Pacijent s bolestima štitne žlijezde u stomatološkoj ambulanti

Lukačević, Filipa

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:127:158944

Rights / Prava: Attribution-NonCommercial 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno 4.0 međunarodna

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

University of Zagreb School of Dental Medicine Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

STOMATOLOŠKI FAKULTET

Filipa Lukačević

PACIJENT S BOLESTIMA ŠTITNE ŽLIJEZDE U STOMATOLOŠKOJ AMBULANTI

Diplomski rad

Zagreb, 2017.

Rad je ostvaren na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, na Katedri za internu medicinu.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Hrvoje Pintarić, znanstveni savjetnik, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Sestre Milosrdnice

Lektor hrvatskog jezika: Natalija Golovrški, prof.

Lektor engleskog jezika: Maja Blažun Vuković, prof.

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1._____

2._____

3._____

Datum obrane rada :_____

Rad sadrži : 41 stranicu

2 slike

CD

Osim ako nije drukčije navedeno, sve su ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu izvorni doprinos autora diplomskog rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija, odnosno propusta u navođenju njihovog podrijetla.

Zahvala

Veliko hvala mojem mentoru izv. prof. dr. sc. Hrvoju Pintariću na prenesenom znanju, stručnoj pomoći, uloženom trudu te pristupačnosti tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se svojoj obitelji i prijateljima na podršci tijekom studiranja.

Pacijent s bolestima štitne žlijezde u stomatološkoj ambulanti

Sažetak

Stomatolog se svakodnevno susreće s pacijentima koji boluju od različitih bolesti, odnosno poremećaja štitne žlijezde. Poremećaji se štitne žlijezde očituju kao hipertireoza i hipotireoza. Ovisno o tipu poremećaja, težini i kontroliranosti odnosno nekontroliranosti istoga, stomatolog prilagođava provedbu dentalnoga zahvata razmatrajući primjenu lokalnih anestetika, sklonost razvoju infekcija, postizanje hemostaze te djelovanje i interakcije lijekova kod pacijenata s bolestima štitne žlijezde. Važno je da stomatolog raspolaže znanjem o vrstama, patogenezi, kliničkim slikama, dijagnostici i terapiji te oralnim manifestacijama bolesti i poremećaja štitne žlijezde, ne samo radi prilagodbe dentalnih zahvata, nego i činjenice da kao takav može pridonijeti ranoj dijagnostici poremećaja.

Ključne riječi: hipertireoza; hipotireoza; lokalni anestetik

Patients suffering from thyroid diseases in a dental studio

Summary

Dentists encounter patients suffering from various diseases, such as thyroid disorders, on a daily basis. The disorders of the thyroid gland are manifested as hyperthyroidism and hypothyroidism. Depending on the type and severity of the disorder and on whether the disorder is under control or not, the dentist adapts the dental treatment giving consideration to the application of local anesthetics, susceptibility to infections, achieving hemostasis, as well as action and interaction of drugs in patients with thyroid diseases. It is of great importance for the dentist to have the knowledge of types, pathogenesis, clinical pictures, diagnostics and therapy, together with oral manifestations of thyroid diseases and disorders, not only in order to adapt dental treatments, but also to contribute to the early diagnosis of the disorder in such a way.

Key words: hyperthyroidism; hypothyroidism; local anesthetics

SADRŽAJ

1. UVOD 1
2. ANATOMIJA I FIZIOLOGIJA ŠTITNE ŽLIJEZDE 3
3. GUŠAVOST 5
3.1. Jednostavna (netoksična) guša 5
4. UPALNE BOLESTI ŠTITNE ŽLIJEZDE 7
4.1. Akutni tireoiditis 7
4.2. Subakutni granulomatozni (de Quervainov) tireoiditis 7
4.3. Limfocitni (tihi) tireoiditis 8
4.4. Riedelov tireoiditis 8
5. NOVOTVORINE ŠTITNE ŽLIJEZDE 10
5.1. Folikularni adenom 10
5.2. Karcinomi štitne žlijezde 11
5.2.1. Papilarni karcinom 11
5.2.2. Folikularni karcinom 12
5.2.3. Anaplastični karcinom 12
5.2.4. Medularni karcinom 13
6. HIPERTIREOZA 14
6.1. Gravesova (Basedowljeva) bolest 14
6.2. Toksična multinodozna guša 17
6.3. Toksični adenom štitne žlijezde 17
6.4. Pacijent s hipertireozom u stomatološkoj ambulanti 18
6.4.1. Oralne manifestacije pacijenata koji boluju od hipertireoze 18
6.4.2. Lokalna anestezija 18
6.4.3. Hemostaza 19
6.4.4. Infekcije 19
6.4.5. Djelovanje i interakcije lijekova 20
6.4.6. Sijaloadenitis induciran ^{131}I 20
6.4.7. Tireotoksična kriza/ tireoidna oluja 20
7. HIPOTIREOZA 22
7.1. Primarna hipotireoza 22
7.2. Sekundarna hipotireoza 24

7.3. Tercijarna hipotireoza 24
7.4. Pacijent s hipotireozom u stomatološkoj ambulanti 24
7.4.1. Oralne manifestacije 24
7.4.2. Hemostaza 25
7.4.3. Infekcije 25
7.4.4. Lokalna anestezija 25
7.4.5. Djelovanje lijekova i interakcije lijekova 26
7.4.6. Miksedemska koma 26
8. POREMEĆAJI ŠTITNE ŽLIJEZDE U TRUDNOĆI 28
8.1. Hipotireoza u trudnoći 29
9. RASPRAVA 30
10. ZAKLJUČAK 33
11. LITERATURA 35
12. ŽIVOTOPIS 40

Popis skraćenica

a. – arteria

vv. – venae

v. – vena

T4 – tiroksin

T3 – trijodtronin

TSH – tireotropin

TRH – tireotropin oslobađajući hormon

mg- miligram

HALMED- Agencija za lijekove i medicinske proizvode

^{131}I-jod-131

ASA - American Society of Anesthesiologists

NSAR- nesteroidni antireumatici

eng. – engleski

TBG – eng. thyroxine binding globulin

iv. – intravenski

TPO – tireoidna peroksidaza

TG- tireoglobulin

µg– mikrogram

mU/L - eng. milliunits per liter

1. UVOD

Prilikom dolaska pacijenta u ambulantu stomatolog je dužan provesti detaljnu anamnezu. Jedna od stavki gotovo svakoga upitnika pitanje je boluje li pacijent od bolesti štitne žlijezde, i, ako da, od koje?

Raspon odgovora koji stomatolog može dobiti je širok. Pacijenti mogu oboljeti od gušavosti, točnije jednostavne (netoksične) i toksične multinodozne guše. Nadalje, stomatolog se može susresti s pacijentima oboljelima od upalnih bolesti štitne žlijezde (akutni, subakutni granulomatozni, limfocitni, Riedelov tireoiditis, i tako dalje). Pacijenti anamnestički navode i dobroćudne i zloćudne novotvorine štitne žlijezde.

Poremećaji se štitne žlijezde očituju kao hipertireoza i hipotireoza. Hipertireoza je kliničko stanje koje nastaje uslijed povećanja funkcije štitne žlijezde što dovodi do viška tireoidnih hormona, dok je hipotireoza stanje hipometabolizma uslijed smanjene funkcije štitne žlijezde. Do njihovoga razvoja dovode različite patološke promjene štitne žlijezde.

Svrha je rada opisati različite patološke promjene i poremećaje štitne žlijezde, njihove kliničke slike te dijagnostičke i terapijske postupke istih. Prepoznavanjem sistemskih i oralnih manifestacija hipertireoze i hipotireoze stomatolozi mogu imati važnu ulogu u ranoj dijagnostici poremećaja. Konačno, ukoliko je potrebno, stomatolozi ovisno o poremećaju modificiraju dentalne zahvate pacijenata s poremećajima štitne žlijezde.

2. ANATOMIJA I FIZIOLOGIJA ŠTITNE ŽLIJEZDE

Štitna se žlijezda (glandula thyroidea) nalazi u prednjem dijelu vrata, neposredno ispod grkljana te ispred dušnika. Čine je dva režnja, lobus dexter i lobus sinister, povezana suženim dijelom, isthmusom glandulae thyroideae. Obavija ju vezivna ovojnica, capsula fibrosa, koja u dubinu žlijezde šalje vezivne pregrade, trabecule. Žljezdano je tkivo tako podijeljeno u režnjiće, lobule glandulae thyroideae. Štitna je žlijezda opskrbljena preko dvije parne arterije (a.), a. thyroidea superior i a. thyroidea inferior, a često se spominje i a. thyroidea ima. Na površini žlijezde nalazi se venska mreža koju čine venae (vv.) thyroideae superiores, vv. thyroideae mediae koje se ulijevaju u venu (v.) jugularis internu. Ispred dušnika nalazi se plexus thyroideus impar iz kojega se putem v. thyroideae imae krv odvodi u v. brachiocephalicu dextru. Inervacija štitne žlijezde dolazi od gornjega, srednjega i donjega cervikalnog ganglija preko srčanih i laringealnih ogranaka vagalnog živca (1, 2).

Štitnu žlijezdu čine brojni folikuli obloženi kubičnim epitelom koji su ispunjeni izlučenom tekućinom zvanom koloid. Kao glavni sastojak koloida ističe se glikoprotein tireoglobulin koji sadrži hormone štitne žlijezde koji se unutar te molekule stvaraju.

