Autoimunosna bolest štitnjače i trudnoća

Ivančić, Marija

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:549299

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Marija Ivančić

Autoimunosna bolest štitnjače i trudnoća

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Marija Ivančić

Autoimunosna bolest štitnjače i trudnoća

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za unutarnje bolesti, Zavod za endokrinologiju
Kliničkog bolničkog centra Zagreb
Katedra za internu medicinu
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

Mentor rada: prof. dr. sc. Ivana Pavlić-Renar

SAŽETAK

Autoimunosna bolest štitnjače i trudnoća

Marija Ivančić

Fiziološke promjene u funkciji štitnjače za vrijeme trudnoće uzrokovane su hormonskim promjenama i metaboličkim zahtjevima, specifičnim za trudnoću, koje dovode do promijenjenih serumskih koncentracija hormona štitnjače i tireotropina. Varijabla koja se određuje u probiru na poremećaje funkcije štitnjače je serumska koncentracija tireotropina. Pri interpretaciji testova funkcije štitnjače nužni su za tromjesečje specifični referentni rasponi kako bi se primijenilo adekvatno hormonsko i tireostatsko liječenje. Normalne vrijednosti koncentracije tireotropina su modificirane tako da je gornja granica referentnog raspona 2.5 mUI/l u prvom tromjesečju, a 3.0 mUI/l u drugom i trećem tromjesečju trudnoće. Autoimunosna bolest štitnjače je najčešći organski specifičan autoimunosni poremećaj, učestao u žena u reproduktivnoj dobi, koji obično dovede do disfunkcije štitnjače. Klinički manifestna kao i subklinička disfunkcija štitnjače povezane su s povišenim rizikom komplikacija za vrijeme trudnoće. Hormoni štitnjače potrebni su za metaboličke procese u ljudskom tijelu kao i za normalan razvoj fetusa, osobito fetalnog središnjeg živčanog sustava. Trudnoća utječe na tijek bolesti štitnjače, a autoimunosne bolesti štitnjače mogu utjecati na tijek i ishod trudnoće. Žene s poremećenom funkcijom štitnjače koje planiraju trudnoću, kao i one s povećanim rizikom razvoja poremećaja funkcije štitnjače treba uključiti u probir određivanjem koncentracije serumskog tireotropina prije trudnoće ili u ranoj trudnoći i ukoliko je potrebno započeti s liječenjem.

Ključne riječi: autoimunosna bolest štitnjače, fiziologija štitnjače za vrijeme trudnoće, za tromjesečje specifični referentni rasponi

SUMMARY

Autoimmune thyroid disease and pregnancy

Marija Ivančić

Physiological changes in thyroid function during pregnancy are affected by hormonal changes and metabolic demands that occur during pregnancy, resulting in modification of thyroid hormones and thyrotropin serum concentrations. Thyrotropin serum concentration is a screening variable for thyroid dysfunction. Trimester-specific reference ranges for thyroid function tests are substantial for adequate thyroid hormone supplementation and antithyroid drug therapy throughout pregnancy. Normal values for serum thyrotropin have been modified recently, the upper normal range is now considered to be 2.5 mUI/l in the first trimester and 3.0 mUI/l in second and third trimester. Autoimmune thyroid disease is the most common organ specific autoimmune disorder prevalent in women of childbearing age, usually resulting in dysfunction of the thyroid gland. Both overt and subclinical thyroid dysfunction are related with increased risk of complications during pregnancy. Thyroid hormones are necessary for metabolic processes in human body as well as for normal development of fetus, especially their central nervous system. Pregnancy may affect the course of these thyroid disorders, and conversely, autoimmune thyroid diseases may affect the course of pregnancy. All women considering pregnancy with known thyroid dysfunction**,** and those women who are at high risk for developing thyroid dysfunction, should be tested for abnormal thyrotropin concentration before pregnancy or in early pregnancy**,** and if necessary properly treated.

Key words: autoimmune thyroid disease, thyroid physiology during pregnancy, trimester-specific reference ranges

POPIS KRATICA

^{131}I - kemijski simbol radioaktivnog izotopa joda 131

AFP - alfa-fetoprotein

ATP - adenozin trifosfat

cAMP - ciklički adenozin monofosfat

CD - cluster of differentiation

CRH (od engl. *corticotropin-releasing hormone*) - kortikotropin oslobađajući hormon

D2 - dejodinaza tip 2

D3 - dejodinaza tip 3

DNK - deoksiribonukleinska kiselina

FSH - folikulostimulirajući hormon

FT_3 – slobodni trijodtironin

FT_4 – slobodni tiroksin

GB - Gravesova bolest

hCG (od engl. human chorionic gonadotropin) - humani korionski gonadotropin

HLA - (od engl. human leukocyte antigen) - glavni sustav tkivne podudarnosti

HLP - humani placentni laktogen

HT - Hashimotov tireoiditis

IFN - interferon

IL- interleukin

IUGR (od engl. intrauterine growth retardation)- intrauterini zastoj rasta fetusa

LH - luteinizirajući hormon

MMI - metimazol

NK-stanice (od engl. natural killer cells) - stanice prirodne ubojice

PPT - postpartalni tireoiditis

PTU - propiltiouracil

RNK - ribonukleinska kiselina

rT_3 - reverzni trijodtironin

SCH - subklinička hipotireoza

T_2 - dijodtirozin

T_3 - trijodtironin

T_4 - tiroksin

TBG (od engl. Thyroxine-Binding Globuline) - globulini koji vežu tiroksin

Tg-At - antitjela usmerana na tiroglobulin

Th - pomoćnički limfociti T

TNF - tumor necrosis factor

TPO-At - antitijela usmjerena na tireoidnu peroksidazu

T_R - regulacijski $CD4^+CD25^+$ limfociti T

TRH (od engl. Thyrotropin Releasing Hormone) - hormon koji oslobađa tireotropin

T_s - supresijski T limfociti

TS-At - stimulirajuća antitijela usmjerena na tireotropni receptor

TSH (od engl. Thyroid-Stimulating Hormone)- tireotropin

TSH-BAt - blokirajuća antitijela usmjerena na tireotropni receptor

TSHR-At - antitijela usmjerena na tireotropne receptore

SADRŽAJ

SAŽETAK I

SUMMARY II

POPIS KRATICA III

1. UVOD 1

2. FIZIOLOGIJA ŠTITNJAČE IZVAN TRUDNOĆE 2

2.1. Sinteza i izlučivanje hormona štitnjače 2

2.2. Prijenos hormona štitnjače do stanica 3

2.3. Mehanizam djelovanja i fiziološka uloga hormona štitnjače 3

2.4. Regulacija izlučivanja hormona štitnjače 4

3. FIZIOLOGIJA ŠTITNJAČE U TRUDNOĆI 5

3.1. Fiziologija majčine štitnjače 5

3.1.1. Hormonska uloga posteljice 5

3.1.2. Tireotropno djelovanje humanog korionskog gonadotropina 5

3.1.3. Uloga estrogena na koncentraciju hormona štitnjače 6

3.1.4. Promjene u perifernom metabolizmu hormona štitnjače 6

3.1.5. Promjene u majčinom bazenu joda 6

3.2. Fetalna štitnjača 7

4. IMUNOLOŠKI SUSTAV U TRUDNOĆI 8

4.1. Citokini 8

4.2. Temeljne promjene u imunološkom sustavu majke 8

4.2.1. Uloga trofoblasta u modulaciji imunološkog odgovora 8

4.2.2. Utjecaj hormona na imunološki sustav majke 9

5. HASHIMOTOV TIREOIDITIS U ŽENA REPRODUKTIVNE DOBI 10

5.1. Učestalost Hashimotovog tireoiditisa 10

5.2. Etiopatogeneza 10

5.3. Klinička slika hipotireoze 11

5.4. Dijagnoza 11
5.5. Utjecaj na plodnost i tijek trudnoće 12
5.5.1. Utjecaj autoantitijela štitnjače na plodnost i trudnoću 13
5.5.2. Utjecaj na razvoj fetusa/djeteta 13
6. GRAVESOVA BOLEST U ŽENA REPRODUKTIVNE DOBI 14
6.1. Učestalost Gravesove bolesti i klinička slika 14
6.2. Etiopatogeneza 14
6.3. Dijagnoza 15
6.4. Utjecaj na plodnost i trudnoću 15
6.4.1. Trudnoća i Gravesova bolest 16
6.4.2. Djelovanje stimulirajućih antitijela na fetus 16
6.4.3. Djelovanje majčinih autoantitijela štitnjače na novorođenče 17
6.5. Postpartalna aktivacija Gravesove bolesti 17
7. POSTPARTALNI TIREOIDITIS 18
7.1. Učestalost postpartalnog tireoiditisa 18
7.2. Patogeneza postpartalnog tireoiditisa 18
7.3. Čimbenici rizika 19
7.4. Klinička slika i dijagnoza postpartalnog tireoiditisa 19
7.4.1. Hipertireoza u postpartalnom tireoiditisu 20
7.4.2. Hipotireoza u postpartalnom tireoiditisu 20
7.5. Trajna hipotireoza 21
7.6. Strategija probira 21
8. SMJERNICE ZA PROBIR I LIJEČENJE POREMEĆAJA FUNKCIJE ŠTITNJAČE U TRUDNOĆI 22
8.1. Probir na poremećaje funkcije štitnjače 22
8.2. Promjene u referentnim rasponima tiroksina i tireotropina 22
8.3. Smjernice za liječenje hipotireoze u trudnoći 23
8.4. Smjernice za liječenje hipertireoze 24

8.4.1. Liječenje tireostaticima 25
8.4.2. Kirurško liječenje 26
8.4.3. Fetalna hipertireoza 26
8.5. Smjernice za liječenje postpartalnog tireoiditisa 27
9. ZAKLJUČAK 28
ZAHVALE 29
LITERATURA 30
ŽIVOTOPIS 33

1. UVOD

Procijenjena učestalost poremećaja funkcije štitnjače u trudnoći je 2-5%, dok su antitijela usmjerena na tkivo štitnjače pozitivna u 10-20% žena u reproduktivnoj dobi, a većina žena s pozitivnim antitijelima ima uredne vrijednosti hormona štitnjače (Sailakshmi et al., 2014.). Autoimunosna bolest štitnjače učestala je u žena u reproduktivnoj dobi i dovodeći do poremećaja hormona štitnjače u obliku hipotireoze i hipertireoze značajno utječe na reprodukcijski potencijal, tijek i ishod trudnoće. U autoimunosnoj bolesti štitnjače isprepliću se poremećaji imunološkog i endokrinog sustava koji kompleksnim mehanizmima djeluju na metaboličku aktivnost i hormonsku ravnotežu u organizmu, posljedično djelujući na sve organske sustave pa tako i na reproduktivni sustav žene.

Za razumijevanje međuodnosa autoimunosne bolesti štitnjače i trudnoće važno je dobro poznavati regulaciju produkcije i izlučivanja hormona štitnjače kao i njihovo djelovanje u žena koje nisu trudne. Fiziologija štitnjače u trudnoći značajno se mijenja u odnosu na stanje izvan trudnoće. U posteljici dolazi do produkcije humanog korionskog gonadotropina koji ima značajnu ulogu u regulaciji izlučivanja i produkcije hormona u majčinoj štitnjači. Nadalje, trudnoća dovodi i do drugih hormonskih promjena nužnih za održavanje trudnoće, koje također dodatno utječu na periferni metabolizam hormona štitnjače kao i na promjenu njihovih serumskih koncentracija. Sve navedene promjene ogledaju se i u testovima funkcije štitnjače u trudnica čiji se referentni rasponi razlikuju od raspona u općoj populaciji.

