

Ishodi bolesnika s Gravesovom bolešću u KBC Zagreb

Aust, Marina

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:104647>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-01**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Marina Aust

**Ishodi bolesnika s Gravesovom bolesti u KBC
Zagreb**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za endokrinologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Tine Dušek i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

POPIS KRATICA

GB - Gravesova bolest

TSH - engl. *thyroid-stimulating hormone* (tireotropni hormon)

T3 - trijodtironin

T4 - tiroksin

fT3 - engl. *free T3* (slobodni T3)

fT4 - engl. *free T4* (slobodni T4)

cAMP - engl. *cyclic adenosine monophosphate* (ciklički adenzin monofosfat)

HCG - engl. *human chorionic gonadotropin* (humani korionski gonadotropin)

TSI - engl. *thyroid stimulating immunoglobulin* (TSH stimulirajući imunoglobulin)

TRAb - engl. *TSH receptor antibody* (autoprotutijela koja se vežu na TSH receptor)

TPO - tireoidna peroksidaza

ATD - engl. *antithyroid drugs-ATDs* (tireostatski lijekovi)

PTU - engl. *propylthiouracil* (propiltiouracil)

CBZ - engl. *carbimazole* (karbimazol)

MMI - metimazol (eng. *methimazole*)

RAI - engl. *radioactive iodine ablation* (terapija radioaktivnim jodom)

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD.....	1
1.1 Epidemiologija.....	1
1.2. Etiologija i patogeneza.....	2
1.3. Klinička slika.....	3
1.4 Dijagnostički postupci	4
1.5. Liječenje.....	5
2. CILJEVI RADA	8
3. ISPITANICI I METODE.....	9
3. REZULTATI.....	10
3.1. Dobne, spolne karakteristike bolesnika i etiologija hipertireoze	10
3.2. Odabir i ishod liječenja Gravesove bolesti.....	13
3.3.Karakteristike bolesnika prema ishodu bolesti.....	15
4. RASPRAVA.....	20
5. ZAKLJUČAK	24
6. ZAHVALA.....	25
7. LITERATURA	26
8. ŽIVOTOPIS.....	31

SAŽETAK

Ishodi bolesnika s Gravesovom bolesti u KBC Zagreb

Marina Aust

Gravesova bolest (GB) je autoimuna bolest štitnjače i najčešći uzrok hipertireoze. Zahvaća populaciju srednje životne dobi i češća je u ženskog spola. Prezentira se simptomima i znakovima poput hiperaktivnosti, razdražljivosti, znojenja, umora, gubitka težine s povećanim apetitom, tahikardije, fibrilacije atrijske, tremora i brojnih drugih. Obilježena je i nastankom guše, tireoidne orbitopatije i dermatopatije. Prema europskim smjernicama 1. linija liječenja su tireostatski lijekovi, ali u slučaju da se sa njima ne može postići remisija potrebno je razmotriti i druge modalitete liječenja kao što su radiojodna ablacija i tireoidektomija. Ishod Gravesove bolesti tesko je predvidjeti. Više razine tiroeoidnih hormona i TSH-R-Ab u serumu, veličina guše, mlađa dob, pušenje i orbitopatija su povezani s većim rizikom od relapsa.

Cilj ovoga istraživanja je retrospektivno analizirati kliničke karakteristike i ishod liječenja bolesnika sa Gravesovom bolešću. U istraživanju je sudjelovalo 93 pacijenata s hipertireozom od toga 63 pacijenata s Gravesovom bolešću koji su liječeni u Kliničkom bolničkom centru Zagreb na Zavodu za endokrinologiju. Rezultati su pokazali da su najčešći uzroci hipertireoze Gravesova bolest (68,48%) i toksična multinodularna struma (19,57%). Svi bolesnici s GB su inicijalno liječeni sa tireostatskim lijekovima. Prema našim rezultatima 63,46% pacijenata je bilo u remisiji u 5 godina nakon terapije tireostatskim lijekovima. Najčešći oblik dodatnog tretmana je radiojodna ablacija 15,38%, dok je totalnom tireoidektomijom liječeno ukupno 11,54% pacijenata. Deskriptivnom analizom podataka nije nađena statistički značajna razlika između postizanja remisije tireostatskim lijekovima i razlikom između spola i dobi pacijenata. Prema našim rezultatima prosječne vrijednosti T4 hormona više su u skupinama koji nisu postigli remisiju uz pomoć tiroeoidnih lijekova .

Ključne riječi: Gravesova bolest, hipertireoza, tireostatski lijekovi

SUMMARY

Treatment outcomes of patients with Graves disease at University Hospital Center Zagreb

Marina Aust

Graves' disease (GB) is an autoimmune thyroid disease and the most common cause of hyperthyroidism. It affects the middle-aged population and is more common in women. It presents with symptoms and signs such as hyperactivity, irritability, sweating, fatigue, weight loss with increased appetite, tachycardia, atrial fibrillation, tremors and many others. It is also characterized by the goiter, thyroid orbitopathy and dermatopathy. According to European guidelines, the 1st line of treatment is thyrostatic drugs, but if remission cannot be achieved with them, other treatment modalities such as radioiodine ablation and thyroidectomy should be considered. The outcome of Graves' disease is difficult to predict. Higher serum thyroid hormone and TSH-R-Ab levels, goiter size, younger age, smoking, and orbitopathy are associated with a higher risk of relapse.

The aim of this research is to retrospectively analyze the clinical characteristics and outcome of treatment of patients with Graves' disease. 93 patients with hyperthyroidism participated in the study, of which 63 were patients with Graves' disease who were treated at the Zagreb Clinical Hospital Center at the Department of Endocrinology. The results showed that the most common causes of hyperthyroidism are Graves' disease (68.48%) and toxic multinodular goiter (19.57%). All patients were initially treated with thyrostatic drugs. According to our results, 63.46% of patients were in remission in 5 years after therapy with thyrostatic drugs. The most common form of additional treatment is radioiodine ablation 15.38%, while a total of 11.54% of patients were treated with total thyroidectomy. Descriptive analysis of the data did not reveal a statistically significant difference between the achievement of remission with thyrostatic drugs and the difference between the gender and age of the patients. According to our results, the average values of T4 hormone are higher in the groups that did not achieve remission with the help of thyroid drugs.

Key words: Graves' disease, hyperthyroidism, thyrostatic drug

1. UVOD

Gravesova bolest (GB) je autoimuna bolest štitnjače i najčešći uzrok hipertireoze. Uz hipertireozu obilježena je i nastankom guše, tireoidne orbitopatije i dermatopatije koja se najčešće prezentira lokaliziranim pretibijalnim miksedomom (1,2). Hipertireoza je stanje u kojem nalazimo pretjeranu funkciju štitne žlijezde i proizvodnju tireoidnih hormona, dok tireotoksikoza je naziv za hipermetaboličko stanje organizma koje nastaje kao posljedica povišene razine tireoidnih hormona (T3 i T4) neovisno o patogenezi porasta hormona. Tireotoksikozu možemo podijeliti na primarnu hipertireozu, sekundarnu hipertireozu i tireotoksikozu bez hipertireoze. Primarna hipertireoza je najčešća, a u nju ubrajamo bolesti poput Gravesove bolesti, toksične multinodularne strume, toksičnog adenoma, aktivirajuće mutacije TSH receptora, hipertireoze inducirana jodom, McCune-Albrightov sindrom, strume ovarija i drugih. U sekundarnu hipertireozu ubrajamo bolesti poput pituitarnog adenoma koji producira TSH-a, sindroma rezistencije na tireoidne hormone, gestacijske tireotoksikoza, tumora koji produciraju HCG. Pod pojmom tireotoksikoza bez hipertireoze ubrajamo stanja kod kojih dolazi do upale i destrukcije tkiva štitnjače i otpuštanja većih količina tireoidnih hormona, tu se ubrajaju bolesti poput subakutnog tireoiditisa ili drugih uzroka zbog kojih je došlo do destrukcije tkiva kao što su terapija amiodaronom ili zračenjem (3).

