

Bolest štitnjače u trudnoći

Ercegovac, Lucija

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:105:455446>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Lucija Ercegovic

Bolest štitnjače u trudnoći

Diplomski rad



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za internu medicinu Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Zavodu za endokrinologiju pod vodstvom doc. dr. sc. Maje Baretić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023/2024.

Kratice

Anti TG	antitijela na tireoglobulin
Anti TPO	antitijela na tiroidnu peroksidazu
fT3	slobodni trijodtironin
fT4	slobodni tiroksin
hCG	humani korionski gonadotropin
T3	trijodtironin
T4	tiroksin
TBG	tiroksin vezujući globulin
TRAb	protutijela protiv receptora za tireotropin
TRH	tireotropin otpuštajući hormon
TSH	tireotropin

Sadržaj

1. Sažetak	1
2. Summary	2
3. Štitnjača	3
3.1. Anatomija i fiziologija štitnjače.....	3
3.2. Hipotireoza	5
3.2.1. Etiologija	5
3.2.2. Epidemiologija	5
3.2.3. Klinička slika	5
3.2.4. Dijagnostika	6
3.2.5. Liječenje	6
3.3. Tireotoksikoza i hipertireoza.....	7
3.3.1. Etiologija i epidemiologija	7
3.3.2. Klinička slika	7
3.3.3. Dijagnostika	8
3.3.4. Liječenje	8
3.4. Nodozne promjene štitnjače.....	9
3.4.1. Etiologija	9
3.4.2. Epidemiologija	9
3.4.3. Dijagnostika	10
3.4.4. Liječenje	11
4. Štitnjača i trudnoća.....	13
4.1. Fiziologija majčine štitnjače u trudnoći	13
4.2. Fiziologija fetalne štitnjače	15
5. Bolest štitnjače u trudnoći	16
5.1. Hipotireoza	16
5.1.1. Etiologija i epidemiologija	16
5.1.2. Autoimunost u trudnoći	16
5.1.3. Probir na hipotireozu	17
5.1.4. Liječenje hipotireoze u trudnoći	17
5.2. Hipertireoza.....	19
5.2.1. Etiologija	19

5.2.2.	Gestacijska tranzitorna hipertireoza	19
5.2.3.	Dijagnostika	20
5.2.4.	Liječenje hipertireoze u trudnoći	20
5.2.5.	Liječenje gestacijske tranzitorne tireotoksikoze	23
5.2.6.	Savjetovanje i planiranje trudnoće	23
5.3.	Nodozne promjene štitnjače	24
5.3.1.	Etiologija i epidemiologija	24
5.3.2.	Dijagnostika	24
5.3.3.	Liječenje	25
5.4.	Maligni tumori štitnjače	26
5.4.1.	Klasifikacija tumora	26
5.4.2.	Liječenje	26
5.4.3.	Trudnice s malignom bolesti štitnjače u anamnezi	27
6.	Praćenje bolesti štitnjače nakon trudnoće	28
6.1.	Hipotireoza	28
6.2.	Hipertireoza	28
6.3.	Postpartalni tireoiditis	29
6.3.1.	Epidemiologija i etiologija	29
6.3.2.	Tijek bolesti	29
6.3.3.	Klinička slika	30
6.3.4.	Dijagnostika	30
6.3.5.	Liječenje	31
7.	Zahvale	32
8.	Literatura	33
9.	Životopis	38

1. Sažetak

Bolest štitnjače u trudnoći

Lucija Ercegovic

Bolesti štitnjače

Bolesti štitnjače su uz šećernu bolest najčešće endokrine bolesti u općoj populaciji. S obzirom na to da su bolesti štitnjače daleko učestalije kod žena, njihova je prevalencija u trudnoći značajna. Kako sami hormoni štitnjače imaju važnu ulogu u rastu i razvoju fetusa, tijekom trudnoće treba obratiti posebnu pažnju na bolesti štitnjače. Fetalna štitnjača ne proizvodi dovoljne količine hormona do drugog tromjesečja i fetus je ovisan o majčinih hormonima te njezin hormonski status direktno utječe na plod. Kako bi se spriječili nepovoljni ishodi trudnoće nužno je na vrijeme otkriti i pratiti bolest štitnjače u trudnoći. Najučestalija bolest štitnjače u trudnoći je hipotireoza čiji je najčešći uzrok autoimuni tireoiditis, a po učestalosti je slijedi hipertireoza također autoimune naravi. Pri liječenju poremećaja štitnjače u trudnoći nužni su češći kontrolni pregledi i prilagodba terapije; u hipotireozu uvođenje i/ili povećanje doze levotiroksina, a u hipertireozu najmanja djelotvorna doza tireostatika. Nodozne promjene štitnjače koje se dijagnosticiraju u trudnoći su u većini slučajeva benigne. Liječenje malignih promjena najčešće se odgađa do postpartalnog razdoblja zbog njihovog sporog rasta, a ako je neminovan operativni zahvat za njega se odlučuje u drugom trimestru. Sveobuhvatna skrb o trudnicama s bolestima štitnjače ključna je za zdravlje i majke i djeteta. Redoviti pregledi i prilagođena terapija mogu značajno smanjiti rizike i osigurati pozitivan ishod trudnoće.

Ključne riječi: bolest štitnjače, trudnoća, hipotireoza, hipertireoza, nodozna struma

2. Summary

Thyroid disease in pregnancy

Lucija Ercegovic

Thyroid diseases, along with diabetes, are the most common endocrine disorders. Given that thyroid diseases are significantly more common in women, their prevalence during pregnancy is notable. Since thyroid hormones play a crucial role in the growth and development of the fetus, special attention should be paid to thyroid diseases during pregnancy. The fetal thyroid does not produce sufficient hormones until the second trimester, making the fetus dependent on the mother's hormones; her hormonal status directly affects the fetus. To prevent adverse pregnancy outcomes, it is essential to timely detect and monitor thyroid disease during pregnancy. The most common thyroid disease during pregnancy is hypothyroidism, mostly caused by autoimmune thyroiditis, followed by hyperthyroidism, also of autoimmune nature. Treating thyroid disorders during pregnancy requires frequent check-ups and therapy adjustments; in hypothyroidism, this involves the introduction and/or increase of levothyroxine dosage, while in hyperthyroidism, the lowest effective dose of thyreostatic drug. Nodular changes in the thyroid diagnosed during pregnancy are mostly benign. Surgical treatment of malignancy is usually postponed until the postpartum period due to their slow growth. If surgery is unavoidable, it is scheduled for the second trimester. Comprehensive care for pregnant women with thyroid diseases is crucial for the health of both the mother and the child. Regular check-ups and tailored therapy ensure a positive pregnancy outcomes.

Keywords: thyroid disease, pregnancy, hypothyroidism, hyperthyroidism, nodular goiter

3. Štitnjača

3.1. Anatomija i fiziologija štitnjače

Štitnjača je endokrina žlijezda smještena neposredno ispod tireoidne hrskavice i s prednje strane dušnika. Prosječna masa žlijezde iznosi 15 do 20 g što je čini jednom od najvećih endokrinih žlijezda. Sastoji se od dva režnja međusobno povezana istmusom. Mikroskopski, građena je od različito velikih folikula ispunjenih koloidom koji sadrži glikoprotein tireoglobulin iz kojeg se otpuštaju aktivni hormoni štitnjače, trijodtironin (T3) i tiroksin (T4). Štitnjača sadrži i C stanice koje luče kalcitonin, hormon važan u metabolizmu kalcija (1).

Lučenje hormona štitnjače regulira tireotropin (TSH), koji luči adenohipofiza. T4 čini 93% ukupne količine metabolički aktivnih hormona štitnjače, dok T3 čini preostalih 7%. Gotovo se sav T4 u tkivima naposljetku pretvori u T3. Iako imaju jednake funkcije u organizmu, T3 i T4 razlikuju se po brzini i intenzitetu djelovanja. T3 ima četiri puta jače djelovanje, ali je prisutan u manjim količinama i zadržava se mnogo kraće u krvi. Za normalno stvaranje hormona štitnjače nužan je primjeren unos joda prehranom. Svaka molekula tireoglobulina sadrži 70 aminokiselina tirozina koje su glavni supstrati koji s jodom stvaraju hormone štitnjače (1). Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji osobe starije od 12 godina trebaju unositi 150 µg joda dnevno (2).

Nakon ulaska u krv više od 99% T3 i T4 odmah se veže za plazmatske proteine, pretežito za tiroksin vezujući globulin (TBG), a mnogo manje za tiroksin vezujući prealbumin i za albumin. Zbog velikog afiniteta proteina plazme za hormone štitnjače ti se hormoni vrlo sporo otpuštaju u tkivne stanice. T4 ima veći afinitet za proteine pa mu je poluvrijeme života u krvi šest dan, dok T3 ima poluvrijeme života u krvi od jednog

dana. Nakon što uđu u ciljne stanice hormoni se vežu za unutarstanične proteine gdje se ponovno pohranjuju te se sporo iskorištavaju tijekom nekoliko dana ili tjedana (1).

