

Gravesova bolest

Kunšt, Jura

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:105:145030>

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

Jura Kunšt

Gravesova bolest

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc.dr.sc. Sanje Kusačić Kuna i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

ATA – američko udruženje za štitnjaču (engl. American Thyroid Association)

CTLA-4 – citotoksičnim T-limfocitima pridruženi protein 4

EKG – elektrokardiogram

FT3 – slobodni trijodtironin (engl. free T3)

FT4 – slobodni tiroksin (engl. free T4)

HLA – humani leukocitni antigen

HLA-DR3 – humani leukocitni antigen izotipa DR3

ICAM-1 – intracelularna adhezijska molekula 1

INF γ – interferon gama

PTH – paratireoidni hormon

T3 – trijodtironin

T4 – tiroksin

Tg – tireoglobulin

TgAt – protutijela na tireoglobulin

TH – hormoni štitnjače (engl. thyroids hormones)

TNF – tumor nekrotizirajući faktor

TSH – tireotropin, tireostimulacijski hormon

TPO – enzim tireoidna peroksidaza

TPOAt – protutijela na tireoidnu peroksidazu

TRAt – protutijela na tireotropinski receptor

TRAtB – blokirajuća protutijela na tireotropinski receptor

TRAtS – stimulirajuća protutijela na tireotropinski receptor

SAŽETAK

Gravesova bolest

Autor: Jura Kunšt

Gravesova bolest, u starijim literaturama poznata kao Basedowljeva bolest je poremećaj obilježen hiperfunkcijom štitnjače smještene u prednjem, donjem dijelu vrata. Ova bolest je najčešći uzrok hipertireoze, a može se pojaviti u bilo kojoj dobi, najčešće u dvadesetim i tridesetim godinama života. Češće zahvaća žene i osobe koje imaju humani leukocitni antigen HLA-DR3. Radi se o autoimunom poremećaju u kojem imunološki sustav ne prepoznaje vlastitu strukturu, odnosno tkivo štitnjače, te počinje stvarati protutijela dovodeći do povećane proizvodnje hormona štitnjače. Povišena razina hormona štitnjače dovodi do simptoma hipermetabolizma poput pojačanog znojenja, nemira, lupanja srca, tremora ruku, nervoze, razdražljivosti, ispadanja kose, pojačanog apetita uz gubitak tjelesne mase i mišićne snage. Stolice su učestale i rijetke konzistencije, koža je topla i vlažna, a kod žena u generativnoj dobi često dolazi do poremećaja menstrualnog ciklusa. Često je hipertireoza praćena i očnim simptomima, najčešće u formi retrakcije vjeđe, crvenila, pečenja, ali i izbočenja očnih jabučica. Česta je tahikardija, a fizikalnim pregledom se otkriva simetrično povećanje štitnjače uz ranije navedene simptome. Dijagnoza je očita u bolesnika s tzv. Gravesovim trijasom kojeg čine tireotoksikoza, oftalmopatija i pretibijalni edem, a sigurna uz laboratorijske nalaze sniženog (suprimiranog) TSH uz povišene vrijednosti hormona štitnjače te povišenu vrijednost akumulacije radioaktivnog joda u štitnjači. Nakon postavljanja dijagnoze uobičajeno slijedi medikamentna terapija antitireoidnim lijekovima koji koče stvaranje hormona štitnjače. U obzir dolaze i lijekovi perklorati koji blokiraju ulazak joda u štitnjaču, litij koji blokira izlazak hormona iz štitnjače te beta-blokatori za ublažavanje simptoma hipermetabolizma. Vrlo je popularno liječenje radioaktivnom jodom zbog jednostavnosti, neinvazivnosti i ekonomičnosti, dok se kirurška ablacija ostavlja kao zadnja opcija liječenja. Kod zadnje dvije metode liječenja

(radiojodna terapija i kirurško liječenje) velika je vjerojatnost razvoja hipotireoze koja zahtijeva daljnje praćenje i primjenu hormonske nadomjesne terapije levotiroksinom.

Ključne riječi: Gravesova bolest, dijagnoza, scintigrafija, terapija

SUMMARY

Graves' disease

Author: Jura Kunšt

Graves' disease, known as Basedow's disease, is a thyroid disease characterized by secretion of excessive amount of thyroid hormones. It is the most common cause of hyperthyroidism and it can appear at any age, most often in the twenties and thirties. The disease more often affects women and people who have a positive human leukocyte antigen HLA-DR3 (HLA D3 antigen). It is an autoimmune disorder in which the immune system does not recognize its own structure and begins to create antibodies against thyroid tissue leading to an increased production of thyroid hormones. An elevated level of thyroid hormone leads to a state of hypermetabolism with symptoms such as thinning hair that falls out more, exophthalmos, increased sweating and appetite, loss of muscle and body mass, menstrual and digestive system disorders like diarrhoea. Patients are also restless, nervous, irritated and tired, and the skin is warm and moist. Tachycardia, palpitations and tremors are also possible. For the diagnosis, it is necessary to begin with the medical history and physical examination, which reveals a symmetrical enlargement of the thyroid along with certain previously mentioned symptoms. Otherwise, the diagnosis is obvious in patients with the so-called Graves' triad, consisting of thyrotoxicosis, ophthalmopathy and pretibial myxoedema, and definitive with laboratory findings of lowered (suppressed) TSH with elevated values of thyroid hormone and elevated value of radioactive iodine accumulation. The diagnosis is followed by therapy that begins with medications, i.e. antithyroid drugs that block the production of thyroid hormones. Perchlorate drugs that block the entry of iodine into the thyroid gland, lithium that blocks the release of hormones from the thyroid gland, and beta-blockers to calm more severe forms of hyperthyroidism are also considered. Radioactive iodine treatment is very popular due to its simplicity, non-invasiveness and economy, while surgical ablation is left as the last treatment option. It is important to

emphasize that with the last two treatment methods (radioiodine therapy and surgical treatment) there is a high probability of hypothyroidism, which requires further monitoring and the use of hormone replacement therapy.

Key words: Graves' disease, diagnosis, scintigraphy, therapy

| | |
|--|----|
| SAŽETAK..... | |
| SUMMARY..... | |
| 1. UVOD..... | 1 |
| 2. EPIDEMIOLOGIJA..... | 2 |
| 3. ETIOLOGIJA..... | 3 |
| 4. KLINIČKA SLIKA..... | 4 |
| 5. DIJAGNOZA..... | 5 |
| 5.1. Anamneza i fizikalni pregled..... | 5 |
| 5.2. Laboratorijske pretrage..... | 6 |
| 5.3. Ultrazvuk štitnjače..... | 7 |
| 5.4. Scintigrafija štitnjače..... | 9 |
| 6. TERAPIJA..... | 13 |
| 6.1. Medikamentna terapija..... | 13 |
| 6.2. Terapija radioaktivnim jodom..... | 15 |
| 6.3. Kirurška terapija..... | 17 |
| 7. PROGNOZA I PRAĆENJE..... | 19 |
| 8. ZAHVALE..... | 20 |
| 9. LITERATURA..... | 21 |
| 10. ŽIVOTOPIS..... | 24 |

