

Ministarstvo zdravlja Republike Srbije

Republička stručna komisija za izradu vodiča dobre kliničke prakse

**Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za
poremećaj rada štitaste žlezde**

Radna verzija

[15-07-2011]



Sadržaj

Članovi radne grupe za izradu vodiča:	III
Recenzenti:	IV
Skraćenice	V
Uvodne napomene	1
Dijagnoza i terapija tireotoksikoze	2
Dijagnoza tireotoksikoze	2
Hormonska ispitivanja	2
Diferencijalna (etiološka) dijagnoza tireotoksikoze	3
Graves-ova bolest	4
Medikamentna terapija	4
Praćenje tiroidne funkcije bolesnika tokom medikamentne terapije Graves-ove bolesti ..	6
Terapija Graves-ove bolesti primenom radioaktivnog joda	7
Operativna terapija Graves-ove Bolesti	8
Toksični adenomi i polinodozna struma	9
Tireotoksikoza koja je posledica tiroiditisa	10
Tireotoksikoza uzrokovana lekovima	10
Tiroidna oluja	12
Subklinička hipertireoza	12
Retki uzroci tireotoksikoze	13
Dijagnoza i terapija hipotiroidizma	14
Primarni hipotiroidizam	14
Epidemiologija i etiologija	14
Simptomi i znaci hipotiroidizma	14
Biohemijski laboratorijski parametri	15
Dijagnoza	15
Terapija	15
Subklinički hipotiroidizama	17
Dijagnoza	17
Terapija	17
Sekundarni hipotiroidizam	18
Dijagnoza	18
Terapija	18

Kongenitalni hipotiroidizam	19
Dijagnostika	19
Lečenje	19
Postupak sa tiroidnim bolestima u trudnoći i postpartumu	21
Postupak sa hipotiroidizmom	21
Učestalost hipotiroidizma i uzroci.....	21
Klinička slika hipotiroidizma	21
Dijagnostika hipotiroidizma	21
Terapija hipotiroidizma	22
Posledice neadekvatnog lečenja hipotiroidizma tokom trudnoće	23
Uloga majčinih tiroidnih hormona na neuralni razvoj fetusa.....	23
Postupak sa hipertiroidizmom	24
Učestalost hipertiroidizma i uzroci	24
Klinička slika i dijagnostika hipertiroidizma majke	24
Klinička slika i dijagnostika tranzitornog hipertiroidizma fetusa (THF)	25
Neželjeni ishodi maternarnog hipertiroidizma	25
Uticaj maternalnog hipertiroidizma na fetalnu i neonatalnu tiroidnu funkciju	25
Terapija maternalnog hipertiroidizma	26
Praćenje i ciljevi lečenja maternalnog hipertiroidizma	26
Maternalni i fetalni aspekti izbora terapije hipertiroidizma	26
Medikamentna terapija	26
Terapija fetalnog hipertiroidizma i hipotiroidizma	28
Unos joda i trudnoća	28
Procena adekvatnosti unosa joda.....	29
Unos joda i laktacija	29
Postpartalni tiroiditis (PPT).....	30
Definicija i učestalost	30
Klinička slika PTT i lečenje	30
Autoimune tiroidne bolesti i neuspeh trudnoće.....	31
Skrining za tiroidnu disfunkciju u reproduktivnom periodu	32
Literatura	33

Članovi radne grupe za izradu vodiča:

1. Profesor dr Božo Trbojević (predsednik) Medicinski Fakultet, Univerzitet u Beogradu i Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd
2. Profesor dr Miloš Žarković (sekretar) Medicinski Fakultet, Univerzitet u Beogradu i Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd
3. Profesor dr Vera Artiko Medicinski Fakultet, Univerzitet u Beogradu i Centar za nuklearnu medicinu, Klinički centar Srbije, Beograd
4. Asistent dr Biljana Beleslin Medicinski Fakultet, Univerzitet u Beogradu i Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd
5. Profesor dr Jasmina Ćirić Medicinski Fakultet, Univerzitet u Beogradu i Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd
6. Dr Slavica Ćirić Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd
7. Profesor dr Aleksandar Diklić Medicinski Fakultet, Univerzitet u Beogradu i Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd
8. Profesor dr Radan Džodić Medicinski Fakultet, Univerzitet u Beogradu i Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd
9. Profesor dr Marija Havelka Institut za patologiju, Medicinski Fakultet, Univerzitet u Beogradu
10. Profesor dr Svetlana Ignjatović Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu i Centar za medicinsku biohemiju, Klinički centar Srbije, Beograd
11. Docent dr Đuro Macut Medicinski Fakultet, Univerzitet u Beogradu i Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd
12. Profesor dr Jasna Mihailović Tehnički fakultet „Mihajlo Pupin“ u Zrenjaninu, Univerzitet u Novom Sadu i Institut za onkologiju Vojvodine, Sremska Kamenica
13. Profesor dr Ivan Paunović Medicinski Fakultet, Univerzitet u Beogradu i Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd
14. Docent dr Svetlana Spremović-Rađenović Medicinski Fakultet, Univerzitet u Beogradu i Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar Srbije, Beograd
15. Profesor dr Sveta Tatić Institut za patologiju, Medicinski Fakultet, Univerzitet u Beogradu

Recenzenti:

1. Profesor dr Svetozar Damjanović Medicinski Fakultet, Univerzitet u Beogradu i Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd
2. Profesor dr Ljiljana Todorović-Đilas Medicinski Fakultet, Univerzitet u Novom Sadu i Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Vojvodine, Novi Sad
3. Primarjus mr sci med Dragana Nalić Dom Zdravlja Voždovac, Beograd

Skraćenice

Antitela	At
Autoimune tiroidne bolesti	ATB
Grejvsova bolest	GB
Humani horionski gonadotropin	hHG
Kalijum jodid	KJ
Postpartalni tiroiditis	PPT
Propiltiouracil	PTU
Republika Srbija	RS
Slobodni tiroksin	FT4
T4 vezujući globulin	TBG
Tireotropin	TSH
Tiroglobulin	Tg
Tiroidna peroksidaza	TPO
Tranzitorni hipertiroidizam fetusa	THF
TSH receptorska At	TRAt
Ukupni tiroksin	TT4

Uvodne napomene

Izrada Vodiča za poremećaj rada štitne žlezde je da se dijagnostika i terapija ovih poremećaja uskladi kako na nivou Republike Srbije, tako i sa savremenim svetskim tokovima. Ovaj vodič je napravljen posle sistematske pretrage literature koja je obuhvatala Medline, Cochrane database, trenutno postojećih vodiča međunarodnih organizacija, ličnih baza podataka, kao i brojnih konsultacija. Ovaj vodič je u skladu sa najnovijim vodičima Američke i Evropske tiroidne asocijacije, ali uzima u obzir specifičnosti naše populacije. Takođe, u ovaj vodič su inkorporirane i najnovije studije koje nisu uključene u starije vodiče

Dijagnoza i terapija tireotoksikoze

Tireotoksikoza predstavlja hipermetabolički sindrom izazvan viškom tiroidnih hormona, koji može biti endogen ili egzogen (1). Hipertireoza predstavlja hipersekreciju tiroidnih hormona iz tiroidne žlezde (2). Etiološki tireotoksikoza je posledica:

1. Neadekvatne stimulacije štitaste žlezde (TSH receptorska antitela, horioni gonadotropin, TSH)
2. Konstitutivna aktivacije sinteze i sekrecije (toksični adenom/polinodozna struma)
3. Oslobođanja rezervi hormona iz štitaste žlezde (tiroiditis ili neki drugi autoimuni, infektivni ili drugi agensi)
4. Ekstratiroidna sinteza tiroidnih hormona (struma ovarii, metastaze dobro diferentovanog karcinoma štitaste žlezde)
5. Unos egzogenih tiroidnih hormona (3).

Subklinička hipertireoza je definisana sniženim koncentracijama TSH uz normalne koncentracije slobodnih tiroidnih hormona (3).

Dijagnoza tireotoksikoze

Hormonska ispitivanja

Osnovu dijagnoze tireotoksikoze predstavlja određivanje TSH i tiroidnih hormona u krvi. Kod osoba sa stabilnom tiroidnom funkcijom i zdravom hipotalamo-hipofizno-tiroidnom osovinom odnos koncentracija slobodnog T4 i TSH je log-linearan, što znači da male promene tiroidnih hormona dovode do značajnih promena koncentracije TSH (4). Osobe sa tireotoksikozom će imati snižene koncentracije TSH uz povišene koncentracije tiroidnih hormona. Osobe sa normalnom ili povišenom koncentracijom TSH i povišenom koncentracijom tiroidnih hormona mogu da imaju sekundarnu hipertireozu ili rezistenciju na tiroidne hormone. Određivanje T3 je potrebno samo u specifičnim situacijama kad dolazi do disocijacije koncentracije T4 i T3, a to su kod jodom izazvane hipertireoze (uključujući i amiodaron), kao i tokom terapije tireosupresivima, kada može da dođe do normalizacije T4 uz perzistentno povišene koncentracije T3 (5, 6).

Tiroidni hormoni se u cirkulaciji nalaze slobodni i vezani za proteine. Samo je slobodna frakcija tiroidnih hormona biološki aktivna. Određivanje stvarne koncentracije tiroidnih hormona je veoma kompleksna procedura, te se u savremenim analitičkim metodama procenjuje koncentracije slobodnih hormona (6). Iako se određivanje slobodnih frakcija preporučuje interlaboratorijska varijabilnost metoda za procenu slobodnih frakcija je velika, što treba imati u vidu prilikom tumačenja rezultata (7, 8). U daljem tekstu F ipred T3 ili T4 označavaće slobodne frakcije hormona.

Povećanje koncentracije ukupnog tiroksina (kao i ukupnog trijodtironina) predstavlja eutiroidnu hipertiroksinemiju (9). U ovoj situaciji koncentracija slobodnog T4 i T3 je normalna i ona je posledica povećanih koncentracija transtiretina ili tiroksin vezujućeg globulina (10). Visoke koncentracije tiroidnih hormona se viđaju i u porodičnoj disalbuminemijskoj hipertiroksinemiji, kao i kada postoje endogena antitiroksinska

antitela(6). Eutiroidna hipertiroksinemija se viđa kod primene lekova koji sprečavaju konverziju T4 u T3, kao što je amiodaron ili propranolol u velikim dozama (11, 12). Heparin i niskomolekulski heparin mogu da dovedu do lažnog povećanja koncentracije slobodnog tiroksina.

Kada se koncentracija tiroidnih hormona promeni potrebno je 6 do 12 nedelja za reekvilibraciju hipofizne sekrecije TSH (13). Ovaj fenomen može da dovede do disocijacije koncentracija tiroidnih hormona i TSH tokom terapije tireotoksikoze.

Preporuka 01

Za dijagnozu tireotoksikoze treba odrediti TSH i T4 iz istog uzorka krvi.

(Stepen preporuke I, nivo dokaza A).

Diferencijalna (etiološka) dijagnoza tireotoksikoze

Diferencijalna dijagnoza tireotoksikoze se postavlja na osnovu kliničke slike, laboratorijskih nalaza, vizualizacionih metoda, prvenstveno ehosonografije, i metoda nuklearne medicine.

Tiroidna ehosonografije je neinvazivna tehnika koju karakteriše visoka senzitivnost i specifičnost u dijagnostici tiroidnih bolesti. Savremeni aparati za ehosonografsku dijagnostiku mogu da detektuju noduse i od 2 mm (14). Tačnost diferencijalne dijagnoze Graves-ove bolesti i tiroiditisa je preko 95% primenom tiroidnog ultrazvuka (15). Primenom Doppler ehosonografije sa određivanjem protoka kvalitet diferencijalne dijagnoze ovih bolesti se popravljaju (16). Osim toga prisustvo smanjene ehogenosti tiroidnog parenhima, je odličan prognostički faktor nastanka tiroidne disfunkcije (17, 18). Pacijenti sa aktivnom Graves-ovom bolesti imaju nižu ehogenost tiroidnog parenhima od onih u remisiji, a ehogenost tiroidnog parenhima je i prognostički faktor remisije Graves-ove bolesti (19-22).