Štitna je žlijezda odgovorna za lučenje tiroksina (T4) i trijodtironina (T3), a uz njih luči i kalcitonin. Kao glavni supstrati u stvaranju hormona štitne žlijezde navode se aminokiseline tirozina i jod. Jod, potreban za stvaranje hormona, unosi se hranom i apsorbira iz probavnoga sustava. Cirkulirajući jodidi iz krvi se aktivnim prijenosom, točnije djelovanjem simportera natrija i jodida, prebacuju u stanice štitne žlijezde. Najvažniji je čimbenik za koncentriranje jodida unutar stanice, takozvano hvatanje jodida, koncentracija tireotropina (TSH) (3). Slijedi prijenos jodida s pomoću pendrina, molekule za kotransport kloridnih i jodidnih iona, u folikul štitne žlijezde. U folikulu se odvija oksidacija jodidnih iona s pomoću peroksidaze i vodikovog peroksida. Organifikacija tireoglobulina sljedeći je korak u stvaranju hormona štitne žlijezde, a podrazumijeva vezanje oksidiranoga joda s molekulom tireoglobulina koja sadržava otprilike sedamdeset aminokiselina tirozina. Tirozin se prvo jodira u monojodtirozin pa u dijodtirozin i konačno, spajanjem dviju molekula dijodtirozina, nastaje tiroksin (T4). Ako se jedna molekula dijodtirozina spoji s molekulom monojodtirozina, nastaje trijodtironin (T3).

Tiroksin i trijodtironin hormoni su jednake funkcije, a ono što ih razlikuje brzina je, intenzitet djelovanja te postotak u ukupnoj količini hormona otpuštenoj iz štitne žlijezde. Iako 93% ukupne količine otpuštenih hormona čini tiroksin, a svega 7% trijodtironin, ipak se u tkivima

većinom iskorištava upravo potonji. Trijodtironin djeluje četiri puta brže od tiroksina, vrijeme mu je latencije šest do osam sati, a maksimum stanične aktivnosti doseže tijekom dva do tri dana. Vrijeme je latencije tiroksina dva do tri dana, dok maksimum stanične aktivnosti doseže tek za deset do dvanaest dana (3).

Lučenje hormona štitne žlijezde regulirano je mehanizmima povratne sprege koji djeluju preko hipotalamusa i adenohipofize. Tireotropin (TSH) hormon je adenohipofize koji povećava lučenje tiroksina i trijodtironina povećavajući tako sve sekrecijske djelatnosti štitne žlijezde. Lučenje tireotropina pod nadzorom je hipotalamičkoga hormona koji oslobađa tireotropin (TRH), a koji luče živčani završetci u eminenciji medijani hipotalamusa (3). Lučenje tireotropina iz adenohipofize kontrolirano je i povratnom spregom hormona štitne žlijezde. Naime, povećanjem koncentracije hormona štitne žlijezde, isti izravnim djelovanjem na adenohipofizu smanjuju lučenje tireotropina.

Brojne su fiziološke funkcije hormona štitne žlijezde: povećavaju transkripciju velikoga broja gena, aktiviraju receptore u jezgri, povećavaju staničnu metaboličku aktivnost te aktivni prijenos iona kroz stanične membrane, pokazuju opće i specifične učinke na rast. Uz to, hormoni štitne žlijezde pospješuju sve oblike metabolizma masti te gotovo sve oblike metabolizma ugljikohidrata. Važno je spomenuti i djelovanje hormona štitne žlijezde na krvožilni sustav koje se očituje povećanjem protoka krvi i srčanoga minutnog volumena, povećanjem frekvencije srca i snage srčane kontrakcije, dok je arterijski tlak normalnih vrijednosti. Nadalje, djelovanje hormona štitne žlijezde uključuje pojačano disanje, povećanje pokretljivosti probavnoga sustava, podražajni učinak na središnji živčani sustav, a uz to djeluju i na mišićni sustav (3, 4).

3. GUŠAVOST

Guša (struma) naziv je za povećanu štitnu žlijezdu (5). U slučaju jednakomjernoga povećanja štitne žlijezde govori se o difuznoj strumi, a povećanje jednoga čvora štitne žlijezde naziva se nodoznom strumom. Multinodozna je struma povećanje više čvorova štitne žlijezde.

Nadalje, pojava guše može biti sporadična (idiopatska) ili endemska. Sporadična guša pojavljuje se u područjima izvan endemske gušavosti, a uzrok pojave guše je nepoznat. Najčešće se pojavljuje u pubertetu i mladoj odrasloj dobi. Endemska se gušavost pojavljuje u određenom području i očituje se povećanjem štitne žlijezde u 10% populacije toga područja. Najčešće se javlja kao posljedica manjka joda u hrani i piću, mada može biti uzrokovana i strumogenim tvarima koje koče sintezu hormona (6). Strumogene su tvari kupus, kelj, cvjetača, prokulica, repa, tiocijanat u hrani, kalcij i fluor u vodi, tioamidi (propiltiourcil, metimazol, karbimazol), sulfonamidi, jodidi te litij. Gušavost može biti povezana s eutirozom, hipertireozom ili hipotireozom.

3.1. Jednostavna (netoksična) guša

Jednostavna (netoksična) guša je povećanje štitne žlijezde koje nije posljedica upalnoga niti neoplastičnoga procesa. Razvija se kao posljedica smanjenoga lučenja hormona u uvjetima bazalnoga metabolizma. Povećanjem mase i aktivnosti štitne žlijezde nadoknađuje se manjak hormona. U pravilu je to dostatna kompenzacija blagih i umjerenih poremećaja te je pacijent eutireotičan, iako gušav. Ukoliko se povećanjem mase i aktivnosti žlijezde te povećanim lučenjem TSH ne može nadoknaditi manjak hormona, razvija se hipotireoza. Događaju se brojne promjene na žlijezdi. Prije svega javlja se hipertrofija i hiperplazija žlijezde, a kasnije fibroza i kalcifikacije te se izdvajaju hiperreaktivni dijelovi žlijezde s autonomijom lučenja hormona te konačnim razvojem toksične multinodularne guše i tireotoksikoze (4).

U kliničkoj se slici pojavljuje simptom osjećaja napetosti u vratu, a pojava ostalih simptoma ovisno o veličini same guše. Tako se u slučaju velike guše javlja promuklost kao posljedica pritiska na nervus reccurens, a disfagija, nadražajni kašalj i inspiracijski stridor javljaju se zbog pritiska na jednjak ili dušnik. Jedan je od simptoma velike guše Hornerov znak; ptoza gornje očne vjeđe, enoftalmus i mioza zjenica (5).

Dijagnoza se guše postavlja na temelju anamneze (nedovoljan unos joda, strumogene tvari), kliničkog pregleda i slike te funkcijske analize (T_4, T_3, TSH), nalaza nakupljanja radiojoda, scintigrafije štitne žlijezde.

Liječenje je usmjereno smanjenju guše. Uključuje uklanjanje strumogenih tvari, odnosno terapiju levotiroksinom, što dovodi do smanjenja razine TSH i konačno strume (5). U slučaju neuspješnoga liječenja prethodno navedenim terapijskim mogućnostima, terapija je izbora kirurški zahvat.

4. UPALNE BOLESTI ŠTITNE ŽLIJEZDE

Pojmom tireoiditis obuhvaćena je skupina različitih upalnih bolesti štitne žlijezde. Razlikuju se akutni tireoiditis, subakutni granulomatozni (de Quervainov) tireoiditis, kronični (autoimuni) tireoiditis, zatim limfocitni, postradijacijski, Riedelov tireoiditis te tireoiditis zbog utjecaja lijekova (4, 7).

4.1. Akutni tireoiditis

Akutni je tireoiditis vrlo rijetka bolest koja se razvija bakterijskim širenjem iz okolnih struktura (zub, tonzile, vratni limfni čvorovi i slično), hematogenim putem ili prilikom ozljede štitne žlijezde (7).

U kliničkoj slici prisutni su opći i lokalni znakovi upale kao što su otok štitne žlijezde, jaka bol, crvenilo i toplina u vratu (7).

Liječenje je medikamentozno i podrazumijeva primjenu antibiotika te kirurško (incizija i drenaža) (6).

4.2. Subakutni granulomatozni (de Quervainov) tireoiditis

De Quervainov tireoiditis upalna je bolest štitne žlijezde nepoznate etiologije (6). Vjeruje se da je riječ o virusnoj infekciji budući da se upala štitne žlijezde razvija nakon blaže virusne infekcije gornjih dišnih puteva. Rijedak je oblik tireoiditisa i češće se javlja u žena (6).

Štitna je žlijezda klinički obično normalne veličine, premda može biti i asimetrično povećana. Bolest započinje općim simptomima umora, opće slabosti, povišene tjelesne temperature. Javlja se iznenadan bolan otok štitne žlijezde, a bol ima tendenciju širenja prema uhu i vratu. Isto tako, često se zamjenjuje zuboboljom (8). U početku su često prisutni simptomi hipertireoze kao posljedica otpuštanja tireoidnih hormona iz oštećenih folikula; povišena je razina T3 i T4, dok je TSH snižen. Nakon prolaznoga hipertireoidizma dolazi do sniženja razine T3 i T4, a razina TSH povišena je (8). Konačno dolazi do uspostavljanja eutireoze te

obično nastupa potpuni oporavak. Ponekad se, kao posljedica opsežnoga razaranja folikula, razvija trajna hipotireoza.

Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze, kliničke slike, laboratorijskih nalaza te ultrazvuka štitne žlijezde.

U terapiji subakutnoga granulomatoznoga tireoiditisa koriste se protuupalni lijekovi (veće doze askorbitske kiseline ili drugih nesteroidnih antireumatika) te kortikosteroidi. U slučaju zaostajanja trajne hipotireoze potrebna je trajna nadomjesna hormonska supstitucija (8).

4.3. Limfocitni (tihi) tireoiditis

Limfocitni (tihi) tireoiditis bolest je nepoznate etiologije. Najčešće se javlja u mladih žena nakon poroda. Upala se obično očituje dvanaest do šesnaest tjedana nakon poroda bezbolnim uvećanjem štitne žlijezde (9).

Klinička slika obilježena je fazom hipertireoze nakon čega slijedi faza hipotireoze i konačno faza oporavka, odnosno eutireoze.

Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze, kliničke slike i funkcijskih pretraga čiji je nalaz ovisan o fazi bolesti u kojoj se pacijent trenutno nalazi te biopsije (9).

Najčešće bolest spontano prolazi pa terapija nije potrebna. Ukoliko je terapija potrebna, u fazi hipertireoze primjenjuje se beta blokator dok se ponekad u fazi hipotireoze primjenjuje levotiroksin. Tihi tireoiditis se gotovo uvijek pojavljuje i u sljedećim trudnoćama (9).

4.4. Riedelov tireoiditis

Riedelov tireoiditis rijetka je bolest nepoznate etiologije. Pojavljuje se u srednjoj životnoj dobi, češće u žena. Bolest je karakterizirana atrofijom funkcionalnog tkiva štitne žlijezde i zamjenom istoga fibroznim, posljedičnim hipotireoidizmom uz zahvaćanje, odnosno srastanje s okolnim vratnim strukturama (6).

Bolest započinje progresivnim bezbolnim uvećanjem štitne žlijezde, a u kasnijim fazama bolesti javljaju se simptomi koji su posljedica pritiska štitne žlijezde na okolne strukture (dušnik, jednjak, rekurentni živac). Tada je prisutan stridor, promuklost te disfagija (6).

Dijagnoza se postavlja na temelju otvorene biopsije jer je klinička slika Riedelovoga tireoiditisa vrlo slična kliničkoj slici malignih neoplazmi.

5. NOVOTVORINE ŠTITNE ŽLIJEZDE

Novotvorine štitne žlijezde mogu biti dobroćudne i zloćudne, a očituju se povećanjem žlijezde ili kao čvorovi (Slika 1.). Klasificiraju se u adenome, karcinome, sarkome te limfome. Budući da je čest nalaz netumorskih čvorova u štitnoj žlijezdi, treba ih razlikovati od novotvorina.



Slika 1. Ultrazvučni prikaz velikoga čvora u donjem dijelu lijevoga lobusa štitne žlijezde. Preuzeto s dopuštenjem autora: (10).

5.1. Folikularni adenom

Folikularni je adenom benigna novotvorina građena od folikularnih stanica. Često se javljaju poglavito u mladih odraslih osoba, sedam puta češće u žena (6). Adenomi su u pravilu solitarni, dobro ograničeni očahureni tumori. Rastu ekspanzivno. Pojavljuju se i u formi multiplih adenoma, što je teško razlikovati od čvorova multinodozne strume. Postoje kriteriji koji olakšavaju razlikovanje - adenomi imaju potpunu vezivnu čahuru, vidljiva je razlika u građi izvan čvora i unutar njega, unutar čvora nalaz je mikroskopske slike jednoličan, a na prerezu se tkivo izdiže iznad rezne plohe čahure (6).

Na mikroskopskoj razini razlikuje se nekoliko tipova: makrofolikularni, mikrofolikularni, trabekularni i tubarni. Važno je naglasiti da su mikroskopski nalaz folikularnoga adenoma i folikularnoga karcinoma gotovo istovjetni. Znak je malignosti nalaz invazije kroz čahuru ili urastanje tumorskih stanica u krvne žile ili okolne strukture.

Dijagnostički, na radioizotopskom pregledu, folikularni adenom je najčešće u formi hladnoga čvora mada se, ukoliko je toksičan, može očitovati i kao topli čvor.

Adenomi se uklanjaju kirurškim zahvatom, obično jednostranom lobektomijom s potpunim uklanjanjem folikularnoga adenoma te dijelom i okolnoga funkcionalnog tkiva režnja štitne žlijezde (6).

5.2. Karcinomi štitne žlijezde

Karcinomi štitne žlijezde zloćudne su novotvorine koje potječu iz folikularnoga epitela ili iz parafolikularnih C stanica. Rijetki su, a češće se javljaju u žena. Uzrok i patogeneza karcinoma štitne žlijezde nisu u potpunosti razjašnjeni. Nekoliko je rizičnih čimbenika koji doprinose razvoju karcinoma: ionizirajuće zračenje i radioaktivne tvari, manjak joda te genski čimbenici (6). Četiri su glavna tipa karcinoma štitne žlijezde. Na mikroskopskoj razini razlikuju se papilarni, folikularni, medularni i anaplastični karcinom. Najčešće se pojavljuju papilarni i folikularni karcinom i svrstavaju se u dobro diferencirane oblike te imaju bolju prognozu. Za razliku od prethodna dva, slabo diferencirani karcinomi imaju lošiju prognozu, s tim da je prognoza anaplastičnoga karcinoma najlošija (6).

5.2.1. Papilarni karcinom

Papilarni je karcinom najčešći maligni karcinom štitne žlijezde. Očituje se u nekoliko oblika i može biti očahuren, cističan i solidan.

Mikroskopski, tumor čine razgranate resice građene od fibrovaskularne strome obložene atipičnim kubičnim do cilindričnim epitelnim stanicama. Karakterističan je izgled jezgara stanica. Naime, kromatin je fino raspršen i uspoređuje se s „mliječnim staklom“, u jezgri su prisutne eozinofilne inkluzije, a jezgre se susjednih stanica preklapaju. U vezivu su prisutni kalcisferiti („psamomska tjelešca“) (6).

U kliničkoj slici dominira bezbolan palpabilni čvor, a karcinom ima tendenciju ranoga metastaziranja u vratne limfne čvorove.

Liječenje ovisi o veličini samoga čvora i proširenosti karcinoma. Ukoliko se radio o čvoru manjem od jednog i pol centimetra, indicirana je lobektomija uz istmektomiju, uz naknadnu terapiju tiroksinom s ciljem povlačenja zaostalih mikroskopskih tračaka karcinoma i smanjenjem pojave recidiva. U slučajevima proširenih tumora, kao i onih većih od četiri centimetra, terapijski pristup podrazumijeva totalnu ili subtotalnu tireoidektomiju uz poslijeoperacijsku ablaciju zaostaloga tkiva štitne žlijezde jodom-131 kad pacijent postane hipotireotičan (11).

5.2.2. Folikularni karcinom

Folikularni je karcinom maligni tumor štitne žlijezde i najčešći je tumor u područjima endemske gušavosti (6). Javlja se u starijih bolesnika.

Klinički se najčešće očituje povećanjem štitne žlijezde ili znakovima udaljenih metastaza kao što su patološka fraktura ili metastaze na plućima. Dva su oblika folikularnoga karcinoma: minimalno invazivni i široko invazivni oblik (6). Minimalno invazivni tumor očahureni je tumor koji je na mikroskopskoj razini sličan folikularnom adenomu, s tim da karcinom invadira krvne žile i urasta u vezivno tkivo čahure te prodire u okolno funkcionalno tkivo štitne žlijezde. Široko invazivni karcinom najčešće je nepravilnoga oblika i nejasno je ograničen.

Mikroskopski ili sliči folikularnom adenomu ili je građen od solidnih otočića i tračaka. Metastazira hematogeno u kosti ramenoga obruča, zdjelicu, sternum, lubanju, jetru i pluća. Obično nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima.

Liječi se subtotalnom tireoidektomijom s naknadnom ablacijom pomoću radiojoda (12).

5.2.3. Anaplastični karcinom

Anaplastični karcinom je rijedak tumor koji čini oko 2 % malignih tumora štitne žlijezde. Smatra se da nastaje progresijom manje zloćudnih karcinoma štitne žlijezde. Velik dio pacijenata u anamnezi navodi dugotrajnu gušu. Karakterizira ga brz i bolan rast. Gotovo uvijek uzrokuje smrt unutar dvije godine (6).

5.2.4. Medularni karcinom

Medularni je karcinom rijedak tumor (5%) (6). Nastaje iz parafolikularnih C stanica štitne žlijezde koje luče hormon kalcitonin. U patogenezi nastanka karcinoma spominje se mutacija RET protoonkogena. Ovaj tip karcinoma pojavljuje se u sporadičnom i obiteljskom obliku. Sporadični je oblik karcinoma puno češći. Češće se javlja u žena nakon pedesete godine i očituje se kao solitarni čvor. Obiteljski je oblik medularnoga karcinom podjednako čest u oba spola, a pacijenti su uglavnom mlađe dobi. Tumori su obično multipli te bilateralni. Tumor može biti jedina novotvorina ili se javlja kao dio MEN-2 sindroma. MEN-2A podrazumijeva medularni karcinom štitne žlijezde udružen s feokromocitomom, dok su u MEN-2B uz feokromocitom prisutni i neuromi (6).

Mikroskopski gledano, medularni karcinom tvore neoplastične stanice okružene hijalinom eozinofilnom stromom u kojoj se nalaze depoziti prokalcitonina, takozvani amiloid. Kod bolesnika s nasljednim oblikom medularnoga karcinoma nalaze se i mikrokarcinomi, točnije, žarišta hiperplastičnih C stanica. Medularni se karcinom širi izravnom invazijom u meko tkivo te metastazira u regionalne limfne čvorove, pluća, jetru i kosti. Metastaze nalikuju primarnom tumoru i često sadržavaju amiloid (6).

Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze, kliničke slike (čvorić ili povećanje štitne žlijezde, znakovi kompresije okolnih struktura te proljev kao posljedica sekrecije vazoaktivnog intestinalnoga peptida), laboratorijskih nalaza (povišena koncentracija kalcitonina u serumu), genetskog testiranja bolesnika i srodnika (uz bazalne i potaknute razine kalcitonina). Amiloid se dokazuje Kongo crvenilom i polarizacijskim mikroskopom (6).

Liječenje podrazumijeva totalnu tireoidektomiju uz česte disekcije vrata (13).

