, Nanan R, Kelleher A, Fazekas de St Groth B. Expression of interleukin (IL)-2 and IL-7 receptors discriminates between human regulatory and activated T cells. J Exp Med. 2006 Jul 10;203(7):1693-700.
- 103.Banham AH, Powrie FM, Suri-Payer E. FOXP3+ regulatory T cells: Current controversies and future perspectives. Eur J Immunol. 2006 Nov;36(11):2832-6.
- 104.Liu W, Putnam AL, Xu-Yu Z, Szot GL, Lee MR, Zhu S, Gottlieb PA, Kapranov P, Gingeras TR, Fazekas de St Groth B, Clayberger C, Soper DM, Ziegler SF, Bluestone JA. CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4+ T reg cells. J Exp Med. 2006 Jul 10;203(7):1701-11.
- 105.White WH: On prognosis of secondary symptoms of exophthalmic goiter. Br Med J 1986; 2:151-159.
- 106.Trbojević B, Žarković M, Artiko V, Beleslin B, Ćirić J, Ćirić S. i ostali, za radnu grupu za izradu vodiča. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za poremećaj rada štitaste žlezde. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Republička stručna komisija za izradu vodiča dobre kliničke prakse. 2011.
- 107.David S. Cooper and Scott A. Rivkees. Putting Propylthiouracil in Perspective. J Clin Endocrinol Metab, June 2009, 94(6):1881-1882.
- 108.Solomon B, Glineor D, Wartofsky L, Current trends in the management of Graves- disease J Clin Endocrinol Metab 1990 70 : 1518
- 109.Leslie J. DeGroot, M.D. Diagnosis and Treatment of Graves' Disease Last Updated: February 13, 2012. Available at: <http://www.thyroidmanager.org/chapter/diagnosis-and-treatment-of-graves-disease/>
- 110.Zöphel K, Roggenbuck D, Schott M. Clinical review about TRAb assay's history. Autoimmun Rev. 2010 Aug;9(10):695-700.
- 111.Kamath C, Adlan MA, and Premawardhana L.D. The role of thyrotrophinreceptor antibody assays in Graves disease. Jour Thyroid Res. Vol 2012 (2012); 1-8.
- 112.Feng M, Li H, Chen S-F, Li W-F, Zhang F-B. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and risk of autoimmune thyroid diseases: a meta-analysis.

- Endocrine 2013;43:318–326.
113. Yasuda T, Okamoto Y, Hamada N, Miyashita K, Takahara M, Sakamoto F et al. Serum vitamin D levels are decreased in patients without remission of Graves' disease. *Endocrine* 2013; 43:230.
 114. Mario Rotondi, Luca Chiovato. Vitamin D deficiency in patients with Graves' disease: probably something more than a casual association. *Endocrine* 2013;43:3–5.
 115. Bartalena L. The dilemma of how to manage Graves' hyperthyroidism in patients with associated orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(3):592-9.
 116. Ishtiaq O, Waseem S, Haque MN, Islam N, Jabbar A. Remission of Grave's disease after oral anti-thyroid drug treatment. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2009;19(11):690-3.
 117. Bolanos F, González-Ortiz M, Durón H, Sánchez C. Remission of Graves' hyperthyroidism treated with methimazole. *Rev Invest Clin*. 2002;54(4):307-10.
 118. Quadbeck B, Hoermann R, Roggenbuck U, Hahn S, Mann K, Janssen OE; Basedow Study Group. Sensitive thyrotropin and thyrotropin-receptor antibody determinations one month after discontinuation of antithyroid drug treatment as predictors of relapse in Graves' disease. *Thyroid*. 2005;15(9):1047-54.
 119. Jonas M, Ambroziak U, Bednarczuk T, Nauman J. Predicting a relapse of Graves' hyperthyroidism in adults during the early phase of treatment with anti-thyroid drugs. *Endokrynol Pol*. 2006;57(6):596-604.
 120. Nedrebo BG, Holm PI, Uhlving S, Sorheim JI, Skeie S, Eide GE, Husebye ES, Lien EA, Aanderud S. Predictors of outcome and comparison of different drug regimens for the prevention of relapse in patients with Graves' disease. *Eur J Endocrinol*. 2002;147(5):583-9.
 121. Kaguelidou F, Alberti C, Castanet M, Guitteny MA, Czernichow P, Léger J; French Childhood Graves' Disease Study Group. Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(10):3817-26.
 122. Okamoto Y, Tanigawa S, Ishikawa K, Hamada N. TSH receptor antibody measurements and prediction of remission in Graves' disease patients treated with minimum maintenance doses of antithyroid drugs. *Endocr J*. 2006;53(4):467-72.
 123. Allahabadia A, Daykin J, Holder R, Michael C, et al. Age and Gender Predict the Outcome of Treatment for Graves' Hyperthyroidism. *The Journal*