1. UVOD

Štitnjača se nalazi s prednje strane vrata, ispred dušnika, a sastoji se od dva režnja koji su međusobno povezani istmusom. Štitna žlijezda luči hormone tiroksin (T4) i trijodtironin (T3) koji utječu na bazalni metabolizam i posredno na sve druge organske sustave i njihove funkcije. Hipotalamus izlučuje tireotropni "releasing" hormon (TRH) koji stimulira oslobađanje tireotropina (TSH) iz prednjeg režnja hipofize. TSH se otpušta u cirkulaciju i kontrolira stvaranje i oslobađanje T3 i T4. Za normalnu funkciju štitnjače potreban je adekvatni unos joda u organizam. T4 se u potpunosti stvara u štitnjači, dok samo manju količinu T3 izlučuje štitnjača, a najveći dio T3 nastaje dejodinacijom T4 u perifernim tkivima. Ukupni hormoni štitnjače (T3 i T4) su u cirkulaciji vezani za proteine nosače (prvenstveno na tiroksin vezujući globulin, engl. thyroxine binding globulin – TBG). Samo slobodni (nevezani) hormoni (engl. free T3, free T4) su raspoloživi u tkivima i biološki aktivni. TSH je najosjetljiviji pokazatelj funkcije štitnjače, a homeostatska regulacija funkcije usmjerena je prema održavanju normalnih koncentracija slobodnih hormona (FT3 i FT4) (1,2).

Bolesti štitnjače mogu dovesti do poremećaja u lučenju hormona. Hipertireoza je karakterizirana hiperfunkcijom štitnjače i obilježena sniženim (suprimiranim) TSH uz povišenje hormona štitnjače. Gravesova bolest, u kojoj cijela žlijezda prekomjerno proizvodi hormone štitnjače je najčešći uzrok hipertireoze, naročito u mlađoj životnoj dobi. U zemljama njemačkog i francuskog govornog područja bolest je poznata kao "Basedowljeva bolest", u znak poštovanja prema Karlu von Basedowu koji je 1840. opisao gušavost uz egzoftalmus. U zemljama engleskog govornog područja nazvana je "Gravesova bolest" prema opisu Roberta Gravesa iz Dublina, 1834. godine. Mehanizam nastanka je dugo vremena ostao nepoznat, ali je potom dokazano autoimuno podrijetlo, vezano uz pojavu autoantitijela koja stimuliraju rast i lučenje hormona štitnjače (3). Radi se o stanju hiperfunkcije štitnjače koju, osim kliničke slike

hipertireoze (osjećaj vrućine, nemir, tahikardija, nervoza, pojačano znojenje, povišen bazalni metabolizam, mršavljenje) karakterizira trijas: difuzna struma, egzoftalmus i pretibijalni edemi odnosno dermopatija u vidu izdignute, crvene kože u području potkoljenice, iako neki bolesnici nemaju izražena sva tri karakteristična simptoma (2,3).

2. EPIDEMIOLOGIJA

Hipertireoza se može pojaviti u svakoj životnoj dobi, ali je najveća učestalost između 30. i 50. godine života. Gravesova bolest je najčešći uzrok hipertireoze dok su drugi uzroci poput toksičnog adenoma ili toksične multinodularne strume gdje je jedan „vrući“ ili više čvorova odgovorno za prekomjernu produkciju hormona štitnjače nešto rjeđi i češći su uzrok u kasnijoj životnoj dobi. Drugi uzroci (najčešće prolazne tireotoksikoze) su tireotoksična stanja kod subakutnog tireoiditisa i početne faze kroničnog tireoiditisa koja prolaze spontano, kao i postpartalni tireoiditis nakon poroda (2).

Gravesova bolest spada u autoimune bolesti, a kao i druge autoimune bolesti poput Hashimoto tiroiditisa znatno je češća u žena nego u muškaraca (7:1). Učestala je i obiteljska pojavnost u članova iste obitelji ili u slijedećim generacijama (4). Novija istraživanja pokazuju da 15-20 % odrasle populacije ima autoimunu bolest štitnjače. Autoimuni poremećaji štitnjače dokazuju se postojanjem protutijela na tireoglobulin (TgAt) i na tireoidnu peroksidazu (TPOAt), a protutijela na TSH-receptore (TrAt ili TrAk) su karakteristična za Gravesovu bolest, dok ultrazvuk može ukazati na difuznu bolest štitnjače dok još nema razvijene kliničke slike (5). Rizik Gravesove bolesti je 3% za žene i 0,5% za muškarce, dok je godišnja incidencija bolesti 16 slučajeva/100 000 žena i 3 slučaja/100 000 muškaraca (3). Ova bolest je najčešći uzrok stanja hipertireoze. Tako je, na primjer, među 1572 bolesnika s hipertireozom u Francuskoj, u studiji objavljenj 2016. godine, čak 73,3% imalo Gravesovu bolest, od kojih su 85% bile žene, u dobi od 43 godine pri prvom pojavljivanju i 44 godine pri recidivu. Nadalje, Gravesova bolest

je češća u azijskoj populaciji, a rjeđa u populaciji subsaharske Afrike. Rizik za razvoj Gravesove bolesti može se pripisati nasljednom faktoru u oko 60-79% bolesnika, dok čimbenici okoliša mogu objasniti 21% rizika (3). Obiteljska anamneza se smatra faktorom rizika (4,5).

3. ETIOLOGIJA

Početak Gravesove bolesti uključuje gubitak tolerancije imunološkog sustava prema strukturama štitnjače. Razvoj ovog autoimunog procesa je multifaktorijalan, s endogenim i okolišnim čimbenicima u genetski predisponirajućih pojedinaca. Kod Gravesove bolesti, autoimuna reakcija potiče proizvodnju autoprotutijela anti-TSH-receptora (anti-TSH-R) od strane B-stanica koje se infiltriraju u štitnu žlijezdu. Antitijela ciljaju izvanstanične domene TSH-receptora i većina ima stimulirajuće, ali neki i blokirajuće djelovanje. Funkcionalni rezultat njihove prisutnosti unutar štitnjače ovisi o koncentraciji i valentnosti (stimulirajuća ili blokirajuća). U većini slučajeva, prevladava stimulirajuće djelovanje, što dovodi do neregulirane hiperfunkcije štitnjače. Ponekad, bilo u samom početku ili nakon razdoblja hipertireoze, nadvlada blokirajuće djelovanje, izazivajući hipotireozu. Paralelno, slom imunološke tolerancije proteže se i na druge antigene štitnjače, pa dolazi do razvoja antitijela na tireoidnu peroksidazu (TPOAt) i/ili na tireoglobulin (TgAt) u 50-70% slučajeva Gravesove bolesti. Zbog relativno visoke stope od 35% slučajeva pozitivne obiteljske anamneze, a i studije na mono- i dizigotnim blizancima, danas se 75-80% etiologije Gravesove bolesti pripisuje genetskim čimbenicima, a 20-25% čimbenicima okoliša. Čini se da je sklonost Gravesovoj bolesti poligenska, odnosno potrebna je koekspresija nekoliko gena.(3) Uzrok predstavljaju protutijela na receptore za TSH, hormon hipofize koji stimulira rad štitnjače. Češća obiteljska pojavnost upućuje na nasljedni faktor u razvoju Gravesove bolesti, a kao provocirajući čimbenik u nastanku hipertireoze spominju se i jaki psihički stres, izraženi gubitak tjelesne