1.1 Epidemiologija

Gravesova bolest (GB) najčešći je uzrok tireotoksikoze (1,3). Prevalencija GB je približno 1% do 1,5% u populaciji kao cjelini, a incidencija novih slučajeva je 20-30

/100 000 stanovnika godišnje (4,5). Najčešće se pojavljuje kod ženskog spola između 20-50 godine života (3,6). Osim ženskog spola rizični čimbenici su pušenje duhana (6,7), visok unos joda (2,3), autoimuna bolest u obiteljskoj anamnezi (6,10,11) i stres (3,8).

1.2. Etiologija i patogeneza

Etiologija GB nije u potpunosti do kraja istražena, ali svi podatci upućuju da u nastanku bolesti sudjeluje kombinacija okolišnih i genetskih faktora. Posebice je važna uloga nasljeđa (3,9,10). Veći rizik za nastanak bolesti imaju pojedinci sa polimorfizmima gena HLA DRB1-08 i DRB3-0202 koji se nalaze na 6.kromosomu (10) te polimorfizmima imunomodularnih gena kao što su CTLA-4, CD25, PTPN22, FCRL3 i CD226 (3). Kod bolesnika sa GB mogu se pronaći više vrsta autoantitijela koje se mogu svrstati u 3.skupine: protutijela koja se vežu za TSH- receptore, protutijela na tireoglobulin i protutijela na tiroidne peroksisome (TPO) (3,11). Najvažniju ulogu u patogenezi imaju stimulacijska protutijela na TSH receptore koji se primarno nalaze na štitnjači, ali također možemo ih naći i na adipocitima, fibroblastima i koštanim stanicama. Vezanjem protutijela na TSH receptore štitnjače dolazi do stimulacije enzima adenil-ciklaze i porasta koncentracije cAMP u stanici što u konačnici dovodi do rasta folikularnih stanica i tkiva štitnjače te povećane proizvodnje i sekrecije tireoidnih hormona (12). Stimulacijom TSH receptora fibroblasta u retrobulbarnom prostoru ili u potkožnom masnom tkivu dolazi do pretvorbe fibroblasta u masne stanice te lučenja glukozaminoglikana koji na sebe vežu vodu što dovodi do nastanka tireoidne orbitopatije i miksedema (11). U patogenezi tireoidne orbitopatije važnu ulogu imaju i citokini poput interferona γ (IFN- γ), tumorskog faktora nekroze (TNF) i interleukina 1 (IL-1) koji također aktiviraju

fibroblaste i potiču upalu bulbarnih mišića, što u kasnijim fazama bolesti može rezultirati fibrozom tkiva (3).

1.3. Klinička slika

Znakovi i simptomi Gravesove bolesti mogu biti oni koje nalazimo u tireotoksikozi različite etiologije, ali također postoje znakovi i simptomi koji su specifični za Gravesovu bolest. Simptomi koji nalazimo u tireotoksikozi su : hiperaktivnost, razdražljivost, disforija, nepodnošenje topline i znojenje, lupanje srca, umor i slabost, gubitak težine s povećanim apetitom, proljev, poliurija, a kod žena često nalazimo i oligomenoreju, Najčešći znakovi koje nalazimo su : tahikardija, fibrilacija atriya koja je osobito česta u starijih osoba, tremor, gušavost, topla vlažna koža, slabost mišića, proksimalna miopatija, ginekomastija kod muškaraca. Simptomi i znakovi koji su karakterističniji za GB su: difuzno povećanje štitnjače i nastanak guše, znakovi tireoidne orbitopatije kao što su retrakcija vjeđa, egzoftalmus, periorbitalni edem, konjuktivna injekcija, nastanak pretibijalnog miksedema i akropatija (3,13,14). U 5% bolesnika s GB nalazimo samo tireoidnu orbitopatiju bez hipertireoze. Tipična oftalmopatija uz urednu funkciju štitnjače zove se eutireoidna Gravesova bolest (14). Većinom je klinička slika akutna i simptomi su jako izraženi, ali sama klinička slika može biti subakutna sa slabije izraženim simptomima. Slabije izraženi simptomi češći su kod starijih osoba koji najčešće imaju kardiovaskularna simptome kao što su atrijska fibrilacija i nastanak kongestivnog zatajenja srca kod bolesnika s prijašnjim kardiovaskularnim bolestima. Također imaju tendenciju većeg gubitka težine i manjeg povećanja apetita. Najdramatičniji primjer slabije izraženih simptoma je apatična tireotoksikoza čiji jedini simptomi su slabost i astenija, a često je pogrešno protumačena kao depresija (15,16).

1.4 Dijagnostički postupci

Na Gravesovu bolest se može posumnjati nakon uzimanja detaljne anamneze i fizikalnog statusa pacijenta, a za potvrdu dijagnoze potrebno je provesti odgovarajuće biokemijske, serološke i morfološke pretrage (3,5).

Od biokemijskih pretraga provodi se mjerenje koncentracije hormona TSH, slobodnog T3 (*engl. free T3 - fT3*), T3, slobodnog T4 (*engl. free T4 - fT4*) i T4. Najbolja inicijalna pretraga je mjerenje koncentracija TSH zbog najveće osjetljivosti i specifičnosti (5). Mnogi laboratoriji su postavili algoritme da nakon izmjerene snižene koncentracije TSH, automatski se mjeri koncentracije T3 i T4, ali pojedini laboratoriji nemaju tu mogućnost tako da liječnik mora inicijalno naručiti i vrijednosti tih hormona (13). Kod tipične kliničke slike možemo pronaći snižene koncentracije TSH čije vrijednosti su <0.05 mU/L i povišene koncentracije fT4, fT3 i T3, a ako su koncentracije u rangu normalnih vrijednosti najvjerojatnije se radi o subakutnoj hipertireozu koja se prezentira sa manje izraženim simptomima, Ponekad su samo vrijednosti T3 povišene dok vrijednosti T4 i fT4 su normalne. Ovakvi rezultati nazivaju se T3 toksikoza, a nalazimo ih u ranijim fazama hipertireoze (5,13). Obrazac niske koncentracije TSH, visoke koncentracije fT4 u serumu i normalne koncentracije T3 naziva se T4-toksikoza. Može se naći u bolesnika s hipertireozom koji imaju istodobnu netireoidnu bolest koja smanjuje ekstratireoidnu konverziju T4 u T3. Oporavkom od netireoidne bolesti, serumske koncentracije T3 će rasti (18).

Od seroloških pretraga određuje se titar TSH stimulirajućeg imunoglobulina (*engl. thyroid stimulating immunoglobulin – TSI*) odnosno autoprotutijela koja se kompetitivno vežu na TSH receptor (*engl. TSH receptor antibody - TRAb*) (17).

Osjetljivost i specifičnost testova treće generacije kreće se od 97-99% tako da sa velikom sigurnošću mogu potvrditi dijagnozu Gravesove bolesti (19,20).

Morfološke pretrage se rijetko koriste. Najčešće se koristi ultrazvuk štitnjače. On uključuje konvencionalnu analizu sivih tonova (koristeći visokofrekventnu linearnu sondu) i Doppler pregled protoka u boji (prikazuje vaskularnost štitnjače). Ako je prisutna guša s velikim čvorovima ili ako je indicirana terapija radioaktivnim jodom, predlaže se radionuklidna scintigrafija s unosom radiojoda. U većini slučajeva, pravodobna i pozitivna serologija TRAb s tipičnim ultrazvučnim nalazom nudi pouzdanu konačnu dijagnozu GB (17).

1.5. Liječenje

Tri su poznata oblika liječenja hipertireoze, a to su: inhibicija sinteze tireoidnih hormona i blokadom periferne konverzije T4 u T3 tireostatskim lijekovima, uništenje tkiva štitnjače zračenjem putem radiojodne ablacije te kiruško liječenje totalnom ili subtotalnom tireoidektomijom. Izbor načina liječenja ovisi o ozbiljnosti tireotoksikoze, veličini gušavosti, dobi, dostupnosti lijekova, odgovoru na liječenje i komorbiditetima (3,17).