Opći učinak hormona štitnjače je poticanje transkripcije gena u jezgrama gotovo svih stanica tijela zbog čega dolazi do stvaranja velikog broja enzima i građevnih i prijenosnih bjelančevina. Zbog djelovanja nastalih proteina povećava se funkcionalna aktivnost cijelog tijela. Hormoni štitnjače imaju i negenski učinak koji je neovisan o transkripciji gena, a uključuje regulaciju ionskih kanala i oksidacijsku fosforilaciju. Do tog učinka dolazi aktivacijom unutarstaničnih drugih glasnika, kao što su ciklički adenzin-monofosfat i signalne kaskade protein-kinaze (1).

Hormoni štitnjače potiču metaboličke procese u gotovo svim tkivima u tijelu, a pri lučenju veće količine hormona bazalni metabolizam može se povećati 60 – 100% iznad normalne vrijednosti. Djelujući na gotovo sve organe u tijelu hormoni štitnjače povećavaju srčanu frekvenciju i snagu kontrakcije, povećavaju frekvenciju i dubinu disanja, povećavaju pokretljivost probavnog sustava, podražuju središnji živčani sustav i potiču snažniju kontrakciju mišića. Vrlo su važni u fetalnom razdoblju i u prvim godinama života jer potiču rast i razvoj mozga (1).

3.2. Hipotireoza

3.2.1. Etiologija

Hipotireoza je kronična bolest koja nastaje zbog manjka hormona štitnjače T3 i T4. Primarnu hipotireozu uzrokovanu insuficijencijom štitnjače ima više od 99% oboljelih, dok ostatak oboljelih ima centralnu ili perifernu hipotireozu. Centralna hipotireoza može biti sekundarna pri čemu je uzrok bolesti u hipofizi ili tercijarna pri čemu je uzrok bolesti u hipotalamusu. Periferna hipotireoza obuhvaća široku skupinu poremećaja koji smanjuju učinkovitost hormona štitnjače kroz izmijenjen metabolizam i transport hormona kroz membranu (3).

3.2.2. Epidemiologija

Hipotireoza je vrlo rasprostranjena bolest koja ima učestalost do 5% u općoj populaciji prema europskim procjenama prevalencije, dok do 5% populacije ima nedijagnosticiranu bolest. Primarna hipotireoza 8 – 9 puta češća je u žena, a prevalencija raste s dobi te je najveća između 30. i 50. godine života. Manjak joda najčešći je uzrok primarne hipotireoze u svijetu, no u područjima s adekvatnim unosom joda najčešći uzrok je Hashimotov tireoiditis. U ostale manje česte uzroke primarne hipotireoze ubrajaju se: kongenitalna hipotireoza, iatrogena hipotireoza, hipotireoza uzrokovana lijekovima i infiltrativne bolesti štitnjače (4).

3.2.3. Klinička slika

Hipotireoza može zahvatiti gotovo sve organe u tijelu i zbog toga uzrokovati širok spektar simptoma. Težina bolesti varira od subkliničke hipotireoze do životno ugrožavajuće miksedomne kome. U većini slučajeva početak bolesti je podmukao, a simptomi mogu biti nespecifični i javiti se tek u kasnijoj fazi bolesti. Opći simptomi hipotireoze kao što su umor i debljanje posljedica su usporenog metabolizma, dok dio

simptoma kao što je promuklost glasa nastaje kao posljedica nakupljanja glikozaminoglikana u intersticiju tkiva. Jedan od najčešćih simptoma je umor, a ostali simptomi uključuju suhoću kožu, debljanje, opstipaciju, nemogućnost koncentracije i poremećaje menstrualnog ciklusa (3,5).

3.2.4. Dijagnostika

Klinička slika hipotireoze imitira mnoge bolesti te prisutnost simptoma bez laboratorijske potvrde bolesti ima nisku osjetljivost i nisku pozitivnu prediktivnu vrijednost. Dijagnoza hipotireoze postavlja se na temelju laboratorijskih testova od kojih je određivanje serumskog TSH najpouzdaniji test za procjenu funkcije štitnjače ako je isključen poremećaj hipofize. Povišena vrijednost TSH upućuje na hipotireozu, a razina T4 ili slobodnog tiroksina (fT4) govori radi li se o manifestnoj hipotireozu ili subkliničkoj hipotireozu u kojoj je vrijednost fT4 normalna. Referentne vrijednosti TSH razlikuju se ovisno o dobi, spolu i etnicitetu pacijenta i iznose između 0.4 – 4.5 mIU/L (6,7).

3.2.5. Liječenje

Terapija manifestne hipotireoze jest nadomjesna terapija levotiroksinom. Međutim, uvođenje terapije levotiroksinom pacijentima sa subkliničkom hipotireozom i dalje je predmet rasprave. Većina autora predlaže razmatranje uvođenja terapije kod pacijenata sa subkliničkom hipotireozom ako su stariji od 70 godina, imaju simptome, kardiovaskularne faktore rizika, strumu, pozitivna antitijela na tiroidnu peroksidazu (anti TPO), planiraju trudnoću i/ili imaju trajno povišenu vrijednost TSH iznad 10 mIU/L. Pacijenti koji boluju od koronarne bolesti ili su stariji započinju s nižim dozama. Serumaska vrijednost TSH treba se kontrolirati svakih 6 tjedana nakon uvođenja

terapije ili nakon promjene doze. Nakon postizanja eutireoze kontrola je potrebna svakih 6 – 12 mjeseci (3,4).

3.3. Tireotoksikoza i hipertireoza

3.3.1. Etiologija i epidemiologija

Tireotoksikoza je kliničko stanje karakterizirano povišenim vrijednostima hormona štitnjače, a ako je uzrok tog stanja povećana aktivnost štitnjače radi se o hipertireozi (8). U regijama s dovoljnim unosom joda prevalencija hipertireoze iznosi 0,5% dok u regijama sa smanjenim unosom joda prevalencija varira između 10 i 15% (9). Najčešći uzrok tireotoksikoze je Gravesova bolest (70%), a slijede je toksična nodozna struma (16%), lijekovi (9%) kao što je amiodaron i subakutni granulomatozni tireoiditis (3%) (10).

Gravesova bolest je autoimuna bolest u kojoj dolazi do stvaranja protutijela protiv receptora za TSH (TRAb). Vežanjem za TSH receptore TRAb imaju sličan učinak na štitnjaču kao i TSH te potiču lučenje hormona štitnjače. Hormoni štitnjače mehanizmom povratne sprege dovode do supresije lučenja TSH iz hipofize (11).

3.3.2. Klinička slika

Simptomi tireotoksikoze posljedica su ubrzanog metabolizma, a mogu uključivati umor, palpitacije, dispneju, gubitak tjelesne mase, pojačano znojenje, intoleranciju topline, iritabilnost, tahikardiju i proljeve. Stariji pacijenti često imaju blaže netipične simptome od kojih su najčešći poremećaj srčanog ritma, umor i gubitak tjelesne mase (8).

3.3.3. Dijagnostika

Dijagnoza bolesti postavlja se mjerenjem serumske koncentracije TSH koja je u tireotoksikozi snižena (<0.4 mIU/L). Referentne vrijednosti TSH mogu varirati ovisno o dobi, spolu i etnicitetu pacijenta i o stanjima organizma kao što su trudnoća, druge sustavne bolesti i primjena lijekova poput glukokortikoida (12–16). Potrebno je izmjeriti fT4, a ako je njegova koncentracija u normalnom intervalu, onda je potrebno izmjeriti koncentraciju fT3 jer kod nekih pacijenata fT3 može biti povišen uz normalne vrijednosti fT4. Nakon postavljanja dijagnoze tireotoksikoze nužno je odrediti njezin uzrok zbog različite prognoze i različitog terapijskog pristupa pojedinom poremećaju. Znakovi kao što su struma, pretibijalni miksedem i oftalmopatija specifični su za Gravesovu bolest, dok ultrazvučni nalaz čvorova štitnjače upućuje na toksičnu nodoznu strumu. Ultrazvučni nalaz većeg solitarnog čvora upućuje na toksični adenom, a nalaz bolne štitnjače uz prisutnost simptoma respiratorne infekcije upućuje na subakutni granulomatozni tireoiditis. Pri sumnji na subakutni granulomatozni tireoiditis potrebno je izmjeriti sedimentaciju eritrocita koja je u ovoj bolesti povišena (7,8).

3.3.4. Liječenje

Liječenje tireotoksikoze ovisi o uzroku, a može uključivati tireostatike, liječenje radioaktivnim jodom i kirurško liječenje. Neovisno o uzroku u simptomatskoj terapiji mogu se koristiti beta-blokatori. Tireostatici inhibiraju sintezu hormona štitnjače, a najčešće korišteni su propiltiouracil, tiamazol (metimazol) i karbimazol. U Hrvatskoj su za terapiju hipertireoze registrirani propiltiouracil i tiamazol. Učinkoviti su u liječenju Gravesove bolesti, ali obično nisu učinkoviti u liječenju drugih uzroka tireotoksikoze (8,17,18). Liječenje tireostaticima prvi je izbor terapije u pacijenata s Gravesovom bolesti. Prevalencija remisije Gravesove bolesti nakon terapije tireostaticima varira od

34% do 67% (19–22). Stope remisije do 84% primijećene su u istraživanjima u kojima su tireostatici korišteni 5 do 10 godina (23). Ako nije moguće postići remisiju bez medikamentne terapije potrebno je liječenje radioaktivnim jodom, kirurško liječenje ili uvođenje niže doze tireostatika kao trajnu terapiju. Tireostatici nisu učinkoviti u postizanju remisije za pacijente s toksičnom nodoznom strumom i pacijente s toksičnim adenomom. Kod tih pacijenata, tireostatici koriste se za uspostavu eutireoze prije konačnog kirurškog zahvata ili primjene radioaktivnog joda (8,10,24).

