Osobitosti bolesti štitnjače u dječjoj dobi

Tomić, Anja

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:325530

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

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

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Medicine Osijek

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Anja Tomić

OSOBITOSTI BOLESTI ŠTITNJAČE U DJEČJOJ DOBI

Diplomski rad

Osijek, 2018.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Anja Tomić

OSOBITOSTI BOLESTI ŠTITNJAČE U DJEČJOJ DOBI

Diplomski rad

Osijek, 2018.

Rad je ostvaren u Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor rada: doc. prim. dr. sc. Silvija Pušeljić, dr. med.

Rad ima 47 listova i 19 tablica.

ZAHVALA

Zahvaljujem se doc. prim. dr. sc. Pušeljić na prihvaćanju mentorstva, pomoći i neizmjernoj podršci kada je bilo najpotrebnije.

Zahvaljujem se svim osobama koje su na bilo koji način doprinijele tome da ovaj diplomski rad ugleda svjetlo dana.

Na koncu, zahvaljujem se svojoj obitelji koja je uvijek bila uz mene.

SADRŽAJ

1. UVOD 1
   1.1. Važnost normalne funkcije štitnjače u dječjoj dobi 1
   1.2. Bolesti štitnjače u dječjoj dobi 2
      1.2.1. Hipotireoza 2
      1.2.2. Hipertireoza 3
      1.2.3. Struma 4
         1.2.3.1. Endemska struma 4
         1.2.3.2. Jednostavna koloidna struma 5
      1.2.5. Hashimotov tiroiditis 5
   1.3. Epidemiologija autoimunih bolesti 6
   1.4. Važnost proučavanja autoimunih bolesti 7
   1.5. Autoimune bolesti i epigenetika 7
2. HIPOTEZA 9
3. CILJEVI 10
4. ISPITANICI I METODE 11
   4.1. Ustroj studije 11
   4.2. Ispitanici 11
   4.3. Metode 11
   4.4. Statističke metode 11
5. REZULTATI 13
   5.1. Autoimuni tireoiditis E06.3 21
6. RASPRAVA 28
7. ZAKLJUČCI 36
8. SAŽETAK 37
9. SUMMARY 38
10. LITERATURA 39
11. ŽIVOTOPIS 46

1. UVOD

1.1. Važnost normalne funkcije štitnjače u dječjoj dobi

Normalna štitnjača izlučuje količine tiroidnih hormona – trijodtironina (T3) i tetrajodtironina (T4) koji su dostatni za normalizaciju rasta i razvoja, tjelesne temperature i razina energije. Osnovne funkcije tiroidnih hormona su regulacija oksidacije u stanicama, odnosno stimulacija oksidacijskih procesa pri kojima nastaje toplina, stimulacija sinteze proteina, stimulacija rasta i diferenciranja te ubrzanje metabolizma ugljikohiodrata, masti i vitamina. Štitnu žlijezdu čine 2 režnja od kojih je desni obično nešto veći od lijevoga, a međusobno su povezani istmusom. Veličina žlijezde varira u raznim dijelovima svijeta, a nešto je veća u područjima s relativnim nedostatkom joda u hrani (1).

Pravilna funkcija štitnjače neophodna je za rani neurokognitivni razvoj, rast te razvoj tijekom djetinjstva i adolescencije (2). Optimalna koncentracija tiroidnih hormona krucijalna je obzirom da prolongirano hipotiroidno stanje prisutno prije uvođenja terapije u djece može rezultirati čitavim nizom poremećaja. Kao posljedica abnormalnosti u funkciji štitne žlijezde u djetinjstvu, rezultat mogu biti i metaboličke posljedice koje vidimo u odraslih pacijenata, ali i jedinstveni učinak na rast i razvoj tkiva koja su pod utjecajem tiroidnih hormona. U slučaju hipofunkcije štitne žlijezde koja nastupi do 2. godine života, obično dolazi do odgođene maturacije skeleta te razvoja mentalne retardacije, a proporcije djeteta pri porodu mogu biti sasvim normalne (1). S druge strane, hipotiroidizam koji nastupa nakon perioda ključnog za neurokognitivni razvoj može dovesti do usporenja u linearnom rastu i maturaciji skeleta, a bez učinaka na kognitivni razvoj (3), te razvoja pretilosti (4). Nadalje, hipotiroidizam dijagnosticiran u kasnim prepubertalnim godinama, a obično uslijed Hashimotovog tiroiditisa, može dovesti do odgode nastupa puberteta (5) ili pak preuranjenog izoseksualnog pseudo-puberteta (razvoja dojki i unutarnjih spolnih organa djevojčica te povećanog volumena testisa bez adrenarhe u dječaka), a kasnije u adolescenciji i mladoj odrasloj dobi, može doći do poremećaja menstrualnog ciklusa, neplodnosti i spontanog pobačaja (6).

Osim klinički manifestne hipotireoze, supklinička hipotireoza, oko čijeg se optimalnog vremena uvođenja supstitucijske terapije vode prijepori, dobiva na većem značaju obzirom da nekoliko provedenih studija sugerira kako uvođenje terapije u tom statusu može odgoditi progresiju u klinički manifestnu hipotireozu, reducirati veličinu štitnjače, dovesti do poboljšanja lipidnog profila i korekcije u brzini rasta (7) (8) (9) (10). Štoviše, neki su autori

ustanovili značajnu korelaciju između supkliničke hipotireoze i povišenog rizika od hipertenzije, dislipidemije i migrena (11).

1.2. Bolesti štitnjače u dječjoj dobi

Poremećaji štitnjače jedan su od najčešći endokrinoloških problema u djece i adolescenata. Jedna američka studija pokazala je kako su poremećaji štitnjače prisutni u čak 3.7% djece u dobi od 11 do 18 godina (12).

1.2.1. Hipotireoza

Termin hipotireoza označava nedovoljnu produkciju tiroidnih hormona. Javlja se kao konatalna, ukoliko disfunkcija postoji već intrauterino i očituje se na rođenju, ili stečena/juvenila ili juvenilna hipotireoza, ukoliko se bolest javi u prethodno zdravog djeteta. Najčešći uzroci konatalne hipotireoze su nedostatak joda (endemski kretenizam), djelomična ili potpuna atireoza, maldescentna ili ektopična štitna žlijezda, nasljedni enzimski defekti u sintezi hormona štitne žlijezde, nedostatak TRH, nedostatak TSH te transplacentalni prijelaz tirostatika ili joda. Uzroci stečene hipotireoze su operativno odstranjenje štitne žlijezde, terapija radioaktivnim jodom 131-J, djelovanje strumogena (tirostatici, jod u velikim količinama, kobalt, litij) te kronični limfocitni (Hashimotov) tiroiditis (1).

Klinička slika i izgled djece s hipotireozom ovisi o dobi kada je disfunkcija nastupila, njezinoj težini i trajanju prije početka terapije. U djece s konatalnom hipotireozom bolest se obično ne prepoznaje prije kraja prvog ili drugog mjeseca života. Neposredno nakon rođenja mogu se javiti znakovi dispneje koja je praćena kongestijom nosne sluznice, grubim plačem i cijanozom, a uzrokovana je miksedemom jezika, epiglotisa, farinksa i larinksa, što izaziva teškoće gutanja i povraćanje. Drugi karakteristični simptomi su lijeno sisanje, pospanost, slaba spontana motorika, opstipacija i produljena žutica novorođenčeta. U kliničkom statusu tipične su grube crte lica, velik jezik, širok korijen nosa, blijeda i suha koža, izbočen trbuh, umbilikalna hernija, bradikardija i subnormalna temperatura (1).

Kod stečene hipotireoze bolest se očituje kasnije u djetinjstvu, a simptomi su blaži. Najčešći je zaostatak u rastu, dozrijevanju kostiju i nicanju zubi, a poslije i u spolnom razvoju. Koža postaje suha i perutava, djeca ne podnose hladnoću, pospana su i opstipirana,

debljaju se i žale se na slabost mišića. Ukoliko se bolest javi nakon druge godine života, u principu neće doći do kognitivnog deficita.

Dijagnoza se postavlja temeljem nalaza sniženih T3, T4 i fT4 uz povišen TSH u slučaju primarne, te snižen u slučaju sekundarne i tercijarne hipotireoze. Terapija se provodi peroralnom supstitucijom. Konatalna hipotireoza, uz fenilketonuriju, dio je standardiziranog novorođenačkog probira na nasljedne i prirođene bolesti, obzirom na veliku ulogu pravovremenog postavljanja dijagnoze s ciljem postizanja optimalnog mentalnog razvoja (1). Novorođenački probir u RH proširen je 2017. na još 7 nasljednih metaboličkih bolesti koje su zbog ranog prepoznavanja dostupne liječenju.

1.2.2. Hipertireoza

Hipertireoza je stanje nastalo zbog pojačane produkcije tiroidnih hormona. U dječjoj dobi Gravesova bolest je nesumnjivo najčešći uzrok hipertiroidizma u djece i adolescenata. Ostali uzroci su rijetki i treba na njih posumnjati ako je prisutna atipična klinička slika (13). Gravesova bolest je multisistemska autoimuna bolest, koja dijeli neke sličnosti s Hashimotovim tireoiditisom – obje se javljaju češće kod genetski predisponiranih osoba, i to ženskog spola. Glavnu ulogu u patogenezi imaju stimulirajuća autoprotutijela na receptore za TSH (TSH receptor stimulating antibodies TSA), koja se vežu i na receptore u očnim mišićima, retrobulbarnom tkivu i potkožnim mukopolisaharidima čime objašnjavamo i ekstratiroidne manifestacije bolesti. U bolesnika se nađu još i autoprotutijela na tiroidnu peroksidazu i tiroglobulin (1).

Bolest se obično očituje postupno tako da bolesnici postaju emocionalno labilni, nervozni, pojačano se znoje, imaju pojačan apetit, ali ne dobivaju na tjelesnoj masi, ne podnose toplinu, imaju proljevaste stolice, tremor i osjećaj slabosti. Najčešća manifestacija je pad rezultata u školovanju i poremećaji ponašanja (14). Uobičajeni nalaz fizikalnog pregleda je povećana štitna žlijezda, tahikardija, povišen sistolički tlak, topla i vlažna koža; retrakcija gornje vjeđe, rijetko treptanje i zaostajanje kapka kod pogleda nadolje je uobičajen nalaz, ali, za razliku od odrasle dobi, dermatopatija se javlja rijetko, a ezgoftalmus tek u jedne trećine djece te je obično blag (15).

Dijagnoza se postavlja temeljem povišene koncentracije T3 i T4 uz snižen TSH i povišen titar TSA. U dječjoj dobi terapija se provodi tirostaticima (propiltiouracilom ili

metimazolom). Ako postoje jači tremor, nemir, tahikardija i aritmija, daju se beta-adrenergički blokatori kao što je propranolol. Na operativnu terapiju (suptotalnu tiroidektomiju) odlučit ćemo se tek u slučaju težih nuspojava na tirostatike, recidiva bolesti nakon uredno provedene medikamentne terapije, slabe suradnje bolesnika i ako postoji velika struma koja se ne smanjuje na terapiju tirostaticima. Nakon što se pokazalo da prema svemu sudeći nema opasnosti od razvoja karcinoma štitne žlijezde, leukemije i genskih mutacija, sve više se i u djece primjenjuje terapija radioaktivnim jodom (1; 16).

Uslijed transplacentalnog prijelaza majčinih protutijela koja stimuliraju receptore za TSH, može doći do nastanka hipertireoze novorođenčeta. Ovo stanje rijetko je i iznimno opasno za život. Očituje se strumom, egzoftalmusom, hiperekscitabilnošću, tahikardijom, dekompenzacijom srca i hepatomegalijom, obično vidljivo kod novorođenčadi. Terapija se provodi kalijevim jodidom i propiltiouracilom, a u slučaju potrebe i propranololom. Nestankom majčinih protutijela iz cirkulacije novorođenčeta bolest spontano prolazi. (1)

1.2.3. Struma

1.2.3.1. Endemska struma

S golemim brojem od preko 300 milijuna oboljelih endemska gušavost nedvojbeno je najčešća bolest štitnjače u svijetu. Nasreću, Hrvatska se može pohvaliti činjenicom da je kod nas praktički više nema od uvođenja jodne profilakse 1950. godine, što nije slučaj u svim zapadnjačkim zemljama, kao što bi se očekivalo (1). Svjetska zdravstvena organizacija provela je istraživanje u 2007. godini temeljem kojeg je ustanovljen još uvijek insuficijentan unos joda u 47 država, a otprilike jedna trećina država niti nema nacionalne procjene prevalencije deficijencije joda, što navodi na zaključak da deficijencija joda i dalje predstavlja globalni javnozdravstveni problem koji pogađa većinu država, uključujući razvijene države (17) (18).

