# Dijagnoza i terapija hipotireoze

**Franceschi, Dora**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2014**

*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:105:608448

*Rights / Prava:* In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-03-28**




*Repository / Repozitorij:*

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository








**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

## Dora Franceschi

# Dijagnoza i terapija hipotireoze

**DIPLOMSKI RAD**

Zagreb, 2014.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

## Dora Franceschi

# Dijagnoza i terapija hipotireoze

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2014.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Sestre milosrdnice, pod vodstvom akademika Zvonka Kusića, dr.med., i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

Mentor rada: Akademik Zvonko Kusić, dr.med.

# Popis i pojašnjenje kratica

DIT – dijodtirozin

FT4 – slobodni tiroksin

HDL – lipoproteini velike gustoće (eng. high density lipoproteins)

HLA – sustav proteina tkivne podudarnosti (eng. human leukocyte antigen)

LDL – lipoproteini male gustoće (eng. low density lipoproteins)

MIT – monojodtirozin

TBG – globulin koji veže tiroksin

Tg – tireoglobulin

TgAt – protutijelo na tireoglobulin

TPO – tireoidna peroksidaza

TPOAt – protutijelo na tireoidnu peroksidazu

TRH – hormon koji oslobađa tireotropin

TSH – tireotropin

TTR – transtiretin

T3 – trijodtironin

T4 – tiroksin

# Sadržaj

**1. Štitnjača**.....**1**

1.1. Anatomija štitnjače.....2

1.2. Histologija štitnjače.....2

1.3. Kontrola izlučivanja hormona štitnjače povratnom spregom.....2

1.4. Sinteza hormona štitnjače.....3

1.5. Prijenos i učinci hormona štitnjače.....3

**2. Hipotireoza**.....**5**

2.1. Kronični autoimuni tireoiditis.....6

2.1.1. Patogeneza kroničnog autoimunog tireoiditisa.....7

2.2. Simptomi i znakovi hipotireoze.....9

**3. Dijagnostika hipotireoze**.....**12**

3.1. Laboratorijski testovi.....12

3.1.1. Tumačenje vrijednosti TSH.....13

3.2. Ultrasonografija štitnjače.....14

3.2.1 Obojani dopler.....15

3.3. Citološka punkcija.....16

3.4. Probir.....16

**4. Liječenje hipotireoze**.....**17**

4.1. Liječenje L-tiroksinom.....17

**5. Zahvala**.....**19**

**6. Literatura**.....**20**

**7. Životopis**.....**23**

**Naslov rada:** Dijagnostika i liječenje hipotireoze

**Autor:** Dora Franceschi

**Sažetak:** Hipotireoza je poremećaj hipometabolizma nastao zbog smanjene funkcije štitnjače ili izostanka učinka hormona štitnjače u ciljnim stanicama. To je najčešći poremećaj funkcije štitnjače uz učestalost 1-2% u žena i 0,2% u muškaraca. Prevalencija supkliničke hipotireoze iznosi čak 5-20% u starijih žena. S obzirom na vrijeme nastanka hipotireoza može biti kongenitalna ili stečena tijekom života, obzirom na endokrinu disfunkciju može biti primarna, sekundarna ili tercijarna, a s obzirom na kliničku sliku može biti izražena, blaga ili supklinička. Klinički simptomi i znakovi hipotireoze posljedica su smanjenog učinka hormona štitnjače u perifernim tkivima. Opći simptomi i znakovi hipotireoze posljedica su usporenog metabolizma, a to su osjećaj hladnoće, smanjeno znojenje, porast tjelesne težine, opstipacija, slabost, iznemoglost, pospanost, usporeni pokreti i govor. Najčešći uzrok hipotireoze jest kronični autoimuni tireoiditis ili Hashimotov tireoiditis. To je autoimuna bolest štitnjače koja se manifestira limfocitnom infiltracijom i destrukcijom tkiva štitnjače. Učestalost je veća u žena nego muškaraca (6 do 15 puta), životne dobi između 30 i 60 godina, a rjeđa u djece i starijoj životnoj dobi. Određivanje tireotropina (TSH) u serumu prvi je test za otkrivanje hipotireoze koji predlažu smjernice Hrvatskog društva za štitnjaču, kao i smjernice drugih nacionalnih društava. TSH je najosjetljiviji test za otkrivanje blagog (supkliničkog) poremećaja funkcije štitnjače, ali i odličan test probira na hipotireozu. U Hrvatskoj se, kao i u većini zemalja, provodi novorođenački probir na hipotireozu određivanjem vrijednosti TSH iz krvi pupkovine. Na taj je način riješen problem kongenitalne hipotireoze i prateće fizičke i mentalne zaostalosti. Hipotireoza je trajno stanje bez obzira na uzrok i zato zahtijeva doživotnu supstitucijsku terapiju. U liječenju hipotireoze primjenjuju se preparati L-tiroksina u količini koja zadovoljava metaboličke potrebe, najčešće u dozi 50-200 μg dnevno.

**Ključne riječi:** štitnjača, hipotireoza, tireotropin, levotiroksin

**Title:** Diagnosis and therapy of hypothyroidism

**Author:** Dora Franceschi

**Summary:** Hypothyroidism is a common endocrine disorder caused by reduced thyroid function, or lack of effect of thyroid hormone in target cells. An estimated 1-2% of women and 0.2% of men have this common thyroid function disorder. The prevalence of subclinical hypothyroidism is as high as 5-20% in older women. Women are six to fifteen times more likely to develop hypothyroidism than men men. Occurence is less frequent in children and the elderly. Hypothyroidism can be congenital or acquired during life. Due to endocrine dysfunction it can be primary, secondary or tertiary, and according to the clinical picture hypothyroidism presents as prominent, mild or subclinical. Clinical signs and symptoms of hypothyroidism are caused by the decreased effect of thyroid hormones in peripheral tissues. General symptoms and signs of include chills, decreased sweating, weight gain, constipation, weakness, exhaustion, drowsiness, slowed movements and speech. The most common cause of hypothyroidism is chronic autoimmune thyroiditis or Hashimoto's thyroiditis. It is an autoimmune thyroid disease characterized by lymphocytic infiltration and destruction of thyroid tissue. Measurement of serum thyrotropin (TSH) levels is the first test for the detection of hypothyroidism according to Croatian Thyroid Society guidelines, as well as other national guidelines. TSH is the most sensitive test for detecting mild (subclinical) thyroid dysfunction, and an excellent screening test for hypothyroidism. In Croatia, as in most countries, newborn screening for hypothyroidism is conducted by measuring TSH from umbilical cord blood. This has led to the early identification of many cases and thus the prevention of developmental delay. Hypothyroidism is a permanent condition, regardless of cause, and therefore requires lifelong substitution therapy. Hypothyroidism is treated with L-thyroxine in amounts which meet metabolic needs. Doses range from 50-200 mg daily and are adjusted according to symptoms and normalization of thyroxine and TSH levels.

**Key words:** thyroid, hypothyroidism, thyrotropin, L-thyroxine

# 1. Štitnjača

## 1. 1. Anatomija štitnjače

Štitnjača (lat. *glandula thyreoidea*) je endokrina žlijezda smještena u donjem dijelu vrata, ispred dušnika. Razvija se u trećem mjesecu embrionalnog razvoja umnažanjem i rastom endodermalnog epitela na dnu ždrijela. Šuplja epitelna vreća, podijeljena na dva režnja, spušta se ispred ždrijelnog crijeva u kaudalnom smjeru. Pritom ostaje povezana s jezikom uskim kanalom (lat. *ductus thyreoglossus*) koji tijekom daljnjeg razvoja postaje solidan epitelni tračak i kasnije u pravilu atrofira.