Trudnoća dovodi do promjena u majčinom imunološkom sustavu, smanjuje se imunološki odgovor koji omogućuje imunološku toleranciju majke prema fetusu. Zbog te imunosupresije za vrijeme trudnoće dolazi do smanjenja limfocitne infiltracije i upale u štitnjači te remisije autoimunosnih bolesti štitnjače. Međutim, iako dolazi do remisije bolesti, postojeći hormonski poremećaj u obliku hipotireoze majke najčešće postaje izraženiji zbog povećanih zahtjeva za hormonima štitnjače, a koje zbog smanjenja svoga funkcionalnog kapaciteta žlijezda ne može ispuniti.

Liječenje autoimunosnih bolesti štitnjače valja započeti prije trudnoće kako bi se osigurali optimalni uvjeti za razvoj središnjeg živčanog sustava fetusa i umanjili drugi negativni učinci hipotireoze i hipertireoze na trudnoću i dijete.

2. FIZIOLOGIJA ŠTITNJAČE IZVAN TRUDNOĆE

Štitnjača je smještena u donjem dijelu vrata, neposredno ispod grkljana i jedna je od najvećih endokriih žlijezda mase 15-20 g s bitnom metaboličkom ulogom u organizmu čovjeka koju ostvaruje posredno preko djelovanja hormona koje proizvodi i izlučuje. Štitnjača izlučuje tri hormona, tiroksin (T_4), trijodtironin (T_3) te kalcitonin, hormon važan u metabolizmu kalcija.

Histološki se štitnjača sastoji od velikog broja zatvorenih folikula koji su ispunjeni koloidom. Folikularne stanice izlučuju koloid kojemu je glavna komponenta tireoglobulin, veliki glikoprotein relativne molekularne mase od oko 660 kDa, unutar kojeg se stvaraju i pohranjuju hormoni štitnjače (Đelmiš et al., 2004., str. 23.).

Za stvaranje dovoljnih količina T_4 potrebno je hranom u obliku jodida unijeti otprilike 50 mg joda godišnje, a optimalna količina dnevnog unosa joda je 150 do 200 µg (Đelmiš et al., 2004., str. 23.). Trudnice bi trebale uzimati suplemente joda što je ranije moguće kako bi postigle ukupni unos joda od najmanje 250 µg na dan (Moleti et al., 2014.). Jodidi uneseni hranom apsorbiraju se iz probavnog sustava u krv te se veći dio ukupne količine joda izlučuje bubrezima, ali tek pošto gotovo petinu cirkulirajućeg jodida selektivno iz krvi odstrane stanice štitnjače i iskoriste za sintezu hormona (Đelmiš et al., 2004., str. 23.). Koncentriranje joda u stanicama štitnjače suprotno koncentracijskom gradijentu omogućuje jodna crpka na bazalnoj membrani stanica štitnjače, koja posjeduje specifičnu sposobnost aktivnog prijenosa jodida u stanice (engl. Na+/I – symporter – NIS) (Vrhovac et al., 2008., str. 1197.).

2.1. Sinteza i izlučivanje hormona štitnjače

Prvi korak u sintezi hormona štitnjače je pretvorba jodidnih iona u oksidirani oblik joda koji pospješuje enzim peroksidaza i njemu pridružen vodikov peroksid. Vezanje joda na tirozinske ostatke naziva se organifikacijom joda. Organifikacijom se tirozin jodira u monojodtirozin, zatim u dijodtirozin te se udružuje sve više molekula jodtirozina, a T_4 je glavni hormonski proizvod reakcije udruživanja. Svaka molekula tireoglobulina sadrži do 30 molekula T_4 i nekoliko molekula T_3 što omogućava pohranu velike količine hormona u štitnjači. Količina tako pohranjenih hormona štitnjače dostatna je za opskrbu ljudskog organizma tijekom dva do tri mjeseca (Đelmiš et al., 2004., str. 24.).

Kako bi se T_4 i T_3 odvojili od tireoglobulina i potom otpustili kao slobodni hormoni neophodne su proteinaze, enzimi koji probavljaju tireoglobulinske molekule. Od ukupne količine hormona otpuštenih iz štitnjače otprilike 93% čini T_4, a samo 7% T_3. Polovica količine T_4 se sporo dejodira i tako nastanu dodatne količine T_3. Alternativno se T_4 može dejodirati u reverzni T_3 (rT_3) bez metaboličke aktivnosti koji je često povišen u akutnim i kroničnim bolestima te u novorođenčadi (Đelmiš et al., 2004., str. 24.).

2.2. Prijenos hormona štitnjače do stanica

U krvi je više od 99% ukupne količine T_4 i T_3 vezano za globulin koji veže tiroksin (TBG, od engl. *Thyroxine-Binding Globuline*), a mnogo manje s prealbuminom koji veže tiroksin i s albuminom (Đelmiš et al., 2004., str. 24.) T_4 se čvršće veže za proteine pa mu je poluvrijeme života u krvi 7 dana, a poluvrijeme života T_3 je jedan dan (Vrhovac et al., 2008., str. 1197.). U stanicama se T_3 i T_4 vežu za stanične bjelančevine i tako se ponovno pohranjuju te sporo iskorištavaju tijekom nekoliko dana ili tjedana. Postoji dugo razdoblje latencije prije nego što T_4 počne djelovati, a vrhunac djelovanja postiže za 10 do 12 dana. T_3 djeluje otprilike 4 puta brže od T_4 s vremenom latencije od 6 do 12 sati, a do maksimalne stanične aktivnosti dođe za dva do tri dana. Dugo razdoblje latencije posljedica je vezanja za plazmatske i stanične bjelančevine te načina na koji ti hormoni djeluju u stanicama (Đelmiš et al., 2004., str. 24.).

2.3. Mehanizam djelovanja i fiziološka uloga hormona štitnjače

Najčešće se testovima funkcije štitnjače određuju ukupne koncentracije hormona štitnjače, dok biološku aktivnost imaju samo slobodni hormoni FT_3 i FT_4 na koje se odnosi samo 0.02% i 0.3% od ukupne količine T_3 i T_4. T_4 se ponaša kao prohormon s 3-8 puta slabijim djelovanjem od T_3, a u tkivima se dejodinira u T_3 (Vrhovac et al., 2008., str. 1197.).

Zbog dejodinacije T_4 u tkivima, 90% ukupne količine hormona štitnjače vezanih za unutarstanične receptore čini T_3 i stoga on ostvaruje većinu bioloških učinaka u stanici, a T_4 samo 10%. Receptori za hormone štitnjače pričvršćeni su za genske lance DNA ili su smješteni u njihovoj neposrednoj blizini. Vezanjem hormona štitnjače receptori se aktiviraju i započinju proces transkripcije i translacije RNA na citoplazmatskim ribosomima te se stvaraju različite stanične bjelančevine. Djelovanjem hormona štitnjače dolazi do povećanja funkcionalne aktivnosti u cijelome ljudskom organizmu (Đelmiš et al., 2004., str. 25.-26.). Međutim, u nekim

dijelovima tijela imaju drugačiju funkciju pa tako u jezgrama hipotalamusa i hipofize vezanje T_3 za receptor koči transkripciju gena (Vrhovac et al., 2008., str. 1197.).

Hormoni štitnjače povećavaju metaboličku aktivnost gotovo svih tkiva u tijelu, a tu aktivnost je moguće povećati samo ako ima dovoljno energije. Tako hormoni štitnjače povećavaju broj i aktivnost mitohondrija čiji je produkt stvaranje ATP-a kojim se priskrbljuje energija za stanične funkcije. Djelovanjem hormona štitnjače povećava se aktivni prijenos natrijevih i kalijevih iona kroz stanične membrane što je vjerojatno jedan od mehanizama kojim povećavaju intenzitet metabolizma u tijelu. Hormoni štitnjače posjeduju opće i specifične učinke na rast organizma i pospješuju metabolizam ugljikohidrata i masti (Đelmiš et al., 2004., str. 25.-26.).

Hormoni štitnjače su važni za razvoj fetalnog središnjeg živčanog sustava. Prisutnost ligandom aktiviranih receptora za hormone štitnjače (TR) u ranom razvoju humanog fetalnog mozga potkrepljuju hipotezu da su hormoni štitnjače važni za razvojne događaje osjetljive na hormone štitnjače (Vanes et al., 2011.). Važna je njihova uloga u poticanju rasta i razvoja mozga tijekom fetalnog života i u prvih nekoliko godina nakon rođenja (Đelmiš et al., 2004., str. 25.).

2.4. Regulacija izlučivanja hormona štitnjače

Radom štitnjače upravljaju hipotalamus i hipofiza, sama štitnjača te u bolesti i imunološki sustav. Supraoptičke i supraventrikularne jezgre u hipotalamusu izlučuju hormon koji oslobađa tireotropin – TRH (eng. *Thyrotropin Releasing Hormone*), koji portalnim krvotokom dolazi do tireotropnih stanica adenohipofize, gdje se veže na receptore za TRH i izaziva lučenje i stvaranje tireotropina (TSH) (Vrhovac et al., 2008., str. 1196.). Posebni mehanizmi povratne sprege djeluju preko hipotalamusa i adenohipofize i tako nadziru lučenje hormona. Adenohipofiza izlučuje TSH, glikoprotein relativne molekularne mase 28000 Da, koji povećava izlučivanje hormona štitnjače. Djelovanje TSH započinje vezanjem za specifične receptore na bazalnoj membrani stanica štitnjače i aktivacijom adenil-ciklaze u membrani koja povećava stvaranje drugog glasnika, cikličkog adenozin-monofosfata (cAMP) u stanici. Većina učinaka TSH nastaje aktivacijom sustava drugog glasnika, odnosno cAMP-a koji aktivira protein-kinazu koja uzrokuje višestruke fosforilacije u stanici. TSH djeluje na štitnjaču povećavajući proteolizu tireoglobulina, rad jodidne crpke i transport jodida u stanice te sintezu hormona štitnjače. Najvažniji rani učinak TSH je proteoliza tireoglobulina koja uzrokuje oslobađanje i otpuštanje T_3 i T_4. Svi se ostali učinci očituju tek za nekoliko sati, dana ili tjedana (Đelmiš et al., 2004., str. 26.-27.).

3. FIZIOLOGIJA ŠTITNJAČE U TRUDNOĆI

3.1. Fiziologija majčine štitnjače

Intenzivna istraživanja o djelovanju i značaju hormona štitnjače u trudnoći rezultirala su spoznajom o esencijalnoj ulozi hormona štitnjače u ranom embrionalnom i fetalnom razvoju, regulaciji razvoja posteljice i neurološkog razvoja fetusa. Važno je napomenuti da trudnoću prate složene izmjene u ekonomiji štitnjače uzrokovane hormonskim i metaboličkim promjenama specifičnim za trudnoću (Moleti et al. 2014.).

Promjene u proizvodnji hormona štitnjače za vrijeme gestacije ovisne su o potrebama fetusa u razvoju o majčinom T_4. Fetus je u potpunosti ovisan o majčinim hormonima štitnjače najmanje za vrijeme cijelog prvog tromjesečja trudnoće, odnosno dok fetalna štitnjača ne počne proizvoditi i izlučivati vlastite hormone, stoga je dovoljna koncentracija majčinog T_4 esencijalna za neurološki razvoj fetusa (Lazarus, 2011.).