Preporuka 02

Ehosonografski pregled štitaste žlezde (poželjno sa Doppler ehosonografijom sa određivanjem protoka) treba inicijalno koristiti za diferencijalnu dijagnozu Graves-ove bolesti i tiroiditisa. Osim toga ovom metodom će se detektovati i nodusi koji nisu palpabilni.

(Stepen preporuke I, nivo dokaza B).

Test fiksacije radioaktivnog joda meri procenat date doze obeleživača koji se akumulirao u štitastoj žlezdi tokom određenog vremenskog perioda. Ovaj procenat najviše zavisi od unosa joda (23). Naime, ukoliko je unos joda veliki on će biti značajno snižen. Najčešći razlozi povećanog unosa joda mogu biti jodni kontrasti, lekovi i antiseptici koji sadrže jod, pojedine mineralne vode i hrana bogata jodom. Vrednosti testa fiksacije radioaktivnog joda su snižene u hipotireozu, subakutnom i bezbolnom tireoiditisu, prilikom preteranog unosa joda ili egzogenih tiroidnih hormona i u nekim drugim oboljenjima (6). Američko tireoidno društvo preporučuje izvođenje ovog testa u diferencijalnoj dijagnozi tireoiditisa i Graves-ove bolesti, kao i primenu scintigrafije u prisustvu nodusa u štitastoj žlezdi (8).

Preporuka 03

Test fiksacije radioaktivnog joda se koristi za diferencijalnu dijagnozu tiroiditisa i Graves-ove bolesti ukoliko klinička slika i ehosonografski nalaz nisu dovoljni. Scintigrafija se koristi za dijagnostiku toksičnih adenoma.

(Stepen preporuke I, nivo dokaza C).

Antitela protiv TSH receptora (TRAt) su prisutna kod svih pacijenata sa Graves-ovom bolesti (24). Savremenim laboratorijskim metodama prisustvo TRAt se može detektovati u preko 90 % obolelih (25, 26). Određivanje TRAt je potrebno za potvrdu dijagnoze Graves-ove bolesti, dijagnostiku egzoftalmusa kod eutiroidnih pacijenata, a nivo TRAt ima prognostički značaj u lečenju Graves-ove bolesti (27-29).

Preporuka 04

Antitela protiv TSH receptora (TRAt) treba određivati kod pacijenata sa sumnjom na Graves-ovu bolest i kod obolelih od Graves-ove bolesti.

(Stepen preporuke I, nivo dokaza A)

Graves-ova bolest

Graves-ovu bolest predstavlja udruženost hipertireoze i difuzne strume. Štitasta žlezda ne mora da bude značajno uvećana. Kod većine pacijenata prisutni su i očni znaci bolesti (Graves-ova orbitopatija), ali se oni ne nalaze kod svih obolelih. Retko se javlja i infiltrativna detmopatija (Graves acropachy). Graves'ova bolest je organ specifična autoimuna bolest i karakteriše je povećanje koncentracije TRAt (30). Karakteristična klinička slika, povećane koncentracije tiroidnih hormona, snižena koncentracije TSH i povećan nivo TRAt je dijagnostički za Graves-ovu bolest.

Kod obolelih od Graves-ove bolesti može biti potrebno lečenje bolesti štitaste žlezde i/ili Graves-ove orbitopatije. Terapija hipertireoze može da bude medikamentna, primenom radioaktivnog joda ili hirurška.

Medikamentna terapija

Medikamentna terapija je inicijalna terapija Graves-ove bolesti, naročito kod mlađih osoba. Osnovni antitiroidni lekovi pripadaju grupi tionamida, koji su derivati tioureje. Tionamidi se akumuliraju u štitastoj žlezdi aktivnim preuzimanjem, nasuprot koncentracionog gradijenta. Oni sprečavaju oksidaciju i organifikaciju joda u tiroidei i time blokiraju sintezu tiroidnih hormona (31). Tionamidi indukuju remisiju autoimune hipertireoze, koja može da bude dugotrajna. Ovaj efekat nije u vezi sa inhibicijom sinteze tiroidnih hormona, već je posledica imunosupresije (32). Imunosupresija indukovana tionamidima, se prvenstveno odigrava u samoj štitastoj žlezdi, gde se ovi lekovi aktivno koncentrišu (3). Tokom terapije tionamidima dolazi do pada koncentracije TRAt koja imaju ključnu ulogu u razvoju hipertireoze (33). Osim toga tionamidi dovode i do apoptoze intratiroidalnih limfocita, kao i do promena u cirkulatornim citokinima (34-37).

Kod nas su registrovana dva preparata za terapiju hipertireoze, iz grupe tionamida, i to metimazol (poznat i kao tiamazol) i propiltiouracil (PTU).

Metimazol se brzo i dobro apsorbuje iz gastrointestinalnog trakta. U serumu se ne vezuje za proteine i nalazi se u slobodnom obliku. Poluživot metimazola u cirkulaciji je oko šest sati, ali se lek akumulira u štitastoj žlezdi. Zato tireosupresivni efekt jedne doze metimazola traje duže od 24 časa (3). Početna doza je najčešće 20 do 40 mg, a maksimalna je 60 mg, najčešće u dve do tri doze. Doza održavanja je 10 do 20 mg jedan put dnevno (38, 39). Agranulocitoza je ozbiljni neželjeni efekt metimazola. Javlja se u 0.35% osoba lečenih metimazolom. Treba je razlikovati od prolazne leukopenije (leukociti preko 1500) koja može da bude posledica hipertireoze. Stoga se neophodne redovne kontrole krvne slike tokom terapije, naročito kada se javi povišena temperatura ili bolovi u grlu. Aplastična anemija, trombocitopenija i hipoprotrombinemija se retko javljaju (31). Hepatotoksičnost je drugi ozbiljan problem. Učestalost hepatotoksičnosti je 0.1 do 0.2%. U slučaju povećanja transaminaza iznad trostruke gornje granice lek treba smesta prekinuti (31, 38, 39). Primena metimazola u prvom trimestru trudnoće je udružena sa aplasia cutis skalpa, ezofagealnom i hoanalnom atrezijom (40-42). Metimazol je verovatno bezbedan i tokom laktacije, mada treba koristiti najmanju dozu i pratiti novorođenče (43-45).

PTU se brzo i dobro apsorbuje iz gastrointestinalnog trakta (50 do 75%). U serumu je skoro potpuno vezan za proteine. Poluživot PTU u cirkulaciji je oko jedan i po sat, ali se lek akumulira u štitastoj žlezdi. Za razliku od metimazola PTU blokira dejodinazu tip jedan i time konverziju T4 u T3. Ovaj efekat može da ima klinički značaj u teškim formama hipertireoze i tiroidnoj oluji (3). Početna doza je najčešće 300 do 400 mg, a maksimalna je 600 do 900, pa čak i 1200 mg dnevno, najčešće u tri do četiri doze. Doza održavanja je oko 150 mg dnevno u tri dnevne doze (46). Smatra se da je hepatotoksičnost najznačajniji neželjeni efekt PTU. Skorašnja literatura ukazuje na visok rizik hepatotoksičnosti, naročito kod dece. FDA je izdao upozorenje u vezi sa primenom PTU i hepatotoksišnošću (47-49). Agranulocitoza je drugi ozbiljni neželjeni efekt PTU. Javlja se u 0.37% osoba lečenih sa PTU (31). Retka neželjena rakcija koja je udružena a primenom PTU je ANCA pozitivan vaskulitis (50, 51). Teratogeno delovanje PTU nije pokazano. PTU je verovatno bezbedan tokom dojenja, mada treba koristiti najmanju dozu i pratiti novorođenče (43-45).

Ukoliko dođe do ozbiljne neželjene reakcije na jedan od tionamida ne treba ga menjati drugim, jer postoju ukrštena reaktivnost (52).

Dužina lečenja tireosupresivima treba da bude 12 do 18 meseci (53).

Preporuka 05

Kod većine pacijenata metimazol bi trebao da bude početna terapija. Međutim u prvom trimestru trudnoće treba koristiti PTU. Kod pacijenata sa „tiroidnom olujom“, takođe treba dati prednost PTU.

(Stepen preporuke I, nivo dokaza A)

Preporuka 06

Dužina lečenja tireosupresivima treba da bude 12 do 18 meseci.

(Stepen preporuke I, nivo dokaza A)

Preporuka 07

Ukoliko dođe do ozbiljne neželjene reakcije na jedan od tionamida ne treba ga menjati drugim, jer postoju ukrštena reaktivnost.

(Stepen preporuke I, nivo dokaza B)

Preporuka 08

Kod pacijenata koji se leče tionamidima neophodno je određivanje broja leukocita i leukocitarne formule uvek kada imaju povišenu temperaturu ili bolove u grlu. Rutinsko praćenje broja leukocita se ne preporučuje.

(Stepen preporuke I, nivo dokaza B)

Preporuka 09

Kod pacijenata koji se leče tionamidima neophodno je određivanje alkalne fosfataze, transaminaza i bilirubina uvek kada postoji sumnja na hepatocelularno oštećenje (žutica, zamaranje, pruritus, na primer). Rutinsko praćenje hepatograma na 4 do 6 nedelja se preporučuje.

(Stepen preporuke I, nivo dokaza B)

Praćenje tiroidne funkcije bolesnika tokom medikamentne terapije Graves-ove bolesti

Tokom medikamentne terapije Graves-ove bolesti neophodno je praćenje funkcije štitaste žlezde. Po uvođenju terapije potrebno je određivanje FT4 na 4 do 8 nedelja. Kada se postigne stabilno eutiroidno stanje FT4 se određuje na 8 do 12 nedelja. TSH može dugo da ostane suprimovan tokom terapije hipertireoze te nije idealan parametar za praćenje efekata medikamentne terapije (13). Kod pacijenata sa normalnim koncentracijama FT4, a neodgovarajućom kliničkom slikom, treba odrediti i FT3 (6).

Remisija bolesti medikamentnom terapijom postiže se u 50 do 60% obolelih tokom praćenja koje je duže od 5 godina (54). Loši prognostički faktori za remisiju bolesti su muški pol, pušenje i velika tiroidna žlezda (preko 80 g) (55-59). Visoka koncentracije TRAt na kraju lečenja ukazuje na veliku mogućnost recidiva bolesti po prekidu terapije (27-29). Rani recidiv bolesti ukazuje na male šanse na za postizanje dugotrajne remisije, pa je konsenzus eksperata da takve pacijente, treba uputiti na operativno lečenje ili terapiju radioaktivnim jodom (8).

Preporuka 10

Kod pacijenata koji se leče tionamidima, po uvođenju terapije, potrebno je praćenje koncentracije FT4 na 4 do 8 nedelja. Kada se postigne stabilno eutiroidno stanje FT4 se određuje na 8 do 12 nedelja. Kod pacijenata sa normalnim koncentracijama FT4, a neodgovarajućom kliničkom slikom, treba odrediti i FT3

(Stepen preporuke I, nivo dokaza A)

Preporuka 11

Pri prekidu terapije tionamidima, Treba odrediti koncentraciju TRAt radi procene mogućnosti recidiva.