Štitnjača je neparna žlijezda, u odraslih težine do 20 grama. Sastoji se od desnog i lijevog režnja (lat. *lobus dexter et sinister*) koji su povezani središnjim suženim dijelom (lat. *isthmus glandulae thyreoideae*). Površina je štitnjače neravna izgleda, izbrazdana monogobrojnim arterijskim i venskim žlijebovima. Središnji suženi dio štitnjače nalazi se neposredno ispred dušnika u visini 2. do 3. trahealne hrskavice. Na režnjevima se razlikuju medijalna, stražnja i lateralna površina. Medijalne površine režnjeva oblikuju duboki žlijeb u kojem se nalaze jednjak i dušnik. Lateralnu površinu pokrivaju infrahioidni mišići. Uz stražnju površinu režnjeva nalaze se doštitne žlijzde, povratni grkljanski živac i žilno-živčani snop vrata.

Štitnjaču obavijaju dvije ovojnice, vanjska i unutarnja. Vanjska ovojnica je dio srednjeg lista vratne fascije, a unutranja je ovojnica građena od gustog vezivnog tkiva od kojeg se odvajaju tanki vezivni tračci koji pregrađuju tkivo žlijezde. Između dvije ovojnice nalaze se doštitne žlijezde.

Štitnjača prima arterijsku krv od gornje i donje štitne arterije koje su ogranci vanjske karotidne arterije i potključne arterije. Vene štitnjače nastavljaju se na kapilarnu mrežu, idu kroz vezivne tračke te probijaju unutarnju i vanjsku ovojnicu. Skupljaju se u gornje, srednje i donje štitne vene koje se ulijevaju u facijalnu venu ili unutranju jugularnu venu.

Unutrašnji splet limfnih žila štitnjače započinje u interfolikularnom prostoru i limfatičnim prostorima oko acinusa. Limfa otječe u dva smjera. Gornjim medijalnim smjerom otječe u prelaringealne i infrahioidne limfne čvorove, gornjim lateralnim smjerom u duboke vratne čvorove. Donjim medijalnim smjerom limfa odlazi u pretrahealne i paratrahealne, dok donji lateralni smjer vodi u supraklavikularne limfne čvorove.

Štitnjača je inervirana simpatičkim i parasimpatičkim živcim koje donose povratni i gornji grkljanski živac (lat. *nervus laryngeus recurrens et laryngeus superior*) (Krmpotić-Nemanić J 1993; Netter FH 1996).

## 1. 2. Histologija štitnjače

Tkivo štitnjače izgrađuju folikuli različitih veličina. To su okrugle strukture obložene jednoslojnim epitelom i ispunjene želatinoznim homogenim sadržajem – koloidom. Folikularne stanice mogu biti pločaste, kubične ili niske cilindrične. Štitnjača je obavijena ovojnicom od rahlog vezivnog tkiva. Od nje se u parenhim odvajaju tanki vezivni tračci koji se postupno stanjuju i dolaze do folikula obavijajući ih nježnim vezivnim tkivom izgrađenim pretežito od retikulinskih vlakana. Unutar vezivnih tračaka nalazi se gusta mreža krvnih i limfnih kapilara koja okružuje svaki folikul. Izgled folikula razlikuje se ovisno o području štitnjače u kojem se nalazi i njezinoj aktivnosti. Posebna vrsta stanica u štitnjači su parafolikularne ili C-stanice. One mogu biti uključene u folikularni epitel ili čine odvojene nakupine između folikula. Parafolikularne stanice sadrže i luče hormon kalcitonin, čiji je glavni učinak regulacija razine kalcija u krvi (Juncqueira LC et al. 1995).

## 1. 3. Kontrola izlučivanja hormona štitnjače povratnom spregom

Rad štitnjače kontroliraju hipotalamus, hipofiza i sama štitnjača, a u stanjima bolesti i imunološki sustav. Supraoptičke i supraventrikularne jezgre hipotalamusa luče hormon koji oslobađa tireotropin (TRH, eng. *thyrotropin releasing hormone*), koji portalnim krvotokom dolazi u adenohipofizu. Tamo se veže na receptore za TSH tireotropnih stanica i potiče stvaranje i izlučivanje tireotropina (TSH, eng. *thyroid-stimulating hormone*). TRH se luči u stanjima nedostatka trijodtironina (T3) i tiroksina (T4) u serumu i neuronima (koji inače služe za sprečavanje njegove sinteze i izlučivanja), podražaja alfa adrenergičkim katekolaminima i arginin-vazopresinom. TSH se luči pri smanjenoj količini T3 i T4 u serumu i tireotropnim stanicama, smanjenoj aktivnosti dejodinaze tipa II i povišenoj koncentraciji estrogena koji povećavaju broj receptora za TRH. Na smanjeno lučenje TSH utječu T3, somatostatin, dopamin, glukokortikoidi i bromergokriptin. Tireotropin se veže na receptor za TSH tireocita

čija aktivacija potiče α-podjedinicu stimulatornog G proteina, a zatim i adenilciklazu i nastanak cAMP-a. TSH istovremeno aktivira i fosfolipazu C i fosfatidilinozitolski put.

Podražaj tireotropina potiče lučenje hormona štitnjače iz tireocita. Postupak započinje pinocitozom koloida u kojem se nalazi tireogobulin, a zatim dolazi do spajanja mjehurića koloida s lizosomima u citoplazmi. Protelizom tireglobulina dolazi do lučenja trijodtironina i tiroksina u krv i oslobađanja monojodtirozina (MIT) i dijodtirozina (DIT), koji se zatim dejodiniraju. Odmah započinje novi ciklus stvaranja hormona i unos joda se povećava aktivnom transportom joda pomoću jodne crpke (NIS, eng. *Na+/I- symporter*) (Vrhovac B et al. 2008).

## 1. 4. Sinteza hormona štitnjače

Jod je oligoelement ključan za funkciju štitnjače. Preporučen dnevni unos joda je 150-200 μg i takvim unosom održava se optimalna razina TSH u serumu. Sinteza hormona štitnjače prati određen slijed u kojem važnu uloga igra metabolizam joda. Prvo dolazi do djelatnog prijenosa joda, zatim jodinacije tirozilskih ostataka na molekuli tireoglobulina, spajanje jodtirozina u stvaranju T3 i T4, proteoliza Tg uz oslobađanje jodtirozina i jodtironina te izlučivanje T3 i T4 u krv. Na kraju dolazi do dejodinacije jodtirozina i ponovnog iskorištavanja slobodnog joda (Kusić Z et al. 2000).

## 1. 5. Prijenos i učinci hormona štitnjače

Dnevno se iz štitnjače izluči oko 100 nmol tiroksina i 5 nmol trijodtironina. Hormoni štitnjače u krvi su vezani na proteinske nosače: globulin koji veže tiroksin (TBG, eng. *thyroxin binding globulin*), transtiretin (TTR) i albumine. T4 se čvršće veže od T3 pa mu je poluvrijeme života u krvi sedam dana, a T3 jedan dan. Albumini vežu hormone štitnjače najslabijim afinitetom i zato ih najbrže otpuštaju. Važno je spomenuti da biološku aktivnost imaju samo slobodni hormoni (free) FT3 i FT4 na koje se odnosi samo mala količina ukupnog T3 (0.3%) i T4 (0.02%). Tiroksin se ponaša kao prohormon i ima 3-8 puta slabije djelovanje od trijodtironina, a u tkivima se dejodinira u T3. Dejodinacija se odvija najviše pomoću enzima 5'dejodinaze, poglavito u jetri. T3 se veže na tri vrste nuklearnih receptora.