6. HIPERTIREOZA

Hipertireoza je kliničko stanje koje nastaje uslijed povećanja funkcije štitne žlijezde, zbog viška hormona štitne žlijezde (5, 14). Hipertireoza se povezuje sa stanjima kao što je Gravesova (Basedowljeva) bolest, toksična multinodozna guša, toksični adenom štitne žlijezde, adenom hipofize koji luči TSH, ektopično lučenje hormona štitne žlijezde (5).

6.1. Gravesova (Basedowljeva) bolest

Gravesova je bolest autoimuna bolest štitne žlijezde. Čini 60-80% svih tireotoksikoza, a najčešće se pojavljuje između 20. i 50. godine (14). Posljedica je prisutnosti protutijela klase imunoglobulina G koja oponašaju djelovanje tireotropina vežući se na receptore za TSH na tireocitima. Osnovni je uzrok bolesti nepoznat, a u patogenezi bolesti spominju se genetski i okolišni čimbenici kao što su stres, povećani unosa joda, toksini, pušenje (15).

Bolest se očituje simptomima karakterističnima za hipertireozu i za samu Gravesovu bolest (5). Očituje se difuznom strumom (štitna je žlijezda obično povećana dva do tri puta), infiltracijskom oftalmopatijom te dermatopatijom (pretibijalni miksedem) (16). Javljaju se simptomi: stanjena kosa, nemir, nervoza, razdražljivost, egzoftalmus, umor, tremor, osjećaj gušenja, pojačano znojenje, topla i vlažna koža, povećan apetit, gubitak tjelesne težine, gubitak mišićne mase (5). Česte su i sinus tahikardije povezane s palpitacijama, povišeni krvni tlak divergentnoga tipa te u starijih od pedeset godina i fibrilacija atrija. Treba spomenuti kako u mlađih osoba češće dominiraju simptomi nadraženosti živčanoga sustava, dok su u starijih to miopatski i srčano-žilni simptomi (5).

Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze, kliničke slike, laboratorijskih nalaza i scintigrafije štitne žlijezde (Slika 2.). U serumu se nalaze povišene razine T3 i T4, dok je TSH suprimiran (16).



Slika 2. Nakupljanje radiofarmaka na scintigrafiji - potvrda hipertireoze.

Preuzeto s dopuštenjem autora: (10).

Tireotoksikozu uzrokovanu Gravesovom bolesti treba razlikovati od anksioznosti (5). U obje se bolesti kao simptomi pojavljuju tjeskoba, tahikardija, razdražljivost, umor i slabost. Razlika je što anksiozni pacijenti imaju uredne hormone štitne žlijezde, koža im je hladna i ljepljiva i mršave zbog anoreksije.

Nekoliko je mogućnosti liječenja hipertireoze uzrokovane Gravesovom bolesti: medikamentno, radiojodnom terapijom te kirurški (5, 14, 15, 16, 17).

Medikamentno liječenje podrazumijeva upotrebu tireostatika, simptomatsku, odnosno terapiju beta blokatorima i sedativima (15).

Antitireoidni lijekovi koriste se kao prvi izbor liječenja ili kao priprema za radiojodno i operativno liječenje.

Tionamidi su skupina lijekova čiji se mehanizam djelovanja temelji na inhibiciji oksigenacije i organifikacije joda, dok propiltiouracil inhibira i dejodizaciju T4 u T3 (14). U skupinu tionamida ubrajaju se metimazol, propiltiouracil te karbimazol. Metimazol i propiltiouracil vrlo su učinkoviti u kontroli hipertireoze. Inicijalna terapijska doza je 10 do 20 miligrama (mg) svakih 6 do 8 sati. Propiltiouracil najčešće je drugi izbor u medikamentnoj terapiji. U

Sažetku opisa lijekova za propiltiouracil iz 2016. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) navodi sljedeće: „Izuzetno, propiltiouracil u navedenim indikacijama predstavlja prvu liniju liječenja: u prvoj trećini trudnoće (manji rizik od teratogenosti); kod tireotoksične krize (propiltiouracil smanjuje razinu periferne konverzije cirkulirajućeg tiroksina u trijodotironin).“ (18). Inicijalna je doza lijeka 300 do 450 mg/dan podijeljeno u tri jednake doze svakih 8 sati, a po postizanju eutiroze, dozu je potrebno smanjivati do doze održavanja od 50 do 150 mg/dan (18). Moguće su i razne nuspojave terapijom propiltiouracila: agranulocitoza, vaskulitis, nekroza jetre. U slučaju razvoja teških nuspojava prekida se terapija tireostaticima i planira definitivno liječenje hipertireoze (17).

Dio su simptomatske medikamentne terapije beta blokatori. Propranolol ublažava adrenergičke simptome hipertireotičara (tahikardija, tremor, anksioznost) djelujući kompetitivnim antagonizmom s katekolaminima na kardiovaskularnom sustavu.

Radiojodna terapija metoda je liječenja kojom se uništava funkcionalno tkivo štitne žlijezde. Predstavlja terapiju izbora u slučaju recidiva hipertireoze nakon terapije tireostaticima, a spominje se kao prva metoda izbora u terapiji toksične difuzne i toksične nodularne strume (16, 17). Radiojodnoj terapiji prethodi terapija tireostaticima s ciljem prevencije tireotoksične krize, posebno kod starijih pacijenata i srčanih bolesnika. S terapijom metimazolom i karbimazolom prestaje se tri dana prije radiojodne terapije, dok propiltiouracilom i nekoliko tjedana prije. Raspon je korištenih doza radiojoda-131 (^{131}I) za postizanje eutiroze od 185 do 555 megabekerela (14). Postupak radiojodne terapije jednostavan je i provodi se ambulantno. Pacijent jod uzima peroralno u obliku vodene otopine ili kapsule. Važno je pridržavati se mjera opreza, točnije, nekoliko dana nakon radiojodne terapije pacijenti trebaju izbjegavati dugotrajniji kontakt s djecom i trudnicama zbog mogućnosti transmisije radioaktivnih izotopa. Terapija je apsolutno kontraindicirana u trudnoći i dojenju (19).

Metode su kirurškoga liječenja subtotalna i totalna tireoidektomija (14). Totalna je tireoidektomija zastupljenija zbog češćega recidiva hipertireoze kod subtotalne tireoidektomije, odnosno manje opsežnih kirurških zahvata (19). Operativno je liječenje indicirano u slučaju recidiva nakon prekida terapije tireostaticima, preporučuje se kod djece i mlađih pacijenata s teže kontroliranom hipertireozom uz terapiju tireostaticima te u bolesnika s velikom gušom.

6.2. Toksična multinodozna guša

Toksična multinodozna guša stanje je karakterizirano postojanjem brojnih benignih čvorova. Važna je funkcionalna neovisnost upravo stanica tih čvorova o TSH koja rezultira prekomjernim lučenjem tiroksina i trijodtironina (5). Najčešće pogađa starije pacijente.

U kliničkoj su slici prisutne značajke gušavosti te simptomi subkliničke hipertireoze, odnosno umjerene tireotoksikoze.

Laboratorijski nalaz pokazuje nisku razinu TSH, T4 u normalnom rasponu ili blago povišen, a T3 značajno povišen (14).

U terapiji toksične multinodozne guše koriste se tireostatici uz simptomatsku terapiju beta blokatorima. Radiojodnom terapijom mogu se tretirati autonomna područja štitne žlijezde, a definitivno liječenje svakako podrazumijeva operaciju (14).

6.3. Toksični adenom štitne žlijezde

Toksični adenom štitne žlijezde solitarni je autonomni čvor koji se smatra uzrokom hipertireoze. Budući da ne podliježe mehanizmima kontrole lučenja hormona, posljedično dolazi do prekomjernoga lučenja hormona. Uzrok nastanka nije u potpunosti razjašnjen, u podlozi je klonalno širenje stanica u kojih se pojavljuje somatska mutacija TSH receptora (5). Uz to, receptori su aktivirani i u odsustvu TSH te adenom neprestano raste.

Klinička slika pokazuje blago do potpuno razvijene simptome hipertireoze. Dominiraju srčane smetnje.

Laboratorijski nalazi: suprimiran TSH.

Nekoliko je mogućnosti liječenja. U pravilu je u mlađih osoba ono kirurško, dok je u starijih metoda izbora liječenje radioaktivnim jodom (5).

6.4. Pacijent s hipertireozom u stomatološkoj ambulanti

Budući da se stomatolozi mogu susresti s pacijentima oboljelima od hipertireoze, važno je iz anamneze razlučiti radi li se o nedijagnosticiranoj ili dijagnosticiranoj hipertireozi i, ukoliko je dijagnosticirana, je li ista kontrolirana ili ne jer upravo ti podatci određuju daljnji tijek provođenja dentalnih zahvata.

6.4.1. Oralne manifestacije pacijenata koji boluju od hipertireoze

U literaturi se navode određene oralne manifestacije pacijenata oboljelih od hipertireoze kao što su povećana incidencija karijesa i parodontalnih bolesti, sindrom peckajućih usta, ubrzani gubitak mliječnih te ubrzana erupcija trajnih zuba, osteoporoza maksile i mandibule, povećanje ekstraglandularnog tkiva štitne žlijezde, tremor usana i jezika, sklonost gingivalnom krvarenju te kserostomija (20, 21, 22, 23). Na vjerojatnost pojave oralnih manifestacija utječu dob pacijenta, vrijeme trajanja i stupanj bolesti (češće u slučajevima ekstremne hipertireoze) (21).

6.4.2. Lokalna anestezija

Raspravljajući o provođenju dentalnih zahvata pacijenata s hipertireozom, većina se kliničara dotiče primjene lokalnih anestetika (20-22, 24-30).

Provođenje zahvata u lokalnoj anesteziji standard je suvremene stomatologije. Dvije su skupine lokalnih anestetika: esterski (benzokain, kloroprokain, kokain, prokain, tetrakain) i amidni (artikain, bupivakain, lidokain, etidokain, levobupivakain, mepivakain, prilokain, ropivakain).