3.4. Nodozne promjene štitnjače

3.4.1. Etiologija

U prošlosti se čvor štitnjače definirao kao svaka palpabilna tvorba štitnjače, no danas se definira kao lezija koja se ultrazvučno razlikuje od okolnog parenhima štitnjače. Raspon bolesti koje se klinički prezentiraju čvorovima u štitnjači je širok, a u kliničkoj praksi najvažnija je podjela čvorova na benigne i maligne. U maligne uzorke čvorova u štitnjači ubrajaju se karcinomi štitnjače, koji se dijele na folikularni, papilarni, medularni i slabo diferencirani anaplastični karcinom (25).

3.4.2. Epidemiologija

Čvorovi štitnjače česta su pojava u općoj populaciji i njihova prevalencija iznosi do 60%, ali samo oko 5% tih čvorova je maligno (26). Incidencija čvorova štitnjače u stalnom je porastu koji se najvećim dijelom pripisuje značajnom tehnološkom napretku u polju radiološke dijagnostike. Visok udio dijagnosticiranih čvorova u štitnjači čine čvorovi slučajno nađeni tijekom sve češćih radioloških pretraga tzv. incidentalomi. Procjenjuje se da je prevalencija čvorova otkrivenih palpacijom 4 – 7%, dok je prevalencija čvorova otkrivenih radiološkim pretragama 40 – 70% (25,27).

3.4.3. Dijagnostika

Početna procjena svih pacijenata s čvorom u štitnjači uključuje anamnezu, fizikalni pregled, određivanje vrijednosti TSH i ultrazvuk. Pri uzimanju anamneze bitno je obratiti pažnju na podatke koji sugeriraju na povećan rizik od pojave malignosti kao što su prethodno zračenje vratne regije ili čitavog tijela, pojava karcinoma štitnjače u obitelji, brzorastuća tvorba u području vrata i promuklost. Obilježja fizikalnog pregleda koja ukazuju na malignost čvora uključuju tvrdu konzistenciju i nepomičnost čvora prema okolnom tkivu, cervikalnu limfadenopatiju i parezu glasnica zbog zahvaćanja rekurentnog laringealnog živca. U svih pacijenata s čvorom u štitnjači potrebno je procijeniti funkciju štitnjače mjerenjem razine TSH (25,28). Pri povišenoj razini tireoidnih hormona i/ili suprimiranom TSH potrebno je napraviti i scintigrafiju štitnjače kako bi se procijenio funkcionalni status čvora u štitnjači. Hiperfunkcionalni čvorovi nakupljaju manje radiofarmaka od okolnog tkiva štitnjače pa se na scintigrafiji vide kao „vrući“. Hiperfunkcionalni čvorovi imaju nizak rizik maligniteta (25,28). Ultrazvučna obilježja čvora u štitnjači povezana s višim rizikom maligniteta su hipoehogenost, nepravilni rubovi, mikrokalcifikati i visina čvora veća od širine čvora. Navedena obilježja koriste se kao kriterij pri selekciji čvorova za citološku punkciju (25,28). Europsko društvo za štitnjaču preporučuje korištenje EU-TIRADS smjernica za procjenu rizika malignosti čvorova. Prema smjericama čvorovi štitnjače podijeljeni su u pet kategorija prema svojim ultrazvučnim obilježjima; kategorija 1 predstavlja ultrazvučno normalnu građu štitnjače; kategorija 2 predstavlja prisutnost benigne tvorbe kod koje nema rizika malignosti; kategorija 3 tvorbe niskog rizika malignosti od 2 – 4%; kategorija 4 tvorbe srednjeg rizika malignosti od 6 – 17%; a kategorija 5 tvorbe visokog rizika malignosti od 26 – 87%. Prema EU-TIRADS smjericama potrebno je punktirati čvorove EU-TIRADS 3 kategorije veće od 20 mm, čvorove EU-TIRADS 4

kategorije veće od 15 mm i čvorove EU-TIRADS 5 kategorije veće od 10 mm (29). Rezultati citološke punkcije podijeljeni su prema Bethesda klasifikaciji u šest kategorija, a u svakoj kategoriji navedena je procjena rizika maligniteta (tablica 1) (25,30).

Tablica 1. Prikaz učestalosti pojedinih kategorija I rizika maligniteta prema klasifikaciji Bethesda. Prema Perić I. i suradnici (2023) str. 123 (25).

	Kategorija	Učestalost (%)	Rizik maligniteta (%)
T-1	Preoskudan materijal	1,8 – 23	1 – 4
T-2	Benigna promjena	65	0 – 3
T-3	Atipija neodređenog značaja	1,7 – 18	5 – 15
T-4	Folikularni tumor	2 – 10	15 – 30
T-5	Sumnja na malignitet	1 – 5	55 – 85
T-6	Maligna promjena	2 – 7	97 – 99

3.4.4. Liječenje

Liječenje pacijenata varira ovisno o karakteristikama lezije, razini TSH, kliničkoj procjeni čimbenika rizika, komorbiditetima te, najvažnije, o rezultatu citološke analize. Kod pacijenata s benignim čvorovima Bethesda II kategorije potrebna je redovita ultrazvučna i TSH kontrola koja se u početku vrši svakih 12 – 24 mjeseci, a ako se čvor ne mijenja 5 godina nije potrebna daljnja kontrola. Kirurško liječenje benignih čvorova potrebno je kod čvorova koji uzrokuju kompresivne smetnje kao što su disfagija i nelagoda u području vrata, a opseg operacije ovisi o veličini i lokaciji lezije. Kod neodređenih čvorova Bethesda III kategorije ponavlja se citološka punkcija ili se provodi molekularno testiranje ako je dostupno kako bi se dodatno procijenila malignost čvora. Ako molekularno ispitivanje nije dostupno ili ako rezultati ne ukazuju uvjerljivo na malignost moguće je ultrazvučno pratiti leziju ili napraviti dijagnostičku operaciju. Kod neodređenih čvorova Bethesda IV kategorije također se provodi

molekularno ispitivanje, a ako nije dostupno indicirana je operacija uz određivanje patohistološkog nalaza prema kojem se određuju daljni postupci. Za lezije Bethesda V i VI indiciran je kirurški zahvat, a opseg operacije ovisi o veličini i proširenosti tvorbe (25,30).

4. Štitnjača i trudnoća

4.1. Fiziologija majčine štitnjače u trudnoći

Tijekom trudnoće povećana koncentracija estrogena uzrokuje fiziološko povećanje koncentracije TBG. Povećana koncentracija TBG rezultira povećanjem sinteze hormona štitnjače za 50% i rastom ukupne koncentracije hormona štitnjače u serumu. Istovremeno, dolazi do smanjenja slobodne koncentracije hormona štitnjače. Promjene u koncentraciji TBG događaju se rano u trudnoći, a koncentracija mu se udvostruči se između 16. i 20. tjedna trudnoće (31,32)

Placenta tijekom trudnoće proizvodi hormon humani korionski gonadotropin (hCG). hCG postiže najvišu koncentraciju u desetom tjednu trudnoće, a zatim slijedi pad koncentracije hCG do razine koja ostaje konstanta do kraja trudnoće. Alfa podjedinica hCG-a ima strukturne sličnosti s molekulom TSH te stimulira TSH receptore i povećava proizvodnju hormona štitnjače. Mehanizmom povratne sprege dolazi do blagog smanjenja koncentracije TSH. Ove promjene najizraženije su na kraju prvog tromjesečja kada je najveća serumaska koncentracija hCG-a (31,33).

Do značajnih promjena dolazi i u perifernom metabolizmu hormona štitnjače. Placenta eksprimira jodtironin dejodinazu tip 2 koja pretvara T4 u T3 i jodtironin dejodinazu tip 3 koja inaktivira T4 i T3. Dejodinaza tip 3 ima značajniju ulogu jer je njezina aktivnost 200 puta veća od aktivnosti dejodinaze tip 2. Inaktivacijom hormona štitnjače dejodinaza tip 3 štiti fetus od pretjerane izloženosti hormonima majčine štitnjače, ali omogućuje dovoljan prijenos joda fetusu koji je potreban za proizvodnju hormona fetalne štitnjače. Dejodinaza tip 2 važna je u ranijoj fazi trudnoće jer održava razine T3 u placenti koje su potrebne za diferencijaciju trofoblasta (32,34).

Potreba za unosom joda prehranom u trudnoći povećana je zbog povećanog klirensa joda, povećane proizvodnje majčinih hormona štitnjače te prijenosa joda i jodtironina kroz posteljicu u fetus. Prije trudnoće unos joda treba biti 150 µg dnevno kako bi se održale potrebne zalihe joda u štitnjači, a u trudnoći i tijekom dojenja, unos joda potrebno je povećati na 250 µg. Ako trudnica uzima adekvatno jodiranu sol, kao u slučaju regulative Republike Hrvatske, nisu potrebni dodatci joda (31).