(Stepen preporuke I, nivo dokaza A)

Preporuka 12

Po prekidu terapije tionamidima, FT4 treba određivati na 8 do 12 nedelja tokom prvih 12 meseci, ili ukoliko pacijent ima znake recidiva. Kod sumnje na rani recidiv, a koncentracija FT4 je normalna, treba odrediti i FT3

(Stepen preporuke I, nivo dokaza A)

Preporuka 13

Pacijente kod kojih dođe do recidiva bolesti po prekidu terapije tionamidima, treba uputiti na operativno lečenje ili na terapiju radioaktivnim jodom.

(Stepen preporuke I, nivo dokaza C)

Terapija Graves-ove bolesti primenom radioaktivnog joda

Terapija Graves-ove bolesti primenom radioaktivnog joda je metoda izbora u Sjedinjenim Američkim Državama, ali je ne i u Evropi (60, 61). Akutno pogoršanje zdravstvenog stanja posle primene radioaktivnog joda za lečenje hipertireoze je retko (62). U malom broju bolesnika može doći do umerenog bola i osetljivosti u regionu štitaste i pljuvačnih žlezda ili veoma retko do disfagije. Ovi inflamatorni efekti nastaju unutar prvih nekoliko dana posle terapije i kratkotrajni su. U istom vremenskom intervalu može doći do prolazne tireotoksikoze uz pojavu tireoidne oluje u bolesnika koji nisu bili u eutireoidnom statusu pre terapije. Iako primena tireosupresiva pre terapijske doze joda nije neophodna, niti je dokazana efikasnost ovog pristupa, može se dati kod pacijenata sa veoma visokim rizikom od komplikacija (63-65). Treba napomenuti da primena antitireoidnih lekova nedelju dana pre i nedelju dana posle primene radioaktivnog joda smanjuje efikasnost terapije dok primena PTU povećava radiorezistenciju štitaste žlezde (66, 67).

Hipotireoza je najčešći uzgredni efekat terapije radiojodom. Mnogi autori definišu uspeh terapije radiojodom kao izlečenje hipertireoze, odnosno uvođenje bolesnika u eutireoidno ili hipotireoidno stanje, koje se kompenzuje odgovarajućom terapijom (61).

Posle terapije radiojodom može doći do pojave ili pogoršanja oftalmopatije. Do ovog stanja može doći kod osoba čija se oftalmopatija smatrala neaktivnom. Terapijska doza joda može da dovede do nastanka oftalmopatije i kod osoba koje je pre toga nisu imale, naročito kod pušača (61, 68-71). Sistemska primena glukokortikoida sprečava nastanak ili pogoršanje oftalmopatije posle primene terapijske doze joda, a ne utiče na efikasnost terapijske doze radioaktivnog joda (72-74). Faktor koji dovodi do pogoršanja oftalmopatije po primeni terapijske doze joda je razvoj hipotireoze. Adekvatna i pravovremena supstitucija tiroksinom može da spreči pogoršanje oftalmopatije kod pacijenata sa blagom formom bolesti (75, 76).

Pojava autoimunog tiroiditisa posle terapije radiojodom je vrlo retka i javlja se u oko 1% bolesnika (61). Međutim, u bolesnika kod kojih je prethodno otkriveno prisustvo tireoidne peroksidaze ili tireoglobulinskih antitela, ovaj procenat je viši (10%).

Povećan mortalitet od kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti posle primene radioaktivnog joda je najverovatnije posledica same hipertireoze (77). Dugotrajno praćenje nije pokazalo povećanu učestalost malignih bolesti posle primene radioaktivnog joda u terapiji Graves-ove bolesti, mada ima studija koje ukazuju na povećana učestalost karcinoma želuca, bubrega i dojke kod starijih osoba (78-80). Primena radioaktivnog joda je apsolutno kontraindikovana u trudnoći. Posle primene radioaktivnog joda koncepciju treba odložiti za 6-12 meseci, odnosno dok se ne ustalio tireoidni status.

Preporuka 14

Primena tireosupresivne terapije pre primene radioaktivnog joda se ne preporučuje, osim kod osoba sa veoma visokim rizikom zdravstvenih komplikacija, ili kod osoba sa veoma visokim koncentracijama tiroidnih hormona. Treba uvesti beta adrenergičke antagoniste ukoliko nema kontraindikacija

(Stepen preporuke I, nivo dokaza B)

Preporuka 15

Posle primene terapijske doze joda treba uvesti glukokortikoidnu terapiju da bi se sprečio nastanak ili progresija orbitopatije. Kod osoba bez očnih znakove, sa minimalnom orbitopatijom ili sa neaktivnom bolesti glikokortikoidna terapija nije neophodna, ali je neophodno intenzivno praćenje ovih bolesnika.

(Stepen preporuke I, nivo dokaza A)

Preporuka 16

Po primeni terapijske doze joda, FT4 i FT3 treba određivati na 4 do 6 nedelja tokom prvih 6 meseci. Potrebno je izbeći nastanak hipotireoze.

(Stepen preporuke I, nivo dokaza A)

Operativna terapija Graves-ove Bolesti

Operativno lečenje Graves-ove bolesti je uspešna i bezbedna metoda lečenja, ukoliko hirurrg obavlja veliki broj ovih operacija. Dokazano je da uspešnost operacija i broj komplikacija zavisi od broja operacija koje hirurrg izvede, što je posebno izraženo kod hirurgra sa velikim brojem obavljenih operacija (81, 82). Da bi operacija bila bezbedna neophodno je da pacijent bude eutiroidan pre operacije, da ne bi došlo do razvoja tiroidne oluje. Tiroidna oluja je najteži oblik tireotoksikoze sa mortalitetom 20 do 30% (83). Najčešći precipitirajući faktori su operacije, trauma, infarkt miokarda, plućna embolija, diabetička ketoacidoza, porodaj i teška infekcija (84). Osim toga tiroidnu oluju mogu da izazovu i prekid antitiroidnih lekova, veliki unos joda (Lugol, jodni kontrasti, amiodaron), kao i unos salicilata (85). Optimalan način hirurškog lečenja Graves-ove bolesti je subtotalna ili totalna tiroidektomija (86-90). Učestalost recidiva posle totalne tiroidektomije je 0%, a posle subtotalne tiroidektomije je 8% (91).

Preporuka 17

Pre operativnog lečenja hipertireoze u Graves-ovoj bolesti pacijenta treba dovesti u eutiroidno stanje primenom tireosupresiva.

(Stepen preporuke I, nivo dokaza B)

Preporuka 18

Operativno lečenje hipertireoze u Graves-ovoj bolesti treba da izvode hirurzi koji obavljaju veliki broj operacija na štitastoj žlezdi.

(Stepen preporuke I, nivo dokaza A)

Preporuka 19

Optimalna vrsta operativnog lečenja hipertireoze u Graves-ovoj bolesti je totalna ili subtotalna tiroidektomija.

(Stepen preporuke I, nivo dokaza A)

Toksični adenomi i polinodozna struma

Kod toksičnih nodusa nastaje konstitutivna aktivacija TSH receptora ili G proteina, kao posledica somatske mutacije (92-94). Stoga je optimalan način lečenja primena radioaktivnog jod ili operativno lečenje. Medikamentna terapija ima ulogu u pripremi pacijenata za operaciju. Dugotrajna medikamentna terapija je moguća kod pacijenata koji ne mogu ili ne žele optimalne terapijske modalitete. Kod pacijenata sa toksičnim adenomom hirurška resekcija je skoro 100% uspešna. Primena ¹³¹I nosi rizik recidiva od 5% i hipotireoze od 6-18% (95, 96). Kod pacijenata sa polinodoznom strumom rizik recidiva je manji od 1% posle subtotalne ili totalne tiroidektomije (97, 98). Rizik recidiva po primeni ¹³¹I je 20% (97, 99). Kod pacijenata sa polinodoznom strumom, koja dovodi do kompresivnih simptoma hirurško lečenje dovodi do potpunog povlačenja simptoma. Terapija primenom ¹³¹I dovodi do povlačenja simptoma u 46% obolelih (100).

Preporuka 20

Kod pacijenata sa toksičnim adenomom i polinodoznom strumom optimalan način lečenja je primena radioaktivnog joda ili operativno lečenje.

(Stepen preporuke I, nivo dokaza A)

Preporuka 21

Primena tireosupresivne terapije pre primene radioaktivnog joda se ne preporučuje, osim kod osoba sa veoma visokim rizikom zdravstvenih komplikacija, ili kod osoba sa veoma visokim koncentracijama tiroidnih hormona. Treba uvesti beta adrenergičke antagoniste ukoliko nema kontraindikacija

(Stepen preporuke I, nivo dokaza B)

Preporuka 22

Pre operativnog lečenja hipertireoze izazvane toksičnim adenomom iil polinodoznom strumom pacijenta treba dovesti u eutiroidno stanje primenom tireosupresiva.

(Stepen preporuke I, nivo dokaza B)

Preporuka 23

Operativno lečenje hipertireoze izazvane toksičnim adenomom ili polinodoznom strumom treba da izvode hirurzi koji obavljaju veliki broj operacija na štitastoj žlezdi.

(Stepen preporuke I, nivo dokaza A)

Preporuka 24

Optimalna vrsta operativnog lečenja hipertireoze izazvane polinodoznom strumom je totalna ili subtotalna tiroidektomija. Optimalna vrsta operativnog lečenja hipertireoze izazvane toksičnim adenomom je lobektomija.

(Stepen preporuke I, nivo dokaza A)

Tireotoksikoza koja je posledica tiroiditisa

Različite vrste tiroiditisa dovode do destrukcije štitaste žlezde i oslobađanja velikih količina tiroidnih hormona. Subakutni (De Quervain) tiroiditis je najverovatnije posledica virusne infekcije, mada to nije sa sigurnošću potvrđeno (101-105). Bolest karakteriše bol u vratu, povišena telesna temperatura i znaci tireotoksikoze (106). Terapija je simptomatska uz beta blokere i nesteroidne antiinflamatorne lekove (107, 108). Bolest odlično reaguje na glukokortikoidnu terapiju, ali kada se doza glikokortikoida smanji može da dođe do pogoršanja bolesti. Po prekidu kortikosteroidne terapije u 20% obolelih nastaje recidiv bolesti (109). Trajna hipotireoza, kao posledica subakutnog tiroiditisa se javlja u oko 15% obolelih i značajno se češće javlja kod pacijenata lečenih glukokortikoidima (110).

Preporuka 25

Subakutni tiroiditis treba lečiti beta blokerima i nesteroidnim antiinflamatornim lekovima. Teške forme treba lečiti sistemskom primenom glukokortikoida.

(Stepen preporuke I, nivo dokaza A)

Tireotoksikoza uzrokovana lekovima

Brojni lekovi mogu da dovedu do poremećaja funkcije štitaste žlezde. Najznačajniji su amiodaron, jodna kontrastna sredstva, litijum, interferon α i interleukin 2.