Na TRα1 se veže u mozgu, srcu, mišićima i smeđoj masti, na TRβ1u jetri, srcu, mozgu i bubrezima, a na TRβ2 u adenohipofizi i hipotalamusu. Nakon spajanja T3 na receptor, na njega se veže koaktivator i nastali kompleks potiče gensku transkripciju, osim u jezgrama hipofize i hipotalamusa gdje koči transkripciju gena (Vrhovac B et al. 2008). Novostvoreni proteini na brojne načine djeluju na organizam. Hormoni štitnjače potiču funkciju svih tkiva i organa. Utječu na održavanje tjelesne temperature, normalnu aktivnost centra za disanje, povećavaju potrošnju energije, kisika i stvaranje slobodnih radikala. Ubrzavaju srčanu frekvenciju i pojačavaju srčanu kontraktilnost. Povećavaju stvaranje eritropoetina i olakšavaju otpuštanje kisika s hemoglobina, pojačavaju crijevni motilitet, resorpciju kosti i gubitak mišićne mase. Također ubrzavaju mišićnu kontrakciju i relaksaciju, povećavaju glukoneogenezu i glikolizu, ubrzavaju apsorpciju glukoze iz crijeva i snizuju razinu kolesterola u krvi.

# 2. Hipotireoza

Hipotireoza je poremećaj hipometabolizma nastao zbog smanjene funkcije štitnjače ili izostanka učinka hormona štitnjače u stanicama. To je najčešći poremećaj funkcije štitnjače uz prevalenciju 1-2% u žena i 0,2% u muškaraca (Vanderpump et al. 1995). Prevalencija supkliničke hipotireoze iznosi čak 5-20% u starijih žena (Biondi B & Cooper D 2008). S obzirom na vrijeme nastanka, hipotireoza može biti kongenitalna ili stečena tijekom života, s obzirom na endokrinu disfunkciju može biti primarna, sekundarna ili tercijarna, a s obzirom na kliničku sliku može biti izražena, blaga ili supklinička.

Hipotireoza je većinom uzrokovana bolešću štitnjače ili postupkom koji dovodi do razaranja žljezdanog parenhima i/ili uzrokuje poremećaj sinteze i izlučivanja hormona štitnjače (Braverman LE & Utiger RD 2005). U takvom obliku se naziva primarnom hipotireozom, a obilježena je visokom razinom TSH i sniženom razinom FT4 u serumu. Primarna hipotireoza je uzrok oko 95% svih slučajeva hipotireoze. Zbog toga je određivanje TSH u serumu odličan test probira na hipotireozu u bolesnika s nespecifičnim simptomima kao što su umor, depresija ili poremećaji menstrualnog ciklusa. U više od 50% slučajeva uzrok je autoimuna bolest štitnjače. Najčešći uzrok primarne hipotireoze je kronični autoimuni (Hashimotov) tireoiditis (Braverman LE & Utiger RD 2005). Primarna se hipotireoza često javlja i kao posljedica liječenja Gravesove hipertireoze jodom-131. Može nastati nakon kirurškog liječenja – totalne tireoidektomije ili parcijalne resekcije štitnjače, vanjskog zračenja područja glave i vrata te nakon preboljelog subakutnog de Quervainovog tireoiditisa kada zbog granulomatozne upale dolazi do trajne destrukcije tkiva štitnjače. Lijekovi koji sprečavaju sintezu hormona štitnjače mogu uzrokovati hipotireozu, a to su najčešće tireostatici. Od drugih lijekova koji mogu uzrokovati hipotireozu poznati su amiodaron, litij i interferon. Nedovoljan unos joda u organizam može uzrokovati hipotireozu zbog nedostatne sinteze hormona štitnjače. Endemska gušavost i endemski kretenizam u nekim su krajevima Hrvatske do polovice 20. stoljeća bili važan javnozdravstveni problem (Kusić Z et al. 2000). Izrazito rijetki uzroci hipotireoze su infiltrativne bolesti štitnjače kao što je npr. amiloidoza.

Uzroci prolazne hipotireoze su tihi, postpartalni i subakutni tireoiditis (Roberts Caroline CGP & Landenson PW 2004). Postpartalni tireoiditis, koji se javlja u 5-10% žena u prvoj godini nakon poroda, također je autoimuna bolest. Manifestira se povećanjem štitnjače

ili poremećajem funkcije štitnjače, hipertireozom ili hipotireozom. Funkcionalni poremećaji mogu biti blagi i prolazni, a ponekad nije potrebna terapija. Često se javlja kratkotrajna faza tireotoksikoze koju prati vrlo brzi ulazak u hipotirezu koja je onda većinom trajna i zahtijeva uvođenje supstitucijske terapije. Prvotna kratkotrajna faza tireotoksikoze objašnjava s destrukcijom tkiva štitnjače. Tihi tireoiditis sličan je postpartalnom tireoiditisu. Vjerojatno je jedna od manifestacija autoimune bolesti, a karakterizira ga tireotoksikoza uzrokovana upalnim procesom u trajanju od 6 do 12 tjedana, zatim prolaznom hipotireozom u trajanju od 2 do 12 tjedana, uz mogući razvoj trajne hipotireoze.

Smanjena stimulacija štitnjače putem TSH je vrlo rijedak uzrok hipotireoze, koji može biti uzrokovan poremećajem u hipofizi (sekundarna hipotireoza) ili hipotalamusu (tercijarna hipotireoza). Poremećaji u hipotalamusu uzrokuju poremećaj lučenja TRH. Sekundarna i tercijarna hipotireoza obično se nazivaju centralnom hipotireozom, a zajedničko obilježje im je niska ili nedovoljno povišena razina TSH u serumu u odnosu na sniženu razinu FT4. Uzroci mogu biti infiltrativni procesi hipofize, Sheehanov sindrom ili infiltrativni procesi hipotalamusa.

Kongenitalna hipotireoza u oko 80% slučajeva uzrokovana je poremećajima embriogeneze štitnjače kao što su ektopija, aplazija ili hipoplazija. Nasljedni poremećaji metabolizma hormona štitnjače čine 10-15% slučajeva, a ostatak je uzrokovan centralnom konatalnom hipotireozom. Ona se javlja izuzetno rijetko, a nastaje zbog poremećaja razvoja na razini hipofize i hipotalamusa.

## 2. 1. Kronični autoimuni tireoiditis (Hashimotov tireoiditis)

Najčešći uzrok hipotireoze jest kronični autoimuni tireoiditis ili Hashimotov tireoiditis (kronični limfocitni tireoiditis, limfomatozna struma) To je autoimuna bolest štitnjače koja se manifestira destrukcijom tkiva štitnjače i poremećajem funkcije u vidu hipotireoze, rjeđe hipertireoze. Češće se javlja u žena nego muškaraca (6 do 15 puta) životne dobi između 30 i 60 godina, a rjeđe u djece i starijoj životnoj dobi. Dvije trećine guša u djece i adolescenata uzrokovano je Hashimotovim tireoiditisom. Hashimotova bolest tipičan je primjer autoimune bolesti. Klinička slika i tijek bolesti ovise o međusobnim odnosima stimulirajućih, destruktivnih i blokirajućih mehanizama. Osobe s haplotipovima HLA-DR3, -DR4, -DR5 i HLA-B8 imaju veću šansu za nastanak bolesti. Nastanku bolesti pridonosi i

mnogo egzogenih i endogenih faktora uključujući estrogene, nisku porođajnu težinu, stres, infekcije, velike količine joda u hrani, pušenje, lijekovi i drugo. Najvažnija protutijela su protutijela na tireoidnu peroksidazu (TPOAt) koja su pozitivna u 90% slučajeva (Vrhovac B et al. 2008).