3.1.1. Hormonska uloga posteljice

Humani korionski gonadotropin (hCG) je glikoprotein relativne molekularne mase 37 kDa kojeg izlučuje sinciciotrofoblast posteljice u majčinu i fetalnu cirkulaciju. Strukturno je sličan folikulostimulirajućem hormonu (FSH), luteinizirajućem hormonu (LH) i tireotropinu (TSH) (Moleti et al., 2014.). hCG je građen od alfa i beta podjedinice. Alfa podjedinica je zajednička komponenta u strukturi hCG-a i TSH, dok je beta podjedinica specifična za hCG (Lazarus, 2011.) Strukturna homologija između hCG-a i TSH molekule i njihovih receptora osnova je koja omogućuje tireotropno djelovanje hCG-a (Moleti et al., 2014.).

3.1.2. Tireotropno djelovanje humanog korionskog gonadotropina

Koncentracija hCG-a raste od prvog tjedna gestacije i doseže maksimum u prvih 8 do 11 tjedana gestacije, a zatim slijedi pad koncentracije hCG-a do razine koja ostaje konstantna do termina porođaja. Od prvog tjedna gestacije štitnjača je izravno stimulirana hCG-om i stoga naglo dolazi do povećane sinteze T_4 u štitnjači majke i prolaznog povećanja razine slobodnih hormona štitnjače, pred kraj prvog tromjesečja. Zbog održanog sustava negativne povratne sprege na hipofizu ranije navedene promjene dovode do pada koncentracije TSH do suprimiranih razina u ovome stadiju trudnoće što se može naći u 20% trudnoća. U blizanačkim

trudnoćama hCG elevacija je osobito izražena i još češće dovodi do povećane koncentracije FT_4 i suprimirane razine TSH. Početkom drugog tromjesečja javlja se blagi, ali nedvosmislen trend povećanja koncentracije TSH (Moleti et al., 2014.).

3.1.3. Utjecaj estrogena na koncentraciju hormona štitnjače

Kada se govori o utjecaji estrogena na koncentraciju hormona štitnjače, važno je istaknuti njegov utjecaj na povećanje koncentracije proteina koji transportiraju hormone štitnjače, osobito koncentracije globulina koji veže tiroksin (TBG, od engl. *Thyroxine-Binding Globuline*) zbog povećane jetrene sinteze i reducirane stope razgradnje (Lazarus, 2011.). Zbog povećanja koncentracije TBG-a povećava se kapacitet vezanja hormona u serumu i stoga se povećava koncentracija ukupnih hormona štitnjače, a smanjuje se razina slobodnih hormona štitnjače (Moleti et al., 2014.). Testovi ukupnog T_4 pokazuju približno 1.5 puta veću vrijednost u trudnica u odnosu na žene koje nisu trudne (Lazarus, 2011.).

3.1.4. Promjene u perifernom metabolizmu hormona štitnjače

Promjene u perifernom metabolizmu hormona štitnjače događaju se tijekom gestacije uslijed povećane dejodinacije u posteljici. U posteljici je eksprimirana jodtironin dejodinaza tip 2 (D2) i dejodinaza tip 3 (D3). Dominantna je uloga D3 u humanoj posteljici, koja katalizira dejodinaciju jednog atoma joda iz unutarnjeg prstena T_4, a produkt reakcije je reverzni T_3 (rT_3), a dejodinacijom T_3 nastaje T_2 (dijodtirozin). D3 štiti fetus u razvoju od pretjerane izloženosti majčinim hormonima štitnjače i predstavlja bitan izvor joda koji se doprema do fetusa za proizvodnju hormona štitnjače u fetalnoj žlijezdi.

Reakciju uklanjanja atoma joda iz vanjskog prstena T_4 i dobivanja T_3 katalizira D2, koja u početnim stadijima gestacije osigurava dovoljnu razinu T_3 unutar posteljičnog tkiva potrebnu za razvoj i diferencijaciju trofoblasta (Moleti et al., 2014.). Djelovanje D2 raste s padom raspoloživog T_4, što upućuje na zaključak kako aktivnost dejodinaza predstavlja homeostatski mehanizam važan u održavanju produkcije T_3 u posteljici (Đelmiš et al., 2004., str. 51.).

Prema Vanes et al. (2011.) dokazana je rana ekspresija TR alfa i beta gena u kortikalnim neuronima i cereberalnim Purkinjeovim stanicama, kao i aktivnost D2 i D3 u fetalnom cerebralnom korteksu od sedmog mjeseca gestacije.

3.1.5. Promjene u majčinom bazenu joda

Uslijed povećane sinteze T_4 u majčinoj štitnjači i povećanja bubrežnog klirensa joda te zbog prijenosa joda od majke prema fetusu dolazi do smanjenja majčina bazena joda i stoga je potrebno povećati unos joda prehranom ili dodacima prehrani (Moleti et al., 2014). Prema De Groot et al. (2012.) žene u reproduktivnoj dobi trebale bi unositi prosječno 150 µg joda na dan, a prije trudnoće, za vrijeme trudnoće i dojenja dozu unosa joda trebale bi povećati na 250 µg na dan.

3.2. Fetalna štitnjača

Tkivo fetalne štitnjače kao i sinteza T_4 mogu se detektirati već u 10. tjednu gestacije (Đelmiš et al., 2004., str. 52.; Rivkees & Mandel, 2011.). Oko 13. tjedna gestacije, razvoj fetalne štitnjače je dovršen (Moleti et al., 2014.). 20 tjedana nakon začeća, fetalna hipotalamo-hipofizna jedinica postaje funkcionalna i može regulirati proizvodnju hormona štitnjače u fetalnoj štitnjači. Prije uspostave regulacije proizvodnje hormona fetalne štitnjače, fetus je ovisan o posteljičnom prijenosu majčinih hormona štitnjače (Rivkees & Mandel, 2011.). Prema tome, fetalni neurološki razvoj za vrijeme prvog i dijelom drugog tromjesečja ovisi isključivo o prijenosu majčinog T_4. Od tada, doprinos majčinog T_4 u ukupnoj količini T_4 u krvi fetusa opada na približno 40%, a fetalna štitnjača doprinosi sa 60% T_4 (Moleti et al., 2014).

4. IMUNOLOŠKI SUSTAV U TRUDNOĆI

Imunološki sustav majke, odnosno imunološka nereaktivnost majke prema očevim antigenima, ima važnu ulogu kako u samom početku trudnoće tako i u očuvanju humane trudnoće do termina porođaja. Tolerancija majke u trudnoći povezana je s razvojem nekoliko specifičnih mehanizama koji štite plod od majčinog citotoksičnog imunološkog napada (Đelmiš et al., 2004., str. 75.). Za vrijeme trudnoće dolazi do sustavne supresije Th1 citokinskog odgovora i pospješivanja Th2 odgovora (Đelmiš et al., 2014., str. 152.). Dokazano je da predominacija proupalnih citokina (Th1 fenotipa) dovodi do poremećaja implantacije i proliferacije trofoblasta te odvajanja trofoblasta od blastociste (Đelimiš et al., 2004., str.76.).

4.1. Citokini

Citokini su topljivi, niskomolekularni (15-30 kDa) glikoproteini koji se izlučuju parakrino i autokrino iz različitih stanica, a vezanjem za svoj receptor omogućuju djelovanje jedne stanice na drugu. U reprodukcijskom razdoblju važni su za razvoj folikula u jajniku, implantaciju embrija, endometrijske promjene te za rast i razvoj trofoblasta (Đelmiš et al., 2014., str. 151.). $CD4^+$ T limfociti (Th; pomoćnički T limfociti) mogu se podijeliti na Th1 i Th2 tip stanica, ovisno o citokinima koje izlučuju. Th1 tip limfocita izlučuje proupalne citokine (IL-2, IL-12, IFN-γ, TNF-β) i uglavnom posreduju reakcije stanične imunosti kao što su reakcije staničnog odgođenog tipa preosjetljivosti i stanične citotoksičnosti posredovane NK stanicama i T limfocitima, a Th2 limfociti proizvode protuupalne citokine (IL-4, IL-5, IL-6 i IL-10) koji posreduju reakcije humoralne imunosti, tj. aktivacije B limfocita i njihove diferencijacije u plazma-stanice te izlučivanja protutijela (Đelmiš et al., 2014., str. 151-152.).

Svaki citokin ima posebnu dužnost pa tako IL-4 i IL-10 inhibiraju diferencijaciju $CD4^+$ stanica u Th1 fenotip, a IL-10 dodatno još podržava povećanje HLA-G ekspresije (Đelmiš et al., 2004., str. 75.).

4.2. Temeljne promjene u imunološkom sustavu majke

4.2.1. Uloga trofoblasta u modulaciji imunološkog odgovora

Trofoblast preinačuje imunološki odgovor izražavanjem Fas liganda (FasL ili CD95L), indolamin 2,3-dioksigenaze, HLA-G molekula te sekrecijom imunomodulirajućih hormona i

specifičnih citokina. Fas ligand je uključen u otklanjanje klonova majčinih T limfocita koji reagiraju s fetalnim antigenima (Galofré, 2012.). Povećana aktivnost enzima indolamin 2,3-dioksigenaze katabolizira i iscrpljuje triptofan iz majčinih imunoloških stanica u posteljici i time prevenira aktivaciju T limfocita i NK stanica (Leber et al., 2010.). Na stanicama sinciciotrofoblasta izražavaju se neklasične HLA-G molekule, dok se smanjuje izražavanje klasičnih HLA I molekula. HLA-G veže i inaktivira citotoksične stanice prirodne ubojice (natural killer - NK stanice) (Đelmiš et al., 2004., str. 75.). Navedenim mehanizmima trofoblast preinačuje imunološki odgovor supresijom Th1 i relativnim pojačanjem Th2 imunološkog odgovora.

Eksperimentalni dokazi pokazuju da su unatoč relativnom povećanju Th2 reakcije, oba tipa imunološkog odgovora u globalu reducirana za vrijeme trudnoće. Opažanja su poduprta povećanjem regulacijskih $CD4^{+}CD25^{+}$ T limfocita (T_R) i smanjenjenjem razine autoantitijela za vrijeme trudnoće (Galofré, 2012.). Istraživanja pokazuju da su T_R ključni čimbenici u omogućavanju fetalnog preživljavanja unutar uterusa majke te da su patologije trudnoće povezane s nižom razinom T_R -a (Leber et al., 2010.).

4.2.2. Utjecaj hormona na imunološki sustav majke

Posteljica proizvodi kortikoliberin (CRH) koji dovodi do povećanja razine ukupnog i slobodnog kortizola u plazmi i urinu. Istraživanja su pokazala da su kortikosteroidi moćni inhibitori proizvodnje proupalnih citokina (Th1), dok na ekspresiju protuupalnih citokina (Th2) imaju minimalan supresivni učinak. Kortikosteroidi, u fiziološkim koncentracijama, izrazito suprimiraju proizvodnju IL-12 kojeg stvaraju makrofagi, a ima važnu ulogu u razvoju staničnog imunološkog odgovora.