Amiodaronom izazvana tireotoksikoza (AIT) viđa se u 10 do 20% lečenih osoba (111). AIT se češće javlja u oblastima sa dovoljno joda i češće se javlja kod žena (12). Dva različita procesa dovode do nastanka AIT. Prvi mehanizam nastanka AIT je jod indukovana hipertireoza (AIT tip 1), dok je drugi destruktivni tiroiditis (AIT tip 2). AIT tip 1 se javlja prvenstveno kod osoba čija je štitaste žlezda već bolesna (Graves-ova bolest ili polinodozna struma), dok se tip 2 javlja i kod prethodno zdrave žlezde. Međutim oba mehanizma mogu da budu prisutna u isto vreme i kod istog pacijenta (12, 111, 112). Sada je češći AIT tip 2 (113). U AIT tip 2 može da se nađe i mala umereno bolna struma (114). Zbog velike učestalosti AIT neophodno je redovno praćenje tiroidne funkcije pacijenata koji se leče amiodaronom (8). Osim toga poželjno je napraviti diferencijalnu dijagnozu između AIT tip 1 i tip 2. Ehsonografija štitaste žlezde može da pokaže prisustvo strume. Color Doppler

ehosonografija je veoma značajna za diferencijalnu dijagnozu subtipova AIT. U AIT tip 1 vaskularnost štitaste žlezde je povišena, dok je u tipu 2 snižena ili odsutna (115-117). Test fiksacije radioaktivnog joda takođe može da pomogne u diferencijalnoj dijagnozi. U AIT tip 2 fiksacija je niska (manja od 3%), dok je u tipu 1 nisko-normalna, normalna ili povišena uprkos velikoj količini joda u amiodaronu (115). Moguća je i kombinacija oba tipa AIT. Terapija AIT tip 1 se sastoji od primene tireosupresiva. Međutim kod pacijenata se viškom joda nastaje rezistencija na tionamide, pa je potrebno povećati dozu leka (118, 119). Moguća je i primena malih doza kalijum perhlorata u trajanju 2 do 6 nedelja (120). AIT tip 2 treba lečiti glukokortikoidima u dozi od 0.5– 0.7 mg/kg prednizona u trajanju dva do četiri meseca (112, 121, 122). Kod pacijenata kod kojih je amiodaron apsolutno indikovano i koji ne reaguju na medikamentnu terapiju indikovana je tiroidektomija (12, 123, 124).

Preporuka 26

Kod pacijenata koji se leče amiodaronom treba kontrolisati tiroidnu funkciju na 4 do 8 nedelja po uvođenju terapije a kasnije na 3 do 6 meseci ili kada postoji sumnja na poremećaj funkcije.

(Stepen preporuke I, nivo dokaza B)

Preporuka 27

Poželjno je postaviti dijagnozu tipa AIT.

(Stepen preporuke I, nivo dokaza B)

Preporuka 28

AIT tip 1 treba lečiti tireosupresivima. Kalijum perhlorat se u nekim slučajevima može kombinovati sa tireosupresivima. AIT tip 2 se leči glukokortikoidima. Ukoliko pojedinačni terapijski modaliteti ne daju željeni efekat tireosupresivi i glikokortikoidi se mogu kombinovati.

(Stepen preporuke I, nivo dokaza A)

Preporuka 29

Kod pacijenata kod kojih je amiodaron apsolutno indikovano i koji ne reaguju na medikamentnu terapiju indikovana je tiroidektomija.

(Stepen preporuke I, nivo dokaza C)

Jodom izazvana hipertireoza se javlja kod osoba sa već obolelom štitastom žlezdom, iako prethodna bolest ne mora da bude klinički ispoljena (125). Primena jodnog kontrasta je dovoljna da dovede do nastanka hipertireoze kod osetljivih osoba (126, 127). Jodom indukovana hipertireoza (Jod-Basedow fenomen) najčešće traje 1 do 18 meseci (126, 128). U terapiji treba ograničiti unos joda i uvesti tireosupresive. Međutim kod pacijenata se viškom joda nastaje rezistencija na tionamide, pa je potrebno povećati dozu leka.

Preporuka 30

Prekid unosa joda, tireosupresivi i beta adrenergički antagonisti se koriste za lečenje jodom uzrokovane hipertireoze.

(Stepen preporuke I, nivo dokaza C)

Pacijenti koji se leče interleukinom-2 ili interferonom- α imaju visok rizik za nastanak tireotoksikoze. Tireotoksikoza je posledica tiroiditisa ili Graves-ove bolesti (129). Kod pacijenata lečenih interferonom- α najčešći uzrok hipertireoze (oko 70%) je Graves-ova bolest (130). Prisustvo tiridne autoimunosti pre otpočinjanja terapije je prediktor nastanka tiroidne disfunkcije (131).

Preporuka 31

Poželjno je postaviti etiološku dijagnozu tireotoksikoze izazvane leče interleukinom-2 ili interferonom- α pre otpočinjanja terapije .

(Stepen preporuke I, nivo dokaza C)

Tiroidna oluja

Tiroidna oluja je akutna i teška komplikacija tireotoksikoze. Nju karakteriše visoka temperatura, preznojavanje, tahiaritmija, a često i srčano popuštanje. Tiroidna oluja je najteži oblik tireotoksikoze sa mortalitetom 20 do 30% (83). Najčešći precipitirajući faktori su operacije, trauma, infarkt miokarda, plućna embolija, diabetička ketoacidoza porođaj i teška infekcija (84). Osim toga tiroidnu oluju mogu da izazovu i prekid antitroidnih lekova, veliki unos joda (Lugol, jodni kontrasti, amiodaron), kao i unos salicilata (85). Predložena je klinička skala za dijagnostiku tiroidne oluje koja se zasniva na bodovanju stepena tahikardije, aritmije, srčanog popuštanja, hipotenzije, hiperpireksije, agitacije, delirijuma, psihoze, stupora, kome, kao i nekih gastrointestinalnih poremećaja (132).

Preporuka 32

Tiroidna oluja se leči u jedinici intenzivne nege multimodalitnom terapijom.

(Stepen preporuke I, nivo dokaza C).

Subklinička hipertireoza

Subkliničku hipertireozu definiše smanjena koncentracija TSH uz normalne koncentracije FT4 i FT3. Prevalenca subkliničke hipertireoze je od 0.6 do 2.4% (133-136). Progresija subkliničke hipertireoze u klinički manifestnu hipertireozu je 5 do 8 % godišnje, u zavisnosti od etiologije. Tokom pet godina subklinička hipertireoza će se razviti u kliničku formu u 9% sa Graves-ovom bolesti, u 21% sa polinodoznom strumom i kod 61% obolelih od toksičnog nodusa (137). Kod pacijenata sa subkliničkom hipertireozom povećan je kardiovaskularni morbiditet i učestalost disritmija i demencije (133). Žene u menopauze koje obole od subkliničke hipertireoze imaju veću učestalost preloma kostiju (138). Mortalitet kod obolelih od subkliničke hipertireoze raste sa starošću (139). Dosadašnje studije nisu pokazale korist od lečenja subkliničke hipertireoze kod pacijenata čiji je TSH veći od 0.1. Međutim pacijenti čiji je TSH manji od 0.1 imali su korist od lečenja (140).

Preporuka 33

Obolele od subkliničke hipertireoze čiji je TSH manji od 0.1 treba lečiti. Obolele čiji je TSH veći od 0.1 treba pratiti, ukoliko nema udruženih faktora rizika (srčana bolest).

(Stepen preporuke I, nivo dokaza B).

Retki uzroci tireotoksikoze

Retki uzroci tireotoksikoze su primena egzogenih tiroidnih hormona (Thyrotoxicosis facticia), TSH sekretni tumor, funkcionalne metastaze dobrodiferentovanog karcinoma štitaste žlezde, horiokarcinom i struma ovarii. Dijagnostika i terapija ovih bolesti treba da se odvija u tercijarnim zdravstvenim ustanovama, gde postoje adekvatni lekarski timovi.

Primena egzogenih tiroidnih hormona (Thyrotoxicosis facticia) se manifestuje tireotoksikozom sa niskom fiksacijom joda. Color dopler sonografija pokazuje sniženu vaskularnost štitaste žlezde. Tireoglobulin je nizak, kao i CRP i sedimentacija eritrocita. Ovim pacijentima je potrebna psihijatrijska konzultacija (141).

Dijagnoza i terapija hipotiroidizma

Hipotiroidizam je sindrom hipometabolizma sa nedovoljnom proizvodnjom ili neadekvatnim dejstvom tiroidnih hormona.

Hipotiroidizam može da se klasifikuje prema više osnova:

- Vremenu pojavljivanja (*kongenitalni* ili *stečeni*),
- Nivou na kome se poremećaj dešava (*primarni*-poremećaj u funkciji štitaste žlezde ili *sekundarni*-poremećaj u stvaranju TSH)
- Težini kliničke slike (*klinički*-manifestni ili *subklinički*-blagi).

Pored toga, hipotiroidizam može da se ispolji i samo kao prolazna faza u toku postojanja neke od formi zapaljenja štitaste žlezde.

Primarni hipotiroidizam

Epidemiologija i etiologija

Učestalost primarnog kliničkog hipotiroidizma je 0.3% (NHAES III studija) (142). Hipotiroidizam se češće javlja kod žena nego kod muškaraca. Whickham studija u UK je pokazala povišen TSH u 7.5% žena i 2.8% muškaraca (143)

Takodje, učestalost je veća kod belaca nego afroamerikanaca, kod osoba koje imaju povišene vrednosti anti TPO At, kod osoba sa strumom, zatim u područjima sa deficitom joda kao i kod osoba sa pozitivnom porodičnom anamnezom. Sa godinama učestalost se povećava (142, 143). Primarni hipotiroidizam se znatno češće javlja od sekundarnog (1000:1).

Primarni hipotiroidizam najčešće nastaje kao posledica hroničnog autoimunog tiroiditisa-Hashimoto, ali može nastati i posle ablative terapije (terapija radiojodom, tiroidektomija), može biti izazvan lekovima (Tionamidi, Litijum, Amiodaron, Interferon, lekovi koji interferišu sa apsorpcijom levotiroksina), može nastati u vezi sa snabdevanjem jodom (nedostatak joda, indukcija jodidima), a može biti i prolazni (subakutni tiroiditis, postpartalni tiroiditis, rani postablativni).

Simptomi i znaci hipotiroidizma

Najčešće tegobe pacijenata se odnose na zamor, bezvoljnost, osećaj hladnoće, suvoću kože, beživotnu suhu kosu, krte, lomljive nokte, otežanu koncentraciju, zaboravnost, povećanje telesne težine uz slab apetit i opstipaciju. Pacijenti mogu imati usporen rad srca (bradikardija), grub glas, mišićnu slabost, mišićne grčeve, sindrom karpalnog tunela, periorbitalne otečine, poremećaje menstruacije i infertilitet. Kod pacijenata sa Hashimoto tiroiditisom može biti prisutna struma i ukoliko je većih dimenzija može davati kompresivne smetnje. Međutim, veliki broj pacijenata ima blagu formu hipotiroidizma sa slabo razvijenom ili nerazvijenom kliničkom slikom što se posebno odnosi na starije osobe.

Ponekad se mogu javiti i atipične kliničke manifestacije kao što su hipotermija, kongestivna srčana insuficijencija, perikadni i pleuralni izlivi, ileus i inestinalna pseudoopstrukcija,

koagulopatije, kao i neurološke manifestacije u vidu depresije, psihoze, ataksije, kome i neurokognitivnih poremećaja, posebno u memoriji.

Biohemijski laboratorijski parametri

Nenormalnosti u rutinskim laboratorijskim nalazima mogu ponekad ukazati na hipotiroidizam. Kod 4-14% pacijenata sa povišenim vrednostima holesterola se dijagnostikuje hipotiroidizam. Hiponatremija, hiperprolaktinemija, hiperhomocistenemija, hipoglikemija i povišene vrednosti CPK mogu biti posledica hipotiroidizma.