Tireostatski lijekovi (*eng. antithyroid drugs-ATDs*) najčešći su oblik terapije u Europi, Aziji i Latinskoj Americi (21,22). U prošlosti desetljeću nisu bili toliko popularni u Sjevernoj Americi, ali zadnjih par godina došlo je do porasta prevalencije uporabe ATD (23). Glavni tireostatski lijekovi su tionamidi u koje se ubrajaju: propiltiouracil (*eng. propylthiouracil- PTU*), karbimazol (*eng. carbimazole -CBZ*) i njegov aktivni metabolit metimazol (*eng. methimazole MMI*) (3). Tionoamidi blokiraju enzim tireoperoksidazu i tako inhibiraju sintezu TH. Ovi lijekovi također smanjuju

razinu antitijela štitnjače mehanizmima koji nisu do kraja razjašnjeni (3).

Proprilthiouracil također blokira perifernu konverziju T4 u T3 (24,25). Prema europskim i američkim smjernicama koriste se kao inicijalna terapija najmanje 12-18 mjeseci (5,26). Prekid terapije indiciran je nakon postizanja eutireoze i negativnog nalaza serološkog testiranja. Oko 50% bolesnika će se nakon prekida terapije postići trajna remisiju (27). Na veću stopu recidiva utječu faktori kao što su razine više razine tiroeoidnih hormona i TRAb u serumu, veličina guše, mlađa dob, pušenje i orbitopatija (28,29,30). Postoji i povećani rizik od relapsa kod pojedinih polimorfizma CTLA-4 gena i gena TSH receptora (28,31). Važnost i veličina ovih čimbenika rizika varira između studija. Najčešće nuspojave su blage kožne alergijske reakcije poput osipa, svrbeža i urtikarije, ali mogu uzrokovati i nuspojave poput dispepsije, mučnina, artralgiya, agranulocitoze, hepatotoksičnosti i akutnog pankreatitisa (32,33).

Radiojodnom ablacijom (RAI) uz pomoć radioaktivnih izotopa joda dolazi do destrukcije tiroeoidnih stanica. Indikacija za radiojodnu ablaciju postoji u bolesnika koji imaju perzistentnu hipertireozu unatoč terapiji anitireostaticima barem 12-18 mjeseci, bolesnici s relapsima tireotoksikoze, oni koji imaju velike nuspojave na ATD te oni koji u dogovoru sa liječnikom izaberu ovaj pristup (5,26). Kontraindikacije za ablaciju su: trudnoća, dojenje, nodularna gušavost, sumnja na karcinom štitnjače, bolesnici s aktivnom tiroeoidnom orbitopatijom (5,26). Bolesnike treba prije terapije upoznati sa rizicima i komplikacijama koje taj tretman donosi i prekinuti terapiju tiroeostatskim lijekovima 3-5 dana prije početka RAI. Nakon terapije postoji mogućnost nastanka tranzitorne tireotoksikoze, u slučaju nastanka simptoma pacijentima se propisuju beta blokatori (propranolol) (5). Također, nakon terapije kod 15-20% bolesnika postoji mogućnost pogoršanja tiroeoidne orbitopatije zbog rasta koncentracije protutijela na

TSH receptore (34). Prema jednoj longitudinalnoj studiji s praćenjem >25 godina tretman je povezan s povećanim rizikom od nastanka sekundarnih karcinoma (dojke, bubrega, želudca) (17,35,36).

Kirurška terapija je subtotalna ili totalna tireidektomija. Provodi se kada postoji kontraindikacija za radiojodnu ablaciju, a bolesnik ne reagira na antitireoidne lijekove. Također, provodi se kada se pacijent ne može ili ne želi izlagati radioaktivnom zračenju, kod suspektnog karcinoma štitnjače i kod velike guše koja uzrokuje kompresiju okolnih struktura (5,17). Potencionalne komplikacije samog zahvata su krvarenje, infekcija, oštećenje rekurentnog laringealnog živca, laringealni edem i nastanak sekundarnog hipoparatiroidizma (37). Postoperativno pacijenti moraju doživotno primati terapiju levotiroksinom (17).

2. CILJEVI RADA

Cilj ovog diplomskog rada je analizirati kliničke karakteristike i ishod liječenja bolesnika sa Gravesovom bolešću liječenih na na Zavodu za endokrinologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

3. ISPITANICI I METODE

U istraživanje su uključeni bolesnici s postavljenom dijagnozom hipertireoze u Kliničkom bolničkom centru Zagreb na Zavodu za endokrinologiju i dijabetes u razdoblju od 1.siječnja 2011.godine do 31.prosinca 2013.godine . Podatci su prikupljeni retrospektivno uvidom u arhivu medicinske dokumentacije koja je bila dostupna u bolničkom informatičkom sustavu i upisani su u računalni program Microsoft Excel. U istraživanju je sudjelovalo 93 pacijenata s hipertireozom od toga 63 pacijenata s Gravesovom bolešću. Dob bolesnika s Gravesovom bolešću prilikom postavljanja dijagnoze je u rasponu od 19 godina do 81 godine s medijanom od 47 godina. Od 63 pacijenta s Gravesovom bolešću 12 pacijenata je bilo muškoga spola, a 51 pacijenata je bilo ženskoga spola. U promatranoj skupini bolesnika dvoje pacijenata je preminulo (3,17%), a 9 bolesnika (14,29%) izgubljeno je iz praćenja. Dijagnoza je postavljena na temelju anamneze, kliničke slike i nalaza dijagnostičkih postupaka.

Prikupljeni su podatci o kliničkim i demografskim karakteristikama bolesnika s hipertireozom kao što su: spol, godina rođenja, dijagnoza, dob pri postavljanju dijagnoze. Te kod bolesnika s Gravesovom bolešću prikupljane su i vrijednosti T4 hormona pri postavljanju dijagnoze, odabir terapije te 5.godisnji i 9.godisnji ishod bolesti. Dob pri postavljanju dijagnoze je određena kao dob u kojem je bolest definitivno potvrđena. Podatci su analizirani deskriptivnim metodama (prosječnom vrijednosti sa standardnom devijacijom, medijanom, postotcima,hi- kvadrant test) i prikazani uz pomoć tablica, histograma te kružnog grafičkog prikaza.

3. REZULTATI

3.1. Dobne, spolne karakteristike bolesnika i etiologija hipertireoze

U istraživanje je uključeno 92 bolesnika s prvi puta postavljenom dijagnozom hipertireoze u razdoblju od 1.siječnja 2011.godine do 31.prosinca 2013.godine, od čega je bilo 20 (21,74%) muškaraca i 72 (78,26%) žena. Medijan dobi pri postavljanju dijagnoze je 52 godine. Najmlađi bolesnik imao je 19 godina, a najstariji 81 godinu. Kod najvećeg broja bolesnika postavljena je dijagnoza Gravesove bolesti i to kod 63 bolesnika (68,48 %). Medijan prosječne dobi pri postavljanju dijagnoze Gravesove bolesti je 47 godina s rasponom od 19 do 76 godina. Broj muškaraca s GB je 12 (19,05%), a medijan prosječne dobi pri postavljanju dijagnoze je 46,5 s rasponom dobi od 19 do 70 godina. Broj žena je 51 (80,95%), a medijan prosječne dobi pri postavljanju dijagnoze je 49 godina s rasponom dobi od 23 do 76 godina. Omjer žena naspram muškaraca iznosi 4,25:1. Druga dijagnoza po učestalosti uzroka hipertireoze bila je toksična modularna struma koja se javila kod 18 pacijenata (19,57%). Toksični adenom imalo je 3 (3,26%) pacijenata i sve su bile ženskoga spola. Amiodaronsku hipertireozu imalo je 6 (6,52%) pacijenata. Od njih 6, 1 pacijent je bio ženskog spola, dok je njih 5 bilo muškoga spola. Postpartalni tireoiditis imala je 1 bolesnica, a još jedna bolesnica imala je partalnu hipertireozu.