mase nakon intenzivnog gladovanja, te opterećenje jodom. U manifestaciji bolesti uz genetsku podlogu sudjeluje i niz okolišnih čimbenika (infekcije, obilje joda, stres, toksini, pušenje, estrogeni) (3). Neki od gena koji su predloženi kao rizični čimbenik za razvoj Gravesove bolesti su geni za HLA, CTLA-4, TNF, INF- γ , ICAM-1 i ponajviše protutijela na TSH receptore. Međutim, rezultati ovako malih studija povezanosti s genima kandidatima ili nisu potvrđeni ili zahtijevaju replikaciju u većim studijama. Stoga danas etiologija ove bolesti nije u potpunosti razjašnjena (6, 7). Od okolišnih čimbenika spominju se prvenstveno pušenje, zatim alkohol i stres. Prevelika ili premala količina joda također predstavlja rizični čimbenik za brže ispoljavanje autoimunih bolesti štitnjače, kao i primjena lijekova koji u sastavu sadrže veće količine joda (npr. amiodaron, kalij-jodid), jodna kontrastna sredstva te neki lijekovi (npr. citokini, ipilimumab) (3).

U skladu s autoimunom prirodom bolesti u serumu bolesnika najčešće se nalaze povišena protutijela na peroksidazu (TPOAt), te u manjem postotku na tireoglobulin (TgAt), a uz navedena protutijela nalaze se i specifična protutijela na TSH receptor (TrAt) koja su pozitivna u oko 80-90% neliječenih bolesnika s hipertireozom, a rijetko su prisutna u bolesnika s drugim bolestima štitnjače (5,6).

4. KLINIČKA SLIKA

Zbog povišenih razina hormona štitnjače javljaju se simptomi hipermetabolizma koji su obilježeni osjećajem nervoze, razdražljivosti, nemirom i umorom. Unatoč povećanom apetitu osoba gubi tjelesnu težinu i mišićnu masu te teško podnosi vrućine i pojačano se znoji. Koža je vlažna na dodir i topla. Također su izražene promjene na određenim dijelovima tijela. Kosa pojačano ispada uz stanjenje dlaka. Na razini očiju karakteristična manifestacija Gravesove bolesti jest oftalmopatija koja se u izraženijem obliku pojavljuje u oko 45-50% bolesnika, iako se pri pažljivu pregledu može uočiti u gotovo svih bolesnika. Tipični početni simptomi su

nelagoda na površini oka, fotofobija i pojačano suzenje, a najčešći klinički znak je retrakcija gornje vjeđe s povećanjem očnog rasporka uz povećanu uočljivost bjeloočnice pa promjene katkad djeluju kao izbočenje oka (egzoftalmus), iako nema protruzije. Oči su sjajne, a pogled ukočen. Kasnije se mogu pojaviti otok i crvenilo vjeđa i spojnice, protruzija očnih jabučica uz osjećaj iritacije i boli. U najtežim slučajevima kompromitirano je sklapanje vjeđa što dovodi do isušivanja oka i ulceracija rožnice, a katkad dolazi do ispada vidnog polja te oštećenja vidnog živca (4,5,7). Ponekad je prisutan osjećaj gušenja zbog pritiska povećane štitnjače na respiratorni trakt, posebno pri naporu. Srce može kucati ubrzano (tahikardija), katkad aritmično, a u težim slučajevima dolazi do znakova srčane dekompenzacije. Kod neliječene hipertireoze sistolički tlak je često povišen dok je dijastolički karakteristično snižen. U EKG zapisu se u 5-10% bolesnika može naći i paroksizmalna supraventrikularna tahikardija i atrijska fibrilacija. Što se tiče probavnog sustava, učestalije su stolice i to mekše konzistencije. U žena se pojavljuju i nepravilnosti menstrualnog ciklusa. U oko 5% bolesnika pojavljuje se dermopatija u obliku pretibijalnoga edema, a isti bolesnici mogu imati i tireoidnu akropatiju uz zadebljanje distalnih falangi na prstima (8,9).

5. DIJAGNOZA

5.1 Anamneza i fizikalni pregled

Svaka dijagnoza započinje s adekvatno uzetom anamnezom, odnosno razgovorom s bolesnikom, koji se kod razvijene hipertireoze žali na osjećaj anksioznosti i iritabilnosti uz teško podnašanje vrućine. Također će istaknuti da unatoč normalnoj i redovitoj prehrani gubi na težini. Moguće je da se žali i na palpitacije srca te na poremećaje sna. Kod žena se može zamjetiti poremećen menstrualni ciklus, a kod muškaraca erektilna disfunkcija. Na fizikalnom pregledu se najčešće otkrivaju difuzno povećana štitnjača tvrđe konzistencije. Dlanovi su topli

i znojni uz fini, brzi tremor ispruženih prstiju. Puls je ubrzan i prisutni su različito izraženi očni simptomi (9,10).

5.2 Laboratorijske pretrage

Nakon postavljanja sumnje na hipertireozu temeljem anamneze i kliničkog pregleda dodatnim pretragama se potvrđuje dijagnoza Gravesove bolesti, točnije na osnovi nalaza laboratorijske obrade. Ona uvijek uključuje sniženi TSH koji je najosjetljiviji parametar u procjeni funkcije štitnjače, uz obično povišene vrijednosti ukupnih (T3,T4) ili slobodnih hormona štitnjače (FT3,FT4). U skladu s autoimunom prirodom bolesti većina bolesnika ima u krvotoku povišena tireoidna protutijela na peroksidazu (TPOAt) ili na tireoglobulin (TgAt), te protutijela na tireotropinski receptor (TrAt) (9). Najveću osjetljivost i specifičnost od svih pojedinačnih krvnih pretraga koje se koriste u procjeni sumnje na hipertireozu i trebalo bi se koristiti kao početni test probira jest mjerenje TSH. Međutim, dijagnostička točnost se poboljšava kada se u vrijeme početne procjene izmjere i serumski TSH i slobodni T4. Razina TSH je znatno osjetljivija od izravnih mjerenja hormona za procjenu hipertireoze . U evidentnoj hipertireozu, koncentracije slobodnog T3 i T4 u serumu su povišene, a serumski TSH je snižen. U slučaju da je uredan slobodni T4, uz povišen T3 govori se o T3 tireotoksikozi, a ako su pak uredni FT3 i FT4 govori se o subkliničkoj hipertireozu (11).

Protutijela na tireoidnu peroksidazu (TPOAt) služe za potvrdu dijagnoze autoimunosne bolesti štitnjače. Korisna su i u procjeni subkliničkih oblika bolesti, procjeni rizika za disfunkciju štitnjače tijekom liječenja amiodaronom te u procjeni rizika za disfunkciju štitnjače tijekom trudnoće i postpartalnog perioda. Protutijela na tireoglobulin (TgAt) su također uglavnom povišena, ali u manjem postotku od TPOAt. Međutim, visina tih protutijela ne korelira uvijek s kliničkom aktivnošću bolesti pa bolesnik može imati visok titar protutijela, a da je klinički eutireoidan (9).