4.2. Fiziologija fetalne štitnjače

Hormoni štitnjače nužni su za rast i razvoj fetusa, ali fetalna štitnjača ne proizvodi dovoljne količine hormona do drugog tromjesečja što fetus čini ovisnim o hormonima majčine štitnjače koji se prenose kroz placentu. Ovisnost o hormonima majčine štitnjače smanjuje se s napredovanjem trudnoće zbog sazrijevanja fetalne štitnjače i hipotalamus-hipofiza-štitnjača osi. Hipotalamus fetusa počinje lučiti tireotropin otpuštajući hormon (TRH) oko 8. tjedna trudnoće čime stimulira fetalnu hipofizu na lučenje TSH. Unatoč visokoj koncentraciji TRH, koncentracija TSH u fetalnoj cirkulaciji ostaje niska do 18. – 20. tjedna trudnoće kada dolazi do funkcionalnog sazrijevanja fetalne štitnjače. Kao posljedica povišenja koncentracije TSH raste i koncentracija T4 dok koncentracija T3 ostaje niska do 30. tjedna trudnoće. TSH se pojačano izlučuje bez obzira na povišene koncentracije T4, što upućuje na nezrelost hipotalamus-hipofiza-štitnjača osi. Hipotalamus-hipofiza-štitnjača os postaje potpuno funkcionalna 1 do 2 mjeseca nakon rođenja (35).

5. Bolest štitnjače u trudnoći

5.1. Hipotireoza

5.1.1. Etiologija i epidemiologija

Manifestna hipotireoza u trudnoći je stanje u kojem je snižena koncentracija fT4 uz koncentraciju TSH veću od referentnih vrijednosti specifičnih za trudnoću. Manifestna hipotireoza javlja se u oko 0,5% trudnica. U blaže oblike hipotireoze koji su ujedno i češći ubrajaju se subklinička hipotireoza i izolirana hipotiroksinemija (36). Subklinička hipertireoza javlja se u oko 3,5% trudnoća dok učestalost izolirane hipotiroksinemije varira između 1,3% i 25,4% trudnoća. Ove razlike u učestalosti hipotiroksinemije javljaju se zbog različitog unosa joda majke, različitih dijagnostičkih kriterija, različitog tromjesečja trudnoće i različitih metoda mjerenja fT4 (37).

5.1.2. Autoimunost u trudnoći

Anti TPO i antitijela na tireoglobulin (anti TG) mogu se naći u krvi 10% žena reproduktivne dobi. Prevalencija prisutnosti anti TPO u trudnica kreće se između 5 – 14%, dok se prevalencija anti TG u trudnica kreće između 3 – 18% (38).

Žene koje imaju anti TPO i anti TG u krvi imaju veći rizik za razvoj hipotireoze i veći rizik za negativan tijek trudnoće. Prisutnost protutijela u kombinaciji sa subkliničkom hipotireozom majke može imati aditivni ili sinergistički učinak na povećanje rizika spontanog pobačaja i prijevremenog poroda (36). Čak i u odsutnosti poremećaja štitnjače, sama prisutnost protutijela može negativno utjecati na tijek trudnoće. Istraživanja su pokazala povećanu učestalost prijevremenih poroda i pobačaja u eutiroidnih žena koje imaju prisutnost anti TPO u krvi (39,40).

Provedeno je nekoliko randomiziranih kliničkih studija kako bi se procijenilo ima li terapija levotiroksinom utjecaj na smanjenje prijevremenih poroda i pobačaja

eutiroidnih žena s pozitivnim anti TPO. Rezultati istraživanja pokazali su da je levotiroksin neučinkovit u sprječavanju negativnih ishoda trudnoće, ali da može biti učinkovit u prevenciji hipotireoze (36,38).

5.1.3. Probir na hipotireozu

Svim trudnicama koje imaju simptome manifestne hipotireoze potrebno je izmjeriti TSH. Stavovi o potrebi univerzalnog probira svih trudnica na subkliničku hipotireozu nisu usklađeni. Takav program probira otkrio bi oko 0,5% slučajeva manifestne hipotireoze kod koje se pokazala jasna potreba liječenja. Međutim, probir bi otkrio i oko 3,5% slučajeva subkliničke hipotireoze kod kojih još nije definirana potreba liječenja (36). Hrvatsko društvo za štitnjaču preporučuje probir poremećaja funkcije štitnjače u svih trudnica na početku trudnoće (7).

5.1.4. Liječenje hipotireoze u trudnoći

Hipotireoza u trudnoći liječi se nadomjesnim hormonima štitnjače pri čemu se koristi levotiroksin. Sve bolesnice koje su prije trudnoće bile liječene kombinacijom levotiroksina i trijoditironina treba prevesti na terapiju samo levotiroksinom jer on prolazi fetoplacentalnu barijeru i ima utjecaj na fetus. Nakon uvođenja terapije koncentracija TSH treba se mjeriti svakih 4 – 6 tjedana u prvom tromjesečju i jednom u drugom i trećem tromjesečju. Ciljana koncentracija TSH mijenja se ovisno o tromjesečju trudnice. Američko društvo za štitnjaču preporučuje ciljanu koncentraciju TSH 2,5 mU/L u prvom tromjesečju, a 3,0 mU/L u drugom i trećem tromjesečju (12,41). Većini žena koje su prije trudnoće bile liječene levotiroksinom u trudnoći je potrebno povećanje doze od 25 – 30% kako bi se održalo eutiroidno stanje (36).

Manifestna hipotireoza treba se liječiti kod svih trudnica, dok su istraživanja korisnosti liječenja subkliničke hipotireoze pokazala oprečne rezultate. Američko

društvo ginekologa i opstetričara ne preporučuje liječenje trudnica sa subkliničkom hipotireozom s obzirom na manjak dokaza koji ukazuju da liječenje ima benefit na fetalni neuropsihološki razvoj (42). S druge strane, Američko društvo za štitnjaču preporučuje liječenje levotiroksinom trudnica sa subkliničkom hipotireozom, osobito ako imaju prisutna anti TPO u krvi (41). Ova preporuka temelji se na postojanju povezanosti subkliničke hipotireoze i negativnih ishoda trudnoće (36). Europsko društvo za štitnjaču također preporučuje liječenje trudnica samo levotiroksinom trudnica sa, nikada sa trijodtironinom (43).

5.2. Hipertireoza

5.2.1. Etiologija

Gravesova bolest i gestacijska tranzitorna tireotoksikoza najčešći su uzroci hipertireoze u trudnoći. Neki od rjeđih uzroka hipertireoze uključuju toksičnu nodoznu strumu, subakutni granulomatozni tireoiditis, funkcionalne metastaze karcinoma štitnjače, strumu jajnika i gestacijsku trofoblastičnu bolest (44). Gravesova bolest čini oko 95% svih slučajeva hipertireoze u trudnoći, a većina dijagnosticiranih pacijentica ima od prije poznatu bolest štitnjače u anamnezi. Prevalencija novonastale Gravesove bolesti u trudnoći iznosi oko 0,05% (36).

5.2.2. Gestacijska tranzitorna hipertireoza

Gestacijska tranzitorna hipertireoza najčešći je uzrok prolazne hipertireoze u trudnoći i javlja se u 1% do 3% trudnoća (45). Hipertireoza koja nastaje posljedica je visokih koncentracija hCG u trudnoći koje stimuliraju TSH receptore uzrokujući povećanje koncentracije fT4, T4 i T3 i smanjenje koncentracije TSH. hCG doseže svoju najvišu koncentraciju u serumu oko 10. – 12. tjedna trudnoće što korelira s najvećim padom TSH vrijednosti u trudnoći (46). Napredovanjem trudnoće dolazi do pada vrijednosti hCG i posljedične normalizacije hormonskog statusa od 14. do 20. tjedna trudnoće. Trudnice s gestacijskom tranzitornom tireotoksikozom često prijavljuju simptome mučnine i/ili povraćanja koji se mogu javiti u sklopu trudničke hiperemeze tj. hyperemesis gravidarum. Trudnička hiperemeza komplikacija je trudnoće u kojoj dolazi do povraćanja, mučnine, dehidracije, gubitka tjelesne težine i elektrolitnog disbalansa. Kod 50-70% trudnica s trudničkom hiperemezom rezultati laboratorijskih testova odgovaraju onima u hipertireozu, ali samo manji dio pacijentica ima simptome hipertireoze (45,47).

5.2.3. Dijagnostika

Određivanje uzroka hipertireoze izuzetno je važno zbog različitog tijeka bolesti i različite terapije. Utvrđivanje točne dijagnoze temelji se na kliničkom pregledu, laboratorijskoj dijagnostici i ultrazvuku kojima se lako mogu razlikovati difuzne promjene štitnjače od nodozne strume. Međutim, najveći izazov u dijagnostici hipertireoze je razlikovanje Gravesove bolesti od gestacijske tranzitorne tireotoksikoze. Trudnice s Gravesovom bolesti obično imaju tipične simptome hipertireoze kao što su gubitak tjelesne mase, palpitacije i netolerancija topline koji su nerijetko prisutni i prije trudnoće. S druge strane, pacijentice s gestacijskom tranzitornom tireotoksikozom rijetko prijavljuju teže simptome hipertireoze i obično imaju simptome mučnine i/ili povraćanja zbog visokih koncentracija hCG. Struma i oftalmopatija prisutni su isključivo u Gravesovoj bolesti. U oba uzroka laboratorijski testovi pokazuju suprimirane vrijednosti TSH uz povišene vrijednosti hormona štitnjače. U Gravesovoj bolesti znatno je viši omjer T3 : T4 i iznosi $\geq 20 : 1$. Osim toga, pacijentice s Gravesovom bolesti imaju pozitivna TRAb i ultrazvučni nalaz difuznih tipičnih promjena i pojačane prokrvljenosti štitnjače (36,46).