Kod novodijagnostikovanih hipotiroidnih pacijenata u kliničkoj studiji (144) samo 30% je imalo neki od simptoma dok je 17% osoba sa urednom funkcijom štitaste žlezde u kontrolnoj grupi imalo bar jedan od istih nespecifičnih simptoma. Nijedan od navedenih simptoma i znakova nije dovoljno senzitivni ni specifičan za postavljanje dijagnoze hipotiroidizma (134)

Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja isključivo na osnovu laboratorijskih analiza. Neophodno je određivanje FT4 (ili TT4) i TSH. (145). Dijagnoza kliničkog hipotiroidizma se postavlja na osnovu povišenih vrednosti TSH i sniženih vrednosti FT4. Dijagnoza subkliničkog hipotiroidizma se postavlja na osnovu povišenih vrednosti TSH i normalnih vrednosti FT4. Iako nije neophodno, korisno je i određivanje antitela, posebno antiTPO At zbog njihove visoke specifičnosti za Hashimoto tiroiditis.

Preporuka 34

Za dijagnozu primarnog hipotiroidizma potrebno je određivanje TSH i FT4

(Nivo dokaza **A**, stepen preporuke **I**)

Preporuka 35

Osobe sa povišenim vrednostima TSH i sniženim vrednostima FT4i imaju primarni hipotiroidizam i neophodno je započinjanje supstitucione terapije

(Nivo dokaza **A**, stepen preporuke **I**)

Terapija

Terapija izbora za hipotiroidizam je levotiroksin. Levotiroksin je sintetski proizvod identičan prirodnom tetrajodtironinu koji stvara štitasta žlezda. Ukoliko se daje u adekvatnoj dozi lek je bezbedan i vrlo efikasan. Lek se primenjuje oralno, enteralna apsorpcija je 70-80%. Tanko crevo je primarno mesto apsorpcije, intenzitet i obim apsorpcije opada u distalnim delovima. Dijeta bogata biljnim vlaknima ima nepovoljan uticaj na intestinalnu resorpciju levotiroksina tako da se savetuje uzimanje leka „našte“, najbolje ujutru, 30 minuta pre uzimanja hrane i drugih lekova

Levotiroksin se uvodi u prosečnoj dozi od oko 1,6mcg/kg telesne težine (146). Doze su veće kod osoba koje nemaju štitastu žlezdu (kongenitalno, operativno, a često i posle terapijske doze radiojoda) nego kod onih kod kojih je štitasta žlezda obolela (tiroiditis).

Kod muškaraca do 40 godina i žena do 50 godina starosti može se početi sa punom supstitucionom dozom. Za osobu prosečne težine ukupna dnevna doza se kreće od 75 do 125mcg dnevno za žene, odnosno 100 do 150mcg za muškarce. Nivo TSH postepeno pada i prva kontrola se savetuje za 6 do 8 nedelja. Što je viši nivo TSH pre uvođenja terapije biće potrebno duže vreme za njegovu normalizaciju. Ukoliko se nivo TSH ne normalizuje savetuje se povećanje doze za 25mcg. Ukoliko se vrednosti TSH spuste ispod danje granice referentnih vrednosti savetuje se smanjenje doze za 25mcg. Testove tiroidne funkcije treba ponoviti za 6 do 8 nedelja uvek kada se menja doza leka. Kada se postigne adekvatna supstitucija (TSH u referentnim vrednostima) sledeća kontrola se obavlja za 6 meseci. Starije osobe i osobe sa ishemijskim oboljenjem srca zahtevaju opreznije uvođenje levotiroksina (147). Obično se počinje sa 25mcg i doza povećava u dvonedeljnim intervalima za po 25mcg.

Terapijski cilj je povlačenje kliničkih simptoma hipotiroidizma uz normalizaciju i održavanje vrednosti TSH u referentnim vrednostima . Medjutim, drugacije preporuke važe za trudnoću gde je terapijski cilj niži (2,5mIU/l) (148) i kod starijih osoba kod kojih je terapijski cilj viši. Neki autori čak smatraju da se kod osoba starijih od 70 godina u odsustvu antitiroidnih antitela dijagnoza hipotiroidizma postavlja tek ukoliko su vrednosti TSH vece od 7mIU/l (149).

Vrednosti FT4 se povećavaju neposredno po uzimanju dnevne doze levotiroksina, ali to nije od kliničkog značaja. Za određivanje optimalnosti supstitucije savetuje se određivanje TSH zajedno sa FT4 zbog toga što neki pacijenti imaju nisku ili odloženu resorpciju leka. Kada se postigne stabilno dobra supstitucija moguće je praćenje i samo TSH.

Postoje stanja u kojima postoji mogućnost potrebe za korekcijom preporučene supstitucione doze. Odredjeni lekovi (preparati gvoždja, kalcijum karbonat, holestiramin, aluminijum hidroksid, sukrafalt, preparati soje) usled interreakcije sa levotiroksinom smanjuju resorpciju tako da je neophodno davati levotiroksin u razmaku od bar 4h od navedenih lekova. Resorpcija se smanjuje i u slučajevima postojanja celiakije, infekcije *Helicobacter pylori*, parazitoze, sindroma kratkih creva, jejunoilealnog by pass-a, hroničnih zapaljenskih interstinalnih oboljenja. Postoje i lekovi koji povećavaju klirens levotiroksina (Fenitoin, Karbamazepam, Fenobarbital, Rifampin) te je potrebno povećati savetovanu dozu. Doza levotiroksina se povećava i u trudnoći, nefrotskom sindromu, ukoliko postoji drugo sistemsko oboljenje ili ukoliko pacijentkinja uzima ovarijumsku hormonsku supstitucionu terapiju.

Preporuka 36

Merenje i TSH i FT4 je neophodno za određivanje optimalne supstitucije levotiroksinom

(Nivo dokaza **A**, stepen preporuke **I**)

Preporuka 37

Po uvođenju terapije potrebno je praćenje na 6-8nedelja. Kada se postigne stabilna supstitucija kontrole se savetuju na 6 meseci i tada je dovoljno pratiti samo TSH.

((Nivo dokaza **C**, stepen preporuke **IIa**)

Subklinički hipotiroidizama

Dijagnoza

Subklinički hipotiroidizam se karakteriše povišenim vrednostima TSH uz normalne vrednosti FT4. U zavisnosti od pola i starosti populacione studije subklinički hipotiroidizam je prisutan u 1.3-17.5% u US i UK. (140, 150-153). Postojanje subkliničkog hipotiroidizma se potvrđuje ponavljanjem testova tiroidne funkcije za 3 do 6 meseci (140).

Takodje je važno isključiti druge situacije gde se vidjaju povišene vrednosti TSH, kao što su oporavak od netiroidnih bolesti, korišćenje različitih eseja, prisustvo heterofilnih antitela koje interferiraju sa TSH i postojanje centralnog hipotiroidizma sa biološki neaktivnim TSH i tiroidnom rezistencijom (154).

Terapija

Ukoliko su vrednosti TSH $>10\text{mU/l}$ postoji generalno mišljenje da se levotiroksin uvodi (140, 155). Uvodjenje terapije se savetuje i u trudnoći, infertilitetu (140) kao i kod dece i adolescenata.

Međutim lečenje ostalih pacijenata sa vrednostima TSH $<10\text{mU/l}$ je i dalje kontraverzno obzirom da ne postoje dokazi o udruženosti tako blagog subkliničkog hipotiroidizma sa kliničkim simptomima, biohemijskim nalazima (hiperlipidemija) i kardiovaskularnim oboljenjima (140, 151-153). Sa druge strane u slučaju vrednosti TSH $>10\text{mU/l}$ postoje dokazi o progresiji bolesti u klinički hipotiroidizam i pogorsanju hiperlipidemije posebno kod osoba sa povišenim TPO At (140, 142, 151, 152).

Postoje dokazi o poboljšanju lipidnog profila i simptoma kod pacijenata sa umereno povišenim TSH (srednja vrednost $11,7\text{mU/l}$) po uvođenju levotiroksina (156).

Neki autori savetuju uvođenje i u slučaju postojanja: bipolarnih oboljenja i depresije, simptoma koji bi mogli biti posledica hipotiroidizme, strume, povišenih anti TPO At, pozitivne porodične anamneze, ukoliko postoji progredivni porast TSH ili su vrednosti TSH u 2 merenja $>8\text{mU/l}$ (154).

Kod pacijenata kod kojih je TSH $>10\text{mU/l}$ kao i kod onih kod kojih je TSH $<10\text{mU/l}$ a doneta odluka o uvođenju terapije, terapija se započinje uvođenjem levotiroksina. Dnevna doza je niža nego za klinički hipotiroidizam, i obično iznosi 50-75mcg (154).

Terapijski cilj je isti kao i za klinički hipotiroidizam.

Pracjenje pacijenata sa subkliničkom hipotireozom kod kojih je uvedena supstituciona terapija je isto kao i kod pacijenata sa kliničkom hipotireozom.

Pracjenje pacijenata sa subkliničkom hipotireozom kod kojih nije uvedena supstituciona terapija zavisi od toga da li su pozitivna anti TPO At. Ukoliko su pozitivna savetuje se redovno pracjenje, bar 1 godisnje. Ukoliko su negativna savetuje se redje pracjenje, ali bar jednom u 3 godine (157).

Preporuka 38

Ukoliko su vrednosti FT4 normalne, a vrednosti TSH >10mU/l savetuje se uvođenje terapije levotiroksinom

(Nivo dokaza **B**, stepen preporuke **IIa**)

Preporuka 39

Ukoliko su vrednosti FT4 normalne, a vrednosti TSH<10mU/l terapija se ne uvodi rutinski, savetuje se individualni pristup pacijentu.

(Nivo dokaza **B**, stepen preporuke **II**)

Preporuka 40

Osobe sa subkliničkim hipotiroidizmom treba da ponove analize za 3-6 meseci da bi se isključili razlozi tranzitornog povećanja TSH

(Nivo dokaza **B**, stepen preporuke **II**).

Preporuka 41

Odredjivanje tiroidnih antitela u osoba sa subkliničkim hipotiroidizmom je od koristi u odredjivanju rizika za razvoj kliničkog hipotiroidizma

(Nivo dokaza **B**, stepen preporuke **II**).

Preporuka 42

Pracenje pacijenata sa subkliničkom hipotiroidizmom kod kojih nije uvedena supstituciona terapija zavisi od toga da li su pozitivna anti TPO At. Ukoliko su pozitivna savetuje se redovno pracenje, bar 1 godisnje. Ukoliko su negativna savetuje se redje pracenje, ali bar jednom u 3 godine.

(Nivo dokaza **C**, stepen preporuke **IIa**)

Sekundarni hipotiroidizam

Sekundarni hipotiroidizam najčešće nastaje kao posledica postojanja adenoma hipofize i operativnog i/ili zračnog lečenje adenoma hipofize. Takođe, može nastati i kao posledica postojanja drugih tumora mozga (germinom, gliom, meningeom, kraniogaringeom, metastaze drugih tumora) kao i sarkoidoze, histiocitoze, hemohromatoza, povrede glave, hipofizitisa ili apopleksije (158-160).

Dijagnoza

Dijagnoza sekundarnog hipotiroidizma se postavlja odredjivanjem TSH i FT4. Vrednosti TSH su niske ili blago povišene (161, 162), ali u kombinaciji sa niskim tiroidnim hormonima ukazuju na sekundarni hipotiroidizam.

Terapija

Osobe sa sekundarnim hipotiroidizmom obično imaju deficit i drugih hipofiznih hormona i treba ustanoviti stepen hipopituitarizma pre započinjanja supstitucije levotiroksinom što je posebno važno u slučaju postojanja hipokortizma gde bi uvođenje levotiroksina moglo

provocirati nastanak Adisonske krize. Kod pacijenata sa hipokorticismom prvo se uvode glukokortikoidi pa tek onda levotiroksin.

Po kompletiranju dijagnostike i uvođenju steroidne terapije kod pacijenata sa sekundarnim hipotiroidizmom uvodi se levotiroksin i povećava za po 25mcg do postizanja pune supstitucione doze (163, 164).