Protutijela na tireotropinski receptor (TRAt) su specifični biomarkeri za Gravesovu bolest. Testovi vezanja prikazuju samo prisutnost ili odsutnost TRAt i njihove koncentracije, ali ne pokazuju njihovu funkcionalnu aktivnost. Meta-analiza 21 studije pokazala je da je ukupna skupna osjetljivost i specifičnost serumske koncentracije TRAt izmjerena testovima vezanja druge i treće generacije 97 odnosno 98%. Nasuprot tome, visoko osjetljivi stanični biološki testovi razlikuju isključivo stimulirajuća protutijela na tireotropinski receptor (TRAtS) i blokirajuća protutijela na tireotropinski receptor (TRAtB). Također, mjerenje TRAt je vrlo osjetljiv i prediktivni biomarker za ekstratireoidne manifestacije GD kao i korisna prediktivna mjera fetalne ili neonatalne hipertireoze. Konačno, pravovremena upotreba TRAt u dijagnostičkom algoritmu može pridonijeti skraćanju vremena do postavljanja dijagnoze Gravesove bolesti i uštedu troškova od 47% (11).

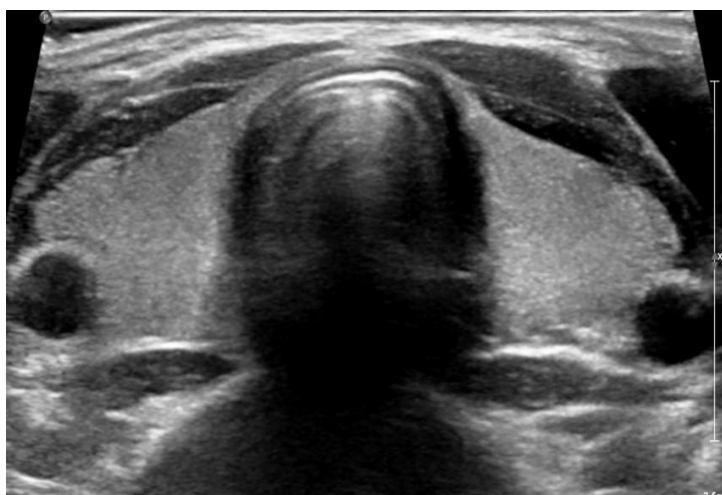
Kod neliječene hipertireoze se u laboratorijskim nalazima mogu naći različiti znakovi oštećenja jetrenog parenhima poput povišenja jetrenih enzima, bilirubina, produljenja protrombinskog vremena te hipoalbuminemije, a promjene su najčešće reverzibilne i klinički beznačajne. U hipertireozi dolazi do ubrazane pregradnje kosti što može dovesti do povišenih vrijednosti kalcija i posljedično do sniženih vrijednosti 1,25-dihidroksi vitamina D3 i PTH. Pritom alkalna fosfataza i osteokalcin mogu biti povišeni. Također je u hipertireozi snižena vrijednost kolesterola u serumu, što je dijelom posljedica malnutricije i gubitka tjelesne mase, a dijelom ubrzanog metabolizma (4,9).

5.3 Ultrazvuk štitnjače

Ultrazvuk štitnjače uključuje konvencionalnu analizu sivih skala (koristeći visokofrekventnu linearnu sondu) i kolor-flow Doppler (za karakterizaciju vaskularnosti štitnjače). Ultrazvuk se u dijagnozi Gravesove bolesti predstavlja kao neinvazivni, brzi i točni slikovni postupak. Ako

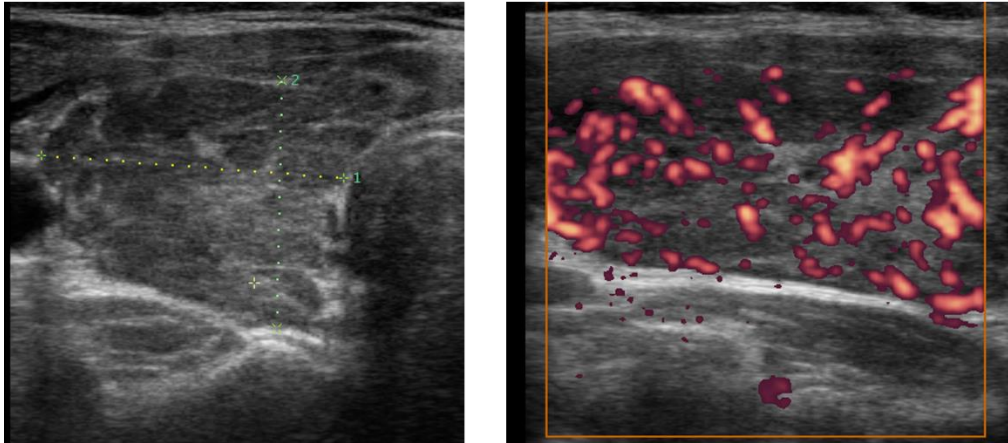
je prisutna guša s velikim čvorovima i/ili ako je indicirana terapija radioaktivnim jodom predlaže se i radionuklidna scintigrafija s radioaktivnim jodom. No, u golemoj većini slučajeva, pravovremeno određivanje TSH, i pozitivna protutijela na TSH receptore u neliječenoj hipertireozu s tipičnim ultrazvučnim nalazom nudi pouzdanu, brzu i više nego dovoljnu definitivnu dijagnozu (11, 12).

Normalna zdrava žlijezda, tj. oba režnja štitnjače i istmus koji ih spaja ultrazvukom se prikazuju kao uniformno ehogeni, jednoliko raspoređenih odjeka i viših amplituda od okolnih mišića (9, Kuna) (slika 1).



Slika 1. Ultrazvučni prikaz štitnjače uredne ehostrukture i uredne funkcije (poprečni presjek kroz režnjeve štitnjače). Štitnjača je izoehogenog prikaza, homogeno raspoređenih odjeka. Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja KBC Zagreb

Međutim, kod difuznih bolesti štitnjače odnosno autoimunih bolesti poput Gravesove bolesti, ali i Hashimoto tireoiditisa mijenja se ultrazvučna struktura pa se štitnjača najčešće prikazuje u cjelosti hipoehogeno i nehomogeno (5,9). Kod Gravesove bolesti ultrazvuk štitnjače pokazuje difuzne promjene ehostrukture unutar najčešće povećane štitnjače koja je uglavnom hipoehogenog prikaza s pojačanom vaskularizacijom na obojenom dopleru i većim protokom krvi (slika 2).



Slika 2. Tipični ultrazvučni prikaz štitnjače kod Gravesove bolesti (poprečni i uzdužni presjek kroz desni režanj štitnjače). Štitnjača je hipoehogenog prikaza, nehomogeno raspoređenih odjeka, pojačano vaskularizirana. Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja KBC Zagreb

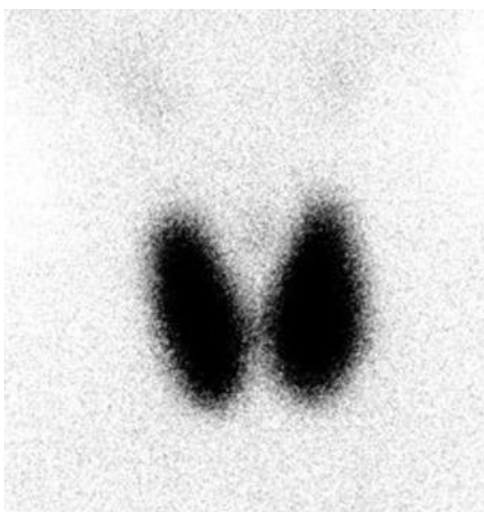
Nodozne patološke promjene ehografski se prikazuju kao čvorovi, pa se razlikuju hiperehogeni, izoehogeni, hipoehogeni i anehogeni čvorovi čija se veličina ultrazvukom može precizno odrediti te analizirati ehografska struktura u cilju identifikacije suspektih čvorova. Osim za prikaz tumora u štitnjači ultrazvuk je koristan i u prikazivanju povećanih limfnih čvorova na vratu koji ne moraju biti palpabilni. Ultrazvuk je metoda izbora za ocjenu morfologije štitnjače, a pruža i mogućnost ciljane citološke punkcije za ocjenu prirode čvora u štitnjači kao i na vratu, ekstratireoidno (2,5, 9).