Endemska struma uzrokovana je u prvom redu manjkom joda u hrani, ali određenu ulogu imaju i faktori okoline, kao što su strumogeni u hrani i vodi. Brojna su istraživanja ukazuju strumogeno djelovanje brojnih prehrambenih namirnica, kao što su mahunarke, kupus, cvjetača, brokula, repa, soja i kikiriki (19) Također, izloženost strumogenima treba se razmotriti kod pacijenata sa strumom i negativnim tiroidnim antitijelima, što se može saznati iz pacijentove povijesti. Uz prepisane lijekove, bitno je ispitati pacijenta o korištenju preparata u slobodnoj prodaji ("OTC" preparati), kao što su ekspektoransi koji sadrže jod te prirodni lijekovi (14).

Bolest karakterizira kompenzatorna hipersekrecija TSH zbog smanjene sinteze tiroidnih hormona, uslijed čega dolazi do hipertrofije i hiperplazije štitne žlijezde, koja pojačanim radom nastoji stvoriti dovoljne količine hormona. Hipotireoza odnosno endemska gušavost nastupa ukoliko štitnjača unatoč hiperplaziji ne uspije sintetizirati dovoljno hormona, a javlja se u 2 međusobno različita oblika - neurološki i miksedemski. Neurološki je obilježen ataksijom, spastičnošću, gluhonijemošću i mentalnom zaostalošću, dok je rast obično uredan. Miksedemski oblik očituje se zaostatkom u rastu i spolnom razvoju, kognitivnim deficitom i miksedemom, a nema neurološkim simptoma ni gluhoće. Oba oblika endemskog kretenizma nestaju uvođenjem jodne profilakse (1).

1.2.3.2. Jednostavna koloidna struma

Jednostavna koloidna struma nastaje zbog kompenzatorne stimulacije štitne žlijezde TSH-om, a djeca su uglavnom eutiroidna (1). Prospektivna studija na 11-18 godišnoj školskoj djeci našla je jednostavne strume kod 1.9% djece (20). Obično se javlja kod djevojčica u pubertetu te je asimptomatska. Spontano regredira kroz vrijeme, terapija tiroksinom nije potrebna, osim u slučaju iznimno velike strume, kada se uvode niske doze tiroidnih hormona, a štitnjača se kroz par mjeseci smanji na normalnu veličinu (1).

1.2.4. Hashimotov tiroiditis

Još davne 1975. godine ustanovljeno je kako je juvenilni kronični limfocitni tiroiditis visoko prevalentan među naizgled zdravom školskom djecom i da treba staviti naglasak na rano prepoznavanje bolesti i pravovremenu intervenciju u slučaju hipotiroidizma (21).

Limfocitni autoimunosni tiroiditis (Hashimotov tiroiditis) je česta bolest štitne žlijezde u dječjoj i adolescentnoj dobi. Hashimotov tiroiditis nije uobičajen u djece mlađe od 4 godine. Vrhunac pojavnosti je u prva 2 desetljeća života sredinom puberteta (22). Učestalost ide u "korist" ženskog spola, ovisno o autorima studija kreće se u rasponu od 2 do čak 5 puta (23; 1).

Početak bolesti je podmukao, a ponekad se bolest u početku očituje povremenom tahikardijom, nervozom i drugim kliničkim znakovima hipertireoze. Štitnjača je neravnomjerno povećana i tvrda, a mogu se javiti osjećaj lokalnog pritiska i smetnje gutanja. Tijek bolesti je teško predvidiv, ipak se najčešće uočava spori rast štitne žlijezde s time da se dulje vrijeme održava eutiroidno stanje no nakon niza godina bolesnici postaju hipotiroidni. U manjeg broja oboljelih bolest spontano regredira. U obitelji oboljelih često ima i drugih članova s Hashimotovim tiroiditisom ili samo povišenim titrom tiroidnih autoprotutijela (1).

Dijagnoza se postavlja temeljem povišenog titra tiroidnih autoprotutijela u krvi i histološkog nalaz limfocitne infiltracije štitne žlijezde, a izmjerene koncentracije TSH, T4 i T3 bit će u skladu s metaboličkim stanjem. Što se tiče liječenja, mišljenja se razilaze - neki liječe tek kad se pojave laboratorijski znakovi supkliničke primarne hipotireoze (normalne koncentracije T3 i T4 uz povišen TSH), dok drugi počinju terapiju hormonima štitne žlijezde čim se postavi dijagnoza, bez obzira na to što je bolesnik eutiroidan, da bi spriječili daljnje povećanje štitne žlijezde i razvoj hipotireoze (1). Međutim, većina studija je loše kvalitete i ne mogu se izvući definitivni zaključci; randomizirano istraživanje većih razmjera na djeci i adolescentima potrebno je kako bi se utvrdila najbolja opcija terapije za pacijente sa supkliničkom hipotireozom (24).

1.3. Epidemiologija autoimunih bolesti

Epidemiološke studije ukazuju na porast u učestalosti autoimunih bolesti u zapadnjačkim društvima kroz nekoliko posljednjih desetljeća (25). Multipla skleroza, dijabetes melitus tip 1, inflamatorne bolesti crijeva (uglavnom Chronova bolest), sistemski eritematozni lupus, primarna bilijarna ciroza, mijastenija gravis, autoimuni tireoiditis, hepatitis, reumatske bolesti, bulozni pemfigoid i celijakija neki su od primjera, a prema istražianju Lernera i sur., najveći porast incidencije zabilježen je upravo kod celijakije (26).

Porast u incidenciji autoimunih bolesti potеže pitanje faktora koji ga perpetuiraju. Obzirom na sve manje učestale infekcije u zapadnjačkim zemaljama, uz porast pojavnosti alergijskih poremećaja i neoplazmi, kojeg prati porast pojavnosti autoimunih bolesti, postavljena je higijenska hipoteza (27).

Konkordantnost u obolijevanju od autoimunih bolesti kod jednojajčanih blizanaca je 12-67%, što naglašava i potencijalnu ulogu epigenetike u razvoju bolesti (28). Tijekom posljednjih nekoliko desetljeća, došlo je do značajnih promjena u prehrani, okolišu te izloženosti zagađenju, infektima u okolišu te opterećenju stresom. Druga studija naglašava važnost pušenja duhana, psihološkog stresa, unosa joda, intrauterinog razvoja, bakterijskih i virusnih infekcija te lijekova kao što je interferon (29). Stoga se sve veća pažnja, uz već prethodno ustanovljen doprinos genetike, usmjerava upravo na okolišne čimbenike i zapadnjački stil života (26).

Autoimuno podrijetlo ima čak 40 bolesti, koje pogađaju 5-7% svjetske populacije (30). Autoimuna bolest štitnjače procijenjena je kao najčešća organospecifična autoimuna bolest, koja pogađa do 5% opće populacije, te od 0.3 do 9.6% u populaciji djece i adolescenata (31; 32; 33). Brojna istraživanja, uključujući ono koje su proveli Hunter i sur. sugeriraju na porast prevalencije autoimunotireopatija, slično porastu prevalencije dijabetesa melitusa tipa 1, s ukazivanjem na porast u incidenciji autoimunih bolesti kod mladih ljudi (34). Međutim, neki autori smatraju kako je autoimunotireopatija sve češće prepoznata u mlađoj populaciji zbog čitavog niza razloga, uključujući povećanu svijesti, dostupnost testiranja te sve veću spretnost citopatologa u izvođenju i interpretiranju biopsije (35).

1.4. Važnost proučavanja autoimunih bolesti

Unatoč sve boljem razumijevanju patogeneze autoimunih bolesti, još uvijek veliki izazov predstavlja potpuno razumijevanje složenih događaja koji dovode do okidanja autoimune bolesti, razvoja kliničkih manifestacija i upravljaju tijekom bolesti. Veza između uzročnih faktora autoimune bolesti – genetike i okoliša – nije još razjašnjena u potpunosti. Iako je postignut veliki napredak u razumijevanju patogeneze autoimunih bolesti, velik broj pitanja ostaje neodgovoren (36).

Korisni aspekti ranog prepoznavanja autoimunih bolesti dobro su poznati. Brojne komplikacije autoimunih bolesti mogu biti prevenirane ili uspješno liječene ukoliko se bolest dijagnosticira na vrijeme. Podizanje svijesti doprinosi porastu broja dijagnosticiranih pacijenata, što skupa sa screeningom visoko rizične populacije pomoću relativno jeftine, neinvazivne i pouzdane metode detekcije protutijela može smanjiti broj nepravovremeno dijagnosticiranih slučajeva tako česte bolesti (37).

Autoimuni tireoiditis najčešći je uzrok stečenog hipotiroidizma, ali i značajnog morbiditeta, stoga će svaki novi zaključak na temu razvoja ove bolesti u djece i adolesenata biti od pomoći u pravovremenom zbrinjavanju i praćenju bolesti (38). Procjene incidencije/prevalencije autoimunih bolesti u različitim državama ključne su za istraživanje potencijalne etiologije i okolničnih čimbenika ili podležećih rizičnih faktora (39).

1.5. Autoimune bolesti i epigenetika

Postoji nekoliko teorija kojima se pokušava razjasniti uzrok nastanka autoimunih bolesti – mnogi stručnjaci smatraju da većina takvih bolesti predstavlja tzv. bolesti obilja,

odnosno bolesti uzrokovane tehnološkim i kulturnim napretkom i odmicanjem čovjeka od njegova prirodnoga okoliša (30).

Međutim, brojna istraživanja provedena i u kliničkim uvjetima, ali i na eksperimentalnim modelima pokazuju da promjene u posttranslacijskim modifikacijama histona i metilaciji DNK-a dvaju glavnih epigenetskih mehanizama potencijalno mogu izazvati slom imunološke tolerancije i razvoj autoimunih bolesti (40; 41). Stoga autoimune bolesti zapravo odražavaju složene interakcije između genskih varijacija i okoliša (42). Iz preglednog rada Silvije Pušeljić i sur. koji objedinjuje saznanja od inicijalnih do recentnih zaključaka s područja epigenetike, može se zaključiti kako u većini slučajeva podrijetlo podražaja koji dovode do epigenetskih promjena u bolesnika s autoimunim bolestima ostaje nedefinirano, ali može uključivati različite podražaje, vanjske (npr. prehrana, izlaganje suncu, kemikalije za zaštitu okoliša, lijekovi) i unutarnje (npr. starenje, stres, spolni hormoni) (30). Osim toga, u čitavom nizu provedenih istraživanja primijećena je značajno veća učestalost autoimunih oboljenja u žena, o čijem se uzroku zasad može samo spekulirati. Uočena je i epigenetska veza između prehrane i autoimunih bolesti obzirom da određena hrana pruža donatore metilnih skupina (metionin, kolin) i kofaktore (folna kiselina, vitamn B12 i pirodoksal fosfat) koji su bitni za metilaciju DNK-a i histona (43). Osim prehrane, dokazano je djelovanje ultraljubičastog zračenja na poticanje epigenetskih promjena koje uključujju hipermetilaciju brojnih gena promotora od kojih neki imaju imunosupresivni učinak (44). Nadalje, studije provedene na blizancima pokazale su da, iako su jednojajčani blizanci epigenetski minimalno različiti u ranoj životnoj dobi, u starosti pokazuju mnoge razlike u metilaciji DNK-a i acetilaciji histona (45; 46). X-vezani geni tipično su nemetilirani (aktivni) u muškaraca, dok žene imaju jedan metilirani i jedan nemetilirani gen. Ustanovljeno je i kako nekoliko molekula kodiranih na X-kromosomu imaju značajnu ulogu u razvoju autoimunih bolesti (30). Zaključno, epigenetika zauzima sve bitnije mjesto u istraživanju etiopatogeneze čitavog spektra bolesti, napose autoimunih poremećaja, te će svaka nova spoznaja biti od velikog značaja za bolje razumijevanje ovog rastućeg zdravstvenog problema.

2. HIPOTEZA

Autoimune bolesti su u porastu u svijetu. U posljednjem desetljeću došlo je do porasta incidencije autoimunih bolesti štitnjače u dječjoj dobi.

3. CILJEVI

Ciljevi su ovog istraživanja:

- utvrditi incidenciju bolesti štitnjače u populaciji djece liječene u Klinici za pedijatriju KBC-a Osijek
- utvrdili je li došlo do povećanja incidencije bolesti štitnjače u dječjoj dobi u 2017. godini u odnosu na 2010. godinu
- utvrditi postoji li povezanost pojedinih čimbenika poput anamnestičkih osobitosti, dobi, spola, hormonskog statusa, komorbiteta i drugih relevantnih podataka uz povećanu incidenciju bolesti štitnjače u dječjoj dobi za dani period.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ustroj studije

Istraživanje je oblikovano kao dvogodišnja retrospektivna studija u dva odvojena promatrana jednogodišnja razdoblja (2010. i 2017. godina) (47).