### 2. 1. 2. Patogeneza kroničnog autoimunog tireoiditisa

#### a) Prezentacija antigena

Prezentacija antigena jest početni događaj autoimunog procesa tijekom kojeg se antigen veže, procesuira u peptidne epitope i prezentira CD4 stanicama stvarajući bimolekularne komplekse s molekulama II razreda glavnog sustava tkivne podudarnosti (MHC II, eng. *major histocompatibility complex*). Vezanje kompleksa na T-stanične receptore aktivira T limfocite i dovodi do oslobađanja citokina koji onda potiču B limfocite na stvaranje protutijela. Za stimulaciju određenih T limfocita potreban je kostimulatorni signal od kojih je najistraženiji B7 na površini antigen prezentirajuće stanice. Ti se ligandi vežu za CD 28 i CTLA-4 receptore na T limfocitima i osiguravaju njihovu aktivaciju (Braverman LE & Utiger RD 2005). Većina antigen prezentirajućih stanica izražava i MHC II molekule i kostimulatorne molekule. MHC II molekule nisu izražene na površini normalnih tireocita, ali su prisutne na stanicama u bolesnika s kroničnim autoimuni tireoiditisom. Smatra se da bi upravo pojava MHC II molekula mogla biti početni faktor u razvoju kroničnog autoimunog tireoiditisa.

#### b) Odgovor T-limfocita i B-limfocita

Poremećaj supresorske funkcije T limfocita možda ima najveće značenje u patogenezi bolesti. Citokini koje izlučuju antigenom stimulirani T-pomagački limfociti mogu interferirati sa supresorskom funkcijom limfocita. Smatra se da bi određene genetske razlike u proizvodnji citokina mogle biti uzrokom poremećene imunoregulacije, a time i poticaj autoimunoj bolesti. Ostala moguća objašnjenja supresorskog učinka uključuju idiopatsko djelovanje između T staničnih receptora, izravnu citotoksičnost i sekreciju antigen-specifičnih supresorskih čimbenika. B-limfociti proizvode različita tireoidna protutijela, a

sastav teških i lakih lanaca protutijela na tireoglobulin (TgAt) i tireoidnu peroksidazu (TPOAt) upućuje na poliklonski odgovor.

### c) Protutijela na tireoidnu peroksidazu (TPOAt)

Mikrosomski antigen štitnjače (izvorni naziv za tireoidnu peroksidazu (TPO)) jest sastojak izvanstaničnih vezikula u kojima se novostvoreni Tg prenosi u lumen folikula. U tom se procesu TPO spaja s membranom tireocita što objašnjava lokalizaciju antigena na apikalnoj membrani stanica. TPO je slabo glikozilirani glikoprotein molekularne mase 100-105 kDa koji sadrži hem grupu (Braverman LE & Utiger RD 2005). Ima ključnu ulogu u sintezi hormona štitnjače. Protutijela na tireoidnu peroksidazu imaju značajnu patogenetsku važnost jer fiksiraju komplement i mogu izravno oštetiti stanice štitnjače. Utvrđena je pozitivna korelacija između koncentracije TPOAt u serumu i aktivnosti bolesti. TPOAt služe kao odličan pokazatelj autoimune bolesti štitnjače, osobito Hashimotovog tireoiditisa.

### d) Protutijela na tireoglobulin (TgAt)

Tireoglobulin je glavni sastojak folikula štitnjače. To je glikoprotein molekularne mase 660 kDa, sastavljen od dva homodimera. Male količine Tg se mogu naći u serumu zdravih osoba, a povećana razina Tg u serumu se može naći u različitim fiziološkim ili patološkim stanjima povezanim sa stimulacijom ili oštećenjem štitnjače. Protutijela na tireoglobulin prvenstveno pripadaju razredu imunoglobulina G (IgG). Patogenetska uloga TgAt nije jasna. Premda se mogu naći u čak 90% bolesnika s kroničnim autoimunim tireoiditisom, nije dokazana korelacija između njihove koncentracije u serumu i aktivnosti bolesti.

### e) Izvršni mehanizmi

U oštećenju stanica kod kroničnog autoimunog tireoiditisa sudjeluju i humoralno i stanično posredovani imunološki mehanizmi. Tireoidna protutijela vežu komplement u štitnjači iako se imunokompleksi nalaze i u cirkulaciji. Napad komplementa na tireocite ne završava uvijek njihovim razaranjem zbog njihove zaštićenosti brojnim regulatorima aktivacije komplementa. Početni napadi mogu dovesti do metaboličkih poremećaja poput

poremećaja reaktivnosti na TSH, oslobađanja proinflamatornih citokina IL-1, IL-6 i reaktivnih metabolita kisika koji mogu pojačati imunološki odgovor. Dugotrajan napad komplementa dovodi do smrti tireocita i doprinosi razvoju hipotireoze (Braverman LE & Utiger RD 2005). Protutijela igraju važnu ulogu u staničnoj citotoksičnosti posredovanoj protutijelima, gdje stanice prirodne ubojice (NK, *eng. natural killer*) uništavaju tireocite koji na svojoj površini imaju vezan veliki broj protutijela sposobnih za vezanje na Fc područje receptora na NK stanicama. Citotoksičnost posredovana T limfocitima također ima važnu ulogu u razvoju kroničnog autoimunog tireoiditisa. To je rezultat njihove izravne citotosičnosti, dijelom zbog lučenja limfokina (gama-interferon, IL-2, čimbenik nekroze tumora-TNF) i poticanja nespecifične imunosti posredovane LAK (eng. *lymphokine activated killer*) stanicama.

## 2. 2. Simptomi i znakovi hipotireoze

Klinički simptomi i znakovi hipotireoze posljedica su smanjenog učinka hormona štitnjače u perifernim tkivima. Klinička slika je često manje izražena nego kod hipertireoze. Težina bolesti varira od supkliniče hipotireoze do miksedemske kome. Glavna odrednica kliničkih obilježja bolesti jest dob. Hipotireoza tijekom fetalnog života i u ranom djetinjstvu može uzrokovati brojne razvojne i funkcionalne poremećaje od kojih je najvažniji poremećaj razvoja mozga uz posljedično zaostajanje u psihofizičkom razvoju. Ovi razvojni poremećaji trajni su ako se na vrijeme ne započne s liječenjem supstitucijom hormona štitnjače. U starije djece simptomi mogu biti teški, ali su reverzibilni. Usporen rast i spolno sazrijevanje glavne su posljedice hipotireoze u starije djece. Stariji bolesnici imaju manje simptoma i oni su uglavnom nespecifični te se često pogrešno pripisuju starenju.

Opći simptomi i znakovi hipotireoze posljedica su usporenog metabolizma i uključuju osjećaj hladnoće, smanjeno znojenje, porast tjelesne težine, opstipaciju, slabost, iznemoglost, pospanost, usporene pokrete i govor. Koža je suha, gruba, blijeda i hladna, a u dugotrajnoj hipotireozi može biti žuto obojena. Kosa pojačano ispada, a nokti su tanki, krhki, deformirani. Poremećaji menstrualnog ciklusa, artralgije i parestezije se također mogu javiti u bolesnika s hipotireozom. U EKG-u nalazimo bradikardiju i mikrovoltažu. Anemija, hiperlipidemija i povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze su česti laboratorijski nalazi. Dugotrajna teška hipotireoza dovodi do razvoja miksedema koji je klinički obilježen

tjestastim edemom zbog nakupljanja glikozaminoglikana u supkutanom tkivu bolesnika. Najistaknutiji su edem lica, pogotovo periorbitalni edem i edemi ekstremiteta.