Za praćenje adekvatnosti supstitucije kod pacijenata sa sekundarnim hipotiroidizmom koristi se određivanje samo FT4. Smatra se da je supstitucija dobra ukoliko su vrednosti FT4 u gornjoj trećini referentnih vrednosti.

Preporuka 43

Dijagnoza sekundarnog hipotiroidizma se postavlja određivanjem TSH i FT4

(Nivo dokaza **A**, stepen preporuke **I**).

Preporuka 44

Za praćenje adekvatnosti supstitucije kod pacijenata sa sekundarnim hipotiroidizmom koristi se određivanje samo FT4

(Nivo dokaza **A**, stepen preporuke **I**).

Kongenitalni hipotiroidizam

U Srbiji je obavezan neonatalni skrining za kongenitalni hipotiroidizam. Po nekim podacima na 731 272 novorođena deteta u 127 je otkriven kongenitalni hipotiroidizam (37 dečaka i 98 devojčica) što predstavlja prevalencu 1: 5713 (165). Prevalenca kongenitalnog hipotiroidizma u UK je 1 na 4000 živorođene dece s tim da se 2 puta češće javlje kod ženske dece. Oko 15% slučajeva je urođeno dok je 85% sporadično (166) i nastaje kao posledica ageneze ili disgeneze štitaste žlezde (167) ili poremećaja sinteze tiroidnih hormona (168).

Kongenitalni hipotiroidizam se može manifestovati hipotermijom novorođenčadi, bradikardijom, žuticom, otežanim hranjenjem, postojanjem umbilikalne hernije i uvećanjem zadnje fontanele, mada većina novorođenčadi u ranom neonatalnom periodu nema nikakve kliničke manifestacije (169). Ukoliko se bolest ne dijagnostikuje na vreme i ne započne terapija dolazi do razvoja ireverzibilne mentalne retardacije (170).

Dijagnostika

Zbog tranzitornog povećanja TSH neposredno po rođenju, smatra se da je najbolje obezbediti uzimanje uzoraka krvi bar 48h posle porođaja (170).

Ukoliko je TSH povišen (TSH>20mU/l) treba kompletirati tiroidno funkcionalno ispitivanje i sprovesti kliničko ispitivanje.

Lečenje

Po postavljanju dijagnoze kongenitalnog hipotiroidizma neophodno je odmah započeti lečenje, a najkasnije 18. dana od rođenja.

Lečenje se sprovodi davanjem levotiroksina. Kontrole se obavljaju 1-2 puta mesečno u prvoj godini života, a na 3-6 meseci do završetka rasta. Merenje TSH i FT4 je neophodno da bi se postigla i održavala optimalna supstitucija novorodjenčadi.

Referentne vrednosti su uzrasno zavisne.

Preporuka 45

Sve novorođene bebe treba da budu obuhvaćene neonatalnim skrining programom za kongenitalni hipotiroidizam što podrazumeva određivanje TSH uzimanjem uzoraka krvi 2-8. dana po rođenju

(Nivo dokaza **A**, stepen preporuke **I**).

Preporuka 46

Potvrda dijagnoze kongenitalnog hipotiroidizma se postavlja određivanjem TSH i FT4 i majke i deteta kao i TSH receptorskih At majke

(Nivo dokaza **A**, stepen preporuke **I**).

Preporuka 47

*Novorođjenčad sa postavljenom dijagnozom hipotiroidizma treba lečiti što je pre moguće. Terapiju obavezno treba započeti u prvih 18 dana života (**A, I**).*

(Nivo dokaza **A**, stepen preporuke **I**).

Preporuka 48

Za praćenje adekvatnosti supstitucije kod novorođjenacadi neophodno je određivanje i TSH i FT4.

(Nivo dokaza **A**, stepen preporuke **I**).

Postupak sa tiroidnim bolestima u trudnoći i postpartumu

Cilj ovog poglavlja je da istakne fiziološke izmene u radu štitaste žlezde tokom trudnoće i specifičnosti ispoljavanja različitih tiroidnih bolesti u trudnoći i postpartumu koje se odražavaju na njihovu dijagnostiku i lečenje. Preporuke se zasnivaju na analizi studija i ekspertskih stavova iz svetske literature, vezanih za tiroidne bolesti žene u peripartalnom periodu i njihovog uticaja na zdravlje majke i ploda.

Postupak sa hipotiroidizmom

Učestalost hipotiroidizma i uzroci

Prevalenca klinički ispoljenog hipotiroidizma u trudnoći je 0.3-0.5%. U subkliničkoj formi registruje se kod 2-3% trudnica. Tiroidna antitela su prisutna u 5-15% žena reproduktivnog perioda (171). Najčešći uzrok hipotiroidizma u trudnoći je hronični autoimuni tiroiditis, zatim prethodna primena operativne ili ablativne terapije radiojodom za lečenje hipertiroidizma i operativno lečenje tiroidnih tumora. Iako je nastanak limfocitnog hipofizitisa kao uzroka sekundarnog hipotiroidizma vezan za period trudnoće i postpartum, on spada u ređe uzroke. Obzirom da je u Republici Srbiji (RS) sprovedena jodinacija soli, deficit joda tokom trudnoće nije čest uzrok hipotiroidizma. O prevalenci hipotiroidizma u RS i distribuciji uzroka ne postoje pouzdani podaci.

Klinička slika hipotiroidizma

Klinička slika hipotiroidizma u trudnoći može biti ispoljena i prepoznatljiva. Međutim, bolest može biti teže prepoznatljiva ili asimptomatska. Zbog toga je zadatak obstetričara u prenatalnoj klinici sistematično traganje i laboratorijsko isključivanje hipotiroidizma već pri prvim pregledima trudnice. Takođe, endokrinolog treba da se bavi edukacijom opšte populacije žena u reproduktivnom periodu o specifičnostima ove bolesti u trudnoći, posebno grupe sa rizikom za razvoj hroničnog tiroiditisa i hipotiroidizma.

Dijagnostika hipotiroidizma

Povišen tireotropin (TSH) ukazuje na primarni hipotiroidizam. Istovremeni nalaz normalnog slobodnog tiroksina (FT4) ukazuje na subklinički hipotiroidizam, a snižen na klinički ispoljenu formu. U tumačenju FT4 tokom trudnoće neophodan je oprez jer mnoge laboratorije nemaju trimestar specifične opsege normalnih vrednosti. U slučaju praćenja ukupnog T4 (TT4) tokom drugog i trećeg trimestra normalne vrednosti su 1.5 puta više nego kod negravidnih žena (172) zbog porasta T4 vezujućeg globulina (TBG). Prvi trimester je posebno problematičan za tumačenje FT4 i TT4. Razlog tome su uobičajene izmene kontrole i sekrecije tiroidnih hormona koje se dešavaju tokom trudnoće. Humani horionski gonadotropin (hHG) koji je najviše povišen u ovom periodu, slične je strukture kao TSH i stimuliše sekreciju FT4 i TT4. Normalan hipofizni odgovor na ovaj porast je smanjenje sekrecije i pad serumskog TSH. Pri tumačenju izmerenih vrednosti ovih hormona neophodno je imati u vidu ove promene i potrebu za laboratorijom koja ima prilagođene normalne vrednosti TSH i FT4 specifične za trimestre (172, 173). Merenje povišenog titra tiroidnih antitela – tiroidna peroksidaza (TPO) i tiroglobulin (Tg) antitela (TPO At i Tg At) potvrđuje autoimuni uzrok hipotiroidizma, hronični autoimuni tiroiditis.

Preporuka 49

U dijagnostici hipotiroidizma tokom trudnoće vrednost TSH i FT4 treba tumačiti oprezno u slučaju da laboratorija ne obezbeđuje normalne opsege za svaki trimestar. Za izračunavanje

normalnog opsega TT4 u II i III trimestru preporučuje se množenje normalnog opsega za opštu populaciju sa 1.5.

Nivo dokaza B, stepen preporuke IIa.

Preporuka 50

Radi utvrđivanja uzroka hipotiroidizma potrebno je odrediti TPO At. Pozitivna TPO At kod eutiroidnih trudnica obavezuju na merenje TSH tokom trudnoće i postpartuma zbog mogućeg razvoja hipotiroidizma i postpartalnog tiroiditisa.

Nivo dokaza A, stepen preporuke I.

Terapija hipotiroidizma

Žene koje su uzimale tiroksin pre trudnoće zbog hipotiroidizma uglavnom imaju potrebu za 25-50% većim dozama nego pre koncepcije. Uzroci su smanjena raspoloživost FT4 zbog veće sinteze TBG uslovljene estrogenom, povećanje distribucije tiroksina i povećano transplacentarno preuzimanje i korišćenje tiroksina. Zbog toga je ukupna dnevna supstitucionna doza T4 u trudnoći 2.0 do 2.4 mcg/kg telesne težine. Potreba za ovakvim prilagođavanjem doze javlja se u periodu 4-6 nedelja od koncepcije. Ukoliko se trudnoća planira može se doza povećati pre koncepcije ili po saznanju da je uspešna. Ukoliko je dijagnostikovani klinički ispoljen hipotiroidizam tokom trudnoće terapija se može uvesti u punoj dozi. Nekoliko dana se mogu dati doze dva puta veće od potrebne za trudnoću da bi se brzo postigla normalizacija hormona (174). Oko 25% žena ne pokazuje potrebu za povećanjem doze tiroksina u odnosu na nivo TSH tokom I i II trimestra, ali je uglavnom neophodno povećati dozu tokom III trimestra. Potrebe za povećanjem doze zavise od uzroka hipotiroidizma, odnosno funkcionalne reserve štitaste žlezde. Doza se može povećavati ne samo empirijski i titriranjem već i prema nalazu serumskog TSH. Za TSH 5-10 mIU/l dodaje se 25-50 mcg/d, za 10-20 mIU/l savetuje se 50-75 mcg/d, a za TSH viši od 20 mIU/l čak 75-100 mcg/d tiroksina (148). Korekcija doze može se izvršiti nakon mesec dana na osnovu izmerenog TSH i FT4. TSH se prati na 6-8 nedelja, a vrednosti treba održavati manjim od 2.5 mIU/l. Svako prilagođavanje doze iziskuje kontrolu na 4 nedelje. U roku od 4 nedelje posle porođaja obično se stiču uslovi za smanjenje doze tiroksina na onu pre trudnoće. Nakon porođaja savetuje se nastaviti češće praćenje tiroidne funkcije tokom 6 meseci zbog češćeg javljanja postpartalnog tiroiditisa kod osoba sa povišenim TPO At.

Preporuka 51

Tokom trudnoće je potrebno povećati supstitucionu dozu tiroksina za 25-50%, zavisno od uzroka hipotiroidizma. Idealno je podesiti dozu do perioda 4-6 nedelja gestacije. Kontrola supstitucije se obavlja na 4-8 nedelja merenjem TSH i FT4.

Nivo dokaza A, stepen preporuke I.

Preporuka 52

U hipotiroidizmu se preporučuje da supstitucija tiroksinom pred trudnoću obezbeđuje nivo TSH manji od 2.5 mIU/l.

Nivo dokaza B, stepen preporuke IIa.

Preporuka 53

U hipotiroidizmu koji je dijagnostikovani u trudnoći potrebno je u kratkom periodu dostići vrednost TSH manju od 2.5 mIU/l i dalje je održavati. Kontrola supstitucije se obavlja na 4-8 nedelja merenjem TSH i FT4.

Nivo dokaza A, stepen preporuke I.