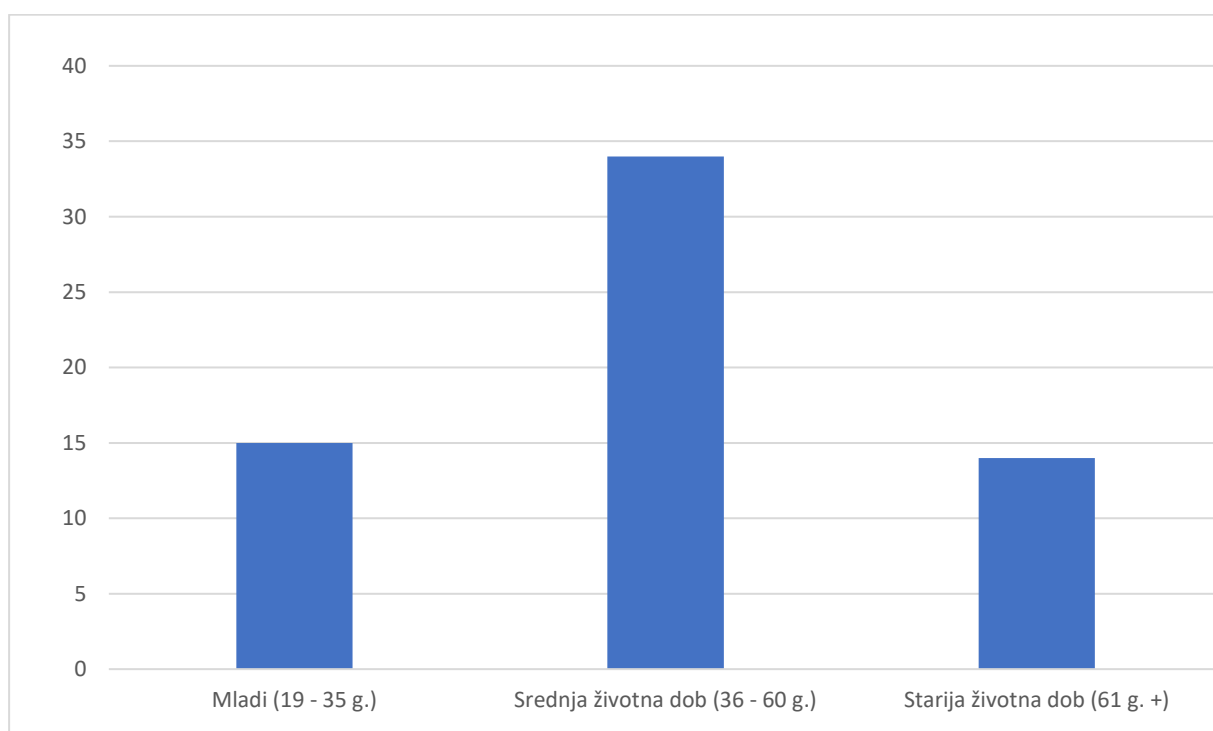
Tablica 1. Karakteristike analizirane populacije bolesnika sa hipertireozom

	Muškarci	Žene	Ukupno
Broj pacijenata	20 (21,74%)	72 (78,26%)	92 (100%)
Prosječna dob pri postavljanju dijagnoze (medijan , raspon)	57 Min:19 Max:81	51 Min :23 Max:80	52 Min:19 Max:81
Etiologija hipertireoze			
Gravesova bolest	12/20 (60%)	51/72 (70,83%)	63 (68,47%)
Toksična multinodularna struma:	3/20 (15%)	15/72 (20,83%)	18 (19,56%)
Toksični adenom:	0 (0%)	3/72 (4,16%)	3 (3,26%)
Amiodaronska hipertireoza:	5/20 (25%)	1/72 (1,39%)	6 (6,52%)
Postpartalni tireoiditis:	0 (0%)	1/72(1,39%)	1 (1,09%)
Partalna hipertireoza:	0 (0%)	1/72 (1,39%)	1 (1,09%)

Tablica 2. Karakteristike bolesnika sa Gravesovom bolesti

	Muškarci	Žene	Ukupno
Broj pacijenata	12 (19,05%)	51 (80,95%)	63(100%)
Prosječna dob pri postavljanju dijagnoze (medijan , raspon)	46,5 Min:19 Max:70	49 Min : 23 Max:76	47 Min:19 Max:76

Od 63 bolesnika s Gravesovom bolešću njih 15 (20%) imalo je dob pri postavljanju dijagnoze manju od 35 godina. Srednjoj životnoj dobi odnosno rasponu od 36-60 godina pripadalo je 34 (45,33%) bolesnika. 14 (18,67%) bolesnika pripada starijoj životnoj dobi tj. starije je od 60 godina.

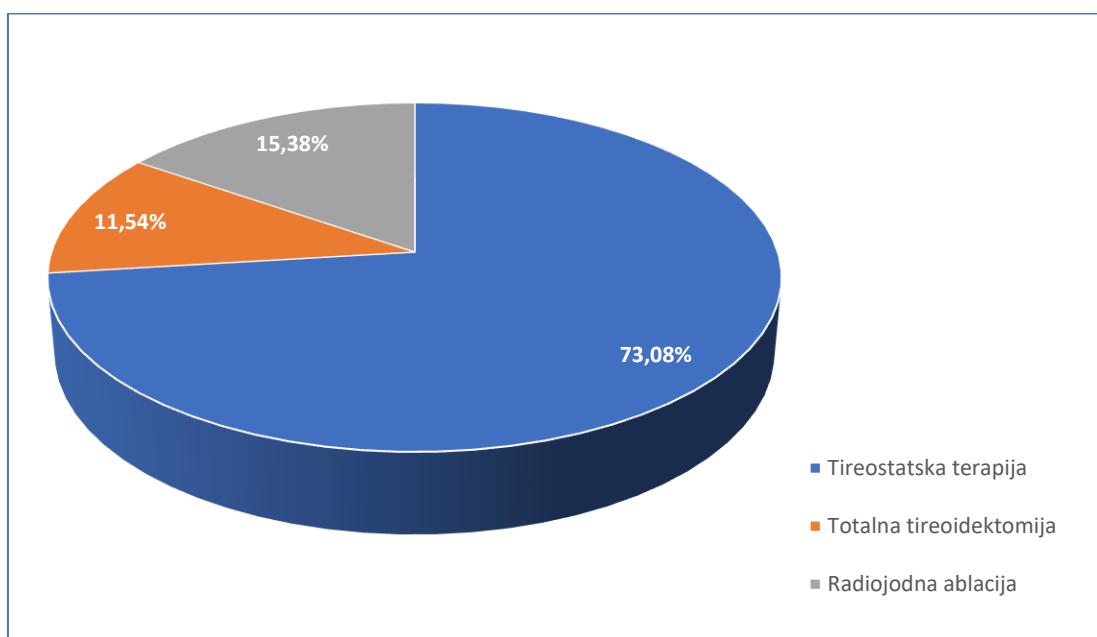


Slika 2. Dob pri dijagnozi Gravesove bolesti prikazana po dobnim skupinama.

U inicijalnoj skupini od 63 bolesnika dvoje bolesnika je preminulo (3,17%), a 9 bolesnika (14,29%) nije ponovo došlo u ambulantu.