5.2.4. Liječenje hipertireoze u trudnoći

Primarni način liječenja hipertireoze u trudnoći su tireostatici propiltiouracil i tiamazol. Svi tireostatici jednako su učinkoviti u liječenju hipertireoze u trudnoći, ali imaju različite nuspojave. Blage nuspojave kao što su gastrointestinalne tegobe, osip, svrbež javljaju se u 5 – 10% pacijentica liječenih tireostaticima. Teške nuspojave kao što su vaskulitis povezan s antineutrofilnim citoplazmatskim protutijelima, agranulocitoza i hepatotoksičnost ne javljaju se često, ali su važne jer mogu biti smrtonosne. Incidencija agranulocitoze iznosi između 0,1 i 0,4%, a rizični faktori su starija dob i visoka doza tiamazola dok je incidencija agranulocitoze pri primjeni

propiltiouracila neovisna o dozi. Pacijentice se prezentiraju s grloboljom i/ili težom sistemskom infekcijom, a na temelju nalaza kompletne krvne slike postavlja se dijagnoza agranulocitoze. Tiamazol i propiltiouracil mogu uzrokovati povišene serumske vrijednosti jetrenih enzima. Hepatotoksičnost uzrokovana tiamazolom obično nije životno ugrožavajuće stanje, dok je hepatotoksičnost uzrokovana propiltiouracilom potencijalno smrtonosna. Incidencija zatajenja jetre uzrokovanog propiltiouracilom iznosi između 0,1 – 0,2% (36,44,46).

Pri uvođenju tireostatika u trudnoći nužno je imati na umu teratogeni učinak tireostatika. Iako se ranije smatralo da samo tiamazol uzrokuje kongenitalne malformacije, novija istraživanja povezuju i propiltiouracil s teratogenom učinkima. Kongenitalne malformacije kao što su ciste lica i vrata, ciste mokraćnog sustava i hidronefroza pojavljuju se u 2 do 3% djece izložene propiltiouracilu u maternici. Tiamazol se povezuje s težim kongenitalnim malformacijama koje uključuju aplaziju kože, atreziju hoana, atreziju jednjaka i ventrikularni septalni defekt (44,46).

Pri odabiru tireostatika za liječenje hipertireoze u trudnoći treba uzeti u obzir nuspojave i teratogeni učinak lijeka. Zbog povećane incidencije kongenitalnih malformacija pri primjeni tiamazola u trudnoći, u prvom tromjesečju preporučuje se primjena propiltiouracila. U drugom i trećem tromjesečju preporučuje se primjena tiamazola zbog smanjenja rizika nastanka životno ugrožavajuće hepatotoksičnosti povezane s primjenom propiltiouracila [23].

Tireostatici prolaze placentalnu barijeru i mogu smanjiti proizvodnju hormona u fetalnoj štitnjači zbog čega je potrebno koristiti najmanju djelotvornu dozu tireostatika za liječenje hipertireoze u trudnoći (36,46). Japanska studija pokazala je da tireostatici mogu uzrokovati fetalnu hipotireozu čak i kada je funkcija majčine štitnjače normalna

zbog čega je prema preporukama Američkog društva za štitnjaču potrebno održavati majčine razine fT4 na gornjoj granici normale ili blago povišenima (41). Za procjenu funkcije štitnjače i prilagodbu doze tireostatika, koristi se razina fT4 te ukupnog T4 za koju se znade da je radi TBGa povišena. Testovi funkcije štitnjače provode se svaka 2 – 4 tjedna, a nakon postizanja eutiroidnog stanja majke svakih 4 – 6 tjedana (33,46). Kod prilagođavanja terapijskih doza tireostatika potrebno je pratiti i razinu TRAb u serumu majke. TRAb mogu prolaziti placentalnu barijeru i uzrokovati fetalnu hipotireozu i strumu. Razina TRAb može ostati povišena godinama nakon tireoidektomije ili liječenja radioaktivnim jodom zbog čega je potrebno pratiti razinu TRAb i kod trudnica koje u anamnezi imaju liječenu Gravesovu bolest (36).

Kirurško liječenje nikada nije prvi izbor u liječenju hipertireoze u trudnoći zbog povećanog rizika spontanog pobačaja, osobito u prvom i trećem tromjesečju. Indikacije za tireoidektomiju uključuju alergiju na tireostatike, potrebe za vrlo visokim dozama tireostatika (više od 40 – 60 mg tiamazola ili 800 – 1200 mg propiltiouracila dnevno), slabu suradljivost pacijentice i prisutnost strume koja uzrokuje kompresivne simptome. Prema preporukama Američkog društva ginekologa i opstetričara tireoidektomiju je najsigurnije napraviti u drugom tromjesečju zbog manjeg rizika za spontani pobačaj. Prije operacije preporučuje se korištenje beta-blokatora za kontrolu srčane frekvencije i kalijevog jodida za smanjene prokrvljenosti i aktivnosti štitnjače (33,44).

Liječenje radioaktivnim jodom kontraindicirano je u trudnoći zbog njegovih teratogenih učinaka. Radioaktivni jod može prolaziti placentalnu barijeru i uzrokovati oštećenje fetalne štitnjače i kongenitalnu hipotireozu. Prije sazrijevanja fetalne štitnjače, radioaktivni jod povećava rizik spontanog pobačaja i kongenitalnih malformacija (45).

5.2.5. Liječenje gestacijske tranzitorne tireotoksikoze

Gestacijska tranzitorna tireotoksikoza samolimitirajuća je bolest kod koje je vrlo rijetko potrebno uvoditi tireostatike. Kod pacijentica koje imaju simptome hipertireoze kao što su tahikardija, tremor ili palpitacije u terapiju se mogu uvesti beta-blokatori (46). Liječenje trudničke hiperemeze suportivno je i uključuje intravensku nadoknadu tekućina, antiemetike, lijekove za suprimiranje lučenja želučane kiseline, laksative i kortikosteroide (48,49).

5.2.6. Savjetovanje i planiranje trudnoće

Žene reproduktivne dobi koje imaju dijagnosticiranu hipertireozu trebale biti savjetovane prije trudnoće, tj. njihova trudnoća i porod moraju biti planirani uz dogovor s neonatologom koji je upoznat sa stanjem majke. Zbog potencijalnih štetnih učinaka hipertireoze i tireostatika na fetalni razvoj pacijentice bi trebalo savjetovati da odgode trudnoću do postizanja eutiroidnog stanja (36). Pacijentice koje uzimaju tireostatike prije trudnoće trebale bi biti svjesne povećanog rizika za nastanak kongenitalnih malformacija pri korištenju tih lijekova, osobito tiamazola. Kod pacijentica koje planiraju trudnoću unatoč preporukama, a uzimaju tireostatik trebalo bi razmotriti prelazak s tiamazola na propiltiouracil kako bi se izbjegla izloženost fetusa tiamazolu ranoj trudnoći (36,46). Kod žena koje žele izbjeći liječenje tireostaticima tijekom trudnoće moguće je kirurško liječenje ili terapija radioaktivnim jodom prije trudnoće. Nakon kirurškog liječenja ili terapije radioaktivnim jodom potrebno je izbjegavati trudnoću do postizanja eutiroidnog stanja. Pacijenticama koje se liječe radioaktivnim jodom važno je savjetovati izbjegavanje trudnoće u razdoblju od 6 mjeseci nakon liječenja (36).

5.3. Nodozne promjene štitnjače

5.3.1. Etiologija i epidemiologija

Prevalencija čvorova štitnjače u trudnoći varira između 3% i 21%. Veći broj prethodnih trudnoća i starija životna dob trudnice povezuju se s povećanom prevalencijom čvorova štitnjače u trudnoći (50). Fiziološke i hormonske promjene u trudnoći povezane su sa stvaranjem novih i rastom postojećih čvorova štitnjače. Do promjene veličine čvorova dolazi zbog visokih vrijednosti hCG u serumu trudnice. hCG stimulira TSH receptore štitnjače što može dovesti do rasta čvora štitnjače ili do hiperplazije štitnjače (36). Prospektivno istraživanje koje je obuhvatilo 221 trudnicu pokazalo je da čvorovi štitnjače rastu za 10% između prvog i trećeg tromjesečja trudnoće. Također, većina novootkrivenih čvorova bila je manja od 5 mm u promjeru (51).

5.3.2. Dijagnostika

Kao i u općoj populaciji, početna procjena čvorova štitnjače u trudnoći uključuje detaljnu anamnezu, fizikalni pregled, određivanje vrijednosti TSH i ultrazvuk. Razina TSH obično je normalna kod žena s čvorom štitnjače ili s karcinomom štitnjače, dok snižena razina TSH može ukazivati na postojanje hiperfunkcionalnog čvora koji ima nizak rizik maligniteta i kod kojeg nije indicirana citološka punkcija (52). U općoj populaciji kod snižene razine TSH indicirana je scintigrafija kako bi se dokazalo postojanje hiperfunkcionalnog čvora, dok je kod trudnica scintigrafija kontraindicirana zbog mogućeg nakupljanja radionuklida u fetalnoj štitnjači i posljedične fetalne ili neonatalne hipotireoze. Scintigrafiju je u tim slučajevima potrebno napraviti nakon poroda. Indikacije za citološku punkciju čvorova u trudnoći iste su kao i za opću populaciju, a sigurno ju je napraviti u bilo kojem tromjesečju (41,52).