4.2. Ispitanici

Istraživanje je provedeno u Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Osijek. U istraživanje su uključeni svi pedijatrijski pacijenti s dijagnozom bolesti štitnjače obrađivani u periodu od 01.01.2010. do 31.12.2010. godine te od 01.01.2017 do 31.12.2017. godine. Istraživanje je provedeno uz suglasnost Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Osijek. Kriteriji za uključivanje ispitanika u istraživanje bili su sljedeći:

- Pacijent je u dobi do 18 godina starosti u obradi Ambulante za endokrinologiju u periodu od 1.1.2010.-31.12.2010. te 1.1.2017. -31.12.2017.
- Pacijent ima neku od sljedećih dijagnoza bolesti štitnjače po 10. reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema: konatalna hipotireoza E03.0/E03.1, ostale nespecificirane hipotireoze E03.9, netoksična struma E04, hipertireoza/tireotoksikoza E05, autoimuni tireoditis E06.3, nespecificirani poremećaj štitnjače E07.9, jatrogena hipotireoza E89.0, zloćudna novotvorina štitnjače C73, in observatio Z03

4.3. Metode

Iz medicinske dokumentacije Ambulante za endokrinologiju prikupljeni su podaci koji su sadržavali: dob, spol, dijagnoze bolesti štitnjače, komorbiditete, dob u kojoj je ispitanik dobio prvu dijagnozu bolesti štitnjače, dob u kojoj je ispitanik dobio dijagnozu autoimunog tireoiditisa, dob u kojoj su izvađeni nalazi hormona ukazivali na hipotireozu, razlog dolaska i klinička slika, tjelesnu težinu i visinu po dobivanju dijagnoze, komponente fizikalnog statusa (tireološke karakteristike očiju, kože dlanova, palpacijski nalaz štitnjače, karakteristike apetita, stolice, težine i mokrenja) te podatke o obiteljskoj anamnezi. U promatranom razdoblju isti liječnik specijalist pedijatrije i subspecijalist pedijatrijske endokrinologije prati i vodi pacijente.

4.4. Statističke metode

Kategorijski podatci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih

varijabli testirane su Hi-kvadrat testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Razlike numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Mann-Whitney U testom (48). Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na Alpha = 0,05. Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc Statistical Software version 18.2.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; http://www.medcalc.org; 2018) i SPSS (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

Na temelju podataka o ukupnom broju stanovništva u Republici Hrvatskoj, aproksimativno se izračunava incidencija novooboljele djece od bolesti štitnjače. Budući da niti jedan novootkriveni ispitanik nije bio stariji od 14 godina (konkretno, u obje godine najstariji novootkriveni ispitanici su imali 12 godina), koriste se podaci iz registra broja stanovnika u dobi od 0 do 14 godina (49). Zbog dinamike u kretanju broja stanovništva i nemogućnosti prikazivanja trenutačnih vrijednosti stanovnika, aproksimacija incidencije stanovništva izražena je s 95-postotnim intervalima pouzdanosti.

5. REZULTATI

Tijekom 2010. i 2017. godine imali smo 568 ispitanika, od kojih je 98 (17,3 %) u 2010. godini i 470 (82,7 %) u 2017. godini (Tablica 1).

Tablica 1. Raspodjela prema i vrsti pregleda u odnosu na godine promatranja

	Broj (%) djece			P*
	2010.godina	2017. godina	Ukupno	
Pregled				
Novodijagnosticirana bolest štitnjače	28 (29)	176 (37)	204 (36)	0,14
Obrada/kontrola	67 (71)	294 (63)	361 (64)	
Ukupno	95 (100)	470 (100)	565 (100)	

*Hi-kvadrat test

U tablici 2. nalazi se prikaz rezultata aproksimativne incidencije ukupnog broja bolesti štitnjače u 2010. godini i 2017. godini, na 10 000 stanovnika. Ukupan broj novootkrivenih bolesti štitnjače tijekom 2010 godine iznosio je 28, a tijekom 2017 godine 67, što predstavlja incidenciju 3.6 novooboljela pacijenta u dobi od 0 do 14 godina na 10 000 stanovnika, s intervalom pouzdanosti 2.41 do 5.24 na 10 000 stanovnika.

Broj novootkrivenih pacijenata u 2017. godini (n=67) predstavlja incidenciju od 8.66, s interavalom pouzdanosti 6.72 do 11 oboljelih na 10 000 stanovnika u dobi od 0 do 14 godina. Takav 2.4 puta veći porast incidencije pokazao se statistički značajnim ($p<0.001$).

Tablica 2. Incidencija bolesti štitnjače tijekom 2010 i 2017 godine

	2010			2017			
	Novootkriveni	Incidencija	95% C.I	Novootkriveni	Incidencija	95% C.I	p
Ukupno bolesti štitnjače	28	3.6	2.41-5.24	67	8.66	6.72-11	<0.001

*Incidencija na 10 000 stanovnika, C.I. - interval pouzdanosti

Promatrajući incidenciju bolesti štitnjače prema godinama, vidljiv je statistički značajan porast u incidenciji autoimunih tireoiditisa, nespecificiranoj hipotireozi, netoksičnoj strumi i ostalim, neklasificiranim bolestima štitnjače. Broj novootkrivenih autoimunih tireoiditisa u 2010 godini iznosio je 9, što je činilo 11.65 novooboljelih na 100 000 stanovnika u dobi od 0 do 14 godina, a u 2017. godini broj novooboljelih iznosio je 88, što je činilo incidenciju od 113 novoobolje djece u dobi od 0 do 14 godina, na 100 000 stanovnika. Takav 9.7 puta veći porast incidencije pokazao se statistički značajnim ($p<0.001$).

Također, došlo je do 9.75 puta većeg porasta incidencije nespecificirane hipotireoze, tijekom navedenih godina. U 2010. godini incidencija nespecificirane hipotireoze iznosila je 5.18, a 2017. godine 50.48 na 100 000 stanovnika ($p<0.001$).

Vidljiv je trostruki porast u incidenciji netokstične strume, čija je incidencija u 2010. godini iznosila 19.42 novooboljele djece, u odnosu na 58.25 novooboljelih na 100 000 stanovnika u dobi od 0 do 14 godina ($p<0.001$).

Ostale, neklasificirane, bolesti štitnjače su također u statistički značajnom porastu, a vidljivom porastu, gdje je vidljivo kako niti jedan slučaj nije zabilježen u 2010. godini, a tijekom 2017. godine incidencija iznosi 23.3 novooboljela na 100 000 stanovnika u dobi od 0 do 14 godina.

Tablica 3. Incidencija bolesti štitnjače prema dijagnozama tijekom 2010 i 2017 godine

	2010			2017			
	Novootkriveni	Incidencija	95% C.I	Novootkriveni	Incidencija	95% C.I	p
Autoimuni tireoiditis	9	11.65	5-33	88	113.91	91-26	<0.001
Konatalna hipotireoza	1	1.29	0-3	2	2.59	0-31	>0.99
Nespecificirane hipotireoze	4	5.18	1-41	39	50.48	35-88	<0.001
Hipertireoza	1	1.29	0-3	1	1.29	1-41	>0.99
Netoksična struma	15	19.42	10-87	45	58.25	42-46	<0.001

Ostale	bolesti							<0.0
štitnjače	0	0.00	0-0	18	23.30	13-81	01	

*Incidencija na 100 000 stanovnika, C.I. - interval pouzdanosti

Tijekom 2010. i 2017. godine bilo je statistički značajno više oboljele ženske djece u odnosu na mušku u svakoj godini zasebno (p<0.001), ali taj se omjer oboljelih nije značajno mijenjao tijekom promatranih godina (p=0.29) (Tablica 4).

Tablica 4.

	Broj (%) djece						
	2010.godina	P†	2017. godina	P†	Ukupno	P†	P*
Djevojčice	76 (78)	<0.001	340 (72)	<0.001	416 (73)	<0.001	0,29
Dječaci	22 (22)		130 (28)		152 (27)		

†Binomialni test, *χ2 test

Najviše je ispitanika normalne tjelesne mase, njih 153 (57 %), pothranjenih je 7 (3 %), s prekomjernom tjelesnom masom je 45 (17 %) djece, a pretilih je 63 (24 %), bez značajnih razlika u odnosu na promatrane godine (Tablica 5).

Tablica 5. Raspodjela ispitanika u odnosu na uhranjenost

	Broj (%) djece			P*
Uhranjenost	2010.godina	2017. godina	Ukupno	
Pothranjeni	3 (5)	4 (2)	7 (3)	
Normalna tjelesna masa	36 (60)	117 (56)	153 (57)	
Prekomjerna tjelesna masa	12 (20)	33 (16)	45 (17)	0,20
Pretili	9 (15)	54 (26)	63 (24)	
Ukupno	60 (100)	208 (100)	268 (100)	

*Hi-kvadrat test

Obzirom na dijagnoze bolesti štitnjače, najčešći je autoimuni tireoiditis (E06.3) kod 237 (41,7 %) ispitanika, značajno češće tijekom 2017. godine (Fisherov egzaktni test, P = 0,002) i ostale nespecificirane hipotireoze (E03.9) kod 134 (23,6 %) pacijenta. Tijekom 2010. godine značajno su češće dijagnosticirane konatalna hipotireoza (E03.0/E03.1) (Fisherov egzaktni test, P = 0,006), netoksična struma (E04) (Fisherov egzaktni test, P < 0,001) i ispitanici vođeni pod dijagnozom Z03 – na promatranju (Fisherov egzaktni test, P < 0,001). Dijagnoza nespecificiranog poremećaja štitnjače (E07.9) značajnije je češća tijekom 2017. godine (Fisherov egzaktni test, P = 0,02) (Tablica 6).

Tablica 6. Dijagnoze bolesti štitnjače prema MKB-10 u odnosu na godine promatranja

	Broj (%) djece			P*
	2010.godina	2017. godina	Ukupno	
Autoimuni tireoiditis E06.3	27 (27,6)	210 (44,7)	237 (41,7)	**0,002**
Konatalna hipotireoza E03.0/E03.1	8 (8,2)	12 (2,6)	20 (3,5)	**0,006**
Ostale nespecificirane hipotireoze E03.9	16 (16,3)	118 (25,1)	134 (23,6)	0,06
Jatrogena hipotireoza E89.0	0	2 (0,4)	2 (0,4)	> 0,99†
Hipertireoza (tireotoksikoza) E05	1 (1)	5 (1,1)	6 (1,1)	> 0,99†
Tumorska tvorba/ zloćudna novotvorina štitnjače C73	0	2 (0,4)	2 (0,4)	> 0,99†
Struma netoksična E04	34 (34,7)	63 (13,4)	97 (17,1)	**<0,001**
Nespecificirani poremećaj štitnjače E07.9	1 (1)	33 (7)	34 (6)	**0,02**
In observatio Z03	17 (17,3)	9 (1,9)	26 (4,6)	**<0,001**

*Fisherov egzaktni test; †χ^2 test

Tijekom 2017. godine prema hormonskom statusu značajno je više autoimunog tireoiditisa u hipotiroidnoj fazi (Fisherov egzaktni test, P < 0,001), ostalih nespecificiranih hipotireoza s hipotiroidnim statusom (Fisherov egzaktni test, P = 0,01) i nespecificiranih poremećaja štitnjače (Fisherov egzaktni test, P = 0,04). Tijekom 2010. godine značajno su

češće konatalna hipotireoza s hipotiroidnim statusom (Fisherov egzaktni test, P = 0,03) i netoksična struma (Fisherov egzaktni test, P < 0,001) (Tablica 7).

Tablica 7. Raspodjela prema bolesti štitnjače s hormonskim statusima u odnosu na godine promatranja

	Broj (%) djece			P*
	2010.godina	2017. godina	Ukupno	
Autoimuni tireoiditis/latentna faza	4 (4,1)	15 (3,2)	19 (3,3)	0,76†
Autoimuni tireoiditis/hipo faza	6 (6,1)	153 (32,6)	159 (28)	**< 0,001**
Autoimuni tireoiditis/eu faza	17 (17,3)	83 (17,7)	100 (17,6)	0,94
Autoimuni tireoiditis/hiper faza	1 (1)	5 (1,1)	6 (1,1)	> 0,99
Konatalna hipotireoza/latentno	0	1 (0,2)	1 (0,2)	> 0,99
Konatalna hipotireoza/hipo	7 (7,1)	12 (2,6)	19 (3,3)	**0,03**
Ostale nespecificirane hipotireoze/latentno	7 (7,1)	29 (6,2)	36 (6,3)	0,72
Ostale nespecificirane hipotireoze/hipo	8 (8,2)	87 (18,5)	95 (16,7)	**0,01**
Jatrogena hipotireoza	0	2 (0,4)	2 (0,4)	> 0,99
Hipertireoza (tireotoksikoza), Gravesova bolest	1 (1)	5 (1,1)	6 (1,1)	> 0,99
Struma netoksična	34 (34,7)	63 (13,4)	97 (17,1)	**<0,001**
Nespecificirani poremećaj štitnjače	1 (1)	29 (6,2)	30 (5,3)	**0,04**
In observatio	16 (16,3)	9 (1,9)	25 (4,4)	**<0,001**

*Fisherov egzaktni test; †χ^2 test

U 2010. godini značajno je više ispitanika došlo na pregled zbog gastroenterološke simptomatologije (Fisherov egzaktni test, P = 0,01), zbog primijećenog uvećanja štitnjače (Fisherov egzaktni test, P < 0,001), upućeno je na pregled pri upisu u školu ili na sistematskom pregledu (Fisherov egzaktni test, P = 0,02), egzoftalmusa (Fisherov egzaktni test, P = 0,03), uslijed opterećene obiteljske anamneze (Fisherov egzaktni test, P < 0,001), te

je na pregled došlo u sklopu kontrole komorbiditeta dijabetes melitus tip1 (Fisherov egzaktni test, P = 0,02).