Posledice neadekvatnog lečenja hipotiroidizma tokom trudnoće

Uočena je povezanost hipotiroidizma sa manjim mogućnostima postizanja trudnoće, zbog čega je određivanje tiroidnih hormona uvršćeno u ispitivanje uzroka infertiliteta. Ipak, značajna prevalenca ispoljenog ili subkliničkog hipotiroidizma u trudnoći pokazuje da fertilitet nije značajno onemogućen. Hipotiroidne trudnice imaju veći rizik za brojne opstetričke komplikacije kao: abortus, gestaciona hipertenzija, abrupcija placente, postpartalna hemoragija, anemija. Adekvatna rana supstitucija tiroksinom značajno redukuje ove rizike (171). Nelečeni hipotiroidizam majke može imati nepovoljne efekte i na plod: prematuritet, niska težina na rođenju, neonatalni respiratorni distres. Terapija tiroksinom smanjuje procenat prevremenih porođaja kod žena koje imaju povišena tiroidna antitela i subklinički hipotiroidizam.

Preporuka 54

Nelečen hipotiroidizam majke ima ozbiljne neželjene efekte na majku i fetus pa se preporučuje adekvatno lečenje.

Nivo dokaza A, stepen preporuke I.

Preporuka 55.

Eutiroidne trudnice sa TSH višim od 2.5 mIU/l treba lečiti tiroksinom jer rana supstitucija smanjuje procenat opstetričkih komplikacija, a verovatno i negativni uticaj na neurološki razvoj fetusa. **Nivo dokaza B, stepen preporuke I.**

Preporuka 56.

Preporučuje se da žene sa subkliničkim hipotiroidizmom koje planiraju trudnoću a imaju serumski TSH viši od 2.5 mIU/l treba da uzimaju supstituciju tiroksinom pred koncepciju.

Nivo dokaza B, stepen preporuke IIa.

Preporuka 57.

Kod većine žena je nakon porođaja potrebno redukovati dozu tiroksina na nivo pre trudnoće.

Nivo dokaza A, stepen preporuke I.

Uloga majčinih tiroidnih hormona na neuralni razvoj fetusa

Tiroidni hormon ima značajnu ulogu u razvoju fetalnog mozga. To je omogućeno pojavom T3 receptora u mozgu fetusa nakon 8. nedelje gestacije i enzimskog sistema dejodinaza. Obzirom da se efikasna produkcija tiroksina iz fetalne tiroidne žlezde postiže tek sredinom trudnoće, do tog perioda razvoj ploda zavisi od koncentracije majčinog tiroksina koja pređe placentu. Nedovoljnost tiroidnih hormona u ovom periodu značajno povećava rizik za pojavu manjeg skora koeficijenta inteligencije i sposobnosti učenja u školskom uzrastu. Deca hipotiroidnih majki imaju tri puta veću predispoziciju za razvoj poremećaja učenja nego deca zdravih majki ili adekvatno supstituisanih tiroksinom (175). Deca majki sa subkliničkim hipotiroidizmom mogu imati veći rizik za blage i selektivne kognitivne deficite koje određuje težina deficita hormona i period pojave i trajanja deficita. Bez obzira na razvoj i rad fetalne tiroidne žlezde, nedovoljnost supstitucije majke tokom cele trudnoće odražava se na neuralni i psihički razvoj ploda. U prilog tome govore studije o uticaju izolovanog deficita tiroksina majke (uz normalan TSH) na razvoj ploda. Deficit T4 prisutan samo tokom I/III ne utiče značajno na razvoj, ali produženi deficit tokom II i III/III dovodi do slabijeg motornog ili mentalnog razvoja (176). Iskustva vezana za područja sa deficitom joda kao uzrokom gestacione hipotiroksnemije pokazuju da deca mogu imati smanjeni koeficijent globalne inteligencije, ali i poremećaje pažnje i hiperaktivnosti (177).

Preporuka 58.

Nelečen hipotiroidizam u trudnoći dovodi do poremećaja neurološkog i psihomotornog razvoja fetusa. Preporučuje se adekvatno lečenje (TSH niži od 2.5 mIU/l) radi prevencije ovih štetnih efekata.

Nivo dokaza A, stepen preporuke I.

Postupak sa hipertiroidizmom

Učestalost hipertiroidizma i uzroci

Prevalenca hipertiroidizma u trudnoći je 0.1-0.4%. Najčešći uzrok, oko 85% slučajeva je Grejvsova bolest (GB) (178). Ređi uzroci su toksična multinodozna i nodozna struma i tiroiditis. Tirotoksična stanja specifična za trudnoću kao hyperemesis gravidarum su dosta ređa. GB se može razviti tokom trudnoće ili da se trudnoća odvija tokom lečenja hipertiroidizma. Tok bolesti je uglavnom povoljan zbog povećane imunotolerancije. Može biti pogoršan u I trimestru i nakon trudnoće. O prevalenci hipertiroidizma na teritoriji RS i distribuciji uzroka ne postoje pouzdani podaci.

Štitasta žlezda fetusa postaje funkcionalna u 10-12 nedelji gestacije. Kontrola njene funkcije fetalnim TSH uspostavlja se do 20 nedelje gestacije. Adekvatna fetalna regulacija i produkcija tiroidnih hormona se postiže do 36 nedelje. Maternalni T4 i TSH receptorska antitela (TRAt) prelaze placentu i mogu dovesti do hipertiroidizma fetusa. Sa druge strane, tionamidi takođe prelaze placentu i mogu dovesti do hipotiroidizma predoziranjem. Praćenje majke sa hipertiroidizmom tokom trudnoće je od značaja i za fetus zbog mogućnosti razvoja brojnih komplikacija kod fetusa.

Klinička slika i dijagnostika hipertiroidizma majke

Za dijagnozu je od značaja klinička slika i fizikalni nalaz karakterističan za hipertiroidizam. Zbog sličnosti ovih tegoba i fizikalnog nalaza sa normalnom trudnoćom, prisustvo ekstratiroidnih znakova autoimunog hipertiroidizma (orbitopatija, dermopatija) olakšava kliničko prepoznavanje.

Za dijagnozu je neophodno merenje TSH, FT4 ili T4 i TRAt. Značaj TSH vrednosti za dijagnozu hipertiroidizma je ograničen činjenicom da sredinom I/III on normalno opada na subnormalne vrednosti (mediana 0.8 mIU/l) i održava se niži sve do sredine trudnoće (179). Za tumačenje je značajno da laboratorija obezbedi normalne vrednosti TSH za trimestre trudnoće.

Izbor određivanja TT4 ili FT4 ograničen je mogućnostima laboratorije da obezbedi normalne vrednosti za slobodne frakcije tiroidnih hormona, jer značajno variraju kroz trimestre trudnoće (180). Zato se češće u trudnoći usaglašavaju normalne vrednosti FT4 sa gornjom trećinom normalnog opsega za opštu populaciju (181). Određivanje TT4 može biti od podjednake ili veće koristi za dijagnostiku. Normalne vrednosti ukupnog tiroksina za trudnoću su 1.5 x normalan opseg TT4 za opštu populaciju. U nejasnim slučajevima može biti od koristi određivanje TT3. Značaj određivanja TRAt zasniva se na činjenici da ova antitela prelaze placentu i mogu delovati stimulatивно (retko inhibitorno) na fetalnu štitastu žlezdu ukoliko su u visokom titru. Ona se određuju do sredine trudnoće, jer kasnije mogu opasti zbog smanjivanja intenziteta autoimunih događaja tokom normalne trudnoće.

Hyperemesis gravidarum je jedno od mogućih stanja tirotoksikoze specifično za trudnoću. Uzrokovano je prekomernim lučenjem biološki aktivnog hHG. Karakteriše ga gubitak u težini, dehidracija i ketonurija zbog povraćanja. Zbog delovanja hHG na štitastu žlezdu dolazi do prekomernog lučenja T4, a pada TSH. TRAt nisu povišena i to bitno razlikuje ovo stanje od GB. Ne zahteva lečenja tireosupresivnom terapijom, sem ako nije istovremeno prisutna

GB. Kod žena sa Hyperemesis gravidarum, vrlo izraženom kliničkom slikom, značajnim porastom FT4 i T3, može se razmotriti eventualna korist od lečenja tireosupresivima.

Preporuka 59

Ako postoji sumnja na hipertiroidizam i izmeren je subnormalni serumski TSH, neophodno je isključiti gestacionu tirotoksikozu i fiziološke izmene TSH tokom trudnoće.

Nivo dokaza A, stepen preporuke IIa.

Preporuka 60

Najčešći uzrok hipertiroidizma u trudnoći je GB, pa se preporučuje merenje TRAt.

Nivo dokaza A, stepen preporuke I.

Klinička slika i dijagnostika tranzitornog hipertiroidizma fetusa (THF)

Učestalost THF je mala (manje od 0.01% trudnoća), ali se mogućnost razvoja razmatra kod svih žena aktuelno ili ranije lečenih zbog GB (operativno, radioterapijom ili medikamentno). Šansa za razvoj THF je srazmerna izmerenom nivou TRAt. Komplikacije neuočenog i nelečenog THF mogu biti teške: fetalni hidrops, smrt, prerani porođaj, velika struma, fetalna srčana insuficijencija (182). Znaci koji govore u prilog THF su fetalna tahikardija, struma, intrauterino zaostajanje u rastu. Ultrazvučne kontrole fetusa su neophodne radi procene mogućih efekata na plod ne samo izmerenih TRAt, već i tireosupresivne terapije majke. Lečenje THF se sprovodi lečenjem majke tionamidima u malim dozama, nezavisno od postojanja i vrste tiroidne disfunkcije majke.

Preporuka 61

Preporučuje se određivanje TRAt do 22 nedelje gestacije kod svih žena sa aktuelnom ili ranije lečenom GB, ranijim THF ili ranije povišenim TRAt. TRAt u visokom titru mogu preći placentu i uzrokovati strumu i distireozu fetusa.

Nivo dokaza A, stepen preporuke I.

Preporuka 62.

Kod žena sa TRAt višim 2-3 puta od normalnih i svih lečenih medikamentnom terapijom treba pratiti parametre fetalne tiroidne disfunkcije regularnim ultrazvučnim pregledima ploda. Pregled se obavlja 18-22 nedelje gestacije, zatim na 4-6 nedelja prema nalazima.

Nivo dokaza A, stepen preporuke I.

Neželjeni ishodi maternarnog hipertiroidizma

Učestalost komplikacija trudnoće korelira sa dužinom i stepenom nekontrolisanog hipertiroidizma majke. Od komplikacija se tada mogu očekivati češće prerani porođaj, preeklampsija, kongestivna srčana insuficijencija i tirotoksična kriza majke. Nedovoljno kontrolisan hipertiroidizam majke rezultira češće i u komplikacijama vezanim za fetus kao mala telesna težina i mrtvorodenost.

Uticaj maternalnog hipertiroidizma na fetalnu i neonatalnu tiroidnu funkciju

Autoimuni hipertiroidizam majke rezultira u mogućnosti prelaska TRAt kroz placentu i delovanja na fetalnu štitastu žlezdu. Komercijalnim priborom izmerena TRAt se ne mogu razdvojiti na stimulaciona ili inhibitorna antitela, pa se o njihovim biološkim efektima može indirektno zaključivati na osnovu kliničke slike majke i fetusa. Ukoliko je prisutna klinička slika fetalnog hipotiroidizma (bradikardija i struma uočena ultrazvučnim pregledom ploda), može se očekivati da prevlađuju inhibišuća TRAt u visokom titru. Predominacija stimulišućih TRAt odgovara slici fetalnog hipertiroidizma (tahikardija i struma). Kod trudnica sa GB oko 1-5% neonatusa ima hipertiroidizam zbog transplacentalnog prelaska TRAt (183).