Lokalnim anesteticima koji su u obliku soli, između ostaloga, dodani su i vazokonstriktori. Dodavanjem vazokonstrikora produžuje se vrijeme trajanja i smanjuje apsorpcija anestetika te je smanjeno krvarenje tijekom operativnoga zahvata. Najčešći je vazokonstriktor katekolamin adrenalin (31). Djeluje agonistički na α (α1 i α2) i β receptore (β1, β2, β3). Sljedeći su učinci djelovanja adrenalina: stimulacija srca s pozitivnim kronotropnim i ionotropnim djelovanjem, vazodilatacija u poprečnoprugastom mišiću i koronarnim krvnim žilama, bronhodilatacija,

regulacija lipolize, vazokonstrikcija krvnih žila kože i sluznica (32). T4 i T3 djeluju sinergistički s adrenalinom povećavajući osjetljivost tkiva na katekolamine i povećavaju ekspresiju adrenergičnih receptora (21). Uz to, tiroksin i trijodtironin imaju ionotropni i kronotropni učinak, što može rezultirati fibrilacijom atrija.

American Society of Anesthesiologists (ASA) objavilo je klasifikaciju fizikalnoga statusa (ASA I-VI). Hipertireoidizam (ASA III-IV) predstavlja relativnu kontraindikaciju za primjenu lokalnih anestetika. Potrebno je izbjegavati visoke koncentracije vazokonstriktora. Alternativnim lijekom smatraju se lokalni anestetici s vazokonstriktorom u omjeru 1:100 000 ili 1:200 000 te 3%-tni mepivakain i 4%-tni prilokain (26).

Uz to, već su kao simptomatska terapija hipertireoidizma spomenuti beta blokatori (propanolol). Naime, moguća je interakcija propanolola i adrenalina te posljedično povećanje krvnoga tlaka, bradikardija i srčani arest (32).

6.4.3. Hemostaza

U kliničkoj slici pacijenta s hipertireozom čest su klinički znak povišeni krvni tlak i puls (33). Upravo je kod takvih pacijenata važan duži lokalni pritisak za postizanje hemostaze nakon zahvata. Stomatologu je važno znati i sljedeće, a odnosi se na HALMED-ov Sažetak opisa lijekova za propiltiouracil iz 2016: „U bolesnika s hipertireozom, metabolizam faktora zgrušavanja krvi je pojačan, što rezultira povećanom osjetljivošću na oralne antikoagulanse. Tijekom liječenja antitireoidnim lijekovima može biti potrebno povisiti dozu oralnih antikoagulansa kako bi se postigla zadovoljavajuća razina njihovog antikoagulacijskoga učinka.“ (17). To se posebno odnosi na terapiju propiltiouracilom.

6.4.4. Infekcije

Stomatolog mora biti svjestan nuspojava lijekova koje se koriste u liječenju hipertireoze. Bolesnik na terapiji tionamidima može razviti agranulocitozu (neutropeniju). Stanje je to smanjenoga broja neutrofila (granulocita). U slučaju izražene agranulocitoze izrazito je povećan rizik od bakterijskih i gljivičnih infekcija te težina istih (34). Agranulocitoza je praćena simptomima kao što su vrućica, groznica, glavobolja, malaksalost. U ustima se mogu

pojaviti čirevi i upala sluznice. Spominju se i neuobičajena krvarenja, pojava modrica, osip kože, svrbež i drugi simptomi infekcije (18).

6.4.5. Djelovanje i interakcije lijekova

Analgetici koji sadrže acetilsalicilnu kiselinu, nesteroidni antireumatici (NSAR), oralni kontraceptivi i estrogen mogu smanjiti vezanje T4 na TBG (eng. thyroxine binding globulin) te dovesti do tireotoksikoze zbog povećanih količina cirkulirajućega T4 u krvi (22).

U postoperativnoj kontroli boli pacijenata s hipertireoidizmom na simptomatskoj terapiji beta blokatorima treba izbjegavati primjenu NSAR-a budući da oni mogu smanjiti djelotvornost beta blokatora.

Fluoridi učinkovito smanjuju aktivnost štitne žlijezde. Naime, imaju antagonistički odnos spram joda pa se povećane količine fluorida povezuju s nedostatkom joda. Pacijenti mogu koristiti zubne paste bez fluorida (20).

6.4.6. Sijaloadenitis induciran ^{131}I

Žlijezde slinovnice selektivno koncentriraju jod. Posebno je važno biti svjestan toga kod pacijenata na radiojodnoj terapiji. Naime, do 24 % ^{131}I primijenjenoga radiojodnom terapijom, izluči se slinom (21). Kako bi se ubrzao protok ^{131}I kroz parenhim žlijezda slinovnica, pacijentima se preporučuje konzumacija mrkve i celera, žvakanje žvakaćih guma bez šećera i sa ksilitolom. Dostupni su i preparati pilokarpin hidroklorida i cevimelin hidroklorida koji, kao agonisti muskarinskih receptora, povećavaju aktivnost žlijezda slinovnica (21).

6.4.7. Tireotoksična kriza/ tireoidna oluja

Tireoidna oluja egzacerbacija je dugotrajnoga hipertireoidizma. Životno je ugrožavajuće stanje praćeno visokim postotkom smrtnosti (20-40 %) (27). Smrt nastupa zbog srčanoga zastoja, aritmije i hipertermije (14).

Razvija se uslijed akutne bolesti bolesnika s hipertireozom (infekcija, trauma, neki oblik fiziološkoga ili emocionalnoga stresa), prilikom operativnoga zahvata (najčešće na štitnoj žlijezdi), radiojodne terapije kod netretiranoga ili slabo kontroliranoga pacijenta (14, 24). Može se razviti i u slučaju preranoga prekida antitireoidne terapije (25).

Očituje se simptomima kao što su nemir, groznica, mučnina, povraćanje, proljev, palpitacije, tahikardija, aritmija, gubitak svijesti, koma, povišena temperatura (viša od 41 stupanj Celzijusa) (22, 24).

Protokol liječenja tireoidne oluje obuhvaća: prekid svih stomatoloških zahvata, ordiniranje kisika, monitoring vitalnih funkcija, postavljanje venskoga puta, bolničko liječenje (24). Daju se velike doze propiltiouracila (inicijalno 600 mg, kasnije 200 do 300 mg svakih šest sati) peroralno, preko nazogastrične sonde ili rektalno. Uz to se uvodi i propanolol (40 do 60 mg peroralno svaka četiri sata ili 2 mg intravenski), glukokortikoidi (2 mg dekstametazona svakih šest sati), a u slučaju infekcije i antibiotici. Preporučuje se hlađenje i kisik (14).

7. HIPOTIREOZA

Hipotireoza je stanje hipometabolizma uslijed smanjene funkcije štitne žlijezde (35). Posljedica je smanjene koncentracije hormona štitne žlijezde u krvi ili se razvija kao posljedica smanjene osjetljivosti tkiva na tireoidne hormone (5). Hipotireoza se smatra najčešćim poremećajem funkcije štitne žlijezde koji osobito često pogađa starije žene (35).

Ako je hipotireoza uzrokovana bolešću štitne žlijezde govori se o primarnoj hipotireozi, sekundarna se razvija kao posljedica poremećaja u hipofizi, a tercijarna u hipotalamusu.

7.1. Primarna hipotireoza

Najčešća je primarna hipotireoza (85 % slučajeva) (5). Kronična autoimuna upala štitne žlijezde (Hashimotov tireoiditis) smatra se najčešćom primarnom hipotireozom (90 % svih primarnih) (5).

Što se patogeneze tiče, u pozadini je Hashimotovoga tireoiditisa autoimuni proces u kojem imunološki sustav prepoznaje vlastite proteine tireoidnu peroksidazu (TPO) i tireoglobulin (TG) kao strane te na njih stvara protutijela. Protutijela uništavaju stanice štitne žlijezde koje proizvode hormone te dolazi do smanjenja koncentracije trijodtironina i tiroksina u krvi. TSH se pojačano izlučuje (7).

Hipotireoza je sistemna bolest jer je, zbog smanjenih koncentracija T4 i T3, usporen metabolizam svih stanica u tijelu pa su i simptomi u svezi s tim (35).

Kliničkom slikom dominiraju sljedeći simptomi: gruba, rijetka i suha kosa, umor , pospanost, periorbitalni edem, promuklost, spor govor, miksedematozno srce, bradikardija, smanjen apetit, opstipacija, porast tjelesne mase, suha, hrapava i hladna koža, poremećaji menstruacije, sterilnost, parestezije, slabost mišića, mialgije, artralgije, periferni edemi, oslabljeno pamćenje i koncentracija (5, 14). Miksedem se razvija jer, zbog povećanoga nakupljanja glikozaminoglikana, dolazi do nakupljanja vode te zadebljanja kože (14). Čest je i sindrom karpalnoga tunela i ostali slični sindromi. Rijetko se javljaju neurološki simptomi kao što su reverzibilna cerebelarna ataksija, demencija, psihoza i miksedemska koma. U kliničkoj se slici hipotireoze uzrokovane autoimunim procesom mogu, uz navedene, javiti i simptomi

autoimunih bolesti kao što su perniciozna anemija, vitiligo, alopecia areata, Addisonova bolest te diabetes melitus tip I.

Važno je spomenuti poveznicu hipotireoze i kardiovaskularnih rizika, a odnosi se na lipidni status bolesnika s hipotireozom. Hormoni štitnjače reguliraju sintezu, metabolizam, mobilizaciju i razgradnju lipida. U bolestima štitne žlijezde poremećen je sastav i transport lipoproteina te je hipotireoza praćena hiperkolesterolemijom, povišenim lipoproteinima niske gustoće i apopoliproteinima A. Veći kardiovaskularni rizik kod bolesnika s hipotireozom posljedica je hiperkolesterolemije, a zatim i ubrzane ateroskleroze. Kardiovaskularni rizici oboljelih od hipotireoze obuhvaćaju češći razvoj hipertenzije te povišenoga žilnoga otpora i smanjenu kontaktilnost miokarda, poremećaje koagulabilnosti.