Tijekom 2017. godine značajno je češći razlog dolaska/klinička slika bio fluktuacija tjelesne težine i promjene u apetitu (Fisherov egzaktni test, P = 0,02) (Tablica 8).

Tablica 8. Razlog dolaska na pregled/klinička slika u odnosu na godine promatranja

	Broj (%) djece			P*
	2010.	2017.	Ukupno	
Gastroenterološka simptomatologija (opstipacija, enkopreza, proljevaste stolice, bolovi u trbuhu, obrada celijakije)	7 (7,2)	9 (1,9)	16 (2,8)	**0,01**
Neurološka simptomatologija (glavobolje, sklopu obrade zbog sumnje na konvulzivnu ataku, vrtoglavice, tremora, sinkopa, obrada po neuropedijatru radi epilepsije)	6 (6,1)	25 (5,3)	31 (5,5)	0,81
Otežano podnošenje lakših napora (zijevanje, pojačano zamaranje)	4 (4,1)	26 (5,5)	30 (5,3)	0,80
Dermatološka simptomatologija (alopecija, dlakavost, onihomikoza, vitiligo, kožne promjene)	2 (2)	21 (4,5)	23 (4)	0,40
Endokrinološka simptomatologija (preuranjena telarcha/pubarcha/pubertet, zakašnjeli pubertet)	2 (2)	10 (2,1)	12 (2,1)	> 0,99
Primijećeno uvećanje štitnjače	38 (38,8)	40 (8,5)	78 (13,7)	**<0,001**
Pri upisu u školu ili na sistematskom pregledu	11 (11,2)	24 (5,1)	35 (6,2)	**0,02**†
Pojačano znojenje	3 (3,1)	11 (2,3)	14 (2,5)	0,72
Fluktuacije tjelesne težine (debljanja, mršavljenja) i promjene u apetitu	1 (1)	33 (7)	34 (6)	**0,02**
Egzoftalmus	2 (2)	0	2 (0,4)	**0,03**
Osjećaj knedle u grlu	1 (1)	1 (0,2)	2 (0,4)	0,32
Opterećena obiteljska anamneza	9 (9,2)	6 (1,3)	15 (2,6)	**<0,001**

Obrada u rodilištu	3 (3,1)	3 (0,6)	6 (1,1)	0,07
U sklopu kontrole komorbiditeta dijabetes melitus tip 1	5 (5,1)	5 (1,1)	10 (1,8)	**0,02**
U sklopu druge obrade	3 (3)	1 (0,2)	4 (0,7)	0,25
Kardiološka simptomatologija (palpitacije, tahikardija, nepravilnosti srčanog ritma) i arterijska hipertenzija	2 (2)	9 (1,9)	11 (1,9)	> 0,99
Poteškoće s koncentracijom i obrada ADHD-a	1 (1)	2 (0,4)	3 (0,5)	0,43
Smanjen rast i težina za dob	1 (1)	3 (0,6)	4 (0,7)	0,53
Poremećaj menstrualnog ciklusa i nepravilno vaginalno krvarenje	1 (1)	10 (2,1)	11 (1,9)	0,70
u sklopu endokrinološkog praćenja Sy Down i drugih kromosomopatija (Sy DiGeorge, Sy Turner)	2 (2)	2 (0,4)	4 (0,7)	0,14

*Fisherov egzaktni test; $^{\dagger}\chi^2$ test

Tijekom 2017. godine djeca su bila značajno starije dobi kad su dobila prvu dijagnozu bolesti štitnjače, kad su dobili dijagnozu autoimunog tireoiditisa, te kad su izvađeni nalazi hormona ukazivali na hipotireozu. (Mann Whitney U test, $P < 0,001$) (Tablica 9).

Tablica 9. Dob prilikom postavljanja dijagnoza bolesti štitnjače

Dob u kojoj je ispitanik	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	2010.godina	2017. godina	
dobio/la prvu dijagnozu bolesti štitnjače (godine)	8 (6 – 10)	12 (9 – 15)	**<0,001**

*Mann Whitney U test

Prilikom pregleda kože tireološka simptomatologija prisutna je kod 16 (6 %) ispitanika, promjene na očima su kod jednog pacijenta, uvećanje štitnjače prilikom palpacije utvrđeno je kod 105 (37 %) ispitanika, apetit je izmijenjen kod njih 18 (8 %), promjene u tjelesnoj masi su kod 5 (2 %) ispitanika, neuredna funkcija stolice zabilježena je kod 11

(4,7 %) ispitanika, dok je mokrenje uredno kod svih ispitanika, bez značajnih razlika u odnosu na godine (Tablica 10).

Tablica 10. Ispitanici prema tireološkim značajkama kože, očiju, palpacijskom nalazu štitnjače, apetitu, tjelesnoj masi, stolici, mokrenju; u odnosu na godine.

	Broj (%) djece			P*
	2010.godina	2017. godina	Ukupno	
Koža				
Normalne vlažnosti i topline bez tremora	67 (93)	186 (94)	253 (94)	0,77
Tireološka simptomatologija	5 (7)	11 (6)	16 (6)	
Ukupno	72 (100)	197 (100)	269 (100)	
Oči				
Normalne	69 (99)	196 (100)	265 (99,6)	0,26
Patologija	1 (1)	0	1 (0,4)	
Ukupno	70 (100)	196 (100)	266 (100)	
Palpacija				
Uredna	46 (68)	132 (61)	178 (63)	0,39
Uvećana	22 (32)	83 (39)	105 (37)	
Ukupno	68 (100)	215 (100)	283 (100)	
Apetit				
Uredan	68 (94)	151 (92)	219 (92)	0,39
Izmijenjen	4 (6)	14 (8)	18 (8)	
Ukupno	72 (100)	165 (100)	237 (100)	
Tjelesna masa				
Konstantna	71 (99)	161 (98)	232 (98)	>0,99
Fluktuira	1 (1)	4 (2)	5 (2)	
Ukupno	72 (100)	165 (100)	237 (100)	
Stolica				
Bez osobitosti	59 (89,4)	159 (94,6)	217 (93,1)	>0,99
Neuredna funkcija	7 (10,6)	9 (5,4)	11 (4,7)	
Ukupno	66 (100)	167 (100)	233 (100)	
Mokrenje uredno	72 (100)	165 (100)	237 (100)	-

*Fisherov egzaktni test

Pozitivnu obiteljsku anamnezu značajnije češće imaju ispitanici u 2017. godini (χ^2 test, P = 0,004). Nema značajne razlike prema godinama, kod ispitanika s pozitivnom obiteljskom anamnezom, u odnosu na to s čije strane (majka, otac, brat, sestra) je pozitivna anamneza (Tablica 11).

Tablica 11. Ispitanici u odnosu na obiteljsku anamnezu i promatrane godine

	Broj (%) djece			P*
	2010.godina	2017. godina	Ukupno	
Obiteljska anamneza				
Pozitivna	23 (44)	107 (67)	130 (61)	**0,004**†
Negativna	29 (56)	53 (33)	82 (39)	
Ukupno	52 (100)	160 (100)	212 (100)	
Pozitivna obiteljska anamneza				
samo s majčine strane	16 (73)	64 (65)	80 (67)	0,06
samo s očeve strane	2 (9)	19 (19)	21 (18)	
brat, sestra	0	5 (5)	5 (4)	
majčina i očeva strana	3 (14)	2 (2)	5 (4)	
majčina strana i brat ili sestra	0	6 (6)	6 (5)	
očeva strana i brat ili sestra	0	2 (2)	2 (1,7)	
majčina i očeva strana i brat ili sestra	1 (4,5)	0	1 (0,8)	
Ukupno	22 (100)	98 (100)	120 (100)	

*Fisherov egzaktni test; †χ^2 test

4.1. Autoimuni tireoiditis E06.3

Autoimuni tireoiditis dijagnosticiran je kod 237 ispitanika. Nema značajnih razlika u omjeru spolova u promatranim godinama (Tablica 12).

Tablica 12. Ispitanici s autoimunim tireoiditis prema spolu

	Broj (%) djece	P*

	2010.godina	2017. godina	Ukupno	
Spol				
Ženski	22 (81)	170 (81)	192 (81)	0,95
Muški	5 (19)	40 (19)	45 (19)	
Ukupno	27 (100)	210 (100)	237 (100)	

*Hi-kvadrat test

Nema značajnih razlika u uhranjenosti ispitanika s autoimunim tireoiditisom u odnosu na godine (Tablica 13).

Tablica 13. Ispitanici s autoimunim tireoiditis prema uhranjenosti u odnosu na godine

Indeks tjelesne mase	Broj (%) djece s autoimunim tireoiditisom			P*
	2010.godina	2017. godina	Ukupno	
Pothranjeni	2 (9)	2 (2)	4 (4)	
Normalna masa	14 (61)	53 (61)	67 (61)	
Prekomjerna masa	4 (17)	12 (14)	16 (15)	0,34
Pretili	3 (13)	20 (23)	23 (21)	
Ukupno	23 (100)	87 (100)	110 (100)	

*Hi-kvadrat test

U 2010. godini značajno je više autoimunog tireoiditisa u eutiroidnoj fazi (Fisherov egzaktni test, $P < 0,001$), dok je tijekom 2017. godine, značajno više autoimunog tireoiditisa u hipotiroidnoj fazi (Fisherov egzaktni test, $P < 0,001$) (Tablica 14).

Tablica 14. Raspodjela ispitanika s autoimunim tireoiditisom s hormonskim statusima u odnosu na godine promatranja

	Broj (%) djece			P*
	2010.godina (n=27)	2017. godina (n=210)	Ukupno (n=237)	
Autoimuni tireoiditis/latentna faza	2 (7,4)	8 (3,8)	10 (4,2)	0,32
Autoimuni tireoiditis/hipo faza	6 (22,2)	128 (61)	134 (56,5)	**<0,001**
Autoimuni tireoiditis/eu faza	17 (63)	53 (25,2)	70 (29,5)	**<0,001**

Autoimuni tireoiditis/hiper faza	1 (3,7)	3 (1,4)	4 (1,7)	0,39

*Fisherov egzaktni test

Nema značajnih razlika u komorbiditetima kod ispitanika s autoimunim tireoiditisom u odnosu na promatrane godine (Tablica 15).

Tablica 15. Raspodjela prema komorbiditetima u odnosu na godine promatranja

Tablica 15. Raspodjela prema komorbiditetima u odnosu na godine promatranja

	Broj (%) djece			P*
	2010	2017	Ukupno	
Pretilost (obesitas/adipositas)	1 (3.6)	22 (12.5)	23 (11.27)	0.213
Cistične promjene janika/dismenoreja	0 (0)	4 (2.3)	4 (1.96)	>0.999
Hematološka odstupanja (↓Trc, anemija, uvećanje LČ)	0 (0)	4 (2.3)	4 (1.96)	>0.999
Kožne promjene (akne, psorijaza, vitiligo, atopijske promjene)	0 (0)	7 (4)	7 (3.43)	0.597
Alerg.rinitis/bronhitis/astma/kašalj	1 (3.6)	4 (2.3)	5 (2.45)	0.526
JRA, poliartralgija, Sy Raynaud	1 (3.6)	6 (3.4)	7 (3.43)	>0.999
Tumorska tvorba	0 (0)	6 (3.4)	6 (2.94)	>0.999
Hipertenzija, abnormalnosti otkucaja srca, palpitacije	0 (0)	8 (4.5)	8 (3.92)	0.602
Celijakija	0 (0)	5 (2.8)	5 (2.45)	>0.999
Gastritis, GERB	0 (0)	2 (1.1)	2 (0.98)	>0.999
Tremor, sinkopa, vrtoglavica, glavobolja	1 (3.6)	11 (6.3)	12 (5.88)	>0.999
Epilepsija i druge nespecificirane konvulzije	1 (3.6)	1 (0.6)	2 (0.98)	0.256

Kromosomopatije (Sy Down, Sy Turner, Sy DiGeorge)	0 (0)	5 (2.8)	5 (2.45)	>0.999
Hipotrofija, usporeni rast	0 (0)	6 (3.4)	6 (2.94)	>0.999
Ubrzani rast, pubertas praecox	2 (7.1)	4 (2.3)	6 (2.94)	0.192
Hiperlipidemije (hipertrigliceridemija, hiperkolesterolemija)	1 (3.6)	5 (2.8)	6 (2.94)	0.593

*Fisherov egzaktni test

Tijekom 2010. godine značajno je češći razlog dolaska/klinička slika na pregled ispitanika s autoimunim tireoiditisom bio primijećeno uvećanje štitnjače (Fisherov egzaktni test, $P < 0,001$), opterećena obiteljska anamneza (Fisherov egzaktni test, $P = 0,01$), te u sklopu kontrole komorbiditeta dijabetes melitus tip1 (Fisherov egzaktni test, $P = 0,01$) (Tablica 16).