### a) Promjene na koži

U oko 90% bolesnika s primarnom hipotireozom prisutni su različiti oblici kožnih promjena. Smatra se da nastaju kao posljedica učinka hormona na staničnu diobu i sintezu proteina. Epidermis je suh, grub i pokrivenim sitnim ljuskicama. Histološki se nalazi stanjen epidermis i hiperkeratoza stratum korneuma (Braverman LE & Utiger RD 2005). Promjene u dermisu nastaju kao posljedica infiltracije tkiva mukopolisaharidima (hijaluronska kiselina i hondroitin sulfat). Ona je najizraženija u papilarnom dermisu i povezana je s perivaskularnim infiltratom limfocita. Edemu kože također pridonosi nakupljanje mukopolisaharida koji za posljedicu ima promjenu osmotskog tlaka u dermisu i stoga povećanu koncentraciju natrija u izvanstaničnom prostoru. Smanjena je količina elastičnih vlakana u koži i usporena je sinteza te razgradnja kolagena. Bljedilo i voštani izgled kože su posljedica smanjenja perifernog protoka krvi, dijelom zbog vazokonstrikcije, a dijelom zbog kompresije malih krvnih žila edemom kože. Anemija također pridonosi bljedilu. Dugotrajna hipotireoza može uzrokovati žućkasto obojenje kože, najviše dlanova, tabana i nazolabijalnih nabora, što je posljedica porasta koncentracije karotena u krvi i tkivima uslijed metaboličkog bloka u sintezi vitamina A. Kosa u bolesnika s hipotireozom je gruba, suha i pojačano ispada. Nokti su tanki, krhki i izbrazdani poprečnim i uzdužnim brazdama.

### b) Promjene kardiovaskularnog i respiratornog sustava

Promjene kardiovaskularnog sustava tijekom hipotireoze nastaju zbog smanjenog djelovanja hormona štitnjače na srce i perifernu cirkulaciju. Poremećen je prijenos natrija i kalcija na staničnoj membrani, smanjena je izraženost kontraktilnih proteina u srčanim miocitima te je povećana potreba za stvaranjem fosfata uz pojačan rad mitohondrija. Svi su parametri funkcije lijevog ventrikula smanjeni. Smanjeno je i iskorištavanje kisika i hranjivih tvari kao posljedica smanjenog protoka krvi uslijed povišenog vaskularnog tonusa. Histološke promjene na srcu uključuju mucinozni edem i bubrenje mišićnih stanica.

U respiratornom sustavu najizraženiji simptomi su slabost i osjećaj nedostatka zraka**.** Izravni učinci hipotireoze na pluća jesu smanjivanje respiratornog napora, pleuralni izljev, opstrukcija gornjih dišnih puteva, apneja i smanjena proizvodnja surfaktanta u novorođenčadi. Neizravno hipotiroza može djelovati na pluća paralizom frenikusa, neuromuskularnom slabošću, debljinom koja uzrokuje atelektaze, plućnim edemom koji je nastao zbog kongestivnog zatajenja srca i skolonosti intoksikaciji teofilinom.

### c) Promjene u ostalim organskim sustavima

Kod bolesnika u hipotireozi smanjen je protok krvi kroz bubrege što dovodi do smanjenja glomerularne filtracije. Smanjena je i proizvodnja renina i angiotenzina. U gastrointestinalnom traktu hipotireoza urokuje smanjenu pokretljivost crijeva i konstipaciju. Povećana je i učestalost disfunkcije želuca i jetre. Anemija je osobito česta hematološka promjena u hipotireozi, koja nastaje u oko trećine bolesnika s hipotireozom. Radi usporavanja metabolizma, smanjene potrebe za kisikom i snižene koncentracije eritropoetina potisnuta je eritropoeza.

### d) Promjene metabolizma lipoproteina

U većine bolesnika s hipotireozom se nalazi hiperlipidemija natašte. Primarni poremećaji metabolizma lipida u hipotireozi uključuju smanjenu aktivnost receptora za lipoproteine male gustoće (LDL, eng. *low density lipoproteins*) u jetri. Povećana je lipoliza u adipocitima (Braverman LE & Utiger RD 2005). Varijacije gena za LDL receptor mogu pridonijeti poremećaju klirensa LDL-a u hipotireozi. Kao kombinacija tih poremećaja u bolesnika s hipotireozom javljaju se povišene vrijednosti LDL-a, normalni ili povišeni trigliceridi, normalne ili povišene vrijednosti lipoproteina velike gustoće (HDL, eng. *high density lipoproteins*) te povišene neesterificirane masne kiseline.

# 3. Dijagnostika hipotireoze

Za dijagnozu hipotireoze i odluku kada započeti terapiju važan je klinički pregled i ciljana obiteljska i osobna anamneza, pregled štitnjače ultrazvukom i određivanje tireotropina u serumu i protutijela na tiroidnu peroksidazu.

## 3. 1. Laboratorijski testovi

Određivanje tireotropina (TSH) u serumu prvi je test za otkrivanje hipotireoze kojeg predlažu smjernice Hrvatskog društva za štitnjaču, kao i sva ostala nacionalna društva (Garber JR et al. 2012; Kusić Z et al. 2009). TSH je najosjetljiviji test za otkrivanje blagog (supkliničkog) poremećaja funkcije štitnjače, ali i odličan test probira na hipotireozu i hipertireozu. Pouzdanost mjerenja TSH podrazumijeva intaktnu hipotalamo-pituitarnu os i stabilno stanje štitnjače bez obzira na funkciju. S obzirom na izrazitu osjetljivost i specifičnost metoda određivanja TSH, otkrivanje poremećaja funkcije štitnjače putem TSH ima veću osjetljivost u odnosu na određivanje FT4. Povišena vrijednost TSH upućuje na hipotireozu. Da bi se dijagnosticirala klinički manifestna ili supklinička hipotireoza, potrebno je odrediti T4 (ukupni tiroksin) ili FT4 (slobodni tiroksin). Određivanje T3 ili FT3 se rutinski ne primjenjuje zbog povećane pretvorbe FT4 u FT3 u hipotireozi. Zbog toga u bolesnika s hipotireozom T3 i FT3 ostaju dugo u granici normale. T3 i FT3 su sniženi samo u bolesnika u dugotrajnoj teškoj hipotireozi (Kusić et al. 2009).

Za razliku od ukupnih hormona štitnjače T4 i T3, TSH nije pod utjecajem promjene koncentracije proteinskih nosača hormona štitnjače u krvotoku (TBG, eng. *thyroxine-binding globulin*). U stanjima koja utječu na promjenu koncentracije proteinskih nosača hormona štitnjače, određivanje slobodnih hormona štitnjače pouzdanije je od određivanja ukupnih hormona (Stockigt JR 2001). Promjene koncentracije specifičnih proteinskih nosača mijenjaju ukupne hormone štitnjače, ali ne utječu na promjenu funkcije štitnjače, odnosno razinu slobodnih hormona štitnjače. Najčešća stanja koja smanjuju koncentraciju proteinskih nosača hormona štitnjače u krvotoku jesu testosteron, kortikosteroidi, ciroza jetre, nefrotski sindrom, razne teške bolesti, a postoji i nasljedni oblik smanjene koncentracije TBG-a. U ovim stanjima za razlikovanje kliničke od supkliničke hipotireoze potrebno je odrediti slobodne hormone FT4. Međutim, pouzdane metode za izravno mjerenje FT4 i FT3 su

složene i skupe za rutinsku primjenu, pa se određivanje slobodnih hormona temelji na procjeni i nije sasvim neovisno o promjeni koncentracije TBG-a. Neki lijekovi utječu na lažno povišenje slobodnih hormona. To su heparin, salicilati, furosemid, kao i neki drugi. U slučaju neodgovarajućeg nalaza FT4 u odnosu na nalaz TSH i kliničku sliku, potrebno je odrediti i T4.