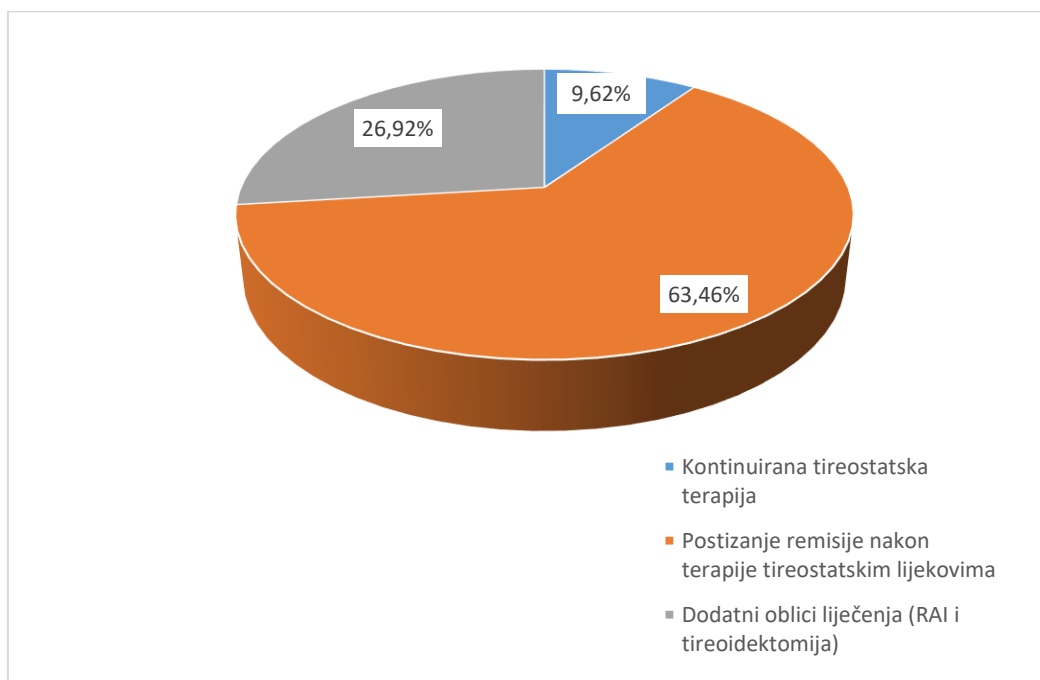
3.2. Odabir i ishod liječenja Gravesove bolesti

Bolesnici su inicijalno liječeni tireostatskim lijekovima. U slučaju nemogućnosti postizanja remisije ili zbog želje bolesnika jedan dio bolesnika bio je podvrgnut dodatnim oblicima liječenja kao što su radiojodna ablacija i totalna tireoidektomija. Unutar 5 godina od postavljanja dijagnoze 38 (73,08%) pacijenata liječeno je isključivo tireostatskim lijekovima, a tek 14 (26,97%) liječeno je i dodatnim oblicima liječenja. Radiojodnom ablacijom liječilo se 8 (15,38%) bolesnika, a s totalnom tireoidektomijom 6 (11,54%) bolesnika.



Slika 3. Odabir načina liječenja kod bolesnika s Gravesovom bolešću unutar 5 godina od postavljanja dijagnoze

Od 38 (73,08%) bolesnika liječenih isključivo tireostatskim lijekovima njih 33 (63,46%) je postiglo remisiju u vremenskom razdoblju od 5 godina, dok je 5 (9,62%) bolesnika kontinuirano uzimalo tireostatske lijekove i nakon 5 godina. 26,92% bolesnika nakon što nisu mogli postići remisiju korištenjem lijekova, podvrglo se dodatnim tretmanima liječenja.



Slika 4. Ishod liječenja kod bolesnika s Gravesovom bolešću nakon 5 godina od postavljanja dijagnoze

U vremenskome razdoblju od 5 do 9 godina nakon postavljanja dijagnoze od 33 bolesnika koji su bili u remisiji nakon terapije tireostatskim lijekovima njih 3 (9,09 % bolesnika liječenih tireostatskim lijekovima u remisiji nakon 5 godina od postavljanja dijagnoze) je imalo ponovni relaps bolesti. Od 5 bolesnika koji su koristili tireostatske lijekove i 5 godina nakon dijagnoze, njih dvoje je ušlo u remisiju unutar 5- 9 godina od početka liječenja.

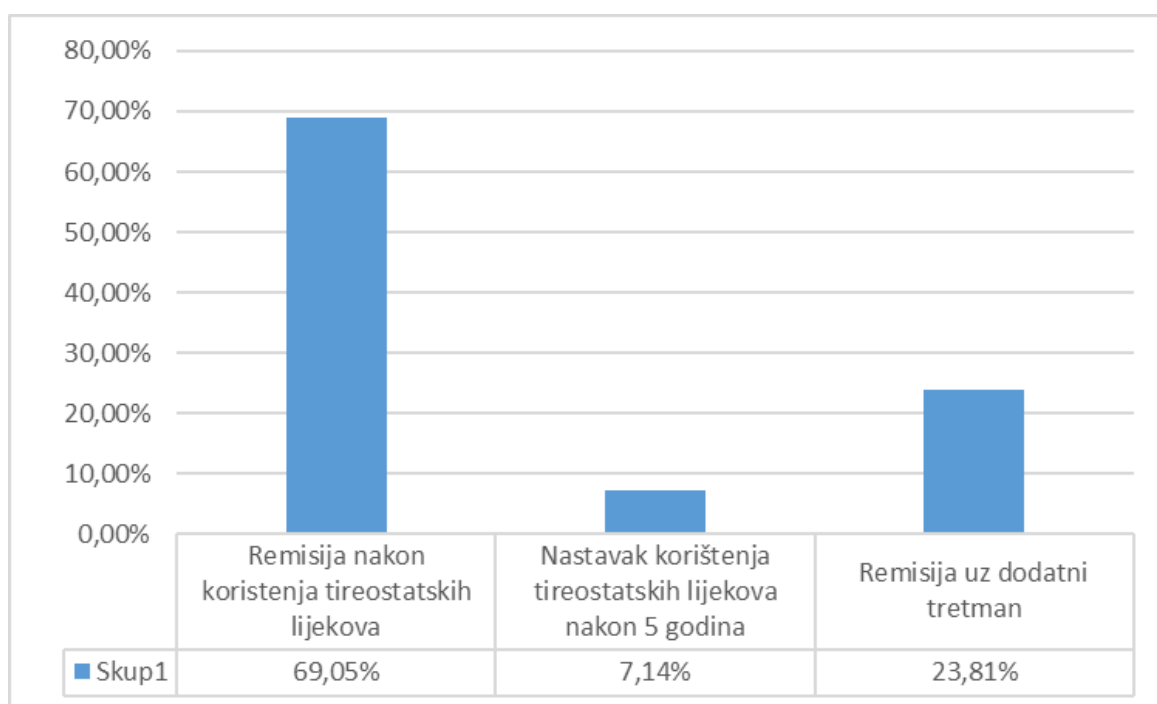
3.3.Karakteristike bolesnika prema ishodu bolesti

U skupini bolesnika koji su postigli remisiju nakon korištenja tireostatskih lijekova unutar 5 godina nakon postavljanje dijagnoze Gravesove bolesti 87,88% su bile bolesnice ženskoga spola, dok je muškaraca bilo 12,12%. Medijan dobi je bio 46 godina, a raspon godina se kretao od 23 do 76 godina. Prosječna vrijednost koncentracije T4 hormona iznosila je $164 \pm 51,09$ nmol/l . Skupina bolesnika koji nisu postigli remisiju korištenjem tireostatika unutar 5 godina te nastavili liječiti se s medikamentima ima medijan dobi 43 godine s rasponom od 26 do 72 godine, 60% bolesnika je ženskoga spola, a 40% bolesnika je muškoga spola. Prosječna vrijednost koncentracije T4 hormona je $195,75 \pm 42,64$ nmol/l. Skupina bolesnika koja je liječena dodatnim tretmanom (radiojodnom ablacijom ili tireoidektomijom) ima medijan dobi 50 godina sa rasponom od 19 do 66 godina. 28,57% skupine je muškoga spola, a žena je 71,42%. Prosječna koncentracija T4 hormona je $221 \pm 76,57$ nmol/l.