5.3.3. Liječenje

U slučajevima u kojima je potrebno kirurško liječenje tijekom trudnoće najsigurnije je napraviti ga u drugom tromjesečju zbog najmanjeg rizika komplikacija kao što su spontani pobačaj u prvom tromjesečju i prijevremeni porod u trećem tromjesečju (50). Benigni čvorovi Bethesda II kategorije mogu povećati svoju veličinu tijekom trudnoće, ali to ne predstavlja razlog za zabrinutost i njihovo liječenje jednako je liječenju čvorova u općoj populaciji. Terapija levotiroksinom nije se pokazala učinkovitom u smanjenju veličine ili usporavanju rasta čvorova tijekom trudnoće (50,52). Kirurško liječenje benignih čvorova potrebno je u slučaju brzog rasta čvora i/ili kompresivnih simptoma. Kod neodređenih čvorova Bethesda III i IV kategorije i kod čvorova Bethesda V kategorije citološka punkcija može se ponoviti tijekom ili nakon trudnoće. Kirurško liječenje indicirano je u slučaju brzog rasta čvora ili pojave limfadenopatije. Molekularno testiranje ne preporuča se tijekom trudnoće jer još nije jasno na koji način trudnoća može utjecati na rezultate testiranja pa ga je potrebno odgoditi i napraviti nakon poroda (36,53).

5.4. Maligni tumori štitnjače

5.4.1. Klasifikacija tumora

Kao i u općoj populaciji, najčešći maligni tumori štitnjače u trudnoći su diferencirani karcinomi štitnjače koji nastaju iz folikularnog epitela štitnjače. Najčešći tumor u skupni diferenciranih karcinoma je papilarni karcinom, a slijedi ga folikularni karcinom. Puno rjeđe javljaju se anaplastični karcinom koji se ubraja u slabo diferencirane karcinome i medularni karcinom koji nastaje iz parafolikularnih C-stanica (54).

5.4.2. Liječenje

Kirurško liječenje primarni je način liječenja diferenciranih karcinoma štitnjače u općoj populaciji. Zbog sporog rasta tumora, u trudnoći se tireoidektomija obično odgađa do postpartalnog razdoblja kako bi se smanjile moguće komplikacije (53). Pokazalo se da ovakav pristup nema negativan utjecaj na prognozu bolesti. Istraživanja su pokazala da ne postoji razlika u dugoročnom preživljenju i pojavi metastaza u limfnim čvorovima kod žena koje su bile operirane u trudnoći u odnosu na one kod kojih je operacija odgođena (55,56). Prema smjernicama Američkog društva za štitnjaču trudnice s dijagnosticiranim diferenciranim tumorom štitnjače rano u trudnoći potrebno je pratiti ultrazvučnim kontrolama, a kirurško liječenje u drugom tromjesečju može se razmatrati u slučajevima značajnog rasta tumora do 24. tjedna trudnoće (50% u volumenu ili 20% u promjeru u dvije dimenzije) ili pojave metastaza limfnih čvorova. Ako se tumor dijagnosticira kasnije u trudnoći ili ako bolest ne progredira, kirurško liječenje može se odgoditi do postpartalnog razdoblja. Ne postoje dokazi koji ukazuju na učinkovitost korištenja supresivne terapije levotiroksinom kod

pacijentica s diferenciranim karcinomom štitnjače kod kojih je odgođena operacija (50).

Ne postoji dovoljno istraživanja o liječenju anaplastičnog i medularnog karcinoma štitnjače u trudnoći, najvjerojatnije zbog njihove niske prevalencije. Bez obzira na manjak istraživanja, Američko društvo za štitnjaču preporučuje kirurško liječenje tijekom trajanja trudnoće zbog agresivnosti i loše prognoze navedenih karcinoma (50,54).

5.4.3. Trudnice s malignom bolesti štitnjače u anamnezi

Žene koje imaju liječenu malignu bolest štitnjače u anamnezi ne bi se trebale suzdržavati od trudnoće. Veliko Korejsko istraživanje pokazalo je da trudnice s karcinomom štitnjače u anamnezi nemaju veći rizik negativnih ishoda trudnoće koje uključuju prijevremeni porod, carski rez, preeklampsiju, abrupciju posteljice, placentu previju, mrtvorodenost i nisku porođajnu težinu (57). Kod pacijentica bez ultrazvučnog i biokemijskog dokaza (povišene vrijednosti tireoglobulina ili anti TG) bolesti trudnoća se nije pokazala kao rizični čimbenik za povratak bolesti pa one ne zahtijevaju posebno praćenje tijekom trudnoće. Ipak, za trudnice s biokemijskim ili ultrazvučnim dokazom bolesti pokazalo se da trudnoća može potaknuti progresiju bolesti pa je kod njih potrebna je kontrola razine tireoglobulina i ultrazvučna kontrola jednom u svakom tromjesečju (53).

6. Praćenje bolesti štitnjače nakon trudnoće

6.1. Hipotireoza

Zbog fiziološkog povećanja koncentracije TBG u trudnoći, povećava se sinteza hormona štitnjače što rezultira rastom ukupne koncentracije hormona štitnjače u serumu. Nakon poroda, doza levotiroksina može se smanjiti na dozu kojom je žena bila liječena prije trudnoće, a 6 tjedana nakon potrebno je izmjeriti serumsku vrijednost TSH (50).

6.2. Hipertireoza

Propiltiouracil i tiamazol mogu se izlučivati putem majčinog mlijeka, ali istraživanja su pokazala da su količine lijekova koje se prenose iz majčinog seruma u mlijeko izrazito male i da ne predstavljaju rizik za zdravlje djeteta (50). Propiltiouracil se veže za proteine plazme snažnije od tiamazola zbog čega se više tiamazola izlučuje majčinim mlijekom. Ipak, istraživanja su pokazala da ta razlika nije značajna jer uz umjerene doze propiltiouracila ili tiamazola funkcija štitnjače novorođenčeta je uredna (58). Do sada provedena istraživanja ukazuju da korištenje tireostatika u malim i umjerenim dozama nije štetno za zdravlje novorođenčeta, ali zbog relativno malog uzorka istraživane populacije preporučuje se maksimalna dnevna doza tiamazola od 20 mg ili propiltiouracila od 450 mg (50). U slučaju da su doze veće od maksimalnih preporučenih funkcija štitnjače djeteta mora se procijeniti 1 i 3 mjeseca nakon poroda. Zbog potencijalnog hepatotoksičnog djelovanja propiltiouracila preporučuje se korištenje tiamazola u liječenju majki koje doje (59).

6.3. Postpartalni tireoiditis

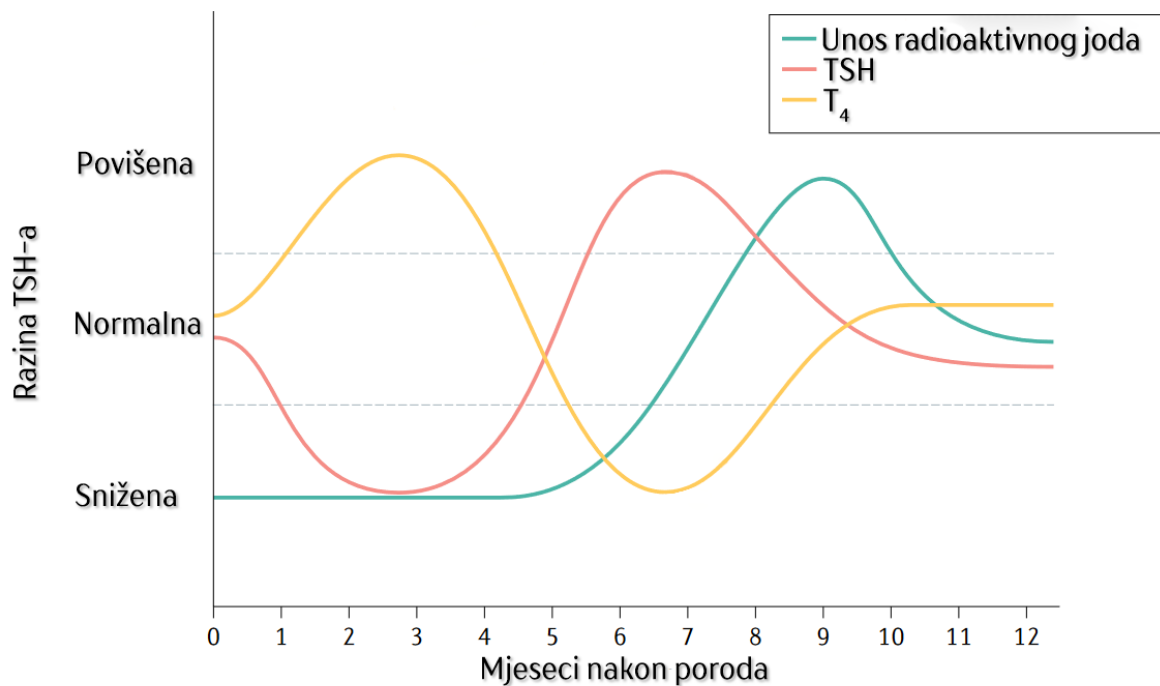
6.3.1. Epidemiologija i etiologija

Postpartalni tireoiditis je novonastala prolazna disfunkcija štitnjače koji se javlja unutar godinu dana od poroda. Etiologija bolesti je autoimuna što podupire veća učestalost postpartalnog tireoiditisa kod žena s pozitivnim anti TPO i s drugim autoimunim bolestima u anamnezi (36,60). Prevalencija bolesti varira od 1 do 17% (61).