Estrogen i progesteron, posebno u količinama u kojima su prisutni u trećem tromjesečju trudnoće, pospješuju proizvodnju IL-4 i IL-10 u T limfocitima. Djelovanjem navedenih hormona dolazi do promjene odnosa proupalnih i protuupalnih citokina u korist predominacije protuupalnih citokina i Th2 imunološkog odgovora (Đelmiš et al., 2004., str. 76-77.). Estrogen suprimira funkciju B limfocita u trudnoći, no taj učinak estrogena se gubi u postpartalnom razdoblju (Balucan et al., 2013.). Posteljica i fetus proizvode specifične proteine trudnoće i hormone koji posjeduju imunosupresivnu aktivnost uključujući alfa-fetoprotein (AFP), hCG, humani placentni laktogen (HPL), progesteron i estrogen (Đelmiš et al., 2004., str. 78.).

5. HASHIMOTOV TIREOIDITIS U ŽENA REPRODUKTIVNE DOBI

5.1. Učestalost Hashimotovog tireoiditisa

Hashimotov tireoiditis (HT) je kronični autoimunosni tireoiditis s učestalosti od 5-10% u žena reproduktivne dobi u razvijenim zemljama (Jatzko et al., 2014.). 90% nejatrogene hipotireoze uzrokovano je HT-om (Gomes et al., 2015.) HT se mnogo češće pojavljuje u žena, osobito između 30. i 50. godine života, iako se može pojaviti u bilo kojoj dobnoj skupini, kao i u djece. U posljednje vrijeme zabilježeno je češće pojavljivanje bolesti, čemu uzrok nije samo bolja informiranost bolesnika i dostupnost zdravstvene zaštite, već i stvaranje imunogenijih antigena štitnjače uzrokovano većim unosom joda (Solter, 2007., str. 147.).

Globalno, na razini svjetske populacije, manjak joda u prehrani je i dalje najčešći uzrok disfunkcije štitnjače (Jatzko et al., 2014.; Solter, 2007., str. 147.). Autoantitijela štitnjače nađena su u 5-15% žena reproduktivne dobi, a kronični autoimunosni tireoiditis je najčešći uzrok kliničke i subkliničke hipotireoze u trudnoći u područjima s adekvatnim unosom joda u prehrani. Prevalencija klinički manifestne hipotireoze za vrijeme trudnoće je od 0.3-0.5%, a subkliničke hipotireoze 2-3% (SCH- subclinical hypothyroidism) (Giacobbe et al., 2015.).

Hashimotov tireoiditis je karakteriziran prisutnošću visokih razina antitijela usmjerih na strukture štitnjače (Jatzko et al., 2014.) U 90% bolesnika nađu se izrazito citotoksična mikrosomska antitijela koja su usmjerena na tireoidnu peroksidazu (TPO-At), koja vezujući komplement dovode do destrukcije i lize stanica štitnjače, dok su antitijela usmjerena na tireoglobulin (Tg-At) prisutna u 70% bolesnika (Solter, 2007., str. 147.).

5.2. Etiopatogeneza

Hashimotov tireoiditis je autoimunosna bolest štitnjače koja nastaje uz genetsku predispoziciju i stoga je u pacijenata najčešće pozitivna obiteljska anamneza. U osoba s nasljednom sklonošću koja je povezana s HLA-DR3, -DR4, -DR5 te s polimorfizmom gena za citotoksični antigen T limfocita (CTLA-4) može zakazati imunosna tolerancija prema vlastitoj štitnjači, koja dovede do autoimunosne upale i propadanja funkcionalnog tkiva štitnjače i/ili se stvaraju antitijela na TSH receptor najčešće dovodeći do hipotireoze, odnosno smanjene funkcije štitnjače i izostanka učinka hormona štitnjače u stanicama te gušom (Vrhovac et al., 2008. str. 1199.). Smanjenje broja ili oštećenje supresorskih T limfocita, do kojeg dolazi zbog starenja ili

nekog drugog štetnog čimbenika, rezultira pojavom patološkog klona autoreaktivnih Th koji izbjegnu imunosnoj kontroli i ne budu uništeni. Navedeno omogućuje razvoj B limfocita s pretvorbom određenog tipa plazma stanica uz posljedično izlučivanje specifičnih protutijela na vlastite organe među kojima i štitnjaču (Solter, 2007., str. 147.).

5.3. Klinička slika hipotireoze

U četiri petine bolesnika hipotireoza je subklinička i stoga asimptomatska. Neki se bolesnici ne žale ni na što, a većina navodi neke nejasne i nekarakteristične blage smetnje. Kod blažih oblika može se pojaviti nesanica, pojačana razdražljivost i hiperaktivnost. Što je bolest teža, sve je više klasičnih smetnji poput umora, malaksalosti, pospanosti, zimogroznosti, promuklosti, zatvora, porasta tjelesne težine uz smanjen apetit, smanjenog znojenja, parestezija i drugih. Bolesnici su usporeni, podbuhla lica bez mimike, blijedožućkaste (anemija, karotinemija), suhe, hrapave, hladne i perutave kože, grube kose, velika jezika i hrapava glasa, usporena pulsa, a neki su gušavi. Hipotireoza se razvija polako i na nju se bolesnik postupno privikava, a najteži oblik hipotireoze je miksedemska koma (Vrhovac et al. 2008., str. 1199.).

Klinička slika hipotireoze u trudnica koje ranije nisu imale dijagnosticiranu hipotireozu nije klasična i stoga simptomi mogu biti pripisani simptomima koji su normalno prisutni u trudnoći. Važno je posumnjati na mogućnost poremećene funkcije štitnjače u trudnica, osobito kod onih s pozitivnom obiteljskom anamnezom i u onih s drugom autoimunosnom bolesti jer neliječena hipotireoza ima mnoge negativne posljedice na razvoj fetusa i tijek trudnoće (Vanes et al., 2011.).

5.4. Dijagnoza

Sumnja na HT može se postaviti kliničkim pregledom bolesnika. Palpacijom vrata nađe se simetrično povećana i najčešće bezbolna štitnjača. Bolesnici mogu imati simptome hipotireoze i malu, atrofičnu i fibrozno promijenjenu štitnjaču. Ponekad se bolesnici u početku bolesti prezentiraju sa simptomima hipertireoze do koje može doći zbog stvaranja klona limfocita koji producira TS-At ili zbog oštećenja stanica štitnjače dođe do nagle pojave tireotoksičnih simptoma.

Dijagnoza HT-a se postavlja na temelju rezultata testova funkcije štitnjače kojima se određuje koncentracija TSH u serumu, te T_4 i FT_4 jer je često prisutna subklinička hipotireoza kod koje

je TSH iznad referentnog raspona, a T_4 unutar referentnog raspona (Solter, 2007., str. 149.). Gornja granica vrijednosti TSH u trudnica je 2.5 mUI/l u prvom tromjesečju, a u drugom i trećem tromjesečju je 3.0 mUI/l. Vrijednosti TSH veće od 2.5 mUI/l povezane su s većim fetalnim morbiditetom i to je jedan od razloga zašto je ta vrijednost TSH uzeta kao gornja granica refeentnog raspona (Krassas et al., 2015.).

Za potvrdu dijagnoze svakako treba odrediti i prisutnost antitijela usmjerenih na štitnjaču. TPO-At i Tg-At su specifično pozitivna u 95% bolesnika s HT-om, ali u atrofičnom obliku mogu biti i negativna, ili može doći do njihova nestanka s vremenom trajanja bolesti. Mlađi bolesnici imaju nižu razinu antitijela tako da u njih i niža razina upućuje na autoimunosnu bolest štitnjače (Solter, 2007., str. 149.).

Ultrazvučni pregled štitnjače pokazuje karakterističan, ali ne i patognomoničan nalaz. Štitnjača može biti povećana, smanjena ili normalne veličine, uočljive promijenjene strukture, hipoehogenih odjeka, neravnih kontura s fibroznim tračcima (Solter, 2007., str. 149.).

5.5. Utjecaj na plodnost i tijek trudnoće

Neplodnost je definirana kao nemogućnost ostvarivanja trudnoće nakon godine dana redovitih spolnih odnosa bez korištenja kontracepcije. Neplodnost parova je učestala pojava u populaciji s prevalencijom od 10-15%, a uzroci su mnogobrojni i stoga zahtjeva multidisciplinaran pristup. Nije poznata prevalencija neplodnosti u žena reproduktivne dobi s autoimunosnim bolestima koje imaju utjecaj na endokrini sustav i reproduktivni potencijal žene. Od tih bolesti najveća je prevalencija autoimunosnih bolesti štitnjače i stoga je primjereno i pravovremeno liječenje od osobite važnosti, kako za majku tako i za njezine potomke i društvo općenito (Quintino-Moro et al., 2014.).

Gravesova bolest i HT su karakterizirane poremećajem hormona štitnjače u vidu hipotireoze ili hipertireoze, a oba stanja djeluju na mehanizam ovulacije i metabolizam spolnih hormona, posljedično djelujući na plodnost žene kao i na tijek trudnoće ukoliko do nje dođe (Quintino-Moro et al., 2014.). Neplodnost i smanjenje reproduktivnog potencijala u žena s autoimunosnim bolestima štitnjače mogu biti uzrokovani promijenjenim i poremećenim endokrinim i imunološkim sustavom, i stoga mnogobrojnim kompleksnim mehanizmima negativno utjecati na reproduktivni sustav žene (Harman et al., 2012.).

Učinak neadekvatno liječene hipotireoze na ishod trudnoće ogleda se u dvostruko većoj učestalosti pobačaja u žena s hipotireozom u usporedbi s eutireoidnim ženama, čestom anemijom u trudnoći, trostruko većem riziku preeklampsije i abrupcije placente te povećanim rizikom postpartalnog krvarenja (Vanes et al., 2011.).

5.5.1. Utjecaj autoantitijela štitnjače na plodnost i trudnoću

U žena s autoimunosnom bolesti štitnjače dvostruko je veći rizik neplodnosti. Uzrok neplodnosti mogu biti hormonske promjene povezane s autoimunosnom bolesti štitnjače kao i prisutnost autoantitijela štitnjače koja mogu reagirati sa strukturama posteljice i oplođenom jajnom stanicom te time onemogućiti implantaciju embrija, što se jasno ogleda u trudnoćama s ranim spontanim pobačajem. Povezanost autoantitijela štitnjače i više stope pobačaja, te dvostruko većeg rizika prijevremenog porođaja može biti uzrokovana i postojanjem blage hipotireoze, i imunološke neuravnoteženosti trudnice te trudnoćom u kasnijoj životnoj dobi koja također povećava rizik negativnog ishoda trudnoće. Pozitivna TPO-At u eutireoidnih žena četverostruko povećavaju rizk abrupcije placente (Balucan et al., 2013.).

5.5.2. Utjecaj na razvoj fetusa/djeteta

Zbog visoke prevalencije HT-a u žena reproduktivne dobi, stoga i u trudnica, postoji rizik izloženosti fetusa hipotireozi (Balucan et al., 2013.). Negativni fetalni ishodi mogu nastati zbog trostruko većeg rizika prijevremenog porođaja, niže porođajne težine novorođenčadi i respiratornog distres sindroma. Glavni razlog prijevremenog porođaja i niskoj porođajnoj težini pripisuje se gestacijskoj hipertenziji, dok neki pripisuju prijevremenom prsnuću vodenjaka praćenim prisutnošću TPO-At-a kao glavnom faktoru koji pridonosi prijevremenom porođaju. Rizik negativnog utjecaja hipotireoze na razvoj fetusa je osobito velik u prvome tromjesečju trudnoće za vrijeme kritične faze razvoja središnjeg živčanog sustava, kada još nema proizvodnje fetalnih hormona štitnjače i stoga fetus ovisi o majčinim hormonima štitnjače (Vanes et al., 2011.). Retrospektivne i prosprektivne studije ukazuju na usporeni i zakašnjeli intelektualni i motorički razvoj u djece stare 25-30 mjeseci kao i značajno niži kvocijent inteligencije (više od jedne standardne devijacije) u ispitivane djece u dobi od 8 godina, rođene od majki s neliječenom hipotireozom (Balucan et al., 2013.).