5.4 Scintigrafija štitnjače

Scintigrafija štitnjače je slikovna dijagnostička metoda koja omogućuje prikaz funkcionalnog tkiva štitnjače, te može dati uvid u veličinu i položaj štitnjače, te eventualnu prisutnost i funkcionalno stanje čvorova. Dostupni obilježivači za scintigrafiju štitnjače uključuju tehnecij 99-m pertehnetat i jod-123. Scintigrafija štitnjače se uobičajeno radi s tehnecij 99-m pertehnetatom zbog niske doze ozračenja (kratko poluvrijeme raspada od 6 sati), niže cijene i

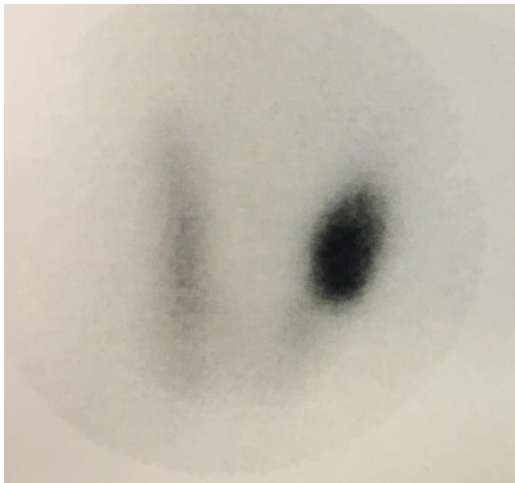
dostupnosti. Tehnecij 99-m pertehnetat aktivno vežu stanice štitnjače-tireociti, ali se ne organificira kao jod. Bolesnik se nakon intravenskog injiciranja snima nakon 20-ak minuta u anterioposteriornom položaju gama kamerom s pinhole-kolimatom čija je rezolucija dobra, iako može previdjeti čvorove veličine manje od 1 cm. Scintigrafija je korisna u diferencijalnoj dijagnostici uzroka tireotoksikoze, te ovisno o načinu nakupljanja radioaktivnosti otkriva da li su za pojačan rad štitnjače odgovorni čvorovi ili cijela štitnjača pojačano luči hormone, a koristi se i za detekciju ektopičnog tkiva štitnjače ili substernalne strume, u dijagnostici subakutnog tireoiditisa kod kojeg je karakterističan izostanak nakupljanja radiofarmaka u štitnjači, te u evaluaciji palpabilnog čvora u štitnjači (funkcionalni tj. „vrući“ ili nefunkcionalni odnosno „hladni“ čvorovi) posebice ako klinička slika ukazuje na toksični adenom ili toksičnu multinodularnu strumu. Ipak, za ocjenu morfologije štitnjače ultrazvuk je svakako metoda izbora, a pod kontrolom ultrazvuka izvodi se i ciljana citološka punkcija, te po potrebi i biopsija širokom iglom (tzv. core-biopsija), kao i evakuacija ili sklerozacija cističnih tvorbi. Kontraindikacije za scintigrafiju su trudnoća i dojenje. Na osnovi scintigrafije nije moguće razlikovati dobroćudne od zloćudnih čvorova (5).

Klasičan scintigrafski nalaz u Gravesovoj bolesti je homogena, difuzna i intenzivna akumulacija radiofarmaka u oba režnja (slika 3).



Slika 3. Scintigram štitnjače s tehnecij 99-m pertehnetatom kod Gravesove bolesti. Homogen, intenzivan raspored aktivnosti unutar oba režnja štitnjače. Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja KBC Zagreb

Scintigrafija može razlikovati i uzrok hipertireoze, i eventualno u slučaju supresije TSH isključiti postojanje „vrućeg“ čvora“ koji odgovara toksičnom adenomu (slika 4).



Slika 4. Scintigram štitnjače s tehnecij 99-m pertehnetatom kod toksičnog adenoma. Selektivno nakupljanje aktivnosti u čvoru u gornjoj polovini lijevog režnja, dok je okolno tkivo štitnjače prikazano slabijim intenzitetom. Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja KBC Zagreb

U slučaju da se štitnjača ne prikaže na scintigramu, može se raditi o subakutnoj upali štitnjače ili medikamentnom bloku uzrokovanim uzimanjem levotiroksina, amiodarona i sredstava koje sadržavaju jod ili nedavnim radiološkim pretragama koja sadržavaju jod (9).

Radioaktivni jod 123 se također veže za štitnu žlijezdu i predstavlja odličan marker hormonogeneze (stvaranja hormona) štitnjače jer se organificira, ima optimalnu energiju gama zraka, povoljno poluvrijeme raspada od 13 sati, ali nije u širokoj upotrebi zbog visoke cijene budući je ciklotronski produkt i nije široko dostupan. Može kvantificirati radioaktivnu

akumulaciju, što je korisno za etiološku dijagnozu i izračun terapijske doze joda-131. Obično se primjenjuje peroralno, a snimanje se obavlja nakon 24 sata (11).

Jod 131 se u današnje vrijeme rijetko primjenjuje za scintigrafiju štitnjače, budući ima dugo vrijeme poluraspada od 8 dana, nepovoljnu energiju gama zraka za kvalitetan scintigrafski prikaz, pa se danas uglavnom primjenjuje za scintigrafiju ektopično položene štitnjače ili retrosternalne strume, te za dijagnostičku scintigrafiju cijelog tijela kod diferenciranog karcinoma štitnjače. Međutim, važna uloga I-131 je upravo u terapiji hipertireoze i diferenciranog karcinoma štitnjače (5).

Mjerenje nakupljanja radioaktivnog joda u štitnjači (uptake test) provodi se nakon peroralne primjene male dijagnostičke doze joda 131, najčešće prije planirane terapijske primjene joda 131, a mjerenje akumulacije joda u štitnjači obavlja se nakon određenog vremena (nakon 2, 24 ili 48 sati). Kod hipertireoze uzrokovane Gravesovom bolesti uglavnom je povišena vrijednost akumulacije radiojoda u štitnjači na čemu se i zasniva uspješni terapijski efekt joda. Test akumulacije radiojoda mjeri se na gama brojaču ili scintilacijskoj kameri opremljenoj paralelnim kolimatorom spojenom na sustav za obradu podataka. Postupak terapijske primjene najčešće primarno uključuje provođenje testa akumulacije radiojoda uz peroralnu primjenu male dijagnostičke doze radiojoda, a potom se (ovisno o postotku akumulirane doze u štitnjači od ukupno date doze radiojoda) izračuna i primjeni potencijalna terapijska doza radiojoda. Prethodno je prije testa potrebno izostaviti tireostatsku terapiju kroz 3-7 dana, te učiniti ultrazvuk radi procjene mase štitnjače u gramima i isključenja eventualnih malignih promjena u štitnjači (9,11,12,13).