6.3.2. Tijek bolesti

U klasičnom obliku koji se javlja u oko 20 – 30% pacijentica bolest započinje tireotoksikozom koja se javlja 4 do 8 tjedana nakon poroda, a traje 1 do 2 mjeseca. Nakon tireotoksične faze javlja se prolazna hipotireoza koja može trajati 4 do 6 mjeseci. Tijek bolesti može varirati pa 20 – 40% pacijentica ima samo tireotoksičnu, a 40 – 50% samo hipotireoidnu fazu (36,62). Većina pacijentica potpuno se oporavi i postigne stanje eutireoze unutar godinu dana nakon poroda, ali neke pacijentice nakon prvotnog oporavka od hipotireoidne faze postpartalnog tireoiditisa razviju trajnu hipotireozu. Istraživanja pokazuju da 10% do 54% žena razvije trajnu hipotireozu nakon postpartalnog tireoiditisa (63–65). Multiparitet, hipoehogenost štitnjače na ultrazvuku, veće razine TSH i viši titar anti TPO tijekom prvotne hipotireoidne faze, starija životna dob majke i prijašnji pobačaji u anamnezi čimbenici su rizika za razvoj trajne hipotireoze (50,60).

Slika 1. Tijek postpartalnog tireoiditisa. Prilagođeno prema Lee S. i Pearce E. (2022),



str. 29 (36)

6.3.3. Klinička slika

U postpartalnom tireoiditisu štitnjača je bezbolna i većina žena je asimptomatska ili ima blage simptome tijekom tireotoksične faze. Simptomi koji se javljaju uključuju umor, palpitacije, iritabilnost i netoleranciju topline. Tijekom hipotireoidne faze simptomi se javljaju češće, a uključuju umor, intoleranciju hladnoće, suhoću kože, nemogućnost koncentracije i parestezije (50).

6.3.4. Dijagnostika

Dijagnoza postpartalnog tireoiditisa postavlja se na temelju anamneze, fizikalnog pregleda i laboratorijskih testova funkcije štitnjače. Vrlo je važno razlikovati tireotoksičnu fazu postpartalnog tireoiditisa od relapsa ili novonastale Gravesove bolesti zbog različitog liječenja i tijeka bolesti. Simptomi hipertireoze obično su puno blaži kod pacijentica s postpartalnim tireoiditisom nego kod pacijentica s Gravesovom bolesti. Struma i oftalmopatija u fizikalnom pregledu upućuju na Gravesovu bolest.

Pozitivna TRAb visoko su specifična i senzitivna za Gravesovu bolest, dok se povišene serumske vrijednosti anti TPO mogu naći u oba uzroka. U tireotoksičnoj fazi postpartalnog tireoiditisa i u Gravesovoj bolesti laboratorijski testovi pokazuju suprimirane vrijednosti TSH uz povišene vrijednosti hormona štitnjače. Omjer T3 : T4 često je znatno viši u Gravesovoj bolesti i iznosi $> 20 : 1$. Tijekom hipotireoidne faze postpartalnog tireoiditisa vrijednosti T4 i T3 su snižene, dok je vrijednost TSH povišena. Vrijednosti T4 i T3 mogu biti snižene nekoliko dana ili tjedana prije povišenja TSH vrijednosti zbog supresije lučenja TSH tijekom tireotoksične faze postpartalnog tireoiditisa (36,60).

6.3.5. Liječenje

Liječenje tireostaticima nije se pokazalo učinkovitim u tireotoksičnoj fazi postpartalnog tireoiditisa s obzirom na to da je tireotoksikoza u ovoj bolesti prolazna i posljedica je otpuštanja hormona štitnjače, a ne njihove povećane proizvodnje. Za liječenje simptoma tireotoksikoze kao što su palpitacije i anksioznost koriste se beta-blokatori u najmanjoj mogućoj dozi koja olakšava simptome. Za žene koje doje preporučuje se korištenje propranolola ili metoprolola jer se zbog visokog vezanja za proteine plazme ne koncentriraju u mlijeku kao ostali beta-blokatori. Levotiroksin može se uvesti u terapiju u hipotireoidnoj fazi kod žena koje imaju simptome hipotireoze i žena koje doje ili planiraju trudnoću. S obzirom na to da je hipotireoza u ovoj bolesti obično privremena, doza levotiroksina može se početi postupno smanjivati 6 do 12 mjeseci nakon dijagnoze. Razina TSH mora se mjeriti svakih 6-8 tjedana tijekom smanjivanja doze. Smanjivanje doze levotiroksina treba se izbjegavati kod žena koje su trudne ili pokušavaju zatrudnjeti. S obzirom na mogućnost razvoja trajne hipotireoze potrebna je godišnja kontrola razine TSH kod svih žena koje su preboljele postpartalni tireoiditis (36,50,60).

7. Zahvale

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Maji Baretić na utrošenom vremenu i pomoći prilikom izrade ovog rada.

Zahvaljujem svojim roditeljima Marini i Ivanu, sestri Antei, braći Martinu, Marku i Šimunu na podršci i razumijevanju koje su mi pružali tijekom školovanja.

Za kraj, zahvaljujem se mom dečku Alenu i prijateljima koji su mi uvelike uljepšali i olakšali period studiranja.

8. Literatura

1. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. 13. izd. U: Andreis I, Taradi SK, Taradi M, ur. Zagreb: Medicinska naklada; 2017. Str. 951-958
2. Sorrenti S, Baldini E, Pironi D, Lauro A, D'Orazi V, Tartaglia F, et al. Iodine: Its Role in Thyroid Hormone Biosynthesis and Beyond. *Nutrients*. 2021;13(12):4469.
3. Chaker L, Razvi S, Bensenor IM, Azizi F, Pearce EN, Peeters RP. Hypothyroidism. *Nat Rev Dis Primer*. 2022;8(1):30.
4. Chiovato L, Magri F, Carlé A. Hypothyroidism in Context: Where We've Been and Where We're Going. *Adv Ther*. 2019;36(Suppl 2):47–58.
5. Baretić M. 100 years of Hashimoto thyroiditis, still an intriguing disease. *Acta Medica Croat Cas Hrvatske Akad Med Znan*. 2011;65(5):453–7.
6. Yildiz Z, Dağdelen LK. Reference intervals for thyroid disorders calculated by indirect method and comparison with reference change values. *Biochem Medica*. 2023;33(1):0–0.
7. Zvonko Kusić, Damir Dodig, Ljerka Lukinac, Maja Franceschi, Miljenko Solter, Mirko Koršić, et al. Smjernice hrvatskog društva za štitnjaču za racionalnu dijagnostiku poremećaja funkcije štitnjače. *Liječnički Vjesn*. 2009;11–12(131):328–38.
8. McDermott MT. Hyperthyroidism. *Ann Intern Med*. 2020;172(7):ITC49–64.
9. Chaker L, Cooper DS, Walsh JP, Peeters RP. Hyperthyroidism. *Lancet Lond Engl*. 2024;403(10428):768–80.
10. Wiersinga WM, Poppe KG, Effraimidis G. Hyperthyroidism: aetiology, pathogenesis, diagnosis, management, complications, and prognosis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(4):282–98.
11. Antonelli A, Fallahi P, Elia G, Ragusa F, Paparo SR, Ruffilli I, et al. Graves' disease: Clinical manifestations, immune pathogenesis (cytokines and chemokines) and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(1):101388.
12. Zhang D, Cai K, Wang G, Xu S, Mao X, Zheng A, et al. Trimester-specific reference ranges for thyroid hormones in pregnant women. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(4):e14245.
13. Negro R, Stagnaro-Green A. Clinical Aspects of Hyperthyroidism, Hypothyroidism, and Thyroid Screening in Pregnancy. *Endocr Pract*. 2014;20(6):597–607.
14. Tibaldi JM, Surks MI. Effects of nonthyroidal illness on thyroid function. *Med Clin North Am*. 1985;69(5):899–911.
15. Wilber JF, Utiger RD. The effect of glucocorticoids on thyrotropin secretion. *J Clin Invest*. 1969;48(11):2096–103.