6. GRAVESOVA BOLEST U ŽENA REPRODUKTIVNE DOBI

6.1. Učestalost Gravesove bolesti i klinička slika

Gravesova (Basedowljeva) bolest (GB) autoimunosna je bolest štitnjače i najčešći uzrok hipertireoze u žena reproduktivne dobi i trudnica. Javlja u 3% žena reproduktivne dobi (Đelmiš et al., 2004., str. 99.) Najveća prevalencija GB-a je u trećem i četvrtom desetljeću života, ali se može pojaviti u svakoj životnoj dobi. Znatno je češća u žena nego u muškaraca (7-10:1) (Solter, 2007., str. 97.).

Učestalost hipertireoze u trudnoći je oko 0.2%, no klinički simptomi hipertireoze u trudnoći često se pripisuju fiziološkim metaboličkim promjenama, budući da se bazalni metabolizam u zdravih trudnica poveća za 15-20%. GB koja se dijagnosticira s nalazom strume štitnjače i egzoftalmusa ima 90-95% trudnica s hipertireozom (Đelmiš et al., 2004., str. 97.-99.).

Štitnjača je difuzno povećana i čvrsta. Klasični simptomi hipertireoze uključuju nepodnošenje vrućine, znojenje, toplu kožu, žeđanje, anksioznost, emocionalnu labilnost, tremor i tahikardiju. Simptom hipertireoze u trudnoći može biti povraćanje, proljev, proksimalna miopatija i limfadenopatija. Pomoć u diferencijalnoj dijagnozi hipertireoze u odnosu prema simptomima normalne trudnoće su gubitak tjelesne težine i frekvencija srca veća od 100 otkucaja u minuti (Đelmiš et al., 2004., str. 97.-99.).

U štitnjači dolazi do hipertrofije i hiperplazije folikula uz redukciju koloida. Djelovanje povišene razine hormona štitnjače odražava se na većinu ili na sve organske sustave dok su promjene štitnjače, orbitalnih mišića i tkiva, kože i limfnog tkiva specifične za GB (Solter, 2007.str. 97.).

6.2. Etiopatogeneza

Predispozicija za GB povezuje se s nasljeđivanjem specifičnih gena za histokompatibilne antigene kao što su HLA-B8 i HLA-DR3 te s polimorfizmom gena za citotoksični antigen T limfocita (CTLA-4) (Vrhovac et al., 2008.). Imunološki poremećaj genski je uvjetovan i povezan s HLA-sustavom i stoga je u genetski predisponiranih osoba smanjen broj supresijskih T limfocita (T_S) specifičnih za antigen. Razvoj bolesti mogu potaknuti nepovoljni, stresni čimbenici okoliša (infekcija, trauma) koji dodatno smanjuju aktivnost ukupne populacije T_S-a i dovode do smanjene supresije i povećane aktivnosti Th specifičnih za antigene štitnjače koji

proizvode IFN-γ i stimuliraju B limfocite na proizvodnju TS-At-a. IFN-γ i TS-At povećavaju ekspresiju HLA-DR-a, antigena na površini stanice koji stimuliraju specifične Th. Višak hormona štitnjače dodatno smanjuje ukupnu aktivnost T_s-a i stoga neliječena hipertireoza podržava i pogoršava postojeći autoimunosni poremećaj. Od egzogeno izazvanih tireotoksikoza treba spomenuti da jod može potaknuti autoimunosni odgovor štitnjače (jodbazedov) ili dovesti do upalno-destruktivnih promjena s hipertiroksinemijom (Solter, 2007., str. 95.-96.).

Gravesova bolest izazvana je stimulirajućim antitijelima koji se vežu na TSH receptor (TS-At) koja su prisutna u 97% bolesnika. Istodobno mogu biti prisutna i antitijela koja blokiraju vezanje TSH na receptore (TSH-BAt), te Tg-At i TPO-At. Interakcija destruktivnih procesa te odnos stimulirajućih i blokirajući antitijela na TSH receptore određuju tijek i prognozu bolesti (Vrhovac et al., 2008., str. 1201.).

6.3. Dijagnoza

Dijagnoza hipertireoze se postavlja na temelju biokemijskih nalaza povišene koncentracije hormona štitnjače, u trudnica i slobodnih frakcija hormona, snižene vrijednosti TSH te ultrazvučnog nalaza, dok je scintigrafija štitnjače kontraindicirana u trudnica. Biokemijska potvrda hipertireoze je najvažnija za postavljanje sigurne dijagnoze.

Dodatni laboratorijski testovi koji govore u prilog tireotoksikozi u GB-u katkad pokazuju normokromnu, normocitnu anemiju, neutropeniju, povišene testove funkcije jetre, alkalne fosfataze, transaminaze i bilirubina, te hiperkalcemiju i hipomagnezinemiju (Đelmiš et al., 2004., str. 97.- 99.).

6.4. Utjecaj na plodnost i trudnoću

U žena reproduktivne dobi s hipertireozom često dolazi do promjena menstruacijskog ciklusa u vidu polimenoreje ili oligomenoreje uz oskudno menstrualno krvarenje, a naposljetku i do nastupa amenoreje. Zbog neodgovarajućeg izlučivanja LH i izostanka ovulacije amenoreja može biti praćena proliferacijom endometrija. Zbog svega ranije navedenog smanjen je reprodukcijski potencijal žene, ali je trudnoća moguća i češće praćena komplikacijama. Novorođenčad majki oboljelih od hipertireoze najčešće je zdrava (Solter, 2007., str. 101.).

Međutim, češće su prisutne uroinfekcije i anemija u trudnice, hipertenzija/preeklampsija, spontani pobačaji, prijevremeni porođaji, intrauterini zastoj rasta fetusa (IUGR- eng., intrauterine growth retardation), intrauterina smrt ploda te veći perinatalni mortalitet i morbiditet (Đelmiš et al., 2004.). Prema Nazarpour et al. (2015.) u odnosu prema trudnicama u eutireozi nema izvještaja o značajnom povećanju abrupcije placente, prijevremenog porođaja i niske porođajne težine u trudnoći kompliciranoj subkliničkom hipertireozom.

6.4.1. Trudnoća i Gravesova bolest

U ranoj trudnoći postoji rizik egzacerbacije bolesti uzrokovane hCG-om koji vežući se za TSH receptor i sam može dovesti do gestacijske tireotoksikoze. Međutim, nakon prvog tromjesečja trudnoćom izazvana supresija imunološkog sustava dovodi do porasta učinkovitosti regulacijskih T limfocita (T_R) i posljedične supresije GB-a. U skladu s time, tijekom trudnoće dolazi do pada titra TS-At s najnižom vrijednosti u trenutku porođaja (Balucan et al., 2013.). Stoga je potrebno dozu tireostatskih lijekova tijekom trudnoće prilagođavati i smanjivati, a u 30% pacijentica moguće je u potpunosti prekinuti liječenje (Rivkees & Mandel, 2011.). Potrebno je pacijentice redovito kontrolirati i pratiti razinu i status TS-At-a. S obzirom na to da mnoge pacijentice s GB-om imaju stimulirajuća, blokirajuća i neutralna antitijela na TSH receptor, njihovo uzajamno djelovanje za vrijeme supresije imunološkog sustava u trudnoći može biti izrazito kompleksno (Balucan et al., 2013.).

6.4.2. Djelovanje stimulirajućih antitijela na fetus

Antitijela koja stimuliraju štitnjaču vežući se za TSH receptor (TS-At) prolaze transplacentarno i mogu uzrokovati fetalnu i neonatalnu tireotoksikozu. Za to je potrebna prisutnost majčinih IgG-a u dovoljnoj količini i dovoljno razvijena fetalna štitnjača koja je sposobna odgovoriti na taj podražaj. Fetalna štitnjača je razvijena nakon 7. tjedna gestacije, međutim funkcionalni kapacitet koncentriranja jodida i sinteze T_4 nije uspostavljen prije 11. tjedna gestacije. Preporučeno je mjerenje titra TS-At-a između 24. i 28. tjedna trudnoće u trudnica s aktivnom bolešću štitnjače i anamnezom autoimunosne bolesti štitnjače. Cilj je otkriti visokorizične trudnice u kojih je tri puta veća razina titra antitijela od normalne i u kojih je potrebno pobliže praćenje fetusa serijskim pregledima ultrazvukom, dok se kordocenteza koristi u rijetkim situacijama kad je status štitnjače fetusa nejasan. Fetalna hipertireoza je suspektna u fetusa sa srčanom frekvencijom većom od 160/min i IUGR-om (Balucan et al., 2013.). Ultrazvučni

pokazatelji disfunkcije fetalne štitnjače uključuju povećanje štitnjače, ograničenje rasta fetusa, fetalni hidrops, gušavost, veću koštanu dob, tahikardiju ili zatajenje srca i zahtijevaju kliničko, laboratorijsko i ultrazvučno praćenje fetusa (De Groot et al., 2012.).

6.4.3. Djelovanje majčinih autoantitijela štitnjače na novorođenče

Prolazna neonatalna hipertireoza uzrokovana transplacentarnim prolazom stimulirajućih antitijela rijetka je u kontekstu GB-a majke i prisutna je u manje od 1% slučajeva (Balucan et al., 2013.). Transplacentarni prolaz TS-At-a ovisi o razini antitijela u majčinom serumu i stoga se razina antitijela u majke može koristiti kao prediktor neonatalne hipertireoze i disfunkcije. U novorođenčadi s tahikardijom, hiperekscitabilnosti i slabim dobivanjem na težini može se posumnjati na hipertireozu. Vrijeme poluživota IgG-a je tri tjedna, tako da se nakon tog vremena novorođenačka disfukcija uzrokovana hipertireozom polako oporavlja. Prolazak blokirajućih antitijela usmjerenih na TSH receptor (TSH-BAt) u krvotok fetusa može uzrokovati prolaznu hipotireozu u novorođenčeta, uzrokujući odgođeni razvoj štitnjače djeteta i spori oporavak funkcije štitnjače u postpartalnom razdoblju. Procijenjeno je da je približno 2% kongenitalne hipotireoze uzrokovano TSH-Bat-om (Balucan et al., 2013.).

6.5. Postpartalna aktivacija Gravesove bolesti

Razina TS-At-a može se povećati u postpartalnom razdoblju nakon prestanka imunosupresije, do čega najčešće dolazi između 4. i 12. mjeseca nakon porođaja u žena koje prije trudnoće nisu imale dijagnosticiran GB, kao i u žena s otprije poznatom bolesti. U postpartalnom razdoblju diferencijalno dijagnostički dolazi u obzir i razvoj postpartalnog tireoiditisa kada se žene mogu prezentirati sa simptomima hipertireoze i suprimiranim TSH, osobito u početku bolesti. Kako bi se razlikovale ove dvije bolesti potrebno je napraviti probir na prisustvo TS-At-a u postpartalnom razdoblju u žena sa suprimiranim TSH i u svih onih s poznatom dijagnozom GB-a (Balucan et al., 2013.).