- of Clinical Endocrinology & Metabolism.2000;85(3):1038-1042.
- 124.Cinemre H, Bilir C, Gokosmanoglu F, Akdemir N, Erdogmus B, Buyukkaya R. Predictors of time to remission and treatment failure in patients with Graves' disease treated with propylthiouracil. Clin Invest Med. 2009;32(3):199-205.
 - 125.Iglesias P, Dévora O, García J, Tajada P, García-Arévalo C, Díez JJ. Severe hyperthyroidism: aetiology, clinical features and treatment outcome. Clin Endocrinol (Oxf). 2010;72(4):551-7.
 - 126.Leger J, Gelwane G, Kauguelidou F, Benmerad M, Alberti C. Positive impact of long-term antithyroid treatment on the outcome of children with Graves disease: national long-term cohort study. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97(1):110-9.
 - 127.Fukao A, Takamatsu J, Murakami Y, Sakane S, Miyuchi A, Kuma K, Hayashi S, Hanafusa T. The relationship of psychological factors to the prognosis of hyperthyroidism in antithyroid drug treated patients with Graves' disease. Clin Endocrinol (Oxf) 2003;58(5):550-5.
 - 128.Kabadi UM, Premachandra BN. Serum thyrotropin in Graves' disease: a more reliable index of circulating thyroid-stimulating immunoglobulin level than thyroid function? Endocr Pract. 2007;13(6):615-9.
 - 129.Kubota S, Takata K, Arishima T, Ohye H, Nishihara E, Kudo T, Ito M, Fukata S, Amino N, Miyauchi A. The prevalence of transient thyrotoxicosis after antithyroid drug therapy in patients with Graves' disease. Thyroid. 2008;18(1):63-6.
 - 130.Choo YK, Yoo WS, Kim DW, Chung HK. Hypothyroidism during antithyroid drug treatment with methimazole is a favorable prognostic indicator in patients with Graves disease. Thyroid 2010;20(9):949-54.
 - 131.Sakane S. The prognostic application of thyroid volume determination in patients with Graves' disease. Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi 1990;66(5):543-56.
 - 132.Yamaguchi Y, Inukai T, Iwashita A, Nishino M, Sholda Y, Shimomura Y, Ohshima K, Kobayashi S, Kobayashi I. Changes in thyroid volume during antithyroid drug therapy for Graves' disease and its relationship to TSH receptor antibodies, TSH and Tg. Acta Endocrinol 1990;123(4):411-5.
 - 133.Orgiazzi J, Madec AM. Reduction of the risk of relapse after withdrawal of medical therapy for Graves' disease. Thyroid. 2002;12(10):849-53.
 - 134.Saleh A, Cohnen M, Fürst G, Mödder U, Feldkamp J. Prediction of relapse after antithyroid drug therapy of Graves' disease: value of color Doppler sonography. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2004;112(9):510-3.

135. Wang CY, Chang TC. Thyroid Doppler ultrasonography and resistive index in the evaluation of the need for ablative or antithyroid drug therapy in Graves' hyperthyroidism. *J Formos Med Assoc* 2001;100:753-800
136. Varsamidis K, Varsamidou E, Mavropoulos G. Doppler ultrasonography in predicting relapse of hyperthyroidism in Graves' disease. *Acta Radiol* 2000; 41:45-50.
137. Rago T, Chiovato L, Grasso L, Pinchera A, Vitti P. Thyroid ultrasonography as a tool for detecting thyroid autoimmune diseases and predicting thyroid dysfunction in apparently healthy subjects. *J Endocrinol Invest* 2001; 24:763-769.
138. Erdogan MF, Anil C, Cesur M, Baskal N, Erdogan G. Color flow Doppler sonography for the etiologic diagnosis of hyperthyroidism. *Thyroid* 2007; 17:223-227.
139. Gerenova J, Ivanova B, Boeva S. Prediction of recurrence in Graves' disease treated with methimazole therapy by thyroid hypoechogenicity, size, TRAb and TSH tests. *Hell J Nucl Med* 2000; 3:163-167.
140. Nagasaki T, Inaba M, Kumeda Y, Fujiwara-Ueda M, Hiura Y, Nishizawa Y. Significance of thyroid blood flow as a predictor of methimazole sensitivity in untreated hyperthyroid patients with Graves' disease. *Biomed Pharmacother* 2007;61:472-478.
141. Markovic V, Eterovic D. Thyroid echogenicity predicts outcome of radioiodine therapy in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92:3547-52.
142. Damle N, Chandrasekhar Bal C, Praveen Kumar P, Ramamohan Reddy R, Virkar D. The predictive role of 24h RAIU with respect to the outcome of low fixed dose radioiodine therapy in patients with diffuse toxic goiter. *Hormones* 2012; 11(4):451-457.
143. Bojarska-Szmygin A, Janicki K, Pietura R, Janicka L. The usefulness of thyroid size and TSH receptor antibody (TRAb) determinations in predicting the effectiveness of tiamazole and I-131 treatment for Graves-Basedow's disease. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med*. 2003;58(1):242-7.
144. Matthews DC, Syed AA. The role of TSH receptor antibodies in the management of Graves' disease. *Eur J Intern Med*. 2011 Jun;22(3):213-6.
145. Peixoto MC, Buescu A, Goncalves MR, de Souza Albernaz M, Coeli CM, Vaisman M. Use of clinical and laboratory data for prediction of Graves' disease 1-year remission after 12 months of treatment with antithyroid drugs. *Endocrinol* 2008;18(1):25-9.
146. Zimmermann-Belsing T, Nygaard B,