Dijagnoza hipotireoze postavlja se na temelju laboratorijskih vrijednosti hormona (TSH, T4, T3, te antitijela protiv TPO i TG). Ukoliko su TSH i TRH povišeni, a nalaz perifernih hormona uredan te nema jasno razvijenih kliničkih simptoma, govori se o subkliničkoj hipotireozi. Klinička hipotireoza karakterizirana je manifestacijom različitih kliničkih simptoma točnije TSH je povišen, dok su periferni hormoni sniženi. Uz hormonalnu analizu, dijagnoza se postavlja i na temelju slikovnih metoda, ultrazvuka i scintigrafije štitne žlijezde (5). Nadalje, uzrok hipotireoze utvrđuje se nalazom TPO protutijela. Uz sve navedeno, u nalazu bolesnika s hipotireozom pronalaze se povišena kreatinin fosfokinaza, kolesterol, trigliceridi i anemija.

Liječenje je hipotireoze usmjereno smanjenju, odnosno zaustavljanju kliničkih simptoma te korekciji metaboličkoga disbalansa. Levotiroksin je sintetski hormon štitne žlijezde koji ima isti učinak kao i prirodni hormon (36). Najbolji je oblik hormona za nadomjesno liječenje (35). Individualan je pristup nadomjesnom liječenju levotiroksinom prema vrijednostima TSH. Liječenje najčešće započinje manjom dozom lijeka koja se postupno povećava do postizanja pune doze koja osigurava uredne vrijednosti TSH. Obično je početna doza 25 do 50 mikrograma (μg), a doza održavanja 100 do 200 μg (36). HALMED u Uputama o lijeku za Euthyrox iz 2012. navodi sljedeće nuspojave terapije levotiroksinom: „Ako ste uzeli više Euthyroxa nego što je propisano, ili ako ne podnosite određenu dozu, možete osjetiti jednu ili više od sljedećih nuspojava: nepravilne ili ubrzane otkucaje srca, bol u grudima, glavobolju, slabost mišića i grčeve, iznenadno crvenilo (žarenje i crvenilo lica), vrućicu, povraćanje, menstrualne poremećaje, pseudotumor mozga (povećani pritisak u glavi uz oticanje očiju), drhtavicu, nemir, nesanicu, pojačano znojenje, gubitak tjelesne težine i proljev.“ (36).

7.2. Sekundarna hipotireoza

Sekundarna hipotireoza nastaje zbog nedovoljnog stvaranja odnosno lučenja TSH iz hipofize. Sama je štitna žlijezda uredna. Najčešće se razvija kao posljedica propadanja tkiva hipofize, kirurških zahvata i zračenja. Što se tiče laboratorijskih nalaza, snižena je koncentracija TSH u serumu, mada može biti i normalna, dok su koncentracije hormona štitne žlijezde niske (4).

7.3. Tercijarna hipotireoza

Tercijarna je hipotireoza posljedica poremećaja u hipotalamusu i razvija se zbog nedovoljnoga lučenja tireotropin oslobađajućega hormona (TRH). Koncentracija TSH u serumu je niska ili normalna, a koncentracije štitne žlijezde niske. Za razliku od sekundarne tireotoksikoze, davanje TRH povećava lučenje TSH te hormona štitne žlijezde (4).

7.4. Pacijent s hipotireozom u stomatološkoj ambulanti

Nužno je da stomatolog već prikupljanjem anamnestičkih podataka identificira pacijenta s hipotireozom, kako bi mogao modificirati provođenje dentalnih zahvata u skladu s osnovnom bolesti pacijenta.

7.4.1. Oralne manifestacije

Kod pacijenta oboljelih od hipotireoze mogu se javiti određene oralne manifestacije; makroglosija, edem oralne sluznice, povećanje žlijezda slinovnica, glositis, hipoplazija cakline u mliječnoj i trajnoj denticiji, mikrognatija , disanje na usta, otvoreni zagriz, blijeda oralna sluznica sklona infekcijama (najčešće Candidom albicans), zakašnjelo nicanje zubi, disgeuzija, narušeno parodontalno zdravlje (20, 22, 23).

7.4.2. Hemostaza

Pacijenti s dugotrajno razvijenom kliničkom slikom hipotireoze mogu imati povećane količine subkutanih mukopolisaharida, budući da je zbog cjelokupno usporenoga metabolizma usporeno i njihovo razlaganje. Takav višak subkutanih mukopolisaharida može dovesti do smanjenja kontrakcije malih krvnih žila i posljedičnoga produljenog krvarenja malih krvnih žila mukoze i kože (20). Krvarenje se zaustavlja dugotrajnijim lokalnim pritiskom.

Pažnju je potrebno obratiti i na pacijente s hipotireozom koji imaju razvijene znakove kardiovaskularnih bolesti (fibrilacija atrija) pa su na terapiji antikoagulantnim lijekovima.

7.4.3. Infekcije

Iako bolesnici s hipotireozom nisu imunokompromitirani, zbog smanjene im je metaboličke aktivnosti fibroblasta moguće usporeno cijeljenje rana. Zbog dugotrajnijega cijeljenja i izloženosti rane patogenima povećan im je rizik razvoja infekcije (20).

Uz to, česta je i povezanost Hashimotovoga tireoiditisa i diabetesa melitusa (22). Takvi pacijenti često razvijaju hiperglikemiju kad su na terapiji levotiroksinom, a loša kontrola glikemije može rezultirati povećanim rizikom od infekcije i usporenim cijeljenjem rane. Konačno, ukoliko pacijent s hipotireozom u anamnezi ima i fibrilaciju atrija ili poremećaje srčanih zalistaka, treba razmisliti o primjeni antibiotika (20, 22).

7.4.4. Lokalna anestezija

Kontroliranim pacijentima na terapiji levotiroksinom te bolesnicima s blago do umjereno izraženom kliničkom slikom hipotireoze primjenjuje se standardni lokalni anestetik s vazokonstriktorom (21). Ukoliko je pacijent s hipotireozom i kardiovaskularni pacijent (kongestivno zatajenje srca, fibrilacija atrija), lokalni anestetik s adrenalinom i retrakcijski konci s adrenalinom primjenjuju se s oprezom (22). Važno je spomenuti kako pacijenti s hipotireozom mogu biti izuzetno osjetljivi na halogena inhalacijska sredstva, odnosno na njihov depresivni učinak na miokard (27).

7.4.5. Djelovanje lijekova i interakcije lijekova

Treba biti oprezan prilikom primjene depresora središnjega živčanog sustava i barbiturata jer su pacijenti s hipotireozom na njih osjetljivi (20, 21).

Isto tako dokazano je kako tretiranje pacijenta kirurškim antisepticima u čijem je sastavu jod (kao što je Povidon) povećava rizik razvijanja tireoiditisa i hipotireoze (20, 21).

Važno je biti svjestan i interakcija koje razvija levotiroksin kao lijek izbora u terapiji hipotireoze. Naime, levotiroksin umanjuje učinak antidijabetika pa je potrebno, posebice na početku, a i tijekom terapije, kontrolirati razinu šećera u krvi (36). Stomatolog bi trebao znati kako levotiroksin pojačava djelovanje derivata kumarina te kako postoji rizik epizoda krvarenja, što se posebno odnosi na starije pacijente. Zbog toga je potrebno provoditi redovite kontrole vrijednosti zgrušavanja krvi tijekom trajanja terapije (20, 21, 36).

Potrebno je spomenuti kako salicilati pojačavaju učinak levotiroksina (36).

7.4.6. Miksedemska koma

Miksedemska koma životno je ugrožavajuće stanje s visokim postotkom smrtnosti. Razvija se u pacijenata sa slabo kontroliranom dugotrajnom hipotireozom, ali i u nedijagnosticiranih pacijenata. Obično se dijagnosticira u starijih osoba.

Nekoliko je predisponirajućih čimbenika koji pogoduju razvoju miksedemske kome: lijekovi koji suprimiraju disanje (sedativi, anestetici, antidepresivi), infekcije (pneumonija), kongestivno zatajenje srca, infarkt miokarda, gastrointestinalno krvarenje, sepsa te izlaganje hladnoći (16, 37).

U kliničkoj slici javljaju se simptomi i klinički znakovi kao što su stupor, hipoventilacija (koja vodi hipoksiji i hiperkapniji), hipotermija (23 do 32,2 stupnja Celzijusa), hipoglikemija, hiponatrijemija, hipotenzija (14, 16, 30, 37).

Liječenje se provodi u jedinicama intenzivne skrbi. Započinje se visokim početnim dozama levotiroksina, obično u bolusu od 500 μg intravenski (iv.) (14). Uobičajena je doza održavanja 50 do 100 μg iv., jednom dnevno. Postoji alternativa u liječenju koja se, doduše, izbjegava radi mogućega izazivanja aritmije. Naime, može se ordinirati liotironin (T3) u dozi od 10 do

25 μg iv. svakih osam do dvanaest sati. Simptomatska se terapija odnosi na suzbijanje predisponirajućih čimbenika i uspostavljanje metaboličke ravnoteže, a uključuje sljedeće: parenteralnu primjenu hidrokortizona (50 mg svakih šest sati), antibiotike, intravenoznu primjenu glukoze i hipertoničnih tekućina. Hipotonične tekućine mogu dovesti do pojačane retencije vode (14). Općenito treba biti oprezan s davanjem tekućina jer pacijenti s hipotireozom slabije izlučuju vodu. Isto tako, potrebno je biti oprezan s davanjem lijekova budući da se sporije metaboliziraju nego u zdravih osoba (37). Vanjsko zagrijavanje pacijenta indicirano je samo ako je temperatura niža od 30 stupnjeva Celzijusa, budući da jako naglo zagrijavanje može rezultirati hipotenzijom i aritmijama, pa i kardiovaskularnim kolapsom (14).