7. POSTPARTALNI TIREOIDITIS

Postpartalni tireoiditis (PPT) pripada autoimunosnom spektru poremećaja štitnjače i najčešća je endokrina bolest povezana s trudnoćom. Javlja se unutar godine dana od porođaja, u žena koje su bile eutireoidne prije trudnoće, s kliničkom slikom hipertireoze praćene hipotireozom ili izoliranom pojavom hipertireoze ili hipotireoze. Nakon razdoblja smanjenog imunološkog odgovora za vrijeme trudnoće, u postpartalnom razdoblju dolazi do oporavka imunološkog sustava koji u žena s rizikom za razvoj autoimunosnih bolesti štitnjače potakne pojavu PPT-a. PPT je snažan prediktor funkcije štitnjače u žena te će njih 25-30% unutar pet do deset godina razviti trajnu hipotireozu i stoga je osobito važno redovito kontrolirati i pratiti funkciju štitnjače, što se osobito odnosi na žene u reproduktivnoj dobi (Keely, 2011.)

7.1. Učestalost postpartalnog tireoiditisa

Učestalost postpartalnog tireoiditisa ovisi o unosu joda u populaciji, genetskim i okolišnim faktorima. Opća prevalencija postpartalnog tireoiditisa je oko 8%, a na razini pojedinih populacija i geografskih područja prevalencija je vrlo varijabilna. Visoki rizik za razvoj PPT-a imaju žene sa šećernom bolesti tipa 1 u kojih je prevalencija 19.1%, zatim žene s pozitivnom obiteljskom anamnezom u kojih je prevalencija 20% te žene s osobnom anamnezom PPT-a u kojih je rizik ponovne pojave bolesti 42.4% (Keely, 2011.).

7.2. Patogeneza postpartalnog tireoiditisa

Približno 12-26% žena ima pozitivna TPO-At u serumu, a taj se udio u starijim dobnim skupinama povećava. TPO-At pozitivna su u žena s PPT-om, a koja za razliku od Tg-At-a imaju sposobnost aktivacije komplementa te posljedičnog pokretanja o antitijelima ovisne i stanicama posredovane citotoksičnosti. Razina titra TPO-At-a korelira s veličinom limfocitne infiltracije štitnjače, međutim, zbog heterogenosti TPO-At-a destrukcija štitnjače je varijabilna. TPO-At međusobno se razlikuju po usmjerenosti na specifične antigene na molekuli tireoidne peroksidaze te po stupnju aktivacije komplementa, i stoga različitim potencijalom za destrukciju štitnjače. Histološki se nađe limfocitna infiltracija i destrukcija štitnjače, koja nalikuje histološkoj slici HT-a, ali različitog stupnja fibroze tkiva štitnjače i atrofije folikula (Keely, 2011.).

7.3. Čimbenici rizika

Na rizik obolijevanja od PPT-a utječu okolišni i genetski čimbenici te imunološki sustav majke (Keely, 2011.) PPT se češće javlja u žena s HLA-DR3, -DR4 ili -DR5 antigenima histokompatibilnosti. Kod postojanja antigena HLA-DR5 rizik razvoja PPT-a povećan je i do šest puta (Đelmiš et al., 2004., str. 183.).

U žena s pozitivnim TPO-At-om u prvome tromjesečju trudnoće PPT se javlja u 33-50%, dok se u TPO-At negativnih žena javlja u samo 0-5%. U trudnoći dolazi do supresije majčina imunološkog sustava te posljedično i do pada titra TPO-At-a. Ako su TPO-At prisutna u trećem tromjesečju trudnoće povećavaju rizik PPT-a na 80%. U žena s PPT-om nađen je veći CD4/CD8 omjer, veći broj aktiviranih T limfocita, a u 36. tjednu trudnoće nađu se niže razine kortizola u plazmi te viši interferon gama (IFN-γ) u odnosu na eutireoidne, TPO-At pozitivne žene. To ukazuje da je podgrupa TPO-At pozitivnih žena, u kojoj dolazi do nižeg stupnja imunosupresije za vrijeme trudnoće, pod većim rizikom razvoja PPT-a (Keely, 2011.).

Od čimbenika okoliša, odnosno životnih navika istražuje se utjecaj pušenja zbog visoke prevalencije ovisnosti o nikotinu i dokazane štetnosti za zdravlje žena i ploda. Pušenje ima višestruke učinke na imunološki sustav uključujući aktivaciju B i T limfocita, povećanja proizvodnje citokina i vjerojatno dovodi do povećane prezentacije antigena oštećenih stanica. Jedna meta-analiza, koja je uključila četiri studije o ženama s postpartalnim tireoiditisom, iznosi značajnu pozitivnu povezanost između pušenja i PPT-a (Keely, 2011.).

7.4. Klinička slika i dijagnoza postpartalnog tireoiditisa

Klinička slika PPT-a je varijabilna, a u 25% pacijentica se javlja klasični tijek bolesti s tri faze, fazom hipertireoze (tireotoksikoze), fazom hipotireoze te fazom oporavka funkcije štitnjače. 32% pacijentica se prezentira s kliničkom slikom hipertireoze sa spontanom rezolucijom te 43% pacijentica s kliničkom slikom hipotireoze sa spontanim oporavkom funkcije štitnjače (Keely, 2011.).

7.4.1. Hipertireoza u postpartalnom tireoiditisu

Do prolazne hipertireoze najčešće dolazi između 1. i 6. mjeseca nakon porođaja i potraje jedan do dva mjeseca. Klinička prezentacija hipertireoze je uglavnom blaga i prolazi nezamijećeno, a često se simptomi pripisuju normalnim postpartalnim promjenama i stoga vrlo rijetko zahtijeva liječenje beta blokatorima (Keely, 2011.). Tireostatici nisu indicirani s obzirom da je povećanje cirkulirajućih hormona štitnjače rezultat njihova povećanog otpuštanja iz žlijezde, a ne rezultat njihove povećane produkcije. Testovi funkcije štitnjače koji upućuju na hipertireozu pokazuju snižene vrijednosti serumskog TSH s povišenom razinom FT_4 i/ili FT_3 (Đelmiš et al., 2004., str. 184.-185.).

Diferencijalna dijagnoza PPT-a za vrijeme faze hipertireoze je GB koja nerijetko egzacerbira s oporavkom imunološkog sustava nakon porođaja. Stimulirajuća antitijela usmjerena na receptore za tireotropin (TS-At) nisu karakteristična za GB, već su prisutna i u 25% žena s PPT-om. Međutim, PPT je 20 puta češći nego novodijagnosticirana GB u postpartalnom razdoblju. Dijagnoza PPT-a je vjerojatnija ukoliko je klinička slika hipertireoze blaža, a ukoliko kroz četiri do šest tjedana dođe do spontanog oporavka funkcije štitnjače ili pak progresije u hipotireozu uz negativna TS-At dijagnoza PPT-a je sigurna (Keely, 2011.). Nuklearnom dijagnostikom radioaktivnim jodom (Radioactive Iodine Uptake - RAIU) jasno se razlikuju ova dva stanja. U GB-u povišen je unos radioaktivnog joda dok je u žena s PPT-om RAIU bez iznimke nizak. Međutim, ova pretraga zahtijeva prekid dojenja djeteta u trajanju od 72 h i stoga se u dojilja rijetko primjenjuje (Đelmiš et al., 2004., str. 184.).

7.4.2. Hipotireoza u postpartalnom tireoiditisu

Faza hipotireoze može biti asimptomatska ili povezana sa simptomima koji uključuju lako zamaranje, konstipaciju, gubitak koncentracije i slabije pamćenje. Hipotireoza se obično javlja između 3. i 9. mjeseca nakon porođaja i traje četiri do šest mjeseci. Mnoge žene se prezentiraju s kliničkom slikom hipotireoze, no samo detaljno uzetom anamnezom se nađu simptomi koji idu u prilog fazi hipertireoze koja joj je prethodila i klasičnom tijeku bolesti (Keely, 2011.).

Dijagnoza hipotireoze za vrijeme PPT-a postavlja se na temelju laboratorijskih nalaza testova funkcije štitnjače koji pokazuju povišene vrijednosti serumskih koncentracija TSH te niskom ili normalnom serumskom koncentracijom FT_4 (Đelmiš et al., 2004., str. 184.).

7.5. Trajna hipotireoza

Postpartalni tireoiditis je snažan prediktor funkcije štitnjače u žena te će njih 25-30% unutar pet do deset godina razviti trajnu hipotireozu. Najsnažniji prediktori trajne disfunkcije štitnjače su viši titar TPO-At-a, TSH viši od 20 mIU/l i ultrazvukom dijagnosticirana hipoehogenost štitnjače u postpartalnom razdoblju (Keely, 2011.).

7.6. Strategija probira

U žena s visokim rizikom za razvoj PPT-a, probir na poremećenu funkciju štitnjače bi trebalo provoditi određivanjem razine TSH u serumu nakon tri te nakon šest mjeseci od porođaja. Visokorizične žene su one s pozitivnim TPO-At-om u serumu, šećernom bolesti tipa 1 ili drugom autoimunosnom bolesti te one s osobnom anamnezom PPT-a.

U postpartalnom razdoblju žena može zatrudnjeti te je stoga probir na PPT-u u visokorizičnih žena opravdan i potreban. Rano prepoznavanje PPT-a te pravovremeno liječenje i osiguranje optimalne razine hormona štitnjače izrazito je važno zbog esencijalne uloge i značaja hormona štitnjače u rastu i razvoju fetusa te održanju trudnoće (Keely, 2011.).

8. SMJERNICE ZA PROBIR I LIJEČENJE POREMEĆAJA FUNKCIJE ŠTITNJAČE U TRUDNOĆI

Testovi funkcije štitnjače koriste se u probiru na poremećaje funkcije štitnjače u trudnoći i razdoblju prije koncepcije. Stoga je važno, u skladu s fiziološkim promjenama u trudnoći, pravilno interpretirati rezultate testova funkcije štitnjače kako bi se pravodobno i optimalno liječio hormonski poremećaj i time osigurao jedan od uvjeta za pravilan razvoj djeteta i što bolji ishod trudnoće.

8.1. Probir na poremećaje funkcije štitnjače

Zbog učestalosti poremećaja funkcije štitnjače u žena u reproduktivnoj dobi te negativnim utjecajem na ishod trudnoće, probir na poremećaje funkcije štitnjače određivanjem serumskih koncentracija TSH je važan u otkrivanju, praćenju te pravovremenom i optimalnom liječenju poremećaja funkcije štitnjače.

Univerzalni probir u svih žena reproduktivne dobi na poremećaje funkcije štitnjače u razdoblju prije koncepcije i u ranoj trudnoći nije preporučen. Međutim, u probir treba uključiti žene s visokim rizikom za bolesti štitnjače. Povećani rizik poremećene funkcije štitnjače imaju žene s pozitivnom obiteljskom anamnezom autoimunosne bolesti štitnjače ili hipotireoze, žene starije od 30 godina, kao i one s nalazom guše, pozitivnim TPO-At-om, kliničkim simptomima i znakovima koji upućuju na hipotireozu, neplodne žene te one s lošim opstretičkim ishodima. Povećani rizik imaju i žene sa šećernom bolesti tipa 1 i drugim autoimunosnim poremećajima, terapijskim zračenjem regije vrata i one koje žive u područjima s nedovoljnim unosom joda. Na temelju anamneze, fizikalnog pregleda i prijašnjih biokemijskih podataka potrebno je prepoznati žene s povećanim rizikom u kojih je preporučeno mjerenje serumskog TSH prije trudnoće i u ranoj trudnoći (De Groot et al., 2012.). Lazarus (2011.) navodi da studije pokazuju kako se navedenim probirom ne identificira 30-50% žena sa značajnom hipotireozom. Međutim, potrebno je još istraživanja koja bi dokazala da univerzalni probir ima smisla i da značajno poboljšava ishode trudnoća i neurološki razvoj djeteta.