Tablica 16. Raspodjela prema razlogu dolaska/kliničkoj slici u odnosu na godine promatranja

	Broj (%) djece			P*
	2010.	2017.	Ukupno	
Gastroenterološka simptomatologija (opstipacija, enkopreza, proljevaste stolice, bolovi u trbuhu, obrada celijakije)	2 (7,4)	2 (1)	4 (1,7)	0,07
Neurološka simptomatologija (glavobolje, sklopu obrade zbog sumnje na konvulzivnu ataku, vrtoglavice, tremora, sinkopa, obrada po neuropedijatru radi epilepsije)	3 (11,1)	13 (6,2)	16 (6,8)	0,40
Otežano podnošenje lakših napora (zijevanje, pojačano zamaranje)	2 (7,4)	14 (6,7)	16 (6,8)	0,70
Dermatološka simptomatologija (alopecija, dlakavost, onihomikoza, vitiligo, kožne promjene)	0	6 (2,9)	6 (2,5)	> 0,99
Endokrinološka simptomatologija (preuranjena telarcha/pubarcha/pubertet, zakašnjeli pubertet)	1 (3,7)	4 (1,9)	5 (2,1)	0,46

Primijećeno uvećanje štitnjače	10 (37)	13 (6,2)	23 (9,7)	**<0,001**
Pri upisu u školu ili na sistematskom pregledu	1 (3,7)	9 (4,3)	10 (4,2)	> 0,99
Pojačano znojenje	2 (7,4)	2 (1)	4 (1,7)	0,07
Fluktuacije tjelesne težine (debljanja, mršavljenja) i promjene u apetitu	0	11 (5,2)	11 (4,6)	0,62
Egzoftalmus	1 (3,7)	0	1 (0,4)	0,11
Osjećaj knedle u grlu	1 (3,7)	0	1 (0,4)	0,11
Opterećena obiteljska anamneza	3 (11,1)	2 (1)	5 (2,1)	**0,01**
u sklopu kontrole komorbiditeta dijabetes melitus tip1	4 (14,8)	5 (2,4)	9 (3,8)	**0,01**
Kardiološka simptomatologija (palpitacije, tahikardija, nepravilnosti srčanog ritma) i arterijska hipertenzija	0	6 (2,9	6 (2,5)	> 0,99
Smanjen rast i težina za dob	1 (3,7)	2 (1)	3 (1,3)	0,31
Poremećaj menstrualnog ciklusa i nepravilno vaginalno krvarenje	0	5 (2,4)	5 (2,1)	> 0,99

*Fisherov egzaktni test

Ispitanici s akutnim tireoiditisom su u značajno starijoj dobi dobivali dijagnozu bolesti štitnjače, u značajno starijoj dobi dobivali dijagnozu autoimunog tireoiditisa (Mann Whitney U test, P < 0,001), te u značajno starijoj dobi su izvađeni nalazi hormona ukazivali na hipotireozu u 2017. godini u odnosu na 2010. (Mann Whitney U test, P = 0,005) (Tablica 17).

Prilikom pregleda tireološka simptomatologija kože je bila prisutna kod 3 (3 %) ispitanika, promjene na očima su kod jednog pacijenta, uvećanje štitnjače prilikom palpacije utvrđeno je kod 47 (41 %) ispitanika, apetit je izmijenjen kod njih 3 (3 %) pacijenta, kao i promjene u tjelesnoj masi, neuredna funkcija stolice zabilježena je kod 8 (9 %) ispitanika, dok je mokrenje uredno kod svih ispitanika, bez značajnih razlika u odnosu na godine (Tablica 18).

Tablica 17. Dob ispitanika s akutnim tireoiditisom prilikom postavljanja dijagnoze u odnosu na godine

	Medijan (interkvartilni raspon)	P*

	2010.godina	2017. godina	
Dob kada je ispitanik dobio/la prvu dijagnozu bolesti štitnjače (godine)	8 (7 – 9)	13 (10 – 15)	**<0,001**
Dob u kojoj je ispitanik dobio dijagnozu autoimuni tireoiditis (godine)	8 (7 – 9)	14 (10 – 15)	**<0,001**
Dob u kojoj su izvađeni nalazi hormona ukazivali na hipotireozu (godine)	8 (8 – 10)	12 (10 – 15)	**0,005**

*Mann Whitney U test

Tablica 18. Ispitanici s akutnim tireoiditisom prema tireološkim značajkama kože, očiju, palpacijskom nalazu štitnjače, apetitu, tjelesnoj masi, stolici, mokrenju; u odnosu na godine.

	Broj (%) djece			P*
	2010.godina	2017. godina	Ukupno	
Koža				
Normalne vlažnosti i topline bez tremora	23 (96)	75 (97)	98 (97)	0,56
Tireološka simptomatologija	1 (4)	2 (3)	3 (3)	
Ukupno	24 (100)	77 (100)	101 (100)	
Oči				
Normalne	24 (96)	79 (100)	103 (99)	0,24
Patologija	1 (4)	0	1 (1)	
Ukupno	25 (100)	79 (100)	104 (100)	
Palpacija				
Uredna	15 (63)	52 (58)	67 (59)	0,82
Uvećana	9 (38)	38 (42)	47 (41)	
Ukupno	24 (100)	90 (100)	114 (100)	
Apetit				
Uredan	23 (92)	63 (98)	86 (97)	0,19
Izmijenjen	2 (8)	1 (2)	3 (3)	
Ukupno	25 (100)	64 (100)	89 (100)	
Masa				
Konstantna	24 (96)	62 (97)	86 (97)	>0,99

	Mijenja se	1 (4)	2 (3)	3 (3)	
	Ukupno	25 (100)	64 (100)	89 (100)	
Stolica					
	Bez osobitosti	20 (91)	62 (91)	82 (91)	>0,99
	Neuredna funkcija	2 (9)	6 (9)	8 (9)	
	Ukupno	22 (100)	68 (100)	90 (100)	
Mokrenje					
	Uredno	25 (100)	64 (100)	89 (100)	-

*Fisherov egzaktni test

Nema značajne razlike u broju ispitanika s akutnim tireoiditisom prema godinama promatranja s obzirom na obiteljsku anamnezu (Tablica 19).

Tablica 19. Ispitanici s akutnim tireoiditisom prema obiteljskoj anamnezi

	Broj (%) djece			P*
	2010.godina	2017. godina	Ukupno	
Obiteljska anamneza				
Pozitivna	10 (62,5)	43 (74)	53 (72)	0,37
Negativna	6 (36,5)	15 (26)	21 (28)	
Ukupno	16 (100)	58 (100)	74 (100)	
Pozitivna obiteljska anamneza				
samo s majčine strane	7 (70)	23 (58)	30 (60)	0,34
samo s očeve strane	1 (10)	9 (23)	10 (20)	
brat, sestra	0	3 (8)	3 (6)	
majčina i očeva strana	1 (10)	1 (2,5)	2 (4)	
majčina strana i brat ili sestra	0	3 (8)	3 (6)	
očeva strana i brat ili sestra	0	1 (2,5)	1 (2)	
majčina i očeva strana i brat ili sestra	1 (10)	0	1 (2)	
Ukupno	10 (10)	40 (100)	50 (100)	

*Fisherov egzaktni test

6. RASPRAVA

Na temelju podataka o ukupnom broju stanovništva u Republici Hrvatskoj, aproksimativno se izračunava incidencija novooboljele djece od bolesti štitnjače. Budući da niti jedan novootkriveni ispitanik nije bio stariji od 14 godina (konkretno, u obje godine najstariji novootkriveni ispitanici su imali 12 godina), koriste se podaci iz registra broja stanovnika u dobi od 0 do 14 godina (49). Obzirom na posebnost pedijatrijske populacije istočne Hrvatske, u navednom razdoblju, pacijenti iz Osječko-baranjske i Vukovarsko-srijemske županije najviše gravitiraju KBC-u Osijek. Upravo iz tog razloga, radi aproksimacije incidencije novootkrivenih pacijenata koriste se podaci iz popisa stanovništva za Osječko-baranjsku županiju i Vukovarsko-srijemsku iz 2010. godine, što je ukupno iznosilo 77 257 djece u dobi od 0 do 14 godina (Osječko-baranjska 46 806 djece, Vukovarsko-srijemska 30 451 djece). Zbog dinamike u kretanju broja stanovništva i nemogućnosti prikazivanja trenutačnih vrijednosti stanovnika, aproksimacija incidencije stanovništva izražena je s 95-postotnim intervalima pouzdanosti.

Ukupan broj novootkrivenih bolesti štitnjače tijekom 2010. godine iznosio je 28, a tijekom 2017. godine 67, što predstavlja incidenciju 3.6 novooboljela pacijenta u dobi od 0 do 14 godina na 10 000 stanovnika, s intervalom pouzdanosti 2.41 do 5.24 na 10 000 stanovnika. Sličan trend porasta incidencije obolijevanja od bolesti štitnjače zabilježen je i u drugim provedenim studijama (50). Broj novootkrivenih pacijenata u 2017. godini (n=67) predstavlja incidenciju od 8.66, s intervalom pouzdanosti 6.72 do 11 oboljelih na 10 000 stanovnika u dobi od 0 do 14 godina. Takav 2.4 puta veći porast incidencije pokazao se statistički značajnim ($p<0.001$). Promatrajući incidenciju bolesti štitnjače prema godinama, vidljiv je statistički značajan porast u incidenciji autoimunih tireoiditisa, nespecificiranoj hipotireozi, netoksičnoj strumi i ostalim, neklasificiranim bolestima štitnjače. Broj novootkrivenih autoimunih tireoiditisa u 2010 godini iznosio je 9, što je činilo 11.65 novooboljelih na 100 000 stanovnika u dobi od 0 do 14 godina, a u 2017. godini broj novooboljelih iznosio je 88, što je činilo incidenciju od 113 novooboljele djece u dobi od 0 do 14 godina, na 100 000 stanovnika. Takav 9.7 puta veći porast incidencije pokazao se statistički značajnim ($p<0.001$).

Također, došlo je do 9.75 puta većeg porasta incidencije nespecificirane hipotireoze, tijekom navedenih godina. U 2010. godini incidencija nespecificirane hipotireoze iznosila je 5.18, a 2017. godine 50.48 na 100 000 stanovnika ($p<0.001$).

Vidljiv je trostruki porast u incidenciji netokstične strume, čija je incidencija u 2010. godini iznosila 19.42 novooboljele djece, u odnosu na 58.25 novooboljelih na 100 000 stanovnika u dobi od 0 do 14 godina ($p<0.001$).

Ostale, neklasificirane, bolesti štitnjače su također u statistički značajnom porastu – niti jedan slučaj nije zabilježen u 2010. godini, a tijekom 2017. godine incidencija iznosi 23.3 novooboljela na 100 000 stanovnika u dobi od 0 do 14 godina. Porast incidencije bolesti štitnjače, napose autoimunih bolesti štitnjače, globalni je trend, prisutan posebno u zapadnjačkim državama, gdje se usporedno prati i pad učestalosti infektivnih bolesti (25; 39). Porast incidencije bolesti štitnjače koji je potvrđen ovim istraživanjem potvrđuje da se sličan trend može zamijetiti i u pedijatrijskoj skupini ispitanika Zavoda za endokrinologiju KBC-a Osijek.