### 3. 1. 1. Tumačenje vrijednosti TSH

Razine TSH mijenjaju se tijekom dana do otprilike 50% srednje vrijednosti, s time da novija istraživanja ukazuju i do 40% varijacija na uzorcima uzetih serijski u isto doba dana. Vrijednosti su najniže u kasnim poslijepodnevnim satima, a najviše u vrijeme sna. S obzirom na to, varijacije u razini TSH unutar normalnog raspona od 40 do 50% ne odražavaju nužno promjenu funkcijskog statusa štitnjače. Izlučivanje tireotropina izuzetno je osjetljivo i na jako mala sniženja i povišenja razine FT4 u serumu, tako da se u hipo- i hipertireodizmu puno ranije otkriju abnormalne vrijednosti TSH nego FT4. Prema NHANES III (eng. *National Health and Nutrition Survey*), u zdravoj populaciji gornja granica normalnog raspona vrijednosti TSH u serumu jest 4.5 mIU/L (Hollowell JG et al. 2002). Referentna populacija, preuzeta iz zdrave populacije, sastavljena od onih koji nisu bili trudni, nisu imali laboratorijske dokaze hipo- ili hipertireoze, bez mjerljivih TgAt ili TPOAt, oni koji nisu uzimali estrogene, androgene ili litij, imala je gornje vrijednosti TSH 4.12 mIU/L. Za svako desetogodišnje povećanje dobi nakon 30 do 39 godina 97.5 percentila razine serumskog TSH povećava se za 0.3 mIU/L. Tjelesna težina, antitireoidna protutijela i razina joda u mokraći nisu imali značajnog utjecaja na ove raspone. Međutim, NACB (eng. *National Academy of Clinical Biochemists*) ukazala je na to da 95% pojedinaca bez ikakvih dokaza o bolesti štitnjače imaju razinu TSH u serumu ispod 2.5 mIU/L i predložila je da se gornja granica referentnog intervala razine TSH u serumu snizi na 2.5 mIU/L (Caron PJ et al. 1986). Iako se kod većine bolesnika s koncentracijom TSH unutar ovih vrijednosti neće razviti hipotireoza, bolesnici s autoimunim bolestima štitnjače imaju mnogo veću vjerojatnost razvitka hipotireoze, supkliničke ili kliničke. U pojedinaca bez seroloških dokaza autoimune bolesti štitnjače, vrijednosti TSH iznad 3,0 mIU/L sve češće nalazimo u starijih osoba. Oni stariji od 80 godina imaju 23,9% prevalenciju TSH vrijednosti između 2.5 i 4.5 mIU/L, a 12% prevalenciju koncentracije TSH iznad 4.5 mIU/L. Stoga blago povišene vrijednosti tireotropina u starijih osoba ne moraju odražavati supkliničku disfunkciju štitnjače, nego su

samo normalna manifestacija starenja. Smatra se da, iako se normalni referentni raspon za TSH – posebno za neke subpopulacije – možda treba suziti, normalne granice se mogu proširiti s povećanjem dobi. Dakle, nisu svi pacijenti koji imaju blago povišene vrijednosti tireotropina u hipotireozi i ne zahtijevaju hormonsku terapiju.

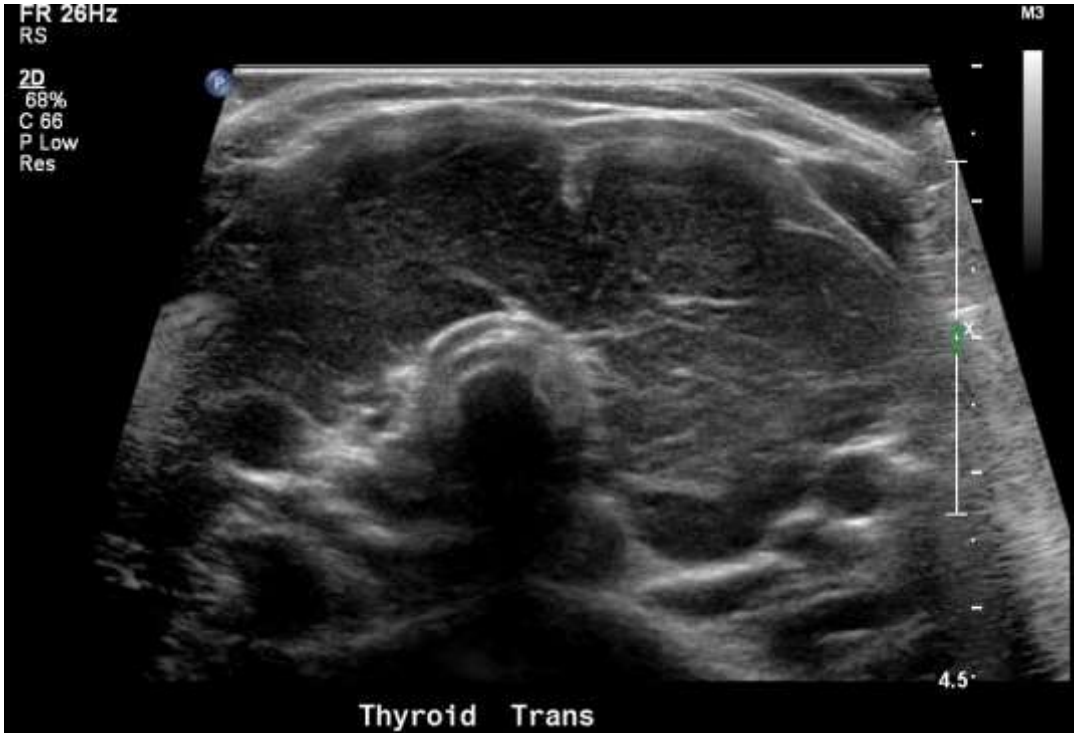
Kod teško oboljelih često nalazimo patološke testove funkcije štitnjače uz odsutnost poremećaja štitnjače. To stanje se naziva netireoidna bolest štitnjače. Najčešće je vidimo u bolesnika hospitaliziranih u jedinicama intenzivnog liječenja. Često nalazimo snižene vrijednosti hormona štitnjače. TSH u akutno oboljelih može biti suprimiran, a u fazi oporavka blago povišen. Zbog ovih je razloga specifičnost određivanja TSH u hospitaliziranih bolesnika manja, osobito ako uzimaju glukokortikoide ili dopamin jer oba lijeka inhibiraju lučenje TSH (Vanderpump MPJ et al. 1995). U teško oboljelih preporučuje se istodobno određivanje T4 i TSH radi otkrivanja poremećaja funkcije štitnjače jer metode procjene FT4 nisu pouzdane u tim okolnostima. Ako su vrijednosti T4 i TSH usklađene, tada se radi o poremećaju funkcije štitnjače, ali ako nisu, tada se najvjerojatnije radi o netireoidnoj bolesti štitnjače.