8.2. Promjene u referentnim rasponima tiroksina i tireotropina

Zbog estrogenom induciranog povišenja TBG-a u prvom tromjesečju trudnoće, naglo se povećava serumska koncentracija ukupnog T_4 i približno je 150% veća od raspona

koncentracije ukupnog T_4 izvan trudnoće. Raspon koncentracije ukupnog T_4 u drugom i trećem tromjesečju trudnoće može se izvesti iz referentnog raspona T_4 koji vrijedi izvan trudnoće (5-12 µg/dl ili 50-150 nmol/l), množenjem tog raspona s 1.5 (De Groot et al., 2012.).

U trudnoći je zbog povišene koncentracije hCG-a i njegove tireotropne aktivnosti serumska koncentracija TSH normalno snižena, osobito u drugoj polovici prvog tromjesečja. U skladu s time i referentni rasponi serumske koncentracije TSH u trudnoći imaju niže minimalne i maksimalne vrijednosti. U prvom tromjesečju trudnoće referentni raspon serumske koncentracije TSH je od 0.1 do 2.5 mIU/l, a u drugom i trećem tromjesečju do 3 mIU/l (De Groot et al., 2012.). Prema tome, referentni rasponi koji vrijede za opću populaciju u kojih je uredna serumska koncentracija TSH u rasponu od 0.4 - 4.0 mIU/l nisu primjereni za populaciju trudnica u kojih je TSH normalno suprimiran. Stoga bi trudnice liječene po navedenim općim referentnim rasponima mogle biti liječene nedovoljnom dozom levotiroksina s posljedičnom hipotireozom, koja nosi rizik negativnih posljedica za majku i fetus (Feldt-Rasmussen et al., 2011.).

8.3. Smjernice za liječenje hipotireoze u trudnoći

Zbog svih poznatih i ranije u radu navedenih negativnih učinaka hipotireoze na tijek i ishod trudnoće te zbog mogućnosti liječenja nadomještanjem hormona štitnjače, pravodobno prepoznavanje poremećaja i probir na disfunkciju štitnjače u žena s povećanim rizikom temelj su optimalnog liječenja. Cilj liječenja hipotireoze u trudnica je uspostavljanje eutireoze, odnosno uspostavljanje i održavanje klinički i testovima dokazane optimalne razine hormona štitnjače i TSH. Levotiroksin je lijek izbora za liječenje hipotireoze u trudnica u uvjetima dovoljnog unosa joda prehranom.

U žena s autoimunosnom bolesti štitnjače koje su u eutireozi u početnim stadijima trudnoće postoji rizik razvoja hipotireoze tijekom trudnoće i stoga se preporučuje praćenje i evaluacija koncentracije serumskog TSH u intervalima od 4 - 6 tjedana (De Groot et al., 2012.).

Subklinička hipotireoza kod koje je koncentracija serumskog TSH iznad gornje granice za tromjesečje specifičnog referentnog raspona u žena s pozitivnim TPO-At-om, ali s urednom koncentracijom FT_4, povezana je s negativnim ishodom trudnoće za majku i dijete. Budući da liječenje levotiroksinom poboljšava opstetricijske ishode i smanjuje rizik pobačaja ono se preporučuje (Javed & Sathyapalan, 2016.).

Vanes et al. (2011.) navodi da su nedavno dvije kontrolirane prospektivne studije pokazale kako su eutireoidne žene s TPO-At-om liječene levotiroksinom od rane trudnoće imale značajno niže stope pobačaja i prijevremenog porođaja u usporedbi s onima koje nisu liječene.

U žena u kojih je hipotireoza dijagnosticirana prije trudnoće, preporučuje se prilagodba doze levotiroksina kako bi se dosegla vrijednost TSH manja od 2.5 mIU/l prije trudnoće. Trudnice zahtijevaju povećanje doze levotiroksina, a to povećanje doze ovisi o rezidualnom funkcionalnom tkivu štitnjače, a obično je u trudnica ranije liječenih levotiroksinom potrebno dozu lijeka do 4-6 tjedna gestacije povećati za 30-50%. Nakon porođaja većini žena liječenih levotiroksinom potrebno je smanjiti dozu lijeka na onu koja je bila ordinirana prije trudnoće (De Groot et al., 2012.).

Ukoliko je klinički izražena hipotireoza dijagnosticirana za vrijeme trudnoće potrebno je što prije normalizirati testove funkcije štitnjače, odnosno dozu levotiroksina prilagoditi kako bi se dosegla i održala vrijednost koncentracije TSH unutar referentnog raspona specifičnog za tromjesečje. Testove funkcije štitnjače treba ponoviti unutar 30-40 dana i zatim svakih 4-6 tjedana. (De Groot et al., 2012.).

Kada je serumska koncentracija TSH prvi put određena u trudnoći, prosječna doza levotiroksina je 25-50 µg/dan za TSH vrijednost između 5 i 10 mIU/l, 50-75 µg/dan za vrijednost TSH između 10 i 20 mIU/l te 75-100 µg/dan za TSH vrijednost iznad 20 mIU/l (De Groot et al., 2012.).

8.4. Smjernice za liječenje hipertireoze

Hipertireozu u trudnoći moguće je liječiti tireostaticima i kirurški, dok je liječenje radioaktivnim ^{131}I u trudnoći kontraindicirano, zbog moguće opasnosti radijacijskog oštećenja fetusa i destrukcije štitnjače ukoliko je liječenje provedeno nakon 12. tjedna gestacije. Liječenje tireostaticima temeljno je liječenje hipertireoze, a kirurško liječenje je indicirano onda kada je terapija tireostaticima neučinkovita ili štetna za bolesnika.

Klinički manifestnu hipertireozu uzrokovanu GB-om, dijagnosticiranu prije trudnoće ili za vrijeme trudnoće, treba liječiti tireostaticima i prilagoditi dozu kako bi se održavala razina slobodne frakcije T_4 na gornjoj granici referentnog raspona koji vrijedi izvan trudnoće ili

održavati 1.5 puta veću koncentraciju ukupnog T_4 od vrijednosti gornje granice referentnog raspona (De Groot et al., 2012.).

U jednoj studiji u kojoj je bilo uključeno 25 765 žena u probir na subkliničku hipertireozu, karakteriziranu serumskom koncentracijom TSH ispod referentnih vrijednosti i vrijednosti koncentracije FT_4 unutar referentnog raspona. Učestalost subkliničke hipertireoze bila je 1.7%, a u odnosu na eutireoidne žene pronađen je manji rizik gestacijske hipertenzije, a povećani rizik za druge negativne ishode trudnoće nije dokazan (Ng et al., 2014.). Stoga, prema De Groot et al. (2012.) nema dovoljno dokaza koji govore u prilog boljeg ishoda trudnoće u liječenih žena sa subkliničkom hipertireozom, a postoji i potencijalni rizik negativnih posljedica liječenja na fetus.

8.4.1. Liječenje tireostaticima

Tionamidi su najčešće primjenjivani tireostatici u liječenju bolesnika s hipertireozom, a za liječenje trudnica najčešće se koriste propiltiouracil (PTU) i metimazol (MMI). Mehanizam njihova djelovanja temelji se na sprječavanju sinteze hormona štitnjače, blokadom enzima tireoidne peroksidaze i posljedičnom sprječavaju oksidacije i vezanja joda na tirozinske ostatke. Dodatni mehanizam djelovanja PTU-a je i sprječavanje periferne konverzije hormona, odnosno pretvorbe T_4 u T_3 i tako dodatno smanjuje količinu aktivnijeg hormona. Uporaba tireostatika uglavnom je sigurna, a od nuspojava najčešće se pojavljuju crvenilo, urtikarija, artralgija, povišena temperatura i mučnina. Agranulocitoza je ozbiljna nuspojava liječenja koja se javlja vrlo rijetko (<1% bolesnika), a još je rjeđa akutna nekroza jetara ili hepatitis. Manje nuspojava javlja se prilikom liječenja PTU-om u odnosu na MMI, a zbog vezanja na proteine plazme u manjoj količini prolazi kroz posteljicu (Đelmiš et al., 2004., str. 139.-144.).

Preporučena prva linija u liječenju hipertireoze u prvom tromjesečju trudnoće je PTU ukoliko je dostupan, zbog povezanosti MMI-a sa određenim kongenitalnim malformacijama. U bolesnica koje ne toleriraju terapiju PTU-om ili ne odgovaraju poboljšanjem na istu, lijek izbora je MMI. Podaci pokazuju da su MMI i PTU jednako efikasni u liječenju trudnica, a 10 mg MMI-a je približno jednako 100-150 mg PTU-a. Teško jetreno toksično oštećenje rijetka je nuspojava liječenja PTU-om, ali teška, i stoga se preporučuje nakon završetka prvog tromjesečja obustaviti terapiju PTU-om i daljnje liječenje nastaviti MMI-om uz procjenu funkcije štitnjače nakon 2 tjedna od uvođenja MMI-a i zatim u intervalima svaka 2-4 tjedna. U bolesnica koje se

u prvome tromjesečju liječe PTU-om testovi jetrene funkcije provjeravaju se svaka 3-4 tjedna (De Groot et al., 2012.).

8.4.2. Kirurško liječenje

Subtotalna tireoidektomija kirurški je zahvat koji se rijetko primjenjuje u liječenju GB-a. Optimalno vrijeme za kirurško liječenje hipertireoze je u drugom tromjesečju trudnoće. Indikacije za kirurško liječenje u trudnoći su:

- teške štetne reakcije na terapiju tireostaticima,
- stalno potrebne visoke doze tireostatika (> 30 mg/dan MMI-a ili 450mg/dan PTU-a) te
- nekontrolirana hipertireoza bez odgovara na terapiju tireostaticima (De Groot et al., 2012.).

8.4.3. Fetalna hipertireoza

Prema De Groot et al. (2012.) potrebno je odrediti razinu TSHR-At-a do 22. tjedna gestacije u pacijentica s trenutno aktivnom GB, pacijentica s anamnezom GB-a koje su prije trudnoće liječene s ^{131}I ili tireoidektomijom, zatim u pacijentica čije je novorođenče imalo GB te ukoliko su imale ranije povišene razine TSHR-At-a.

U žena s 2-3 puta većom koncentracijom TSHR-At-a ili TS-At-a od normalne razine te u žena liječenim tireostaticima, majčin FT_4 i disfunkcija fetalne štitnjače treba biti procijenjena za vrijeme ultrazvučnog pregleda između 18. i 22. tjedna te ponovno procijenjena svakih 4-6 tjedana ili kada je klinički indicirano. Ukoliko je fetalna hipertireoza dijagnosticirana i smatra se da ugrožava trudnoću, liječenje s MMI-om ili PTU-om treba provesti uz redovito kliničko, laboratorijsko i ultrazvučno praćenje. Kordocenteza zbog svoje invazivnosti i rizika dolazi u obzir kada dijagnoza disfunkcije fetalne štitnjače nije sigurna iz kliničkih i ultrazvučnih podataka, a dobivene informacije bi promijenile liječenje.