8. POREMEĆAJI ŠTITNE ŽLIJEZDE U TRUDNOĆI

Stomatolozi se u svakodnevnoj praksi susreću s trudnicama. Trudnoća traje četrdeset tjedana, a praćena je brojnim fiziološkim i patološkim promjenama u tijelu trudnice s kojima bi stomatolozi trebali biti upoznati kako bi trudnici, kao donekle specifičnom pacijentu, mogli pružiti zadovoljavajuću terapiju oralnih bolesti (38).

Brojne su fiziološke promjene koje nastupaju u trudnoći: smanjen funkcionalni kapacitet pluća, hiperventilacija, dispneja, povećana potrošnja kisika, anemija, povećana proizvodnja albumina; dva do četiri puta povećane su i razine faktora zgrušavanja krvi (V, VII, VIII, X), fibrinogena, alkalne fosfataze, serumskih proteina i lipida, edematozno je meko tkivo nosa, usne šupljine i larinksa, povećan je udarni volumen krvi i srčana snaga, smanjena je osjetljivost na inzulin, a nastupaju i promjene stanične imunosti (39).

U trudnoći nastupaju određene fiziološke promjene štitne žlijezde (14; 40). Nužno je povećati unos joda jer dolazi do povećanja bazalnoga metabolizma, povećana je glomerularna filtracija (klirens jodida), što rezultira smanjenjem koncentracije joda u plazmi te je posljedično povećana akumulacija jodida.

Učinak na funkciju štitne žlijezde imaju i estrogeni. Estrogen povećava broj proteina koji vežu hormone štitne žlijezde u serumu dovodeći do povećanja razine ukupnih vrijednosti hormona štitne žlijezde. Maksimum koncentracije TBG-a postignut je oko dvadesetoga tjedna trudnoće i održava se konstantnim nakon toga. Važno je naglasiti da su vrijednosti slobodnih hormona štitnjače nepromijenjene, a trudnica u eutireozi (40).

Treba spomenuti i učinak povišenih razina korionskoga gonadotropina u prvom tromjesečju trudnoće koji potiče blažu supresiju TSH koja se poglavito očituje sredinom trudnoće. Nadalje, promjene u imunološkom sustavu mogu dovesti do pojave, pogoršanja ili ublažavanja osnovne autoimunosne bolesti štitne žlijezde.

Konačno, placenta je također faktor koji mijenja funkciju štitne žlijezde u trudnoći. Relativno je nepropusna za tireoidne hormone te TSH. Sadrži enzim dejodinazu koja razgrađuje T3 i T4 i tako pojačava metabolizam tireoidnih hormona (14, 40).

Hrvatsko društvo za štitnjaču objavilo je Smjernice za racionalnu dijagnostiku bolesti štitnjače u kojima se nalaze preporuke za probir poremećaja funkcije štitnjače u kojima se između

ostaloga navodi nužnost određivanja TSH trudnicama na početku trudnoće. Navode i obrazloženje probira (sub)kliničke hipotireoze u trudnica, a odnosi se na povećanu učestalost pobačaja, mrtvorođenih i perinatalne smrtnosti te zaostajanje u psihomotoričkom razvoju djeteta (41).

8.1. Hipotireoza u trudnoći

U trudnoći se javlja manifestna hipotireoza, a čak je češće riječ o subkliničkoj hipotireozi (40). Spominje se pojavnost subkliničke hipotireoze u 3% trudnica (42). Manifestna se očituje povišenim razinama TSH dok je razina slobodnoga T4 snižena, za razliku od subkliničke gdje je uz povišene razine TSH normalna razina slobodnoga T4 (40).

Kao posljedica neliječene hipotireoze javljaju se komplikacije kao što su hipertenzija, preklampsija, abrupcija placente, spontani pobačaji, veća učestalost prijevremenih poroda te poroda carskim rezom (40). Nadalje spominju se miopatije, kongestivno zatajenje srca te anemija (42).

Cilj je liječenja hipotireoze u trudnica postizanje razina TSH u rasponu između 0.5 i 2.5 mU/L (eng. milliunits per liter) (43).

Budući da fetalna štitna žlijezda koncentrira jod i sintetizira vlastite hormone između desetoga i dvanaestoga tjedna trudnoće, dotad je, a i djelomično nakon toga, ovisna o majčinim tireoidnim hormonima pa se govori i o neonatalnim komplikacijama majčine hipotireoze (40).

Nije u potpunosti razjašnjen utjecaj subkliničke hipotireoze na neuropsihološki razvoj djeteta. Behrooz et al. u svojoj su studiji procjenjivali intelektualni razvoj djece čije su majke bolovale od subkliničke hipotireoze u trudnoći. Došli su do zaključka da su vrijednosti kvocijenta inteligencije, kao i kognitivne sposobnosti djece majki sa subkliničkom hipotireozom u trudnoći, slične onima čije su majke uz to liječene levotiroksinom u usporedbi sa zdravim trudnicama (42).

9. RASPRAVA

Hormoni štitne žlijezde igraju ključnu ulogu u regulaciji rasta, razvoja, metaboličkih i vitalnih funkcija organizma. Iz literature je razvidno da većina poremećaja štitne žlijezde utječe na protokole stomatološkog liječenja te da stomatolozi u svakodnevnoj praksi moraju znati kako primijeniti sigurnosne mjere, poglavito pri primjeni određenih lijekova. Temeljito poznavanje kliničkih manifestacija poremećaja štitne žlijezde pomaže stomatolozima da prepoznaju moguće komplikacije.

Prince i suradnici smatraju da je u slučaju sumnje o postojanju prethodno nedijagnosticirane bolesti štitne žlijezde potrebno odgoditi invazivni stomatološki zahvat sve dok ne bude dovršena sveobuhvatna medicinska obrada (44).

Prema Malamedu obavezna je prethodna liječnička konzultacija (konzilijarni pregled) u bolesnika koji uzimaju oralne antikoagulantne lijekove, nadomjesnu terapiju hormonima štitne žlijezde ili depresore središnjeg živčanog sustava, kao što su barbiturati (45).

Nadalje, u bolesnika koji uzimaju propiltiouracil treba evaluirati potencijalnu agranulocitozu i sklonost krvarenju, uključujući određivanje protrombinskog vremena koje treba učiniti prije bilo kojeg stomatološkog kirurškog zahvata. Landenson i suradnici navode da liječenje bolesnika s hipotireozom, primjenom tiroksina (T4), često dovodi do hiperglikemije. Ova posljedica liječenja zahtijeva poseban oprez na prisutnost komplikacija vezanih uz lošu kontrolu glikemije (46).

Miksedemska koma može nastati uz kirurški stomatološki zahvat, a po primjeni depresora centralnog živčanog sustava. Bolesnik je u hipotermiji, bradikardan, hipotenzivan uz epileptičke napade. Little navodi da je takva komplikacija hipotireoze apsolutna indikacija za trenutni prekid stomatološkog tretmana te pružanje hitne medicinske pomoći (47).

Smatra se da bi, ako pacijenti imaju simptome nekontrolirane srčane bolesti kao što su tahikardija, nepravilan puls, znojenje, hipertenzija i tremor, svaki invazivni zubni tretman trebao biti odgođen za više od 6 mjeseci do godine dana. Pacijenti s izraženom hipotireozom imaju smanjenu razinu cirkulirajućih polimorfonuklearnih neutrofila. U tom je kliničkom stanju kirurško dentalno liječenje kontraindicirano jer je značajno povećana sklonost infekciji za vrijeme i nakon tretmana.

Yagiela navodi da se epinefrin kao dodatak lokalnom anestetiku u bolesnika s hipotireozom mora koristiti vrlo oprezno, jer je miokard u tih bolesnika izrazito osjetljiv na adrenalin te može izazvati aritmije, palpitacije i bol u prsima (48).

Pacijenti s hipertireozom, u pravilu, imaju povećanu razinu anksioznosti. Zato stresni stomatološki postupci mogu izazvati tireotoksičnu krizu. Treba izbjegavati upotrebu epinefrina, a stomatološki zahvat treba odgoditi u svih pacijenta u kojih se jave znakovi ili simptomi tireotoksikoze (49). Nedvojbeno je da se kod pojave znakova ili simptoma tireotoksične krize stomatološki zahvati moraju odgoditi, a bolesniku pružiti hitnu medicinsku pomoć.

Ako je u bolesnika sa početnim stadijem bolesti štitne žlijezde stomatološki zahvat nužan, prije odluke o zahvatu neophodan je pregled i procjena liječnika specijalista endokrinologa.

10. ZAKLJUČAK

U svakodnevnoj se stomatološkoj praksi stomatolozi susreću s pacijentima oboljelima od različitih poremećaja štitne žlijezde. Već prilikom uzimanja anamneze stomatolog saznaje o vrsti poremećaja štitne žlijezde od kojega boluje pacijent, duljini trajanja, stupnju težine i liječenju te kontroliranosti istoga. Stoga je vrlo važno da stomatolozi raspolažu potrebnim znanjem o poremećajima štitne žlijezde kako bi ih u svojoj praksi svakodnevno mogli i primijeniti.

11. LITERATURA

1. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A**.** Anatomija čovjeka**.** 2. izd**.** Zagreb**:** Medicinska naklada**;** 2007. 11. poglavlje, Glandualae endocrinae, Žlijezde s unutarnjim izlučivanjem; p. 391-4.

2. Fritsch H, Kühnel W. Priručni anatomski atlas u tri sveska: Drugi svezak Unutarnji organi. 7. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2006. Endokrini sustav; p. 293-334.