Nalaz povišenih protutijela na tireoidnu peroksidazu (TPO) i tireoglobulin (TGA) je česti u bolesnika s Hashimotovim ili atrofičnih tireoiditisom. Ona su obično povišena prije nego što se uoči poremećaj funkcije štitnjače. Više od 4% bolesnika s blago povišenim TSH i pozitivnim protutijelima prijeđe godišnje u hipotireozu. Od bolesnika s negativnim TPOAt i blago povišenim TSH oko 2,5% godišnje prijeđe u hipotireozu (Kusić et al. 2009). Pozitivan nalaz TPO pomaže pri odluci u liječenju graničnih slučajeva. Pozitivna TPOAt su rizičan čimbenik razvoja hipotireoze u bolesnika koji uzimaju amiodaron, interferin ili litij, razvoja hipotireoze tijekom trudnoće i nakon postpartalnog tireoiditisa.

## 3.2. Ultrasonografija štitnjače

Ultrazvučnim pregledom štitnjače možemo odrediti veličinu štitnjače, ehostrukturu koja može biti uredna (uniformno ehogena), difuzno ili nodozno promijenjena. Autoimune bolesti štitnjače mogu se prepoznati zbog karakterističnog ultrazvučnog nalaza hipoehogene štitnjače s ehogenim tračcima i nepravilnim konturama režnjeva (Slika 1). Uz štitnjaču se mogu vidjeti reaktivni limfni čvorovi, najčešće uz donje polove režnjeva i istmus, tako da se već na temelju pregleda štitnjače ultrazvukom može postaviti dijagnoza autoimune bolesti

štitnjače. U autoimunim bolestima folikuli štitnjače sadržavaju malo ili ništa koloida, može biti prisutna veća proliferacija folikularnog epitela i limfocitna infiltracija. U ovakvim tkivima je zbog visoke celularnosti slabija refleksija zvuka što rezultira hipoehogenim prikazom u odnosu na normalno tkivo štitnjače. Često se registriraju i ograničena mjesta hipoehogenosti koja nastaju kada histološke promjene nisu zahvatile cijelu štitnjaču, već su pojedina područja zadržala urednu folikularnu strukturu (Dodig D & Kusić Z 2012).




**Slika 1.** Ultrazvučni prikaz kroničnog autoimunog tireoiditisa

### 3. 2. 1. Obojani dopler (Color Doppler)

Pregled obojanim doplerom nam omogućuje uvid u funkcionalno stanje štitnjače. Normalna vaskularizacija i uredan protok krvi upućuju na uredan funkcionalni nalaz štitnjače, dok pojačana vaskularizacija i povećan protok krvi upućuju na poremećaj funkcionalnog statusa koji može odgovarati hiper- ili hipotireozi. Kod bolesnika s hipotireozom obojani dopler u početku bolesti registrira pojačanu intraparenhimsku vaskularizaciju i značajno veći protok krvi. Ipak, to je samo u bolesnika kod kojih pod utjecajem povišenog TSH dolazi do povišene razine hormona u krvi. Kad štitnjača više nije u mogućnosti lučenja dovoljne količine hormona usprkos povišenom TSH, protok krvi se smanjuje i dolazi do smanjenja štitnjače.

## 3.3. Ciljana citološka punkcija

Ciljanu citološku punkciju štitnjače pod kontrolom ultrazvuka nije potrebno raditi osim ako su prisutne nodozne promjene. One se nalaze u oko 25-37% bolesnika s autoimunom bolesti štitnjače. Nodozne promjene štitnače mogu se scintigrafski prikazati kao hipofunkcionalni "hladni" čvorovi ili hiperfunkcionalni "vrući" čvorovi. Tako nalaz scintigrama može upućivati na tokisčnu nodoznu strumu, a zapravo se radi o hipotireozi i autoimunoj bolesti štitnjače.

## 3.4. Probir

Iako ne postoji slaganje o probiru populacije za hipotireozu, postoje uvjerljivi dokazi za otkrivanje hipotireoze u sljedećim slučajevima: kod bolesnika s drugim autoimunim bolestima, srpastom anemijom, zatim kod osoba sa srodnikom u prvom koljenu koji ima autoimunu bolest štitnjače, u osoba koje su primale radiojodnu terapiju za hipertireozu i radioterapiju vanjskim snopom za maligne bolesti glave i vrata (Garber JR et al. 2012). Tu također treba uključiti bolesnike s prethodnom povijesti operacije ili disfunkcije štitinjače, abnormalnim nalazom pregleda štitnjače, kao i bolesnike s psihičkim poremećajima te one koji uzimaju amiodaron ili litij.

U Hrvatskoj se, kao i u većini zemalja, provodi novorođenački probir na hipotireozu određivanjem vrijednosti TSH iz pupkovine. Na taj je način nestao problem ranog otkrivanja kongenitalne hipotireoze i prateće fizičke i mentalne zaostalosti (Sarnavka V 2004).

# 4. Liječenje

Postoji općenito slaganje da bolesnike s primarnom hipotireozom čije su vrijednosti TSH iznad 10 mU/L treba liječiti (Surks MI et al. 2004). Manje je sigurno imaju li bolesnici s razinama TSH od 4.5-10 mIU/L koristi od liječenja (McQuade C et al. 2011). Znatan broj studija koji uključuje bolesnike s razinama TSH između 2.5 i 4.5 mIU/L ukazuje na to da liječenje povoljno utječe na rizične faktore ateroskleroze. Međutim, gotovo da nema podataka o kliničkom ishodu koji bi ukazivali na koristnost liječenja bolesnika sa supkliničkom hipotireozom s razinama TSH između 2.5 i 4.5 mIU/L. Iznimka je trudnoća jer je stopa pobačaja povećana u žena bez antitireoidnih protutijela i s vrijednostima TSH između 2.5 i 5.0 mIU/L (Negro R et al. 2010).

## 4.1. Liječenje hipotireoze L-tiroksinom

Monoterapija L-tiroksinom postala je temelj liječenja hipotireoze nakon 1970. godine kada je otkriveno biološko stvaranje trijodtironina pretvorbom T4 u T3 u perifernim tkivima, zamjenjujući tako suhi ekstrakt štitnjače i ostale oblike kombinirane terapije L-tiroksina i L-trijodtironina (Braverman LE et al. 1970).

Hipotireoza je trajno stanje bez obzira na uzrok i zato zahtijeva trajnu doživotnu supstitucijsku terapiju. U liječenju hipotireoze primjenjuju se preparati L-tiroksina u količini koja zadovoljava metaboličke potrebe, najčešće u dozi od 50 do 200 μg dnevno. Dnevna doza L-tiroksina ovisi o dobi, spolu i veličini tijela. Za izračun kliničkih doza najbolje je koristiti idealnu tjelesnu težinu koja će najbolje predvidjeti dnevne potrebe (Cunningham JJ & Barzel US 1984). Liječenje hipotireoze najuspješnije se provodi upotrebom sintetskog natrijeva levotiroksina. Trenutačne preporuke potiču uporabu istog pripravka L-tiroksina za pojedine pacijente kako bi se smanjila varijabilnost različitih pakiranja (Hennessey JV et al. 2010).