Svoj novorođenčadi majki s GB-om, osim onih koje imaju negativna TSHR-At i ne zahtijevaju tireostatike, treba napraviti testove funkcije štitnjače i ako je potrebno adekvatno liječiti (De Groot et al., 2012.). Neonatalna hipertireoza životno je ugrožavajuća bolest koja se liječi

primjenom beta blokatora, MMI-ja i zasićene otopine kalijevog jodida. Liječenje traje 2-3 mjeseca, tj. dok ne nestanu TSHR-At iz cirkulacije novorođenčeta (Rivkees & Mandel, 2011.).

8.5. Smjernice za liječenje postpartalnog tireoiditisa

Ženama s pozitivnim TPO-At-om treba odrediti koncentraciju serumskog TSH između 6. i 12. tjedna gestacije, zatim u 6. mjesecu postpartalnog razdoblja te kada je to klinički indicirano (De Groot et al., 2012.).

Probir u 3. i 6. mjesecu postpartalnog razdoblja određivanjem vrijednosti serumske koncentracije TSH preporučen je u žena u kojih je učestalost PPT-a visoka kao što su one s pozitivnim TPO-At u serumu, drugom autoimunosnom bolesti, što se osobito odnosi na šećernu bolest tipa 1 te u onih s osobnom anamnezom PPT-a (Keely, 2011.).

Pozitivna anamneza PPT-a u žena značajno povećava rizik trajne hipotireoze u razdoblju od 5 do 10 godina nakon epizode PPT-a i stoga se u toj skupini žena preporučuje godišnje određivanje i praćenje razine TSH (De Groot et al., 2012.).

Liječenje nije nužno u asimptomatskih žena s PPT-om koje imaju TSH iznad referentnih vrijednosti, ali niži od 10 mIU/l i koje ne planiraju trudnoću. Međutim, potrebno je nakon 4-8 tjedana ponovno evaluirati vrijednost TSH. Ukoliko je ponovljena vrijednost TSH iznad referentnog raspona preporučuje se liječenje levotiroksinom. Sve žene sa simptomatskom hipotireozom te one s vrijednostima serumskog TSH iznad referentnog raspona, a koje planiraju sljedeću trudnoću treba liječiti levotiroksinom (De Groot et al., 2012.).

9. ZAKLJUČAK

U trudnoći dolazi do mnogobrojnih promjena u majčinu organizmu kojima se uspostavljaju takvi fiziološki uvjeti koji zadovoljavaju potrebe majke i djeteta. U gotovo svim organskim sustavima uspostavlja se nova ravnoteža koja omogućuje održavanje trudnoće i opskrbu fetusa u uterusu svim onim tvarima potrebnima za rast i razvoj. Zdrava trudnica te promjene dobro podnosi jer su njeni organski sustavi u mogućnosti odgovoriti na potrebe i zahtjeve fetusa bez ugrožavanja homeostaze oba organizma.

Štitnjača je žlijezda koja proizvodi i izlučuje hormone koji vezanjem na specifične receptore u jezgri stanica potiču transkripciju i translaciju i posljedičnu sintezu proteina, a povećavaju i broj i aktivnost mitohondrija i stvaranje ATP-a kojim se priskrbljuje energija za stanične funkcije. U trudnoći je uz navedeno, važna i njihova uloga u poticanju rasta i razvoja mozga tijekom fetalnog života kao i u prvih nekoliko godina nakon rođenja i stoga smanjena funkcija štitnjače majke može dovesti do poremećaja u razvoju središnjeg živčanog sustava te slabijim intelektualnim i motoričkim sposobnostima djeteta.

Bolesti majke u trudnoći posebno su osjetljiva tema jer zahtijevaju liječenje koje je pravovremeno i optimalno za majku i dijete. Autoimunosne bolesti štitnjače česte su u žena u reproduktivnoj dobi, a primjećuje se i daljnji porast učestalosti. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se otkrilo potencijalne nove uzroke autoimunosnih bolesti štitnjače i kako bi se pokušalo djelovati primarnom prevencijom bolesti. Dosadašnja istraživanja pokazuju značajan negativni utjecaj poremećaja funkcije štitnjače na tijek i ishod trudnoće te rast i razvoj djeteta. Prisutnost antitijela štitnjače te subklinička hipotireoza kao najčešći oblici bolesti štitnjače povećavaju vjerojatnost komplikacija u trudnoći, stoga i te žene valja redovito kontrolirati i liječiti. Cilj liječenja autoimunosnih bolesti štitnjače je prepoznati rizične skupine žena prije trudnoće kako bi se hormonski poremećaj otkrio i ispravio te u trudnoći kontrolirao i održavao optimalan hormonski status dokazan testovima funkcije štitnjače i kliničkim pregledom. Probir na poremećaje funkcije štitnjače preporučuje se u žena koje imaju povećan rizik za bolesti štitnjače, a univerzalni probir trudnica trenutno nije preporučen jer nije dokazan bolji ishod, osobito neurološkog razvoja djeteta u žena koje imaju subkliničku hipotireozu i koje su liječene od onih koje nisu liječene. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se osigurao optimalan pristup ranom otkrivanju bolesti štitnjače i pravovremenom liječenju koje bi omogućilo manje komplikacija u trudnoći i optimalne uvjete za razvoj djeteta.

ZAHVALE

Zahvaljujem se mentorici prof. dr. sc. Ivani Pavlić-Renar na ukazanom povjerenju, stručnoj pomoći i savjetima pri pisanju ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se i svojim roditeljima, Slavici i Mili, braći i sestrama te zaručniku Borisu na potpori tijekom studija.

LITERATURA

1. Balucan, F. S., Morshed, S. A., Davies, T. F. (2013.). Thyroid Autoantibodies in Pregnancy: Their Role, Regulation and Clinical Relevance, *Journal of Thyroid Research*, 2013: 1–15.

2. De Groot, L., Abalovich, M., Alexander, E. K., Amino, N., Barbour, L., Cobin, R. H., Eastman, C. J., Lazarus, J. H., Luton, D., Mandel, S. J., Mestman, J., Rovet, J., Sullivan, S. (2012.), Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, *J Clin Endocrinol Metab*, *97*(8): 2543–2565.

3. Đelmiš, J. i suradnici (2004.), Bolesti štitnjače u trudnoći, Laserplus, Zagreb.

4. Đelmiš, J., Orešković, S., i suradnici (2014.), Fetalna medicina i opstetricija, Medicinska naklada, Zagreb

5. Feldt-Rasmussen, U., Mortensen, A.-S. B., Rasmussen, A. K., Boas, M., Hilsted, L., Main, K. (2011.), Challenges in Interpretation of Thyroid Function Tests in Pregnant Women with Autoimmune Thyroid Disease, *Journal of Thyroid Research*, 2011: 1–7.

6. Galofré, J. C. (2012.), Microchimerism in Graves' Disease, *Journal of Thyroid Research*, 2012: 1–7.

7. Giacobbe, A. M., Grasso, R., Triolo, O., Tonni, G., Granese, R. (2015.), Thyroid diseases in pregnancy: a current and controversial topic on diagnosis and treatment over the past 20 years, *Arch Gynecol Obstet*, *292*(5): 995–1002.

8. Gomes, V., Mesquita, A., Capela, C. (2015.), Autoimmune diseases and pregnancy: analysis of a series of cases, *BMC Res Notes*, *8*(1): 1-7.

9. Harman, E., Karadeniz, M., Avci, C. B., Zengi, A., Erdogan, M., Yalcin, M., Cetinkalp, S., Gokhan, O. A., Gunduz, C., Saygili F., Yilmaz, C. (2012.), Miscarriage, and TNF-α and osteopontin relationship in women patients with Hashimoto's thyroiditis, *Gynecological Endocrinology*, *28*(10): 830–833.

10. Jatzko, B., Vytiska-Bistorfer, E., Pawlik, A., Promberger, R., Mayerhofer, K., Ott, J. (2014.), The impact of thyroid function on intrauterine insemination outcome - a retrospective analysis, *Reprod Biol Endocrinol*, *12*(1): 28.

11. Javed, Z., Sathyapalan, T. (2016.), Levothyroxine treatment of mild subclinical hypothyroidism: a review of potential risks and benefits, *Ther Adv Endocrinol Metab,* 7(1): 12-23.

12. Krassas,G., Karras, S. N., Pontikides, N. (2015.), Thyroid diseases during pregnancy: a number of important issues, *Hormones*, 14(1): 59-69.

13. Keely, E. J. (2011.), Postpartum thyroiditis: an autoimmune thyroid disorder which predicts future thyroid health, *Obstetric Medicine*, *4*(1): 7–11.

14. Lazarus, J. H. (2011.), Thyroid function in pregnancy, *British Medical Bulletin*, 97(1): 137-148.

15. Leber, A., Teles, A., Zenclussen, A. C. (2010.), Regulatory T Cells and Their Role in Pregnancy, *American Journal of Reproductive Immunology*, 63(6): 445-459.

16. Moleti, M., Trimarchi, F., Vermiglio, F. (2014.), Thyroid Physiology in Pregnancy, *Endocrine Practice*, *20*(6): 589–596.

17. Nazarpour, S., Ramezani Tehrani, F., Simbar, M., Azizi, F. (2015.), Thyroid dysfunction and pregnancy outcomes, *Iran J Reprod Med,* 13(7): 387-396.

18. Ng, M. C. W., Loo, Y. X., Poon, Z. M. (2014.), Subclinical Thyroid Disorders: Clinical Significance and When to Treat?, *Proceedings of Singapore Healthcare*, *23*(3): 226–240.

19. Quintino-Moro, A., Zantut-Wittmann, D. E., Tambascia, M., Machado, H. D. C., Fernandes, A. (2014.), High Prevalence of Infertility among Women with Graves' Disease and Hashimoto's Thyroiditis, *Int J Endocrinol*, *2014*: 1–6.

20. Rivkees, S. A., Mandel, S. J. (2011.), Thyroid Disease in Pregnancy, *Horm Res Paediatr*, 76(1): 91-96.

21. Sailakshmi, M. A. P., Pavana, G. A., Rekha, B.R., Akash, S. S. (2014.), Autoimmune thyroid disease in pregnancy, *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*, 3(2): 321–324.

22. Solter, M. (2007.), Bolesti štitnjače - klinička tireoidologija, Medicinska naklada, Zagreb

23. Vanes, N. K., Lazarus, J. H., Chan, S.-Y. (2011.), Thyroid Function In Pregnancy: Maternal And Fetal Outcomes With Hypothyroidism And Subclinical Thyroid Dysfunction, *Fetal and Maternal Medicine Review*, 22(03): 169–187.

24. Vrhovac, B., Jakšić, B., Reiner, Ž., Vucelić, B. (2008.), Interna medicina, 4. izdanje, Naklada Ljevak, Zagreb.

ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Marija Ivančić

Datum i mjesto rođenja: 8. svibnja 1991., Zagreb

Adresa: Trg mladosti 3, 10290 Zaprešić

Broj mobitela: 098/9135717

E-mail: ivancic.marija@gmail.com

Obrazovanje:

2010. - Integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine
Sveučilište u Zagrebu

2006. - 2010. Srednja škola ban Josip Jelačić u Zaprešiću
smjer opća gimnazija

1998. - 2006. Osnovna škola Antuna Augustinčića u Zaprešiću

2000.- 2006. Osnovna glazbena škola Zlatka Balokovića u Zaprešiću

Strani jezici:

Engleski - aktivno u govoru i pismu

Njemački - pasivno u govoru i pismu