16. Boucai L, Hollowell JG, Surks MI. An Approach for Development of Age-, Gender-, and Ethnicity-Specific Thyrotropin Reference Limits. *Thyroid*. 2011;21(1):5–11.
17. Baretić M, Altabas V, Mandić JJ, Matovinović M, Lekšić G. Count Ivan VIII Drašković: a case of Graves' orbitopathy? *Horm Athens Greece*. 2021;20(1):213–5.
18. Baretić M, Balić S, Gudelj G. Myasthenic crisis as a side effect of methimazole therapy: case report. *Acta Clin Croat*. 2010;49(1):67–71.
19. Meling Stokland AE, Austdal M, Nedrebø BG, Carlsen S, Hetland HB, Breivik L, et al. Outcomes of Patients With Graves Disease 25 Years After Initiating Antithyroid Drug Therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(3):827–36.
20. Jin M, Jang A, Kim CA, Young Kim T, Bae Kim W, Kee Shong Y, et al. Long-term follow-up result of antithyroid drug treatment of Graves' hyperthyroidism in a large cohort. *Eur Thyroid J*. 2023;12(2):e220226.
21. Mazza E, Carlini M, Flecchia D, Blatto A, Zuccarini O, Gamba S, et al. Long-term follow-up of patients with hyperthyroidism due to Graves' disease treated with methimazole. Comparison of usual treatment schedule with drug discontinuation vs continuous treatment with low methimazole doses: A retrospective study. *J Endocrinol Invest*. 2008;31(10):866–72.
22. Kim HJ. Long-term management of Graves disease: a narrative review. *J Yeungnam Med Sci*. 2022;40(1):12–22.
23. Ross DS. UpToDate. [pristupljeno 2024]. Thionamides in the treatment of Graves' disease - UpToDate. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/thionamides-in-the-treatment-of-graves-disease>
24. Hilli ZA, Cheung C, McDermott EW, Prichard RS, Hilli ZA, Cheung C, et al. Surgical Management of Hyperthyroidism. In: *Thyroid Disorders - Focus on Hyperthyroidism* [Internet]. IntechOpen; 2014 [pristupljeno 2024]. Dostupno na: <https://www.intechopen.com/chapters/46392>
25. Perić I, Klobučar S, Rahelić D, Vučak Lončar J, Bogović Crnčić T. Čvor u štitnjači – dijagnostički i terapijski izazov. *Med Flum Med Flum*. 2023;59(2):116–28.
26. Grani G, Sponziello M, Pecce V, Ramundo V, Durante C. Contemporary Thyroid Nodule Evaluation and Management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(9):2869–83.
27. Fisher SB, Perrier ND. The incidental thyroid nodule. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(2):97–105.
28. Janušić R, Bedeković V, Prgomet D, Čolović Z, Mihalj H. Smjernice za čvor u štitnjači. *Med Jad* 2020;50(3):189-192

29. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*. 2017;6(5):225–37.
30. Kobaly K, Kim CS, Mandel SJ. Contemporary Management of Thyroid Nodules. *Annu Rev Med*. 2022;73(73):517–28.
31. Gaberšček S, Zaletel K. Thyroid physiology and autoimmunity in pregnancy and after delivery. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011;7(5):697–707.
32. Moleti M, Trimarchi F, Vermiglio F. Thyroid Physiology in Pregnancy. *Endocr Pract*. 2014;20(6):589–96.
33. Kobaly K, Mandel SJ. Hyperthyroidism and Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48(3):533–45.
34. Endotext [Internet]. [pristupljeno 2024]. Thyroid Regulation and Dysfunction in the Pregnant Patient. Dostupno na: <https://www.endotext.org/chapter/thyroid-regulation-and-dysfunction-in-the-pregnant-patient/>
35. Eng L, Lam L. Thyroid Function During the Fetal and Neonatal Periods. *NeoReviews*. 2020;21(1):e30–6.
36. Lee SY, Pearce EN. Assessment and treatment of thyroid disorders in pregnancy and the postpartum period. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(3):158–71.
37. López-Muñoz E, Mateos-Sánchez L, Mejía-Terrazas GE, Bedwell-Cordero SE. Hypothyroidism and isolated hypothyroxinemia in pregnancy, from physiology to the clinic. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019;58(6):757–63.
38. Tańska K, Gietka-Czernel M, Glinicki P, Kozakowski J. Thyroid autoimmunity and its negative impact on female fertility and maternal pregnancy outcomes. *Front Endocrinol [Internet]*. 2023 [pristupljeno 2024];13. Dostupno na: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2022.1049665/full>
39. Xie J, Jiang L, Sadhukhan A, Yang S, Yao Q, Zhou P, et al. Effect of antithyroid antibodies on women with recurrent miscarriage: A meta-analysis. *Am J Reprod Immunol*. 2020;83(6):e13238.
40. Korevaar TIM, Derakhshan A, Taylor PN, Meima M, Chen L, Bliddal S, et al. Association of Thyroid Function Test Abnormalities and Thyroid Autoimmunity With Preterm Birth. *JAMA*. 2019;322(7):632–41.
41. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2017;27(3):315–89.
42. Thyroid Disease in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 223. *Obstet Gynecol*. 2020;135(6):e261–74.

43. Urgatz B, Poppe KG. Update on therapeutic use of levothyroxine for the management of hypothyroidism during pregnancy. *Endocr Connect.* 2024;13(3):e230420.
44. Cooper DS, Laurberg P. Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(3):238–49.
45. Sorah K, Alderson TL. Hyperthyroidism in Pregnancy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [pristupljeno 2024]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559203/>
46. Cuff RD. Hyperthyroidism During Pregnancy: A Clinical Approach. *Clin Obstet Gynecol.* 2019;62(2):320–9.
47. King JR, Lachica R, Lee RH, Montoro M, Mestman J. Diagnosis and Management of Hyperthyroidism in Pregnancy: A Review. *Obstet Gynecol Surv.* 2016;71(11):675.
48. Lowe SA, Steinweg KE. Review article: Management of hyperemesis gravidarum and nausea and vomiting in pregnancy. *Emerg Med Australas.* 2022;34(1):9–15.
49. Austin K, Wilson K, Saha S. Hyperemesis Gravidarum. *Nutr Clin Pract.* 2019;34(2):226–41.
50. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2017;27(3):315–89.
51. Kung AWC, Chau MT, Lao TT, Tam SCF, Low LCK. The Effect of Pregnancy on Thyroid Nodule Formation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(3):1010–4.
52. Sullivan SA. Thyroid Nodules and Thyroid Cancer in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2019;62(2):365–72.
53. Ross DS. UpToDate. [pristupljeno 2024]. Overview of thyroid disease and pregnancy - UpToDate. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-thyroid-disease-and-pregnancy>
54. Langdon J, Gupta A, Sharbidre K, Czeyda-Pommersheim F, Revzin M. Thyroid cancer in pregnancy: diagnosis, management, and treatment. *Abdom Radiol.* 2023;48(5):1724–39.
55. Oh HS, Kim WG, Park S, Kim M, Kwon H, Jeon MJ, et al. Serial Neck Ultrasonographic Evaluation of Changes in Papillary Thyroid Carcinoma During Pregnancy. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2017;27(6):773–7.
56. Moosa M, Mazzaferri EL. Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(9):2862–6.

57. Cho GJ, Kim SY, Lee HC, Lee KM, Han SW, Oh MJ, et al. Risk of Adverse Obstetric Outcomes and the Abnormal Growth of Offspring in Women with a History of Thyroid Cancer. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2019;29(6):879–85.
58. Azizi F, Khoshniat M, Bahrainian M, Hedayati M. Thyroid function and intellectual development of infants nursed by mothers taking methimazole. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(9):3233–8.
59. Ross DS. UpToDate. [pristupljeno 2024]. Hyperthyroidism during pregnancy: Treatment - UpToDate. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/hyperthyroidism-during-pregnancy-treatment>
60. Nguyen CT, Mestman JH. Postpartum Thyroiditis. *Clin Obstet Gynecol.* 2019;62(2):359–64.
61. Stagnaro-Green A. Postpartum thyroiditis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18(2):303–16.
62. Burman KD. UpToDate. [pristupljeno 2024]. Postpartum thyroiditis - UpToDate. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/postpartum-thyroiditis>
63. Stagnaro-Green A, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Negro R. High Rate of Persistent Hypothyroidism in a Large-Scale Prospective Study of Postpartum Thyroiditis in Southern Italy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(3):652–7.
64. Lazarus JH, Ammari F, Oretti R, Parkes AB, Richards CJ, Harris B. Clinical aspects of recurrent postpartum thyroiditis. *Br J Gen Pract.* 1997;47(418):305–8.
65. Azizi F. The occurrence of permanent thyroid failure in patients with subclinical postpartum thyroiditis. *Eur J Endocrinol.* 2005;153(3):367–71.

9. Životopis

Osobni podaci

Ime i prezime: Lucija Ercegovac

Datum i mjesto rođenja: 03.02.2000., Knin

E-mail: lucijaercegovac5@gmail.com

Obrazovanje

2018. – 2024. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2014. – 2018. Srednja škola Lovre Montija, Knin

2006. – 2014. Osnovna škola Domovinske zahvalnosti, Knin

Aktivnosti tijekom studija

Aktivni sudionik na Hrvatskom studentskom simpoziju Zagreb – 2022
o bioetici s prikazom slučaja „Tumor Sertoli-Leydigovih
stanica kao uzrok hiperandrogenemije“

DOI: <https://doi.org/10.26800/LV-144-supl6-PS23>

Aktivni sudionik na OSCON-u s prikazom slučaja Osijek – 2023
„Clival osteomyelitis complicating retropharyngeal
abscess in a child“

Ref: <https://oscon-mefos.com/images/knjige-sazetaka/knjiga-sazetaka-2023.pdf>

Posebna znanja i vještine

Strani jezici: aktivno služenje engleskim jezikom