U brojnim dosadašnjim istraživanjima iznesen je zaključak kako se bolesti štitnjače poput autoimunog tireoiditisa te strume češće javljaju kod osoba ženskog spola, što je potvrđeno i ovim istraživanjem. Ovakav obrazac djelomično je razjašnjen je utjecajem ženskih spolnih hormona te X inaktivacijom (51). Iz tablice 4. može se iščitati kako je omjer spolova ispitanika oboljelih od bolesti štitnjače u 2010. godini bio je u statistički značajno u korist ženskog spola 3.5:1, a u 2017. godini 2.6:1 ($p>0.001$). Iako možemo zaključiti da je u 2017. nešto manji omjer u korist ženskih ispitanika, ova razlika nije statistički značajna ($p=0.29$)

Ispitanici su analizirani obzirom na uhranjenost. U izračunu indeksa tjelesne mase (body mass index) korištena je tjelesna visina, tjelesna težina te tablice korelacije indeksa tjelesne mase i dobi ispitanika, s izuzećem ispitanika koji boluju od kromosomopatija (Downov sindrom, DiGeorge sindrom, sindrom Turner) obzirom da njihov rast i razvoj ne prati uobičajene obrasce, a ostali su ispitanici ovisno o centilima svrstavani u 4 skupine – pothranjeni ispitanici, ispitanici normalne tjelesne mase, ispitanici prekomjerne tjelesna mase, pretili. Istraživanje je pokazalo kako je najviše ispitanika u obje promatrane godine bilo normalne tjelesne mase (njih 57%), pothranjenih je bilo 3%, dok je ispitanika s prekomjernom tjelesnom masom te pretilih ispitanika bilo 41%. Iako nije utvrđena statistički značajna razlika između godina obzirom na uhranjenost, veliki udio u obje promatrane godine zauzimaju djeca koja imaju prekomjernu tjelesnu masu te pretila djeca. U istraživanju provedenom u 2010. godini u Hrvatskoj na populaciji zdrave djece školske dobi, ustanovljeno je kako je 69.9% djece bilo normalne tjelesne mase, a prekomjerne tjelesne mase i pretile

djece bilo je 30.1% (52).Uzevši u obzir rezultate našeg istraživanja na populaciji djece oboljele od bolesti štitnjače, možemo vidjeti kako je među njima u odnosu na populaciju zdrave djece ipak nešto veći udio onih s prekomjernom tjelesnom masom i pretile djece (veći za 10.9%), a udio djece s normalnom tjelesnom masom je nešto manji (12.9%), što bi moglo sugerirati veću učestalost bolesti štitnjače među djecom većeg indeksa tjelesne mase, a što je objašnjeno interakcijom metabolički aktivnog masnog tkiva i leptina te TSH (53). Međutim, ustanovljeno je i kako indeks tjelesne mase negativno korelira s razinom tiroidnih protutijela, uz potvrdu kako se smanjenjem tjelesne mase može utjecati na normalizaciju razina hormona štitnjače (54). S druge strane, provedenim istraživanjem nismo ustanovili statistički značajnu razliku između uhranjenosti djece u 2017. u odnosu na 2010. godinu, kojom bismo mogli objasniti veću pojavnost bolesti štitnjače.

Provedenim istraživanjem ustanovljeno je kako je u 2017. godini zabilježen značajno veći udio dijagnoza autoimunog tireoiditisa u odnosu na 2010. godinu ($p<0.002$), što indirektno indicira sve veću učestalosti autoimunotireopatija među pedijatrijskom populacijom (55). Druga dijagnoza koja je bilježila statistički značajnu razliku između dvije promatrane godine bila je konatalna hipotireoza, koja je značajno češće dijagnosticirana u 2010. godini u odnosu na 2017. Suprotno provedenim istraživanjima koja prijavljuju manju pojavnost konatalne hipotireoze, ovakav rezultat mogao bi se objasniti činjenicom da se obzirom na novorođenački probir sve više konatalnih hipotireoza dijagnosticira prije nego je potrebna obrada u Ambulanti za endokrinologiju, a uzevši to u obzir, ovaj nalaz istraživanja je sasvim logičan (56). S druge strane, u 2017. godini značajno je rjeđe dijagnosticirana netoksična struma, nego u 2010. godini, što vjerojantno ne govori u prilog smanjenju pojavnosti strume među pedijatrijskom populacijom, nego smanjenjem udjela dijagnoza na račun povećanog udjela autoimunog tireoiditisa i ostalih nespecificiranih hipotireoza; osim toga, uočeno je kako je u 2010. godini znatno češći razlog dolaska liječniku bila inicijativa roditelja zbog primijećene strumatozne promjene na vratu djetata. Ukoliko tome dodamo faktor sve viših vrijednosti indeksa tjelesne mase u djece, mogli bismo hipotetizirati kako i adipozitet kojeg roditelji sve teže objektivno uočavaju u vlastite djece, dodatno otežava uočavanje strumatoznih promjena u djeteta (52). Statistički značajna razlika u učestalosti dijagnoza uočena je i kod dijagnoze nespecificiranog poremećaja štitnjače, koje su nešto češće postavljane u odnosu na druge dijagnoze u 2017. godini, nasuprot dijagnozi "in observatio" koja je u 2010. postavljana značajno rjeđe. Među ostalim dijagnozama, nije ustanovljena statistički značajna učestalost između dvije promatrane godine.

Obzirom na hormonske statuse u odnosu na godine promatranja, došlo je do statistički značajnog porasta udjela autoimunih tireoiditisa u hipotiroidnoj fazi, koji bilježe porast sa 6,1% na 32,6% ($p<0,001$), dok sličan obrazac prate ostale nespecificirane hipotireoze s hipotiroidnim hormonskim statusom (porast s 8,2% na 18,5%) što se može objasniti ujedno i njihovom dokazanom povećanom incidencijom u promatranom periodu; konatalna hipotireoza s hipotiroidnim hormonskim statusom bilježi pad u učestalosti dijagnosticiranja u odnosu na druge dijagnoze. Netoksična struma koju karakterizira eutiroidno stanje u 2017. godini je statistični značajno manje dijagnosticirana nego u 2010. godini. Ovakvi rezultati istraživanja mogli bi se objasniti činjenicom da su djeca u značajnije starijoj dobi (tablica 9) ulazila u obradu i dobivala prve dijagnoze bolesti štitnjače, potencijalno pri već razvijenoj bolesti štitnjače i kliničkoj slici; medijan za 2010. godinu dobi u kojoj je ispitanik dobio prvu dijagnozu bolesti štitnjače je 8, a u 2017. godini 12 godina. U prilog ovoj tezi govori i rezultat prikazan u tablici 8., gdje je evidentno kako su značajnije češće u 2017. godini ispitanici tražili liječničku pomoć zbog prisutnosti određene simptomatologije, u ovom slučaju gastroenterološke (opstipacija, enkopreza, proljevaste stolice, bolovi u trbuhu, obrada celijakije), odnosno pri već prisutnim simptomima potencijalnog poremećaja u radu štitnjače, dok su značajno češći razlozi dolaska u 2010. godini bili uvećanje strume, koja u slučaju autoimune etiologije, u ranim fazama bolesti može biti i eutiroidna te bez prateće simptomatologije; te opterećena obiteljska anamneza u pravu bolesti štitnjače, koju tumačimo osviješćenošću roditelja i posljedičnim preventivnim pregledom djeteta, što ponovno otvara mogućnost pravovremenog upućivanja na laboratorijske pretrage te dijagnosticiranja bolesti u njenoj ranoj fazi (57).

Iz medicinske dokumentacije ispitanika uzeti su i podaci o fizikalnom statusu, kako bismo ustanovili je li došlo do značajnih promjena između ovih varijabli u 2010. i 2017. godini, te je ustanovljeno kako nema statistički značajne razlike. Pri fizikalnom pregledu 94% ispitanika imalo je kožu dlanova normalne vlažnosti i topline bez tremora, dok je samo 6% pokazivalo tireološku simptomatologiju u vidu tremora, pojačane ili smanjene vlažnosti te veće ili manje topline kože. Što se tiče očiju, u 99.6% slučajeva oči su bile tireološki bez osobitosti, a patološki nalaz egzoftalmusa tek kod jednog pacijenta u obje promatrane godine, što govori u prilog iznimnoj rijetkosti oftalmopatija u dječjoj dobi vezanoj uz bolesti štitnjače (1). Štitnjača je palpacijski bila uredna u 63% ispitanika, a palpacijski uvećana u različitim stupnjevima kod čak 37% ispitanika, što je u korelaciji sa ukupnim brojem dijagnoza vezanih uz strumatozne promjene štitnjače. Promatrajući funkcije ispitanika, apetit je bio normalan u

92% ispitanika, a promjene u apetitu koje su se javljale u 8% ispitanika u manjoj mjeri su bile praćene flukturacijom tjelesne mase (2%). Funkcija stolice je bila uredna u 93.1% ispitanika. Statističkom obradom prikupljenih podataka zaključujemo da nema statistički značajne razlike između promatranih varijabli u odnosu na godine kojom bismo mogli objasniti povećanu pojavnost bolesti štitnjače.

Uz sve ostale podatke, kao jedna od značajki bolesti štitnjače svakako je obiteljsko grupiranje (engl. clustering) bolesti te pozitivna obiteljska anamneza. Pozitivnu obiteljsku anamnezu u smjeru bolesti štitnjače u 2010. godini imalo je 44% ispitanika, dok se u 2017. taj broj statistički značajno penje na 67%. Obzirom na nepromjenjivost genetičke komponente bolesti, porast u broju ispitanika sa pozitivnom obiteljskom anamnezom mogao bi se objasniti sa većom osviješćenošću pacijenata o bolestima štitnjače i spoznajama o sličnim oboljenjima unutar vlastite obitelji, ali i indirektno povećanom incidencijom bolesti štitnjače i u odrasloj, ali i u pedijatrijskoj populaciji (39).

U drugom dijelu statističke obrade rezultata, posebna pažnja skrenuta je na sve prethodno navedene varijable, ali specifično u populaciji ispitanika sa dijagnozom autoimunog tireoiditisa (čija je šifra, prema 10. Reviziji medicinske klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih E06.3).

Autoimuni tireoiditis dijagnosticiran je u obje promatrane godine kod ukupno 237 ispitanika. Prva promatrana varijabla (tablica 10) je spol ispitanika, čiji je omjer bio 4,3:1 u 2010. u korist ispitanika ženskog spola, te se identičan omjer javlja i u 2017. godini, stoga evidentno nema nikakve, a napose statistički značajne razlike u spolnoj distribuciji autoimunog tireoiditisa u 2010. u odnosu na 2017. Međutim, istraživanjem dobiveni omjer spolova karakterističan je za dijagnozu autoimunog tireoiditisa i konzistentan s već prethodno provedenim istraživanjima koja govore kako se autoimuni tireoiditis nekoliko puta češće javlja kod osoba ženskog spola u odnosu na osobe muškog, ovisno o autorima, s od 2 pa do 5 puta većom učestalošću među ženskim spolom u pedijatrijskoj populaciji, s definitivnom prevagom ženskog spola tek kasnije u odrasloj dobi (23; 1).

Jedna od promatranih varijabli koje su promatrane kod ispitanika s autoimunim tireoiditisom bila je i uhranjenost, za čiju je kategorizaciju primijenjen isti kriterij kao i u analognoj tablici za uhranjenost ispitanika sa svim navedenim bolestima štitnjače. Istraživanjem je ustanovljeno kako je u 2017. u odnosu na 2010. došlo do povećanja udjela djece prekomjerne tjelesne mase i pretile djece u odnosu na normalno uhranjenu djecu, i to za

7%, međutim ta razlika nije statistički značajna, no ipak je nešto na što treba obratiti pozornost obzirom da se ova promjena u udjelu dogodila u relativno kratkom periodu od samo 7 godina. Otprije je poznata i kroz velik broj studija dokazana povezanost prekomjernog adipoziteta i povećanog indeksa tjelesne mase s disbalansom tireoidnih hormona. Adipozno tkivo igra ulogu u patofiziologiji poremećaja štitnjače. Masne stanice proizvode leptin zbog čega ih smatramo aktivnim endokrinim organom. Leptin je potencijalni faktor koji regulira korelaciju između TSH i indeksa tjelesne mase; djeluje fiziološki regulirajući homeostazu energije informirajući središnji živčani sustav o zalihama masnog tkiva. Osim toga, modulira neuroendokrine i bihevioralne odgovore na prejedanje, čime regulira unos hrane i potrošnju energije. Leptin je također bitan neuroendokrini regulator hipotalamus-hipofiza-štitnjača osi, putem reguliranja ekspresije gena za TSH u paraventrikularnom nukleusu, a TSH stimulira sekreciju leptina u masnom tkivu. Leptin također potiče konverziju T4 u T3. Stoga dosad raspoloživi zaključci idu u prilog konceptu o inverznom odnosu između tiroidnih hormona i leptina (58). Ustanovljeno je kako je kod pretile djece povišena razina TSH i T4 uobičajeni nalaz, a obzirom na to da je izgledno da su te vrijednosti posljedica povišenog indeksa tjelesne mase, moguće je normalizirati razine hormona štitnjače korekcijom odnosno gubitkom suvišnih kilograma. Međutim, incidencija tiroidnih protutijelima je kod ovih pacijenata niska, što bi sugeriralo zaključak da adipozitet putem već potonje objašnjene povezanosti s leptinom utječe na razine TSH, a manje odnosno nimalo na razine tiroidnih protutijela (59; 60).

Bolest štitnjače i rastući javnozdravstveni problem pretilosti koja bi mogla postati perpetuirajući čimbenik povećane učestalosti svih vrsta bolesti štitnjače koje kao komponentu imaju poremećaj TSH, neovisno o poremećajima ostalih hormona štitnjače, obzirom da su promjene prisutne i kod dijagnoza sa statusom supkliničkog hipotiroidizma, ali i klinički manifestnog hipotiroidizma.