Tablica 3. Karakteristike bolesnika prema ishodu bolesti unutar 5 godina

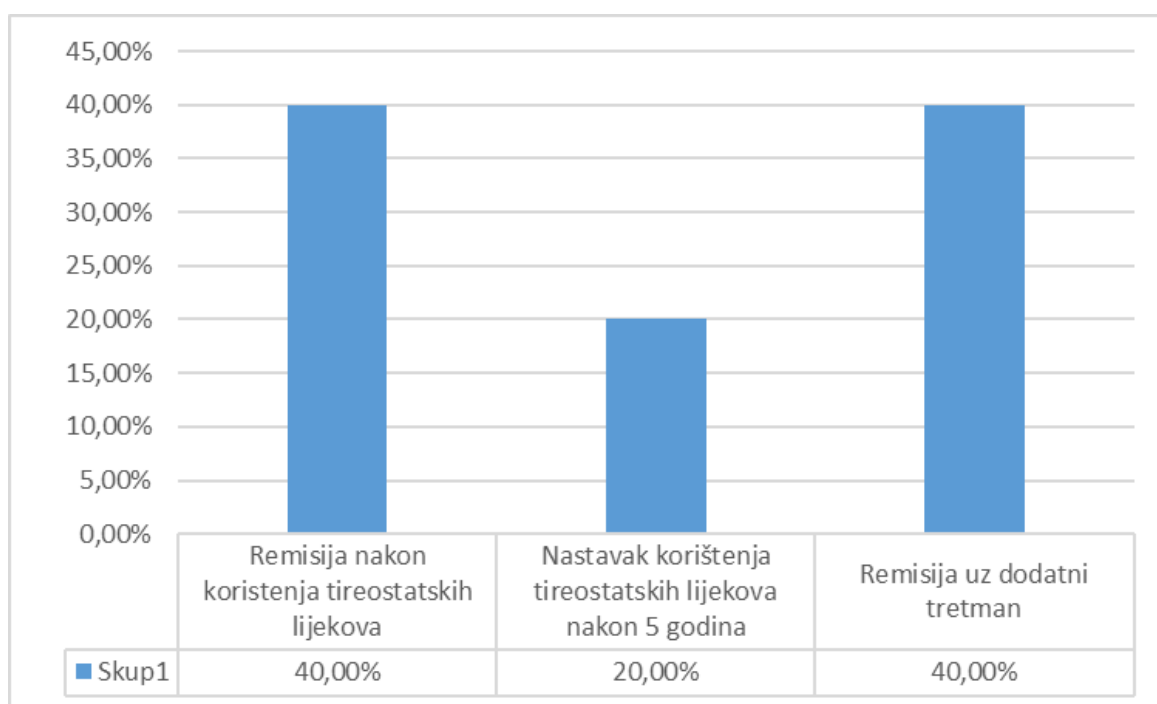
	Remisija nakon korištenja tireostatskih lijekova	Remisija uz dodatni tretman	Nastavak korištenja tireostatskih lijekova
Broj pacijenata	33/52 (63,46%)	14/52 (26,92%)	5/52 (9,62%)
Spol			
Muškarci	4 (12,12%)	4 (28,57%)	2 (40%)
Žene	29 (87,88%)	10 (71,42%)	3 (60%)
Prosječna dob pri postavljanju dijagnoze (medijan , raspon)	46 Min:23 Max:76	50 Min 19: Max:66	43 Min:26 Max: 72
Koncentracija T4 (prosječna vrijednost \pm standardna devijacija) / nmol/l	$164 \pm 51,09$	$221 \pm 76,57$	$195,75 \pm 42,64$

Kod ženskog spola 69,05% bolesnica je postiglo remisiju liječenjem tireostatskim lijekovima unutar 5 godina od postavljanja dijagnoze Gravesove bolesti, 23,81% je postiglo remisiju uz dodatni tretman, a 7,14% je nastavilo kontinuirano koristiti tireostatske lijekove nakon 5 godina.



Slika 5. Ishodi bolesti kod ženskog spola nakon 5 godina od postavljanja dijagnoze Gravesove bolesti

Kod muškog spola 40% bolesnika je postiglo remisiju unutar 5 godina od postavljanja dijagnoze Gravesove bolesti nakon korištenja tireostatskih lijekova , 20% je postiglo remisiju uz dodatni tretman, a 40% je nastavilo kontinuirano koristiti tireostatske lijekove nakon 5 godina.



Slika 6. Ishodi bolesti kod muškog spola nakon 5 godina od postavljanja dijagnoze Gravesove bolesti

Tablica 4. Deskriptivna usporedba dobi i ishoda remisije

Dobna kategorija	Ishod remisije	
	<i>Ne remisija</i>	<i>Remisija</i>
<i>Do 35 godina</i>	4 (33,3%)	8 (66,6%)
<i>Iznad 35 godina</i>	15 (37,5%)	25 (62,5%)
<i>Napomena: postotci se odnose na dobnu skupinu, gdje 4 (33,3%) označava 33,3% unutar dobne skupine do 35 godina</i>		

Kako bismo testirali postoji li statistički značajna razlika između varijabli dob i ishoda remisije, odnosno, razlikuju li se ispitanici u ishodu remisije s obzirom na njihovu dob, proveli smo hi-kvadrat test. Vrijednost testovnog statistika iznosila je $\chi^2 = 0,069$, te na stupnjevima slobode $df = 1$, zaključujemo kako iznos testovnog statistika nije statistički značajan ($p = 0,793$) te da ne postoji povezanost između dobi i ishoda remisije, odnosno, dvije dobne skupine se statistički značajno ne razlikuju s obzirom na njihov stupanj remisije. Potrebno je napomenuti da relativno mali uzorak ($N = 52$) ograničava pouzdanost nalaza ove analize.

Tablica 5. Deskriptivna usporedba spola i ishoda remisije

Spol	Ishod remisije	
	<i>Ne remisija</i>	<i>Remisija</i>
<i>Muškarci</i>	6 (60%)	4 (40%)
<i>Žene</i>	13 (31%)	29 (69%)
<i>Napomena: postotci se odnose na spol, gdje 6 (60%) označava 60% unutar muškog spola</i>		

Kako bismo testirali postoji li statistički značajna razlika između varijabli spola i ishoda remisije, odnosno, razlikuju li se ispitanici u ishodu remisije s obzirom na spol, proveli smo hi-kvadrat test. Vrijednost testovnog statistika iznosila je $\chi^2 = 2,939$, te na stupnjevima slobode $df = 1$, zaključujemo kako iznos testovnog statistika nije statistički značajan ($p = 0,086$) te da ne postoji povezanost između spola i ishoda remisije, odnosno, muškarci i žene se statistički značajno ne razlikuju s obzirom na njihov stupanj remisije. Potrebno je napomenuti da relativno mali uzorak ($N = 52$) ograničava pouzdanost nalaza ove analize, kao i razlika veličine poduzoraka muškaraca ($N = 10$) i žena ($N = 42$).

4. RASPRAVA

Cilj ovog rada je analizirati etiologiju i karakteristike bolesnika s hipertireozom kako bi se utvrdila proporcija bolesnika s Gravesovom bolešću te analizirati ishode i odabir modaliteta liječenja Gravesove bolesti.

Analizirani su podaci od 92 bolesnika s hipertireozom koji su liječeni na Zavodu za endokrinologiju i dijabetes Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Rezultati su pokazali su najčešći uzroci hipertireoze Gravesova bolest (68,48%) i toksična multinodularna struma (19,57%), što je u skladu sa većinom članaka i studija (2,5,13,38,39,40). Proporcija Gravesove bolesti u populaciji bolesnika s hipertireozom varira između zemalja. U područjima s dovoljno joda, najčešći uzrok bolesti je Gravesova bolest dok u područjima s nedostatkom joda u prehrani raste učestalost toksične multinodularne strume (41). Tako u jednoj studiji u Švedskoj 76% pacijenata s hipertireozom ima Gravesovu bolest (38), dok u jednoj danskoj studiji udio je manji i iznosi 37,6% te je nešto veći udio bolesnika sa toksičnom multinodularnom strumom i iznosi 44,1% (40). U Hrvatskoj još nije napravljena studija koja bi ispitala učestalost i etiologiju hipertireoze.

Od 63 bolesnika s GB 80,95% bolesnika bile su žene. Omjer žena naspram muškaraca iznosi 4,25:1 što potkrepljuje tvrdnje da je GB češća kod žena. Neki članci navode da je taj omjer i veći u populaciji i da iznosi 5:1 (1,42), dok u švedskoj studiji taj omjer je isto 4,2:1 (38). Najveći broj bolesnika s GB pripadalo je srednjoj životnoj dobi (35-60.godina) te medijan dobi pri postavljanju dijagnoze iznosi 47 godina (raspon godina iznosio je od 19 do 76 godina). Medijan dobi u cijeloj skupini bolesnika sa hipertireozom je viši i iznosi 52 godine (raspon godina od 19 do 81), što

bi se moglo objasniti s time da se GB češće javlja kod nešto mlađih bolesnika, a toksična multinodularna struma i toksični adenom u starijih bolesnika (1,39).