6. TERAPIJA

6.1 Medikamentna terapija

Već više od 60 godina za liječenje Gravesove bolesti koriste se antitireoidni lijekovi, točnije skupina tionamida. Ova grupa lijekova se sastoji od dvije podgrupe: imidazolini, s karbimazolom i njegovim aktivnim metabolitom tiamazolom (također poznat kao metimazol) i derivati tiouracila, s propiltiouracilom i benziltiouracilom. Nakon gotovo potpune apsorpcije u probavnom traktu, tionamidi se koncentriraju u stanicama štitnjače, blokirajući sintezu hormona štitnjače. Propiltiouracil, kada je u visokoj dozi, također blokira dejodinaciju T4 u T3. Stoga antitireoidno liječenje smanjuje razinu hormona štitnjače u krvi. Liječenje obično započinje s većim dozama tireostatika ovisno o težini bolesti i veličini štitnjače, a doza se nakon smirivanja simptomatologije postupno smanjuje. Veća početna doza tireostatika brže dovodi do normalizacije hormona štitnjače i brže kontrole bolesti, pa se kod većine bolesnika simptomi gube nakon nekoliko tjedana. Terapijski učinak očituje se postupnim padom razine hormona u serumu kroz nekoliko tjedana što zahtijeva prilagođavanje i postupno smanjivanje doze lijeka na dozu održavanja (9). Karbimazol i tiamazol su poželjniji od propiltiouracila, koji pokazuje rijetku, ali potencijalno ozbiljnu hepatotoksičnost, ali se preferira u prvom tromjesečju trudnoće jer slabije prolazi placentarnu membranu ili se primjenjuje u slučaju alergijske reakcije na tiamazol. Tiamazol ima prednosti u odnosu na propiltiouracil budući njegova farmakokinetika zahtijeva jednu dozu u 24 sata, nasuprot propiltiouracila koji zbog kraćeg poluvremena života zahtijeva uzimanje u kraćim vremenskim razmacima, poželjnio u nekoliko dnevnih doza. Potencijalna nuspojava tiamazola koja je opisana u trudnoći je aplazija kože. Otpornost na antitireoidne lijekove, ako postoji, je iznimna (14).

Dakle, prvi terapijski izbor za Gravesovu hipertireozu su tionamidni antitireoidni lijekovi koji imaju relativno nisku stopu nuspojava, a najčešće nuspojave tionamida su alergijske reakcije u obliku urtikarije i svrbeža (učestalost oko 1-5%), artralgijska i promjena u krvnoj slici

(leukopenija). Nuspojave su najčešće blažeg intenziteta pa se uz dodatak antihistaminika liječenje tireostaticima može nastaviti. Rjeđe dolazi do izraženih promjena u krvnoj slici u vidu leukopenije, pa se u početku liječenja preporuča rutinska kontrola granulocita. Izuzetno rijetko se može razviti agranulocitoza (0.2-0.5% liječenih), pa je bolesnika važno upozoriti na moguće simptome (povišenu tjelesnu temperaturu uz grlobolju, osip i artralgiu). Njihov glavni nedostatak liječenja tijekom 1-2 godine je recidiv hipertireoze u oko 50% bolesnika. Nedavno je pokazano da je liječenje tionamidnim antitireoidnim lijekovima dulje od pet godina popraćeno dugotrajnom remisijom kod većine bolesnika bez dodatnih većih nuspojava kod odraslih, kao i kod djece. U usporedbi s terapijom radioaktivnim jodom, dugotrajna terapija antitireoidnim tionamidnim lijekovima ima povoljnije ishode (15,16).

Međutim, postoje i netionamidni lijekovi koji mogu djelovati na različite faze sinteze, otpuštanja i metabolizma hormona štitnjače i uključuju povijesne agense kao što su spojevi joda i kalijev perklorat, kao i druge zamjenske lijekove koji se mogu koristiti u liječenju poput privremene upotrebe litija u slučaju alergije na tionamide, te glukokortikoide i beta-blokatore u cilju ublažavanja simptomatologije. Blokatori beta receptora (propranolol, atenolol, metoprolol ili slično) blokiraju djelovanje kateholamina i djeluju na smirivanje simptoma hipertireoze, a propisuju se za kontrolu simptoma tremora, nemira i tahikardije. Novi eksperimentalni lijekovi u razvoju ciljaju na ključne igrače u patogenezi Gravesove bolesti, uključujući deplete B-stanica (Rituximab), blokatore CD40 (Iscalimab), antagoniste TSH-receptora, blokirajuća antitijela i peptide koji modificiraju imunitet. Netionamidni lijekovi protiv štitnjače korisne su alternative kod Gravesove hipertireoze, no potrebno je više kliničkih ispitivanja kako bi se utvrdila njihova sigurnost i dugoročna učinkovitost u kontroli hipertireoze (17).

Premda se standardno konzervativno liječenje obično provodi tijekom ograničenog vremenskog razdoblja (najčešće oko 1-2 godine) pokazano je da i višegodišnja primjena tireostatika dobro

kontrolira hipertireozu i da nije kontraindicirana. Nakon prekida medikamentnog liječenja nastupa trajna remisija (u najviše 50% bolesnika) ili recidiv bolesti (u oko 30-40 %). Recidivi su češći kod bolesnika s težim oblikom bolesti, velikom štitnjačom, popratnom oftalmopatijom kod pušača, a visoka koncentracija TRAt na kraju liječenja ukazuje na veliku mogućnost recidiva bolesti po prekidu terapije. Recidiv hipertireoze nakon prekida liječenja tireostaticima se kod djece javlja u još većem postotku (u 70-80 %). Brzi recidiv bolesti ukazuje na male šanse za postizanje dugotrajne remisije pa je takve bolesnike poželjno uputiti na druge metode definitivnog zbrinjavanja bolesti odnosno terapiju radioaktivnim jodom ili kirurški zahvat (5, 9).

6.2 Terapija radioaktivnim jodom

Radioaktivni jod 131 je terapijski izotop koji se već 85 godina koristi za dijagnostiku i terapiju benignih bolesti štitnjače i raka štitnjače. Nastanak nuklearne medicine usko je povezan s primjenom I-131. Povijest terapije radioaktivnim jodom započela je 1941. godine, kada je endokrinolog Saul Hertz, iz SAD-a, prvi put upotrijebio I-131 za liječenje bolesnika s Gravesovom bolešću. Od 1946. godine radioaktivni jod I-131 postao je široko dostupan, a njegova učinkovitost postala je poznata javnosti nakon izvještaja o liječenju tireotoksikoze objavljenih u Journal of the American Medical Association od strane multidisciplinarnih skupina znanstvenika, fizičara i endokrinologa (18).