Međutim, iako nema statistički značajnih razlika u učestalosti komorbiditeta u promatranim godinama, valja ukazati na adipozitet kao potencijalno objašnjenje se uvećane incidencija obolijevanja od bolesti štitnjače.

Obzirom na hormonske statuse koji su se javljali u promatranim godinama, istraživanje je pokazalo kako je u 2010. godini značajno veći udio autoimunog tireoiditis još u njegovoj eutiroidnoj fazi, dok je tijekom 2017. godine značajno veći udio autoimunog tireoiditisa u hipotiroidnoj fazi. Objašnjenje ovih rezultata moglo bi se kriti u korelaciji s rezultatima izloženim u tablici razloga dolaska iz koje je evidentno kako je značajno češći razlog dolaska u 2010. godini bilo primijećeno uvećanje štitnjače te opterećena obiteljska anamneza, što bismo mogli objasniti analogno rezultatima dijagnoza bolesti štitnjače i razlozima dolaska ispitanika u Ambulantu za endokrinologiju – povećana svijest roditelja o bolesti obzirom na prethodno dijagnosticiran poremećaj štitnjače u obitelji koji navodi roditelja da s djetetom ranije posjeti liječnika omogućava ranije upućivanje u dijagnostički postupak te ranije postavljanje eventualne dijagnoze.

Promatrajući dijagnoze komorbiditeta ispitanika, među najčešćima se javljaju pretilost, dijabetes melitus tip 1, cistične promjene jajnika i dismenoreja, kožne promjene, bolesti dišnog sustava alergijske etiologije, hipertenzija te abnormalnosti otkucaja srca i palpitacije, celijakija, gastritis i GERB, kromosomopatije, hiperlipidemije te preuranjeni pubertet i ubrzani rast, što je prema dostupnoj literaturi već otprije povezivano s bolestima štitnjače i disbalansom u statusu tiroidnih hormona (57; 61- 69). Međutim, nije ustanovljena statistički značajna razlika u učestalosti komorbiditeta u promatranim godinama.

Uvidom u medicinsku dokumentaciju ispitanika sa autoimunim tireoiditisom, izvađeni su podaci o fizikalnom statusu. Jedna od promatranih varijabli bila je i dob ispitanika u nekoliko faza provođenja dijagnostičke obrade – dob u kojoj je ispitanik dobio prvu dijagnozu bolesti štitnjače, neovisno koju; dob u kojoj je ispitanik dobio dijagnozu autoimunog tireoiditisa te dob u kojoj su izvađeni nalazi hormona ukazivali na hipotireozu. Statističkom obradom podataka ispostavilo se kako su sve 3 promatrane varijable dobi značajno različite u 2010. i 2017. godini. Primjerice, dob u kojoj je ispitanik dobio prvu dijagnozu bolesti štitnjače u 2010. je bila značajno niža; kao i dob u kojoj je ispitanik dobio dijagnozu autoimunog tireoditisa, te dob u kojoj su vađeni nalazi hormona ukazivali na hipotireozu. Iz prethodno navedenih rezultata istraživanja, ovaj zaključak dodatno govori u prilog razlike u osviještenosti roditelja o bolestima štitnjače u dječjoj populaciji, obzirom da tek kasnije dolaze tražiti liječničku pomoć, u kasnijoj dobi nego 2010.

Među promatranim varijablama su i karakteristike u fizikalnom statusu te funkcijama. (koža, oči, apetit, tjelesna masa, mokrenje, stolica), međutim među promatranim varijablama

nema statistički značajne razlike kojom bismo mogli objasniti povećanu indicenciju bolesti štitnjače.

Posljednji promatrani podatak bio je i povijest bolesti ispitanika s autoimunim tireoiditisom. Obiteljska anamneza ispitanika bila je u 72% pozitivna, od čega su u minimalno 60% slučajeva oboljenja štitnjače prijavljena u majčinoj strani obitelji, što je rezultat koji je konzistentno ostvarivan u drugim studijama o obiteljskom hereditetu autoimunotireopatija (35; 70).

7. ZAKLJUČCI

Na temelju provedenog istraživanja i analizom dobivenih podataka mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Aproksimirana incidencija bolesti štitnjače u u promatranoj skupini ispitanika u 2010. godini iznosila je 3.6, s intervalom pouzdanosti 2.41 do 5.24 na 10 000 stanovnika.
- Aproksimirana incidencija bolesti štitnjače u promatranoj skupini bolesnika u 2017. godini iznosila je 8.66, s intervalom pouzdanosti 6.72 do 11 na 10 000 stanovnika.
- Došlo je do 2.4 puta većeg porasta aproksimirane incidencije bolesti štitnjače.
- Došlo je do 9.7 puta većeg porasta aproksimirane incidencije autoimunih tireoiditisa u 2017. u odnosu na 2010. godinu.
- Došlo je do 9.75 puta većeg porasta aproksimirane incidencije nespecificirane hipotireoze u 2017. u odnosu na 2010. godinu.
- Došlo je do trostrukog porasta u aproksimiranoj incidenciji netoksične strume.
- Ostale neklasificirane bolesti štitnjače su također u statistički značajnom porastu.
- Tijekom promatranih godina bilo je statistički značajno više oboljele ženske djece u odnosu na mušku u svakoj godini zasebno, ali se omjer oboljelih nije značajno mijenjao tijekom promatranih godina.
- Tijekom promatranih godina, došlo je do statistički značajne razlike u dobi postavljanja dijagnoze autoimunog tireoiditisa, što se može objasniti kasnijim prvim dolaskom liječniku, s već razvijenim klinički manifestnim tireoidnim disbalansom.
- Nema značajnih razlika u komorbiditetima kod ispitanika u odnosu na promatrane godine, čime bi smo mogli objasniti povećanu incidenciju.
- Značajno češći razlog dolaska k liječniku u 2010. godini bilo je uvećanje štitnjače i osviještenost o obiteljskom hereditetu bolesti, što je potencijalno rezultiralo ranijim upućivanjem u dijagnostičku obradu i postavljanjem dijagnoze u mlađoj dobi.
- Značajno češći razlog dolaska k liječniku u 2017. godini bila je tek razvijena klinička slika, što je spekulativno za posljedicu imalo i stariju dob postavljanja dijagnoze.
- U pojedinačnim promatranim periodima, potvrđena je i dosljednost pozitivne obiteljske anamneze u smjeru oboljenja štitnjače, s prevagom pozitivne obiteljske anamneze po majčinoj liniji, međutim u promatranim godinama nema statistički značajne razlike.

8. SAŽETAK

Autoimune bolesti su u porastu u svijetu. U posljednjem desetljeću došlo je do porasta incidencije autoimunih bolesti štitnjače u dječjoj dobi.

Cilj: Cilj rada bio je utvrditi incidenciju bolesti štitnjače u populaciji djece liječene u Klinici za pedijatriju KBC-a Osijek, utvrditi je li došlo do povećanja incidencije bolesti štitnjače u dječjoj dobi u 2017. godini u odnosu na 2010. godinu te utvrditi postoji li povezanost pojedinih čimbenika poput anamnestičkih osobitosti, dobi, spola, hormonskog statusa, komorbiditeta i drugih relevantnih podataka uz povećanu incidenciju bolesti štitnjače u dječjoj dobi za dani period

Nacrt studije: dvogodišnja retrospektivna studija u dva odvojena promatrana jednogodišnja razdoblja (2010. i 2017. godina).

Ispitanici i metode: U istraživanje su uključeni svi pedijatrijski pacijenti Zavoda za endokrinologiju KBC-a Osijek s dijagnozom bolesti štitnjače obrađivani u periodu od 01.01.2010. do 31.12.2010. godine te od 01.01.2017 do 31.12.2017. godine, e, a za dobivanje podataka korištena je medicinska dokumentacija. Razlike među varijablama ispitane su pomoću $\chi 2$ testa, Fisherovog egzaktnog testa i Mann-Whitneyjevog U testa, a razina statističke značajnosti prihvaćena je za $p < 0,05$.

Rezultati: Došlo je do 2.4 većeg porasta incidencije bolesti štitnjače, 9.7 puta većeg porasta incidencije autoimunih tireoiditisa, 9.75 puta većeg porasta incidencije nespecificirane hipotireoze, trostrukog porasta u incidenciji netoksične strume, a o ostale neklasificirane bolesti štitnjače su također u statistički značajnom porastu. Analizom pojedinih čimbenika poput anamnestičkih osobitosti, dobi, spola, hormonskog statusa, komorbiditeta i drugih relevantnih podataka ne može se objasniti povećana incidencija bolesti štitnjače.

Zaključak: Incidencija bolesti štitnjače uvjerljivo je porasla u posljednjih 7 godina prateći svjetska kretanja. Potrebno je uložiti napore kako bi se u potpunosti razjasnio patofiziološki mehanizam nastanka bolesti i pojedinih čimbenika koji dovode do povećane incidencije bolesti štitnjače, što bi potencijalno moglo dovesti do razvoja čitavog spektra naprednijih terapijskih i dijagnostičkih mogućnosti.

Ključne riječi: bolesti štitnjače; pedijatrija; incidencija; autoimunost;

9. SUMMARY

Autoimmune diseases are on the rise worldwide. In the last decade an increase of incidence of autoimmune thyroid disease in children has been observed.

Objective: The aim of the study was to determine the incidence of thyroid disease in the pediatric population treated at the Pediatric Clinic of Osijek; to determine if there was a rise of thyroid disease incidence in pediatric population in 2010 and 2017; and to determine whether there was any association with certain factors such as anamnestic features, age, gender, hormonal status, comorbidity, and other relevant factors with an increased incidence of thyroid disease in childhood for a given period.

Draft study: two-year retrospective study in two separately observed one-year periods (2010 and 2017)

Patients and Methods: All pediatric patients of the Institute for Endocrinology of KBC Osijek with diagnosed thyroid disease were included in the study in the period from January 1st 2010 until December 31st 2010 and from January 1st 2017 until December 31st 2017, and medical data were used to obtain the data. Differences between variables were tested by $\chi 2$ test, Fisher's exact test, and Mann-Whitney's U test, and the level of statistical significance was accepted for $p < 0.05$.

Results: There was a 2.4-fold increase in thyroid disease approximated incidence, 9.7-fold higher approximated incidence of autoimmune thyroiditis, 9.75-fold higher approximated incidence of unspecified hypothyroidism, triple increase in approximated incidence of non-toxic goitre, and other unclassified thyroid diseases are also statistically significantly on the rise. Analysis of factors such as anamnestic features, age, gender, hormonal status, comorbidity, and other relevant data can not explain the increase of thyroid disease incidence.

Conclusion: The incidence of thyroid disease has increased considerably in the last 7 years, following world trends. Efforts should be taken to clarify the mechanisms and factors involved causing thyroid diseases in the pediatric populations. Early detection and evaluation of the disease should be stressed to prevent the development of further complications.

Keywords: thyroid disease; pediatrics; incidence; autoimmunity

10. LITERATURA

1. Mardešić D. i sur. Pedijatrija. 8. izd. Zagreb:Školska knjiga. 2008.

2. Hanley P, Lord K, Bauer AJ. Thyroid Disorders in Children and Adolescents: A Review. JMA Pediatr. 2016 i 170(10);1008-1019.

3. Rivkees SA, Bode HH, Crawford JD. Long-term growth in juvenile acquired hypothyroidism: the failure to achieve normal adult stature. N Engl J Med. 1988;318:599–602.

4. Kiess W, Galler A, Reich A, i sur. Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence. Obes Rev. 200; 2:29–36.

5. Weber G, Vigone MC, Stroppa L, Chiumello G. Thyroid function and puberty. J Pediatr Endocrinol Metab. 2003; 2:253-7.

6. Ryan GL, Feng X, Brasil d'Alva C, i sur. Evaluating the roles of follicle-stimulating hormone receptor polymorphisms in gonadal hyperstimulation associated with severe juvenile primary hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:2312–17.

7. Padberg S, Heller K, Usadel KH, et al. One-year prophylactic treatment of euthyroid Hashimoto's thyroiditis patients with levothyroxine: is there a benefit? Thyroid. 2001 i 11:249–55.

8. Radetti G, Gottardi E, Bona G, i sur. The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroditis in children. J Pediatr. 2006;149:827–32.

9. Monzani F, Caraccio N, Siciliano G, et al. Clinical and biochemical features of muscle dysfunction in subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82:3315–18.

10. Cetinkaya E, Aslan A, Vidinlisan S, i sur. Height improvement by L-thyroxine treatment in subclinical hypothyroidism. Pediatr Int. 2003;45:534–7.

11. Fallah R., Mirouliaei M., Bashardoost N., Partovee M. Frequency of subclinical hypothyroidism in 5- to 15-year-old children with migraine headache. J Pediatr Endocrinol Metab. 2012;6:23–26.