Od 63 bolesnika sa Gravesovom bolešću na početku dvoje pacijenata je preminulo (3,17%), a 9 bolesnika (14,29%) izgubljeno je iz praćenja , tako da se rezultati odabira i ishoda liječenja Gravesove bolesti odnose na 52 ispitanika.

Tri su poznata modaliteta liječenja Gravesove bolesti. Prema europskim smjernicama 1. linija liječenja su tireostatski lijekovi , ali u slučaju da se sa njima ne može postići remisija potrebno je razmotriti i druge modalitete liječenja kao što su radiojodna ablacija i tireoidektomija (5). Glavni nedostatak tireostatskih lijekova je visok rizik od relapsa bolesti koji prema jednoj britanskoj studiji koja je analizirala podatke iz 26 randomiziranih kliničkih studija s 3388 pacijenata iznosi čak od 51% do 54% ovisno o načinu doziranja lijekova. Najveći rizik od relapsa je u prvoj godini od prekida terapije (43). Rizici od relapsa se mijenjaju ovisno o populaciji i različiti su u različitim studijama. Treba naglasiti da se mijenjaju i ovisno s godinama praćenja bolesnika. Malo je studija koji su pratili bolesnike duže vrijeme. U jednoj švedskoj 69,8% bolesnika je bilo u remisiji nakon 1 godine, a ukupno 63,1% i 58,5% bilo je u remisiji nakon 3 odnosno nakon 5 godina nakon terapije tireostatskim lijekovima (44). Prema našim rezultatima 63,46% (33) bolesnika je bilo u remisiji u 5 godina nakon terapije tireostatskim lijekovima, dok je kod 26,92 % bolesnika remisija postignuta dodatnim modalitetima liječenja. U vremenskom razdoblju od 5 do 9 godina 3 bolesnika koji su liječeni medikamentima imalo je ponovni relaps bolesti. Najčešći oblik dodatnog tretmana je radiojodna ablacija 15,38% , dok je totalnom tireoidektomijom liječeno ukupno 11,54% bolesnika. Čak 5 (9,62%) bolesnika se kontinuirano liječilo tirostatskim lijekovima zbog učestalih relapsa i odbijanja drugih

oblika liječenja u 5 godina od postavljanja dijagnoze, 2 od 5 je postiglo remisiju u vremenskom razdoblju od 5 do 9 godina nakon dijagnoze.

Ishod Gravesove bolesti teško je predvidjeti. Više razine tiroeoidnih hormona i TSH-R-Ab u serumu, veličina guše, mlađa dob, pušenje i orbitopatija su povezani sa većim rizikom od relapsa (28,29,30).

Prema našim rezultatima (tablica 3.) skupina bolesnika koja je postigla remisiju s tireoidnim lijekovima ima medijan dobi od 46 godina s rasponom od 23 do 76 godina, dok skupina koja je nastavila kontinuirano uzimati tireostatike ima medijan dobi od 43 godine s rasponom od 26 do 72 godina. Razlika u medijanu dobi između te dvije skupine i nije toliko velika. Deskriptivnom usporedbom dvije dobne skupine tj. one mlađe od 35 godina te starije od 35 i ishoda bolesti zaključujemo kako iznos testovnog statistika nije statistički značajan ($p = 0,793$) i da ne postoji povezanost između dobi i ishoda remisije. Švedska studija također nije imala statistički značajnu razliku između ishoda bolesti i dobni skupina (44). Dok druge studije povezuju dob manju od 40 godina sa lošijim ishodom bolesti (28,29,45,46). Tako jedna od njih navodi kako bolesnici mlađi od 40 godina imaju stopu remisije od 32,6% dok pacijenti stariji od 40 godina imaju stopu remisije od 47,8% (45).

Također, deskriptivnom usporedbom spola i ishoda bolesti zaključujemo kako iznos testovnog statistika nije statistički značajan ($p = 0,086$) i da ne postoji povezanost između spola i ishoda remisije. U Švedskoj studiji isto nije uočena značajna razlika između spola i ishoda bolesti, dok druge dvije studije su povezali muški spol s lošijim ishodom bolesti i odgovorom na tireostatsku terapiju (45,48).

Prema našim rezultatima prosječne vrijednosti T4 hormona su više u skupinama koji nisu postigli remisiju uz pomoć tireoidnih lijekova . Najviša prosječna vrijednost je u skupini koji su primili dodatni tretman (radiojodnu ablaciju, tireoidektomiju) i ona iznosi $221 \pm 76,57$ nmol/l. U skupini koja nije postigla remisiju uz medikamentoznu terapiju prosječna vrijednost je $195,75 \pm 42,64$ nmol/l , dok je najmanja vrijednost u skupini koja je postigla remisiju uz pomoć tireostatskih lijekova i ona iznosi $164 \pm 51,09$ nmol/l. Većina studija koja je povezala više koncentracije tireoidnih hormona s nepovoljnijim ishodom bolesti je osim koncentracije T4 hormona analizirala i koncentracije fT4, fT3 i T3 (28,29,45,47). Nažalost, gledajući retrospektivno u našu bazu podataka velik broj pacijenata nije imao koncentracije svih tireoidnih hormona tako da ti podatci nisu analizirani.

5. ZAKLJUČAK

Retrospektivnom analizom 92 bolesnika s dijagnozom hipertireoze u KBC Zagreb na Zavodu za endokrinologiju i dijabetes u razdoblju od 1.siječnja 2011.godine do 31.prosinca 2013.godine, ustanovljeno je da je Gravesova bolest najčešći uzrok hipertireoze među bolesnicima (63,47%). Dobiveni rezultati analize ishoda bolesti i karakteristike bolesnika mogu doprinijeti opisu populacije bolesnika s Gravesovom bolešću u Republici Hrvatskoj. Za potpuniji prikaz populacije s Gravesovom bolesti bilo bi poželjno napraviti veću studiju koja bi uključivala bolesnike iz svih Kliničkih bolničkih centara.

6. ZAHVALA

Srdačno zahvaljujem svojoj mentorici prof.dr.sc. Tini Dušek na savjetima i prijedlogu teme za diplomski rad.

Posebno hvala mojim roditeljima, Gordani i Srećku, ujaku Goranu, ujini Ljilji, bratu Marku, sestri Meliti te mojem dečku Marku na podršci, strpljenju i razumijevanju tijekom studija.

Zahvaljujem i svim mojim prijateljima što su uvijek bili uz mene i učinili moje studentske dane ljepšima.

7. LITERATURA

1. Ross DS, Disorders that cause hyperthyroidism: UpToDate, Cooper DS ur. UpToDate[Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022. [pristupljeno 12.5.2022.] Dostupno na:<http://www.uptodate.com>.
2. Davies TF, Ross DS. Pathogenesis of Graves' disease .Cooper DS ur. UpToDate[Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022. [pristupljeno 12.5.2022.] Dostupno na:<http://www.uptodate.com>.
3. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL i sur., ur. Harrison's principles of internal medicine. 20. izd. New York: McGraw Hill; 2018. poglavlje 337.
4. Bartalena L. Diagnosis and management of Graves disease: a global overview. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(12):724-734.
5. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the management of Graves' hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018;7(4):167-186.
6. Manji N., Carr-Smith J.D., Boelaert K., Allahabadia A., Armitage M., Chatterjee V.K. i sur., Influences of age, gender, smoking and family history on autoimmune thyroid disease phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*;2006.
7. Asvold BO, Bjørro T, Nilsen TI, Vatten LJ. Tobacco smoking and thyroid function: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2007;167(13):1428.
8. RadosavljevićVR, JankovićSM, MarinkovićJM. Stressful life events in the pathogenesis of Graves' disease. *Eur J Endocrinol*. 1996;134(6):699.
9. Heiberg T, Kirsten B, Kyvik O, Christensen K, Hegedüs L. Evidence for a Major Role of Heredity in Graves' Disease: A Population-Based Study of Two Danish Twin Cohorts. *Int J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(2): 930-4.
10. Stenszky V, Kozma L, Balazs C, Rochlitz S, Bear JC, Farid NR. The genetics of Graves' disease: HLA and disease susceptibility. *J Clin Endocrinol Metab* 1985.61: 735–740.
11. Damjanov N, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija, 5. izd. Medicinska naklada: Zagreb; 2018.
12. Latif R, Morshed SA, Zaidi M, Davies TF. The thyroid-stimulating hormone receptor: impact of thyroid-stimulating hormone and thyroid-stimulating hormone receptor antibodies on multimerization, cleavage, and signaling. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2009;38(2):319.