Biološka osnova za liječenje radioaktivnim jodom jest specifično nakupljanje joda u štitnjači, te zračenjem izazvano oštećenje koje smanjuje funkciju folikularnih stanica štitnjače. Primjenjuje se peroralno, ispijanjem tekućine ili u kapsulama, obično jednokratno, a izvođenje postupka nije neugodno za bolesnika niti zahtijeva posebnu pripremu. Primjenjuje se uglavnom ambulantno, osim u slučaju potrebnih viših doza aktivnosti, kad se provodi u bolničkim uvjetima. Primjenjuje se u slučajevima kad dugotrajna medikamentna terapija nije dovela do

remisije bolesti, kod alergijskih reakcija na medikamente ili komplikacija medikamentnog liječenja, te u starijih bolesnika u kojih zbog pridružene bolesti postoji kontraindikacija za kirurški zahvat ili su već ranije operirani. Danas radioaktivni jod sve češće zamjenjuje kirurški zahvat kao trajno liječenje te se unatoč ranijim brojnim kontroverzama lista indikacija za primjenu radiojoda povećava, a dobna granica za primjenu smanjuje. Cilj radiojodne terapije je u idealnom slučaju postizanje eutireoze. (9, 19). Ipak, većina bolesnika nakon provedene radiojodne terapije u konačnici razvije hipotireozu i zahtijeva nadomjesno liječenje hormonima štitnjače prvenstveno levotiroksinom. Međutim, hipotireoza nakon liječenja radioaktivnim jodom-131 danas se prihvaća kao normalan ishod liječenja. Nuspojave liječenja jodom-131 izrazito su rijetke. Neposredno nakon primjene joda može se razviti radijacijski tireoiditis koji se očituje prolaznom bolnošću i osjetljivošću štitnjače, a liječi se analgeticima. Ponekad može doći do pogoršanja statusa zbog destrukcije tkiva štitnjače i otpuštanja hormona u periferiju, ali se isto može prevenirati adekvatnom pripremom tireostaticima koji reduciraju zalihe hormona u štitnjači i primjenom beta-blokatora i anksiolitika. Jedine apsolutne kontraindikacije za primjenu radiojodne terapije su trudnoća i dojenje. Radiojodna terapija rijetko može uzrokovati progresiju aktivne oftalmopatije, a jedan od mogućih uzroka je porast protutijela na TSH-receptor unutar godinu dana od liječenja radiojodom, a može se izbjeći preventivnim liječenjem kortikosteroidima prije i nakon primjene radiojoda kod bolesnika s izraženom oftalmopatijom. Kod minimalno aktivne odnosno inaktivne oftalmopatije radiojodna terapija nema gotovo nikakav utjecaj pa je preventivno liječenje kortikosteroidima nepotrebno. U sprječavanju progresije oftalmopatije također je bitno izbjeći stanje hipotireoze nakon radiojodne terapije pravodobnim uključivanjem nadomjesnog liječenja levotiroksinom. Pušenje također može povećati rizik od progresije oftalmopatije (9,19). Nedavna studija pokazala je da je u ablacijskom liječenju radiojodom bitna adekvatna i prevremena sustavna rana terapija

levotiroksinom za sprječavanje sekundarne hipotireoze poboljšala kvalitetu života, ali nije smanjila pojavu ili pogoršanje oftalmopatije, što je nađeno u samo nekoliko slučajeva (20).

6.3 Kirurška terapija

Kirurško liječenje kod Gravesove bolesti je indicirano ukoliko radiojodna terapija nije opcija liječenja, a u pogledu opsega zahvata svakako je poželjna totalna tireoidektomija budući je kod poštenih operacija veća mogućnost recidiva. Primjenjuje se kod slabo regulirane Gravesove bolesti koja zahtijeva brzu kontrolu simptomatologije te pridružene patologije koja zahtijeva kirurški zahvat poput sumnjivog ultrazvučnog i citološkog nalaza u štitnjači, velike strume sa slabom akumulacijom radiojoda, te kod izražene aktivne oftalmopatije. Primjenjuje se i kod bolesnika koji razvijaju nuspojave na antitireoidne lijekove ili nisu skloni dugotrajnoj medikamentnoj ili radiojodnoj terapiji. Kao posljedica kirurškog zahvata može se razviti hipoparatiroidizam i pareza rekurensa, pa je poželjno da se operacijski zahvat izvodi od strane iskusnog kirurga gdje je rizik zanemariv (9,19). Prednost totalne u odnosu na suptotalnu tireoidektomiju je i u lakšem usklađivanju optimalne doze supstitucije L-tiroksinom. Koji oblik definitivnog liječenja će se primjeniti (radiojod ili operacijsko liječenje) ovisi o kontraindikacijama i štetnim učincima, ali i o preferiranju samog bolesnika za određeni oblik liječenja te navikama i iskustvu liječnika koji terapiju preporuča i provodi. Komplikacije kirurškog zahvata mogu biti prolazne i trajne. U Europi se operacija često izvodi u drugom redu nakon neuspjeha drugog oblika liječenja. Operaciju bi po mogućnosti trebalo izvesti u statusu eutireoze odnosno poželjna je vrijednost slobodnog T4 ispod gornje granice normale, kako bi se izbjegla postoperativna akutna tireotoksična epizoda. Radiojod postiže eutireozu unutar 3-6 mjeseci, dok se kirurškim zahvatom to postigne odmah, brzo rješavajući simptome povezane s hipertireozom. Radiojod, poput antitireoidnih lijekova, zahtijeva češće praćenje bolesnika nakon primjene pa je stoga tireoidektomija ponekad bolesnicima poželjnija. Gravesova bolest

nosi rizik od komplikacija poput očnih (egzoftalmus), srčanih i psiholoških koji često zahtijevaju brzo rješavanje, budući narušavaju kvalitetu života bolesnika pa operacijski zahvat ima prednost kod onih bolesnika koji žele brzo zbrinjavanje simptoma i bolesti. Totalna tireoidektomija tj. uklanjanje cijele žlijezde isključuje rizik od recidiva, rješava hipertireozu, ali ne uvijek i samu autoimunu bolest odnosno očne simptome kod Gravesove bolesti, a ponekad se u tireoidektomiranom uzorku kao slučajan nalaz detektira i tkivo papilarnog mikrokarcinoma (20).

Komplikacije totalne tireoidektomije uključuju leziju donjeg laringealnog ili povratnog živca, leziju gornjeg laringealnog živca u manjem stupnju i trajni hipoparatiroidizam odnosno postoperativnu hipokalcemiju zbog oštećene cirkulacije paratiroidnih žlijezdi. Subtotalna tireoidektomija čuva oko 4-5 grama tkiva štitnjače ograničavajući rizik zahvaćenosti paratiroidne žlijezde i lezije povratnog živca. Kada se rigorozno procijeni, stope definitivnog oštećenja povratnog živca i paratiroidni morbiditet godinu dana nakon tireoidektomije su između 2 i 3%. Neposredni postoperativni morbiditet, s druge strane, iznosi 5–9% za povratni živac i 15–25% za hipokalcemiju. Intermitentni ili kontinuirani vagus i/ili neuromonitoring prati funkciju povratnog živca u stvarnom vremenu, a intraoperativno ispitivanje paratiroidnog hormona može procijeniti rizik od postoperativne hipokalcijemije. Ovo su 2 načina kontrole kirurške kvalitete u stvarnom vremenu, ali nema čvrstih dokaza da sami po sebi reduciraju oštećenje struktura i morbiditet (20). Moguće je i postoperativno krvarenje, iako se hematomi javljaju u manje od 1% bolesnika. Stopa ponavljanih ozljeda laringealnog živca kreće se od 0% do 3,4% i stopa trajnog hipoparatiroidizma kreće se od 0% do 3,3%. Osim toga, prethodna primjena Lugolove otopine može ublažiti dio rizika od ozljede živaca i hipoparatiroidoze. Opet, ove komplikacije značajno se smanjuju kada tireoidektomija izvodi iskusan kirurg. Kirurzi koji obave manje od 25 operacija godišnje imaju 51% višu stopu komplikacija (21).