12. Rallison ML, Dobyns BM, Meikle AW, Bishop M, Lyon JL, Stevens W. Natural history of thyroid abnormalities: Prevalence, incidence, and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. Am J Med. 1991;91:363–70.

13. Foley TP. Thyrotoxicosis in childhood. Pediatr Ann. 1992;21:43–6.

14. Muirhead S. Diagnostic approach to goitre in children. Paediatr Child Health. 2002;6:195–199.

15. Dallas JS, Foley TP, Jr. Pediatric Endocrinology: A clinical Guide. 3. izd. New York: Marcel Dekker i 1995.

16. Mumtaz M, Shueh Lin L, Chong Hui K, Sharifuddin Mohd Khir A. Radioiodine I-131 For The Therapy Of Graves' Disease. Malays J Med Sci. 2009;16:25-33.

17. Cao XY, Jiang XM, Dou ZH, i sur. Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism. N Engl J. 1994;29:1739-44.

18. Li M, Eastman CJ. The changing epidemiology of iodine deficiency. Nat Rev Endocrinol. 2012;8:434-40.

19. Bajaj JK, Salwan P, Salwan S. Various Possible Toxicants Involved in Thyroid Dysfunction: A Review. J Clin Diagn Res. 2016;10:1-3.

20. Rallison ML, Dobyns BM, Meikle AW, Bishop M, Lyon JL, Stevens W. Natural history of thyroid abnormalities: Prevalence, incidence, and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. Am J Med. 1991;91:363–370.

21. Inoue M, Taketani N, Sato T, Nakajima H. High incidence of chronic lymphocytic thyroiditis in apparently healthy school children: epidemiological and clinical study. Endocrinol Jpn. 1975;22:483-488.

22. Rallsion M, Dobyns BM, Keating FR, i sur. Occurrence and natural history of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood. J Pediatr. 1975;86:675–682.

23. Weetman AP. Autoimmune thyroiditis: Predisposition and pathogenesis. Clin Endocrinol. 1992;36:307-323.

24. Gawlik A, Such K, Dejner A, Zachurzok A, Antosz A, MTendera EM. Subclinical hypothyroidism in children and adolescents: is it clinically relevant? Int J Endocrinol. 2015;15:1-12.

25. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, Laurila K, Collin P, Rissanen H i sur. Increasing prevalence of coeliac disease over time. Aliment Pharmacol Ther. 2007;26:1217-1225.

26. Lerner A, Matthias T. Changes in intestinal tight junction permeability associated with industrial food additives explain the rising incidence of autoimmune disease. Autoimmun Rev. 2015;14:479-489.

27. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. N Engl J Med. 2002;347:911-920.

28. Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. J Intern Med. 2015;278:369-395.

29. Prummel MF, Strieder T, Wiersinga WM. The environment and autoimmune thyroid diseases. Eur J Endocrinol. 2004;150:605–618.

30. Pušeljić S, Tomac V, Milas K, Pušeljić I, Švitek L. Utjecaj čimbenika okoliša na promjenu genske ekspresije. Med Vjesn. 2015;47:00-00.

31. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, i sur. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty year follow-up of the Wickham survey. Clin Endocrinol. 1995;43:55-68.

32. Zois C, Stavrou I, Kalogera C, Svarna E. High prevalence of autoimmune thyroiditis in school children after elimination of iodine deficiency in northwestern Greece. Thyroid. 2003;13:485–495.

33. Inoue M, Taketani N, Sato T, Nakajima H. High incidence of chronic lymphocytic thyroiditis in apparently healthy school children: epidemiological and clinical study. Endocrinol Jpn. 1975;22:483–488.

34. Hunter I, Greene SA, MacDonald TM, Morris AD. Prevalence and aetiology of hypothyroidism in the young. Arch Dis Child. 2000;83:207–210.

35. Zdraveska N, Kocova M. Hashimoto Thyroiditis in Childhood – Review of the Epidemiology, Genetic Susceptibility and Clinical Aspects of the Disease. Maced J Med Sci. 2012;5:336-345.

36. Smilek DE, William E. Solving the puzzle of autoimmunity: critical questions. F1000Prime Rep. 2015;7:17.

37. Ludvigsson JF, Rubio-Tapia A, van Dyke CT, i sur. Increasing incidence of celiac disease in a North American population. Am J Gastroenterol. 2013;108:818-824.

38. Gómez López E, Nso-Roca AP, Juste Ruiz M, Cortés Castell E. Hashimoto's disease in a cohort of 29 children and adolescents. Epidemiology, clinical course, and comorbidities in the short and long term. Arch Argent Pediatr. 2018;116:56-58.

39. Lerner A, Jeremias P, Matthias T. The World Incidence and Prevalence of Autoimmune Diseases is Increasing. Int J Celiac Dis. 2015;3:151-155.

40. Ballestar E, Javierre BM, de la Rica L, Gómez-Cabrero D, Tegnér J, Gomez-Vaquero C, i sur. Epigenetics alterations in autoimmune diseases. J Transl Med. 2011;9:13.

41. Meda F, Folci M, Baccarelli A, Selmi C. The epigenetics of autoimmunity. Cell Mol Immunol. 2011;8:226–35.

42. Farh KKH, Marson A, Zhu J, Kleinewietfeld M, Housley WJ, Beik S, i sur. Genetic and epigenetic fine mapping of causal autoimmune disease variants. Nature. 2015 i (7539):337–43.

43. Poirier LA. The effects of diet, genetics and chemicals on toxi- city and aberrant DNA methylation: an introduction. J Nutr. 2002;8:2336S–9S., 132 Suppl.

44. Dong Z, Bode AM. The role of histone H3 phosphorylation (Ser10 and Ser28) in cell growth and cell transformation. Mol Carcinog. 2006;45(6):416-21.

45. Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, Ropero S, Setien F, Balle- star ML, i sur. Epigenetic differences arise during the li- fetime of monozygotic twins. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 i 102(30):10604–9.

46. Bell JT, Tsai PC, Yang TP, Pidsley R, Nisbet J, Glass D, i sur. Epigenome-wide scans identify differentially methylated regions for age and age-related phenotypes in a healthy ageing population. PLoS Genet. 2012 i 8:e1002629.

47. Marušić M. i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izdanje. Zagreb

48. Ivanković D. i sur. Osnove statističke analize za medicinare. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. 1988.

49 Stanovništvo Republike Hrvatske prema starosti i spolu po naseljima; Popis stanovništa RH 2011 Dostupno na: https://www.dzs.hr/hrv/censuses/census2011/results/htm/H01_01_01/H01_01_01.html. Pristupljeno 11. svibnja 2018.

50. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F i sur. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. Clin Endocrinol (Oxf). 1995; 3:55-68.

51. Li H, Li J. Thyroid disorders in women. Minerva Med. 2015;106:109-14.

52. Petricevic N, Puharic Z, Posavec M, Pavic Simetin I, Pejnovic Franelic I. Family history and parental recognition of overweight in Croatian children. Eur J Pediatr. 2012;171:1209-14.

53. Jin HY. Prevalence of subclinical hypothyroidism in obese children or adolescents and association between thyroid hormone and the components of metabolic syndrome. J Paediatr Child Health. 2018; 54:975-980.

54. Ghergherehchi R, Hazhir N. Thyroid hormonal status among children with obesity. Ther Adv Endocrinol Metab. 2015;6:51-5.

55. Prevalence and aetiology of hypothyroidism in the young Ian Hunter, Stephen A Greene, Thomas M MacDonald, Andrew D Morris Arch Dis Child 2000;83:207–210.

56. Chen CY, Lee KT, Lee CT, Lai WT, Huang YB. Epidemiology and Clinical Characteristics of Congenital Hypothyroidism in an Asian Populat. J Epidemiol. 2013;23(2):85-94.

57. Canaris G, Tape T, Wigton R.Thyroid disease awareness is associated with high rates of identifying subjects with previously undiagnosed thyroid. BMC Public Health. 2013;13:351.

58. Biondi B. Thyroid and Obesity: An Intriguing Relationship. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:3614-7.

59. Ghergherehchi R, Hazhir N. Thyroid hormonal status among children with obesity. Ther Adv Endocrinol Metab. 2015;6:51-5.

60. Canaris G, Tape T, Wigton R.Thyroid disease awareness is associated with high rates of identifying subjects with previously undiagnosed thyroid. BMC Public Health. 2013;13:351.

61. Ardestani SK, Keshteli AH, Khalili N, Hashemipour M, Barekatain R. Thyroid Disorders in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus in Isfahan, Iran. J Pediatr. 2011;21:502–508.

62. Rigon F, Sanctis V, Bernasconi S, Bianchin L, Bona G, Bozzola M, Menstrual pattern and menstrual disorders among adolescents: an update of the Italian data. Ital J Pediatr. 2012;38:38.

63. Ghaffari J, Rokni GR, Kazeminejad A, Abedi H. Association among Thyroid Dysfunction, Asthma, Allergic Rhinitis and Eczema in Children with Alopecia. Open Access Maced J Med Sci. 2017;5:305-309.

64. Barjaktarovic M, Korevaar TIM, Gaillard R, de Rijke YB, Visser TJ, Jaddoe VWV i sur. Childhood thyroid function, body composition and cardiovascular function. Eur J Endocrinol. 2017;177:319-327.

65. Cappa M, Bizzarri C, Crea F. Autoimmune Thyroid Diseases in Children. J Thyroid Res. 2011;1-13.

66. Larizza D, Calcaterra V, De Giacomo C, De Silvestri A, Asti M, Badulli C, i sur. Celiac disease in children with autoimmune thyroid disease. Nov, J Pediatr. 2001;139:738-740.

67. Brown RS. Autoimmune Thyroiditis in Childhood. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2013;5:45–49.

68. Singh A. Prevalence of Thyroid Disorders in Children at a Tertiary Care Hospital in Western India. J Clin Diagn Res. 2016;10:01–04.

69. Rivkees SA, Bode HH, Crawford JD. Long-term growth in juvenile acquired hypothyroidism: the failure to achieve normal adult stature. N Engl J Med. 1988;318:599–602.

70. Marković S, Kostić G, Igrutinović Z, Vuletić B. Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents. Srp Arh Celok Lek. 2008;136:262-266.

71. Hanley P, Lord K, Bauer AJ. Thyroid Disorders in Children and Adolescents: A Review. JAMA Pediatr. 2016;170:1008-1019.

72. ST Greene, TM MacDonald, AD Morris. Arch Dis Child. 2000;83:207–210.

73. Li H, Li J. Thyroid disorders in women. Minerva Med. 2015;10:109-14.

11. ŽIVOTOPIS

Anja Tomić, studentica 6. godine Medicinskog fakulteta u Osijeku na Sveučilišnom integriranom preddiplomskom i diplomskom studiju medicine.

Osobni podaci:

Datum i mjesto rođenja: 18. svibnja 1993., Vinkovci

Adresa: Reljkovićeva 20, Vinkovci

Kontakt: 098/992 8062; anja.tomic93@gmail.com

Obrazovanje:

2000.-2008. Osnovna škola Josipa Kozarca, Vinkovci

2008.-2012. Gimnazija Matije Antuna Reljkovića, opći smjer, Vinkovci

2012.-2018. Medicinski fakultet, Osijek – studij medicine

Ostale aktivnosti:

Demonstrator na katedri za Internu medicinu, obiteljsku medicinu i povijest medicine, 2016.-2018.

Sudjelovanje na studentskom kongresu NeuRi 2016. s prikazom slučaja "Neurološka obilježja sindroma ubrzanog koštanog dozrijevanja (Marshall- Smith sindrom) i uloga nuclear factor I/X (NFI-X) u patogenezi"

Sudjelovanje na studentskom kongresu SaMED 2017. s prikazom slučaja "Case report: Factor VIII inhibitors in mild haemophilia A"

Sudjelovanje na kongresu liječnika obiteljske medicine i studenata medicine DNOOM 2018. s prikazom slučaja "Dosis sola facit venenum"

Sudjelovanje na studentskom kongresu CROSS14 2018. s radom "Student awareness of climate change impact on human health"

Sudjelovanje na Festivalu znanosti 2017.

Sudjelovanje u međunarodnoj razmjeni studenata Twinning 2017. – profesionalna dvotjedna stručna razmjena u UKC Tuzla, Klinika za pedijatriju

Sudjelovanje na 2. ljetnoj školi interencijske radiologije i invazivne kardiologije u Rijeci, 2017.

Sudjelovanje na 8. studentskom kongresu "Prehrana i klinička dijetoterapija" 2017., s prikazom slučaja " Isključiva enteralna prehrana u terapiji pedijatrijske Crohnove bolesti".

Članica organizacijskog odbora 2. kongresa studenata "DAMEO – Dani medicinara", 2018., te 12. osječkih nefroloških dana i 5. osječkih uroloških dana "URO-NEFRO DANI" 2017.