13. Ross DS, Diagnosis of hyperthyroidism. U: UpToDate, Cooper DS ur. UpToDate[Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022. [pristupljeno 12.5.2022.] Dostupno na:<http://www.uptodate.com>.
14. Girgis CM, Champion BL, Wall RJ. Current Concepts in Graves' Disease. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2011 Jun; 2(3): 135–144.
15. Ross DS, Overview of the clinical manifestations of hyperthyroidism in adults. UpToDate, Cooper DS ur. Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022. [pristupljeno 12.5.2022.] Dostupno na:<http://www.uptodate.com>.
16. Boelaert K, Torlinska B, Holder RL, Franklyn JA. Older subjects with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs: a large cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2715.
17. Kahlay GJ. Management of Graves Thyroidal and Extrathyroidal Disease: An Update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Dec; 105(12): 3704–3720.
18. Caplan RH, Pagliara AS, Wickus G. Thyroxine toxicosis. A common variant of hyperthyroidism. *JAMA.* 1980;244(17):1934.
19. Lytton SD, Kahaly GJ. Bioassays for TSH-receptor autoantibodies: an update. *Autoimmun Rev.* 2010;10(2):116.
20. Vos XG, Smit N, Endert E, Tijssen JG, Wiersinga WM. Frequency and characteristics of TBII-seronegative patients in a population with untreated Graves' hyperthyroidism: a prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69(2):311.
21. Bartalena L, Burch HB, Burman KD, Kahaly GJ. A 2013 European survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;84(1):115-120.
22. Burch HB, Burman KD, Cooper DS. A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(12):4549-4558.
23. Brito JP, Schilz S, Singh Ospina N, et al. Antithyroid drugs-the most common treatment for Graves' disease in the United States: a nationwide population-based study. *Thyroid.* 2016;26(8):1144-1145.
24. Visser TJ, van Overmeeren-Kapteijn E. Study on the enzymatic 5'-deiodination of 3',5'-diiodothyronine using a radioimmunoassay for 3'-iodothyronine. *Biochim Biophys Acta.* 1980;631(2):246-252.
25. Cooper DS. Antithyroid drugs in the management of patients with Graves' disease: an evidence-based approach to therapeutic controversies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(8):3474-3481.

26. Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, et al. ; American Thyroid Association; American Association of Clinical Endocrinologists . Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*. 2011;21(6):593-646.
27. Okamoto Y, Tanigawa S, Ishikawa K, Hamada N. TSH receptor antibody measurements and prediction of remission in Graves' disease patients treated with minimum maintenance doses of antithyroid drugs. *Endocr J*. 2006;53(4):467-472.
28. Vos XG, Endert E, Zwinderman AH, Tijssen JG, Wiersinga WM. Predicting the risk of recurrence before the start of antithyroid drug therapy in patients with Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1381-1389.
29. Masiello E, Veronesi G, Gallo D, et al. Antithyroid drug treatment for Graves' disease: baseline predictive models of relapse after treatment for a patient-tailored management. *J Endocrinol Invest*. 2018;41(12):1425-1432.
30. Cooper DS. Antithyroid drugs in the management of patients with Graves' disease: an evidence-based approach to therapeutic controversies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(8):3474-3481.
31. Eliana F, Soewondo P, Asmarinah, et al. The role of cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4 (CTLA4) gene, Thyroid Stimulating Hormone Receptor (TSHR) gene and regulatory T-cells as risk factors for relapse in patients with Graves' disease. *Acta Med Indones – Indones J Intern Med*. 2017;49(3):195-204.
32. Nakamura H, Noh JY, Itoh K, Fukata S, Miyauchi A, Hamada N. Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(6):2157-2162.
33. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med*. 2005;352(9):905-917.
34. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al. ; European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) . The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the management of Graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J*. 2016;5(1):9-26.
35. Kitahara CM, Berrington de Gonzalez A, Bouville A, et al. Association of radioactive iodine treatment with cancer mortality in patients with hyperthyroidism. *JAMA Intern Med*. 2019;179(8):1034-1042.

36. Kitahara CM, Preston DL, Sosa JA, Berrington de Gonzalez A. Association of radioactive iodine, antithyroid drug, and surgical treatments with solid cancer mortality in patients with hyperthyroidism. *JAMA Netw Open*. 2020;3(7):e209660.
37. Dralle H. Surgical assessment of complications after thyroid gland operations. *Chirurg*. 2015;86(1):70-77.
38. Abraham-Nordling M, Byström K, Törring O, et al. Incidence of hyperthyroidism in Sweden. *Eur J Endocrinol*. 2011;165:899–905.
39. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2016 Aug 27;388(10047):906-918.
40. Carlé A, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Rasmussen LB, Laurberg P. Epidemiology of subtypes of hyperthyroidism in Denmark: a population-based study. *Eur J Endocrinol*. 2011 May;164(5):801-9.
41. Laurberg P, Cerqueira C, Ovesen L, et al. Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24:13–27.
42. Menconi F, Marcocci C, Marinò M. Diagnosis and classification of Graves' disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13:398–402.
43. Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, Clark LF, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 CD003420.
44. Mohlin E, Filipsson Nystro H, Eliasson M. Long-term prognosis after medical treatment of Graves' disease in a northern Swedish population 2000–2010. *European Journal of Endocrinology*. 2014. 170(3), 419-427.
45. Allahabadia A, Daykin J, Holder RL, Sheppard MC, Gough SC, Franklyn JA. Age and gender predict the outcome of treatment for Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(3):1038–1042.
46. Yamada T, Aizawa T, Koizumi Y, Komiya I, Ichikawa K, Hashizume K. Age-related therapeutic response to antithyroid drug in patients with hyperthyroid Graves' disease. *J Am Geriatr Soc*. 1994 May;42(5):513-6.
47. Young ET, Steel NR, Taylor JJ, et al. . Prediction of remission after antithyroid drug treatment in Graves' disease. *Q J Med*. 1988;66(250):175–189.

48. Zuhur SS, Yildiz I, Altuntas Y, Bayraktaroglu T, Erol S, Sahin S, Kilinc F, Akbaba G, Topcu B, Elbuken G, Kadioglu P. The effect of gender on response to antithyroid drugs and risk of relapse after discontinuation of the antithyroid drugs in patients with Graves' hyperthyroidism: a multicentre study. *Endokrynol Pol.* 2020;71(3):207-212. doi: 10.5603/EP.a2020.0007. Epub 2020 Mar 10. PMID: 32154572.

8. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 1.kolovoza 1995.godine u Zagrebu. Pohađala sam osnovnu školu Vjenceslava Novaka i prirodoslovno-matematički smjer 3.gimnazije.Tijekom srednjoškolskog obrazovanja volontirala sam u Crvenom križu. 2014 godine upisala sam Biotehnologiju na Prehrambeno-biotehnološkom fakultetu, a 2015. godine upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija bila sam aktivni član Studentske sekcije za anesteziologiju i studentske udruge Croomsic.

Akadske godine 2018./2019. dobila sam Rektorovu nagradu za društveno koristan rad u akademskoj i široj zajednici u sklopu projekta „Pogled u sebe“ – promicanje mentalnog zdravlja mladih. Za vrijeme pandemije SARS-CoV-2 virusa tijekom 2020. i 2021. volontirala sam na trijaži u KB Sveti duh i u Klinici za dječje bolesti Zagreb.

Aktivno se služim engleskim jezikom (C1).

Moji hobiji su planinarenje i slikanje na platnu.