Preporuča se da uvođenje supstitucijske terapije bude postupno, 25 μg dnevno kroz sedam dana, a zatim se doza povisuje svakih sedam dana do predviđene ciljne doze. To posebno vrijedi za bolesnike koji su dugo vremena bili u hipotireozi, bolesnike s kardiovaskularnim bolestima i za bolesnike starije životne dobi. Mladi, zdravi odrasli mogu odmah krenuti s punom zamjenskom dozom. Početak s punom dozom u odnosu na niske doze dovodi do brže normalizacije razine TSH, ali ne utječe na vrijeme potrebno da simptomi

bolesti nestanu. Bolesnici sa supkliničkom hipotireozom ne zahtijevaju punu zamjensku dozu. Dnevne doze od 25 do 75 μg obično su dovoljne za postizanje eutireoze, a veće doze jedino su potrebne za bolesnike s višim vrijednostima TSH (Miller MJ et al. 1990). Bolesnici s malo preostale funkcije štitnjače zahtijevaju nadomjesnu terapiju od 1.6 μg/kg L-tiroksina dnevno (Hennessey JV et al. 1986). Bolesnici nakon totalne tireoidektomije i oni s centralnom hipotireozom trebaju više doze, dok bolesnici sa supkliničkom hipotireozom ili nakon liječenja Gravesove bolest zahtijevaju niže doze lijeka.

Preporučena doza za bolesnike nakon totalne tireoidektomije je 1,8-2 μg/kg tjelesne težine. Doza je viša kod novorođenčadi i male djece (3,8 μg/kg), a manja kod starijih bolesnka (0,5-1 μg/kg). Ipak, za svakog se bolesnika doza podešava individualno prema nalazu TSH koji mora biti u granicama normale, najbolje 1-2 mUI/l. Nakon što se odredi doza L-tiroksina koja održava ujednačenu razinu hormona u krvi, daljnje kontrole FT4 i TSH preporučuju se jedan puta godišnje. U starijoj životnoj dobi potrebe za hormonima štitnjače smanjuju se te se i doza tiroksina postupno smanjuje.

Trudnicama na supstitucijskoj terapiji treba češće kontrolirati nalaze FT4 i TSH, 3-4 puta tijekom trudnoće, jer se u trudnoći povećava potreba za hormonima štitnjače i zato je potrebno u dijela trudnica povisiti dozu tiroksina. U prvoj godini nakon poroda također su potrebne 2-3 kontrole hormona štitnjače i TSH.

Na tržištu su dostupni pripravci tiroksina u dozama od 25, 50, 75 , 88, 100, 112, 125 i 150 μg i često se primjenjuju različite kombinacije. Fino podešavanje doze tiroksina zahtijeva dosta iskustva. Bolesniku treba dati jasne upute kako uzimati tiroksin i koliko često kontrolirati hormone. U većine bolesnika se postigne dobra suradnja. U tu se svrhu preporučuje uzimati lijek ujutro s vodom, 30-60 min prije doručka i ne s lijekovima koji mogu ometati apsorpciju ili metabolizam levotiroksina. Važno je izbjeći predoziranje koje se može dogoditi u do 20% slučajeva prema nekim studijama (Canaris GJ et al. 2000).

# 5. Zahvale

Zahvaljujem svome mentoru Akademiku Zvonku Kusiću na strpljenju, vodstvu i savjetima tijekom izrade ovog rada.

Veliko hvala mojim sestrama, bratu i prijateljima na bezuvjetnoj podršci.

Posebno sam zahvalna svojim roditeljima na neizmjernom trudu, pomoći i ljubavi.

# 6. Literatura

1. Biondi B, Cooper D (2008) The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. Endocrine Rev 29(1)76-131.

2. Braverman LE, Ingbar SH, Sterling K (1970) Conversion of thyroxine (T4) to triiodothyronine (T3) in athyreotic human subjects. J Clin Invest 49:855-864.

3. Braverman LE, Utiger RD (2005) Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text. Philadelphia: Lipincott Williams and Wilkins.

4. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC (2000) The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Inter Med 160:526-534.

5. Caron PJ, Nieman LK, Rose SR, Nisula BC (1986) Deficient nocturnal surge of thyrotropin in central hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 62:960-964.

6. Cunningham JJ, Barzel US (1984) Lean body mass is a predictor of the daily requirements for thyroid hormone replacement in older men and women. J Am Geriatr Soc 32:204-207.

7. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, Pessah Pollack R, Singer PA, Woeber KA (2012) Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Thyroid 22:1200-1235.

8. Henessey JV, Evaul JE, Tseng YC, Burman KD, Wartofsky L (1986) L-thyroxine dosage: a reevaluation of therapy with contemporary preparations. Ann Intern Med 105:11-15.

9. Henessey JV, Malabanan AO, Haugen BR, Levy EG (2010) Adverse event reporting in patients treated with levothyroxine: results of pharmacovigilance task force survey of the American Thyroid Association, American Association of Clinical Endocrinologists, and the Endocrine Society, Endocr Pract 16:357-370.

10. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE (2002) Serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States population (1988-1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab 87:489-499.

11. Juncqueira LC i sur. (1995) Osnove histologije. Prema 7. američkom izdanju. Zagreb: Školska knjiga.

12. Krmpotić-Nemanić J (1993) Anatomija čovjeka. Zagreb: Medicinska naklada.

13. Kusić Z i suradnici (2000) Gušavost u Hrvatskoj. Zagreb: Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti, Klinička bolnica „Sestre milosrdnice".

14. Kusić Z, Jukić T, Franceschi M, Dabelić N, Rončević S, Lukinac LJ, Labar Ž, Mateša N, Solter M, Dodig D, Koršić M, Bence Žigman Z (2009) Smjernice Hrvatskog društva za štitnjaču za racionalnu dijagnostiku poremećaja funkcije štitnjače. Liječ Vjesn 131:328-338.

15. Kusić Z, Dodig D (2012) Klinička nuklearna medicina. Zagreb: Medicinska naklada.

16. McQuade C, Skugor M, Brennan DM, Hoar B, Stevenson C, Hoogwerf BJ (2011) Hypothyroidism and moderate subclinical hypothyroidism are associated with increased all-cause mortality independent of coronary heart disease risk factors: a PreCIS database study. Thyroid 21:837-843.

17. Miller MC, Pan C, Barzel US (1990) The prevalence of subclinical hypothyroidism in adults with low-normal blood thyroxine levels. NY State J Med 90:541-544.

18. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Magieri T, Stagnaro-Green A (2010) Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. J Clin Endocrino Metab 95:E44-48.

19. Netter FH (1996) Atlas of Human Anatomy. New Jersey: CIBA-GEIGY Corporation.

20. Roberts Caroline CGP, Landenson PW (2004) Hypothyroidism. Lancet 363:793-803.

21. Sarnavka V (2004) Novorođenački skrining. Paediatr Croat 48:197-203.

22. Stockigt JR (2011) Free thyroid hormone measurement. A critical appraisal. Endocrinol Metab Clin North Am 30:265-289.

23. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawain CT, Col NF, Cobin RH, Franklyn JA, Hershman JM, Burman KD, Denke MA, Gorman C, Cooper RS, Weissman NJ (2004) Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA 291:228-238

24. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F, Young ET (1995) The incidence of thyroid disorders in the community; a twenty-year follow up of the Whickahm survey. Clin Endocrinol 43:55-68.

25. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž. Vucelić B (2008) Interna Medicina. Zagreb: Naklada Ljevak.

# 7. Životopis

Rođena sam 16. lipnja 1989. godine u Zagrebu. Pohađala sam Osnovnu školu Pavleka Miškine, a gimnazijsko sam obrazovanje stekla u V. Gimnaziji u Zagrebu Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2007. godine. Tijekom studija bila sam aktivni član Međunarodne udruge studenata medicine Hrvatske – CroMSIC. U prosincu 2013. sam bila na edukaciji iz fizikalne medicine i terapije boli na Long Islandu u SAD-u. Sudjelovala sam na 5. Kongresu Društva nastavnika opće/obiteljske medicine u ožujku 2014. godine i osvojila nagradu za najbolji poster. Diplomirat ću u srpnju 2014. godine.