- Rasmussen AK, Feldt-Rasmussen U. Use of the 2nd generation TRAK human assay did not improve prediction of relapse after antithyroid medical therapy of Graves' disease. *Eur J Endocrinol*. 2002;146(2):173-7.
147. Nikolić A, Micić D, Nikolić D, Stanimirović Vi. Trab determination in newly detected patients with hyperthyroidism and their prognostic importance. *Medicinski pregled* 2009; 62 (7-8): 304-307
148. Aleksić A, Aleksić Z, Stojanović M. TSH receptor antibodies for confirming the diagnosis and prediction of remission duration, in newly diagnosed Graves' disease patients. *Hell J Nucl Med*. 2009 May-Aug;12(2):146-50.
149. Eckstein A, Esser J, Mann K, Schott M . Clinical value of TSH receptor antibodies measurement in patients with Graves' orbitopathy. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2010; 7(2):198-203,
150. Lee SH, Lee SY, Chung HR, Kim JH, et all. Remission rate and remission predictors of Graves disease in children and adolescents. *Korean J Pediatr*. 2009;52(9):1021-1028
151. Glaser NS, Styne DM. Predicting the likelihood of remission in children with Graves disease: a prospective, multicenter study. *Pediatrics* 2008;121:481–488.
152. Shim K. Predicted factors of remission in Graves disease. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2007;12:1–5.
153. Konishi T, Okamoto Y, Ueda M, Fukuda Y, Harusato I, Tsukamoto Y, Hamada N. Drug discontinuation after treatment with minimum maintenance dose of an antithyroid drug in Graves' disease: a retrospective study on effects of treatment duration with minimum maintenance dose on lasting remission. *Endocr J*. 2011;58(2):95-100.
154. Wille T, Muleler B, North D, Burgi U, Diem P. Long-term follow up after antithyroid drug treatment in Graves disease. *Praxis (Bern 1994)*, 2006 19; 95(29-30):1121-7.
155. Tada H, Mizuta I, Takano T, Tatsumi KI, Izumi Y, Hidaka Y, Amino N. Blocking-type anti-TSH receptor antibodies and relation to responsiveness to antithyroid drug therapy and remission in Graves disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003; 58(4):403-8
156. McLachlan SM and Rapoport B. Thyrotropin-Blocking Autoantibodies and Thyroid-Stimulating Autoantibodies: Potential Mechanisms Involved in the Pendulum Swinging from Hypothyroidism to Hyperthyroidism or Vice Versa. *Thyroid* 2013; 23(1):14-24.
157. Eckstein AK, Lax H, Losch C, Glowacka D, Plicht M, Mann K, Esser J, Morgenthaler NG. Patient with severe Graves ophthalmopathy have a higher risk

- of relapsin hyperthyroidism and are unlikely to remain in remission. Clin Endocrinol (Oxf); 2007; 67(4):607-12.
158. Alfadda A , Malabu U, El-Desouki M, Al-Rubeaan K, Fouda M, Al-Maatoug M, Sulimani R. Tretman of Graves hyperthyroidism – prognostic factors for outcome. Saudi Med J, 2007; Vol. 28(2):225-230.
159. Orunesu E, Bagnasco M, Salmaso C, Altrinetti V, Bernasconi D, Del Monte P, Pesce G, Marugo M, Mela GS. Use of an artificial neural network to predict Graves' disease outcome within 2 years of drug withdrawal. Eur J Clin Invest. 2004;34(3):210-7.