7. PROGNOZA I PRAĆENJE

Stopa remisije nakon prve linije liječenja tionamidnim antitireoidnim lijekovima je oko 45,3%, 81,5% s radiojodnom terapijom i 96,3% s operacijom. Međutim, ukoliko su bolesnici s recidivom bili ponovno liječeni tireostaticima, stopa remisije bila je čak niža (29,4%) (22). Praćenje je nužno nakon liječenja budući da je hipotireoza čest konačni ishod liječenja. Kod kirurškog liječenja hipotireoza je sigurna, a kod radiojodne terapije vrlo moguća. No, nju ne treba smatrati posljedicom liječenja jer se dobro titriranom nadomjesnom terapijom hormonima štitnjače postiže hormonska ravnoteža. Što se tiče Gravesove oftalmopatije, preduvjet njezinog uspješnog liječenja je timski rad, dakle suradnja specijalista nuklearne medicine ili endokrinologa koji su specijalizirani za liječenje bolesti štitnjače, okulista, otorinolaringologa s iskustvom u operacijskom liječenju, ali i samog bolesnika uz uvažavanje njegovih želja i eventualnih strahova od različitih oblika liječenja (6,9,22)

8. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Sanji Kusačić Kuna na ljubaznosti i stručnom vodstvu pri izradi ovog diplomskog rada.

Posebno hvala mojoj majci, bratu i kolegama na razumijevanju i podršci koju su mi iskazali tijekom mog studija.

9. LITERATURA

1. Bolesti štitnjače. U: Endokrinologija. MSD priručnik dijagnostike i terapije. Placebo 2014. <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr>
2. Tomić Brzac H, Kusačić Kuna S. Bolesti štitnjače i trudnoća. U: Kurjak A, ur. Ginekologija i perinatologija II. Varaždinske Toplice: Tonimir, 2003; 537-544.
3. Wemeau JL, Klein M, Sadoul JL, Briet C, Vélayoudom-Céphisen FL. Graves' disease: Introduction, epidemiology, endogenous and environmental pathogenic factors. *Ann Endocrinol* 2018; 79 (6): 599-607. doi: 10.1016/j.ando.2018.09.002. Epub 2018 Sep 11. PMID: 30342794.
4. Solter M. Hipertireoza, ur. U: Bolesti štitnjače-klinička tireoidologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. str. 93-135.
5. Kusić Z, Bence Žigman Z, Franceschi M, Jukić T, Mateša N, Lukinac Lj, et.al. Dijagnostika i liječenje bolesti štitnjače. U: Dodig D, Kusić Z, ur. Klinička nuklearna medicina. Zagreb: Medicinska naklada, 2012; 53-109.
6. Antonelli A, Ferrari SM, Ragusa F, Elia G, Paparo SR, Ruffilli I, et al. Graves' disease: Epidemiology, genetic and environmental risk factors and viruses. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020; 34 (1): 101387.
7. Burlacu MC, Daumerie Ch. In: Wiersinga WM, Kahaly GJ, Graves' Orbitopathy: a multidisciplinary approach-questions and answers. 3rd revised expanded edition, Basel: Karger; 2017: 33-39.DOI:10.1159/000320423
8. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M, Patologija, 5.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.Str. 650-680. ISBN 978-953-176-813-9
9. Kusačić Kuna S, Huić D. Gravesova bolest. U: Kusić Z i sur, ur: Hipertireoza. Zagreb: Medicinska naklada, 2016; 7-19.
10. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/graves-disease/symptoms-causes/syc-20356240>
11. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leehardt L, Poppe K, Simon H, et al. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid*

J. 2018; 7(4):167-186. doi: 10.1159/000490384. Epub 2018 Jul 25. PMID: 30283735; PMCID: PMC6140607.018.

12. Kahaly GJ. Management of Graves Thyroidal and Extrathyroidal Disease: An Update. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105 (12):3704–20. doi: 10.1210/clinem/dgaa646. PMID: 32929476; PMCID: PMC7543578.

13. Goichot B, Leenhardt L, Massart C, Raverot V, Tramalloni J, Iraqi H; Consensus work-group. Diagnostic procedure in suspected Graves' disease. *Ann Endocrinol* 2018; 79(6):608-617. doi: 10.1016/j.ando.2018.08.002. Epub 2018 Aug 18. PMID: 30220410.

14. Corvilain B, Hamy A, Brunaud L, Borson-Chazot F, Orgiazzi J, Bensalem Hachmi L, et al. Treatment of adult Graves' disease. *Ann Endocrinol* 2018; 79(6):618-635. doi: 10.1016/j.ando.2018.08.003. Epub 2018 Aug 16. PMID: 30193753.

15. Azizi F, Abdi H, Amouzegar A, Habibi Moeini AS. Long-term thionamide antithyroid treatment of Graves' disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2023, 37(2):101631. doi: 10.1016/j.beem.2022.101631. Epub 2022 Feb 24. PMID: 35440398.

16. van Moorsel D, Tummers-de Lind van Wijngaarden RF. An uncommon side effect of thiamazole treatment in Graves' disease. *Neth J Med.* 2020 Dec;78(6):389-391. PMID: 33380538.

17. Ruslan A, Okosieme OE. Non-thionamide antithyroid drug options in Graves' hyperthyroidism. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2023

18. Sheremeta MS, Korchagina MO, Pesheva ED, Fadeev VV. Radioactive iodine in the treatment of Graves' disease: history and modern concept of radionuclide therapy. *Ter Arkh.* 2022; 22; 94(10):1211-1215.

19. Jukić T, Staničić I, Petric V, Kusić Z. Radiojodna terapija ili kirurški zahvat u liječenju Gravesove hipertireoze. *Liječ Vjesn* 2010; 132: 355-360.

20. Alvarez Andrade M, Pabón Duarte L. Treatment of Grave's Disease in Adults [Internet]. *Graves' Disease.* IntechOpen; 2021. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.97563>

21. Gan T, Randle RW. The Role of Surgery in Autoimmune Conditions of the Thyroid. *Surg Clin North Am.* 2019; 99(4):633-648. doi: 10.1016/j.suc.2019.04.005. Epub 2019 May 9. PMID: 31255196.

22. Sjölin G, Holmberg M, Törring O, Byström K, Khamisi S, de Laval D, et al. The Long-Term Outcome of Treatment for Graves' Hyperthyroidism. *Thyroid*. 2019;29(11):1545-1557. doi: 10.1089/thy.2019.0085. PMID: 31482765.

10. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 23.07.1998. u Zagrebu gdje sam završio Osnovnu školu „Matko Laginja“. i Klasičnu gimnaziju. Poslije upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Član sam studentske sekcije za ortopediju i član sam muške odbojkaške sekcije fakulteta. Aktivno poznajem engleski i njemački jezik.