3. Hall JE. Metabolički hormoni štitnjače. In: Kukolja Taradi S, Andreis I, editor. Guyton i Hall: Medicinska fiziologija – udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. p. 907-19.

4. Kovač Z, Gamulin S, Vrbanec D. Endokrinopatije. In: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i sur. Patofiziologija. 7. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2001. p. 352- 87.

5. Šarčević B, Šeparović I. Bolesti endokrinog sustava. In: Damjanov I, Jukić S. Specijalna patologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2004. p. 489-530.

6. Božikov V. Bolesti metabolizma i endokrinih žlijezda. In: Petrač D. i sur. Interna medicina. 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. p. 371-408.

7. Ružman L. Tireoiditis. Bolesničke novine. 2013;14(20):10.

8. MSD priručnik dijagnostike i terapije [Internet]. Split: Placebo d.o.o.;2014. Subakutni tireoiditis; 2017. [cited 2017 Jun 26];. [about 1 p]. Available from: http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/endokrinologija/bolesti-stitnjace/subakutni-tireoiditis.

9. MSD priručnik dijagnostike i terapije [Internet]. Split: Placebo d.o.o.;2014. Nijemi limfocitni tireoiditis; 2017. [cited 2017 Jun 26];. [about 1 p]. Available from: http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/endokrinologija/bolesti-stitnjace/nijemi-limfocitni-tireoiditis.

10. Istina o štitnjači. [Internet]. Zagreb:Medica Lite; 2017 - … [cited 2017 Jun 24]. Available from:http://www.istinaostitnjaci.com/.

11. MSD priručnik dijagnostike i terapije [Internet]. Split: Placebo d.o.o.;2014. Papilarni karcinom; 2017. [cited 2017 Jun 26]; [about 1 p]. Available from: http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/endokrinologija/bolesti-stitnjace/papilarni-karcinom.

12. MSD priručnik dijagnostike i terapije [Internet]. Split: Placebo d.o.o.;2014. Folikularni karcinom; 2017. [cited 2017 Jun 26]; [about 1 p]. Available from: http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/endokrinologija/bolesti-stitnjace/folikularni-karcinom.

13. MSD priručnik dijagnostike i terapije [Internet]. Split: Placebo d.o.o.;2014. Medularni karciom; 2017. [cited 2017 Jun 26]; [about 1 p]. Available from: http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/endokrinologija/bolesti-stitnjace/medularni-karcinom.
14. Jameson JL, Weetman AP. Disorders of the Thyroid Gland . In: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. Harisson's Principles Of Internal Medicine. 18th ed. London: McGrawHill Medical; 2005. p. 2911-39.

15. Perić B. Hipertireoza. Bolesničke novine. 2013;14(20):5.
16. Harrison. Principi interne medicine: džepni priručnik. 2 hrv. izd. Ivančević Ž, Bergovec M, Silobrčić V, Sardelić S. Split: Placebo d.o.o; 2002. p. 1245.
17. MSD priručnik dijagnostike i terapije [Internet]. Split: Placebo d.o.o.;2014. Hipertireoza; 2017. [cited 2017 Jun 26]; [about 1 p]. Available from: http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/endokrinologija/bolesti-stitnjace/hipertireoza.
18. HALMED **[**Internet**].** Zagreb**:** Agencija za lijekove i medicinske proizvode**;** 2017**.** Sažetak opisa svojstava lijeka Propiltiouracil Alkaloid**;** 2016 [cited 2017 Jun 27];[about 3 p.]. Available from**:**http://halmed.hr//upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-15-02-210.pdf**.**
19. Jukić T, Kusić Z. Radioaktivni JOD – 131 ili operativni zahvat u liječenju Gravesove hipertireoze. Bolesničke novine. 2013;14(20):6.

20. Chandna S, Bathla M. Oral manifestations of thyroid disorders and its management. Indian J Endocrinol Metab. 2011;15(2):113-16.
21. Huber MA, Terezhalmy GT. Risk stratification and dental management of patient with thyroid dysfunction. Quintessence Int. 2008;39(2):139-50.
22. Pinto A, Glick M. Management of patients with thyroid disease. JADA. 2002;133:849-58.

23. Vidas I. Oralne bolesti kao posljedica sistemskih poremećaja. In: Cekić- Arambašin A i sur. Oralna medicina. 1. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2005. p. 98-144.

24. Hupp JR. Prevention and Management of medical Emergencies. In: Hupp JR, E III R, Tucker MR. Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery. 6th ed. St. Louis: Elsevier Mosby; 2014. p. 19-36.

25. Scully C. Medical Problems in Dentisty. 6th ed. St. Louis: Elsevier; 2010. Chapter 6, Endocrinology; p. 133-61.

26. Malamed S. Handbook of Local Anesthesia. 5th ed. St. Louis: Elsevier Mosby; 2004. Chapter 4, Clinical Action of Specific Agents; p. 55-81.

27. Sarasin D, McCann K, Bosack RC. Anesthetic considerations forpatients with endocrinopathies. In: Bosarck RC, Lieblich S. Anesthesia complications in the dental office. 1st ed. Oxford: John Wiley & Sons; 2015. p. 61-70.
28. Lui DW, Stanon DC. Management of the Patient with Medical Comorbidities. In: Mehra P, D ′Innocenzo. Manual of Minor Oral Surgery for the General Dentist. 2nd ed. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. 2016. p. 11-21.
29. Eisig S., Carrao V. Management considerations to patiens with endocrine diseases and the pregnant patients. In: Abubaker AO, Lam D, Benson KL. Oral and maxillofacial surgery secrets. 3rd ed. St. Louise Elsevier Inc; 2016. p. 208-16.
30. Kazemi A. Preoperative Evaluation. In: Fonesca RJ,Barber HD, Matheson JD. Oral and maxillofacial surgery Volume I. 2nd ed. St. Louis: Elsevier; 2009. p. 1-21.

31. Šutej I. Farmakologija lokalnih anestetika. In: Gabrić D i sur. Lokalna anestezija u dentalnoj medicini. 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2015. p. 7-27.

32. Linčir I. Farmakologija autonomnoga živčanoga sustava. In: Linčir I. i sur. Farmakologija za stomatologe. 3. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. p. 211-30.
33. Greenberg MS, Glick M. Burketova oralna medicina: dijagnoza i liječenje 10 izd. Mravak-Stipetić M. Zagreb: Medicinska naklada; 2006. 658 p.

34. MSD priručnik dijagnostike i terapije [Internet]. Split: Placebo d.o.o.;2014. Neutropenija; 2017. [cited 2017 Jun 26];. [about 1 p]. Available from: http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/hematologija-i-onkologija/neutropenija-i-limfocitopenija/neutropenija.
35. Jukić T, Kusić Z. Hipotireoza. Bolesničke novine. 2013;14(20):8-9.

36. HALMED [Internet]. Zagreb: Agencija za lijekove i medicinske proizvode; 2017. Uputa o lijeku Euthyrox; 2012 [cited 2017 Jun 27];[about 5 p.]. Available from:http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/PIL/UP-I-530-09-09-02-212.pdf.
37. MSD priručnik dijagnostike i terapije [Internet]. Split: Placebo d.o.o.;2014. Hipotireoza; 2017. [cited 2017 Jun 26]; [about 1 p]. Available from: http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/endokrinologija/bolesti-stitnjace/hipotireoza.
38. Brozan I, Kuna K. Propisivanje lijekova trudnicama i dojiljama u stomatološkoj praksi. Sonda. 2016;17(32):49-54.

39. Džakula N, Filipović Zore I. Trudnice kao rizični pacijenti. Sonda. 2009;10(19):97-9.

40. Portal hrvatskog društva za ginekologiju i opstetriciju [Internet]. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor Hrvatskog društva za ginekologiju i opstetriciju; 1999-2010. Hipotireoza u trudnica; 2017 [cited 2017 Jun 20]; [about 2 p]. Available from: http://www.hdgo.hr/Default.aspx?sifraStranica=919.

41. Smjernice za racionalnu dijagnostiku bolesti štitnjače [Internet]. Zagreb: Hrvatsko društvo za štitnjaču; 2007- … [cited 2017 Jun 20]. Available from: http://www.stitnjaca.org/smjernice1.html.

42. Behrooz HG, Tohidi M, Mehrabi Y, Behrooz EG, Tehranidoost M, Azizi F. Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: Intellectual Development of Offspring. Thyroid. 2011;18(10):1143-47.

43. Galofre SC, Davies TF. Autoimmune Thyroid Disease in Pregnancy. A Review. Journal of Women's health. 2009;18(11):1847-56.

44. Prince K, Harkanwal P, Singh AK, Roshini G. Dental treatment modifications in thyroid disorders: An overview. Thyroid Res Pract. 2012;9:105.

45. Malmed SF. Thyroid gland dysfunction in medical emergencies in the dental office. 5 th ed. St. Louis: Mosby; 2000. p. 275-86.

46. Landenson P, Kim M. Thyroid. In: Goldman L, Ausiello D, eds.Cecil Medicine. 23rd ed. Philadephia, PA: Saunders Elsevier; 2007. p. 1698-712.

47. Little JW. Thyroid disorders. Part II: Hypothyroidism and thyroiditis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2006;102:148-53.

48. Yagiela JA. Adverse drug interactions in dental practice: Interactions associated with vasoconstrictors: Part V of a series. J Am Dent Assoc. 1999;130:701-9.

49. Woeber KA. Thyrotoxicosis and the heart. N Engl J Med. 1992;327:94-8.

12. ŽIVOTOPIS

Filipa Lukačević rođena je 4. studenoga 1992. u Novoj Gradiški. Završila je Osnovnu školu Mato Lovrak u Novoj Gradiški te Gimnaziju Nova Gradiška. Godine 2011. upisala je Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom fakulteta bila je urednica Sonde, lista studenata Stomatološkog fakulteta u Zagrebu.