Razvoj fetalne tiroidne disfunkcije ne mora da korelira sa stepenom disfunkcije majke, te one mogu biti eutiroidne sa ili bez supstitucije tiroksinom nakon izlječenja, ili blago hipertiroidne na tireosupresivima. Brža degradacija tireosupresiva nego TRAt u cirkulaciji neonatusa može dati i odložen neonatalni hipertiroidizam.

Terapija maternalnog hipertiroidizma

Glavna terapija GB tokom trudnoće je medikamentna, tionamidima. Na raspolaganju su dva leka, propiltiouracil (PTU) i metimazol (tiamazol, karbimazol). Prema brzini postizanja normalizacije tiroidnih hormona nema većih razlika među ovim lekovima. Nije ubedljivo dokazan manji rizik od hipotiroidizma ploda tokom lečenja sa PTU po osnovi manjeg prelaska kroz placentu. Oba leka predoziranjem mogu uzrokovati hipotiroidizam ploda. Zbog mogućnosti razvoja metimazolske embriopatije ukoliko se koristi u drugom i trećem mesecu trudnoće (184, 185), indikovano je zameniti metimazol za PTU odmah po koncepciji. Ukoliko je trudnoća planirana, lek se može zameniti u vreme koncepcije. Ukoliko su majke lečene metimazolom u I/III trudnoće i opstetričkim praćenjem se registruje normalan razvoj ploda, nije indikovano prekidati trudnoću. Zbog razvoja težih oblika hepatotoksičnosti sa smrtnim ishodom ili transplantacijom jetre, specijalno kod mlađih osoba, trudnica i neonatusa (48, 186), PTU se ne preporučuje više tokom II i III/III trudnoće. U ovom periodu potrebno je ponovo zameniti lek, PTU za metimazol, a kontrolni TSH i FT4 izmeriti nakon 2, a zatim na 2-4 nedelje.

Praćenje i ciljevi lečenja maternalnog hipertiroidizma

Osnovni cilj lečenja maternalnog hipertiroidizma je održavanje nivoa tiroidnih hormona majke i ploda u granicama bezbednih. Na osnovu studija korelacije nivoa T4 majke i ploda preporučuje se da nivo FT4 majke bude u gornjoj trećini opsega normalnih vrednosti do lako viši (do 10%), jer je tada FT4 fetusa normalan u 95% slučajeva (187). Manji nivo FT4 majke od preporučenih značajno povećava procenat pojave hipotiroidizma ploda zbog korišćenja prekomernih doza tionamida. Učestalost određivanja FT4 ili TT4 koja obezbeđuje adekvatan uvid u bezbednost terapije za plod i majku je 2-4 nedelje.

Maternalni i fetalni aspekti izbora terapije hipertiroidizma

Medikamentna terapija

Tionamidi:

Metimazol se povezuje u nekoliko studija sa češćom pojavom aplazije kutisa i hoanalne ili ezofagealne atrezije (184, 185). Međutim, zbog nedoslednosti pojavljivanja ovih urođenih mana u do sada prisutnim studijama, ova povezanost nije sasvim dokazana. Kao uzrok njihove pojave dolaze u obzir takođe neregulisan hipertiroidizam i nasledna sklonost. Nema studija koje podržavaju postojanje teratogenog efekta PTU. Zbog toga je izbor terapije u I/III PTU. Ipak, on ima veći potencijal da uzrokuje teže forme hepatotoksičnosti, naročito kod mlađih, te zbog rizika za majku i plod nije poželjno koristiti ga osim u II i III/III trudnoće (48, 186). PTU u dozi <300 mg/d, metimazol <20 mg/d i karbimazol <15 mg/d ne utiču na tiroidnu funkciju neonatusa tokom laktacije (188). PTU se tradicionalno koristio u laktaciji jer se u mleku nalazi <0.1% unete doze. Nema novih preporuka vezano za dojenje i korišćenje PTU. Ali, zbog češće hepatotoksičnosti kod mlađe populacije lečene sa PTU, može se smatrati da važe preporuke kao i za trudnoću. Ako se koristi metimazol, doze manje od 15 mg ne obavezuju na praćenje tiroidne funkcije neonatusa.

Propranolol:

Propranolol nema značajnog teratogenog efekta i može se koristiti bezbedno u trudnoći, bar u II/III, ukoliko je potrebno smanjiti tegobe zbog neregulisanog hipertiroidizma ili u preoperativnoj pripremi. U III/III može dovesti do blage i tranzitorne (48h) bradikardije,

hipoglikemije ili apneje (189). Može pri dugotrajnom korišćenju dovesti do zastoja u rastu ploda zbog čega je neophodno praćenje fetalnog napredovanja.

Jodidi:

Jodidi se mogu koristiti bezbedno kratko u preoperativnoj pripremi. Ograničeno je iskustvo u lečenju jodidima, ali duže korišćenje malih doza (6-40 mg/d) u nemogućnosti primene druge terapije je bezbedno uz rizik porasta TSH ploda u 6% slučajeva. (190). Veće doze od navedenih nose rizik za razvoj hipotiroidizma i/ili velike strume i kompresije traheje fetusa.

Hiruška terapija:

Indikacije za subtotalnu tiroidektomiju koja se najbezbednije može obaviti u II/III su: ozbiljne neželjene reakcije tionamida, duže i rizično održavanje nekontrolisanog hipertiroidizma na visokim/maksimalni dozama tionamida. Priprema kalijum jodidom 50-100 mg/d i propranololom smanjuje operativni rizik. Hiruška terapija primenjena u I/III zbog korišćenja anestezije može imati značajnih efekata na organogenezu te se ne savetuje (148).

Terapija radiojodom:

Do formiranja funkcionalne štitaste žlezde ploda u 12. nedelji preuzimanje joda nije moguće. Nakon ovog perioda kontraindikovano je testiranje ili lečenje radiojodom tokom trudnoće jer može dovesti do fetalnog hipotiroidizma. Savetuje se test za trudnoću pre njihove primene u reproduktivnom periodu ako postoji mogućnost trudnoće. Terapija radiojodom je kontraindikovana tokom laktacije, te ako je njena primena neophodna mora se prekinuti sa dojenjem. Nakon primene terapije radiojodom ne savetuje se koncepcija 6 meseci za žene i 4 meseca za muškarce zbog efekata na polne ćelije. Radiojod primenjen pre organogeneze može dovesti do pobačaja. Nakon organogeneze može usloviti malformacije, zastoj u rastu i razvoju ili fetalni malignitet (191).

Preporuka 63

Hipertiroidizam u trudnoći se leči medikamentnom terapijom. Cilj je da se što manjim dozama održava nivo FT4 u gornjem opsegu normalnog za opštu populaciju ili TT4 1.5 puta viši od gornjeg opsega za opštu populaciju.

Nivo dokaza A, stepen preporuke I.

Preporuka 64

Metimazol daje veći procenat kongenitalnih abnormalnosti pa se u I trimestru preporučuje PTU. PTU je čeće uzrok teških oštećenja jetre kod mladih pa se savetuje lečenje hipertiroidizma metimazolom u II i III trimestru kao bezbednije. Pri promenama leka TSH i FT4 treba meriti nakon 2, zatim 2-4 nedelje.

Nivo dokaza A, stepen preporuke IIa.

Preporuka 65

Lečenje subkliničkog hipertiroidizma se ne preporučuje jer ne poboljšava ishod trudnoće a može imati neželjene efekte na fetus.

Nivo dokaza A, stepen preporuke IIa.

Preporuka 66

Subtotalna tiroidektomija je indikovana u slučajevima nemogućnosti kontrole hipertiroidizma medikamentnom terapijom zbog: teških neželjenih efekata lekova, nesaradnje pacijenta ili produžene potrebe za vrlo visokim dozama leka. Optimalno vreme za operativno lečenje je II trimester.

Nivo dokaza B, stepen preporuke IIa.

Preporuka 67

Terapija radiojodom se ne preporučuje u trudnoći. Nakon primenjene terapije radiojodom ne preporučuje se trudnoća 6 meseci zbog negativnih efekata na fetus.

Nivo dokaza A, stepen preporuke I.

Terapija fetalnog hipertiroidizma i hipotiroidizma

Fetalni hipertiroidizam se leči uvođenjem manjih doza PTU ili metimazola u terapiju majci čak iako je eutiroidna. U slučaju da je već na terapiji tireosupresivima zbog GB, terapija se prilagođava povećanjem doze. Fetalni hipotiroidizma nastaje korišćenjem neadekvatno visokih doza tireosupresiva za lečenje GB majke. Zato je smanjenje doze ili isključivanje terapije dovoljno da nestanu znaci hipotiroidizma fetusa. U težem poremećaju može se dati tiroksin intraamniotski tokom tri nedelje 250 mcg/nedeljno (192). U slučaju da se klinička slika hipertiroidizma i hipotiroidizma ne može razdvojiti ultrazvučnim pregledom, neophodno je određivanje fetalnog FT4 iz pupčane vrpce. Ultrazvučni nalazi koji ukazuje da je prisutna tiroidna disfunkcija fetusa su struma, srčana insuficijencija, zaostajanje u rastu, hidrops, ubrzano napredovanje koštane starosti. Obzirom da fetus može biti ugrožen distireozom, ako gestaciona starost dozvoljava može se stanje poboljšati indukovanim porođajem. Fetalni hipertiroidizam se obično završava izlečenjem do rođenja, ali može se nastaviti kao neonatalni hipertiroidizam. Može trajati maksimalno do trećeg meseca života neonatusa i definitivnog nestanka majčinih TRAt iz cirkulacije. Ultrazvučni pregledi se obavljaju na 2 nedelje. Početna doza PTU od oko 150 mg ili metimazola oko 15 mg obično se može redukovati i sasvim prekinuti posle 32. nedelje zbog pada ili izčezavanja TRAt (193).

Preporuka 68.

Kod žena sa visokim TRAt i lečenih zbog GB potrebno je praćenje fetusa ultrazvučnim pregledima i traganje za znacim distireoze. U slučaju da se ultrazvučnim pregledom ne može odrediti vrsta distireoze a fetus je ugrožen, savetuje se određivanje umbilikalnog FT4.

Neophodno je praćenje neonatusa majki sa GB zbog moguće distireoze.

Nivo dokaza A, stepen preporuke I.

Preporuka 69.

Za lečenje fetalnog hipertiroidizma savetuje se uvođenje PTU ili metimazola eutiroidnim majkama ili povećanje doze kod lečenih zbog GB. Za lečenje fetalnog hipotiroidizma savetuje se redukcija doze tireosupresiva.

Nivo dokaza A, stepen preporuke I.

Unos joda i trudnoća

Zbog nepovoljnog uticaja deficita joda na intrauterini razvoj centralnog nervnog sistema i psihomotorni razvoj deteta, većina zemalja ima zakonom regulisane norme o načinu nadoknade joda. Preporučeni dnevni unos joda za odrasle i decu preko 12 godina je 150 mcg. U RS se jodinacija soli postiže dodavanjem kalijum jodida (KJ) od 1953. godine na čitavoj teritoriji. Pravilnik o jodinaciji je više puta korigovan na osnovu rezultata provera efekata jodinacije. Prema tekućim preporukama jodinacija soli se sprovodi sa KJ 20 mg/kg soli. Počev od 1998. godine Komisije za nacionalno istraživanje jodinacije utvrđuju da je ona adekvatna (194).

Tokom trudnoće, u I/III dolazi do povećanja bubrežnog klirensa jodida zbog povećanja brzine glomerulske filtracije. Obzirom da se povećava i produkcija tiroidnih hormona za oko 50%, postoji realno veća potreba za jodom još od I trimestra. Dostupnost joda iz intratiroidnih rezervi deponovanih tokom višegodišnjeg adekvatnog unosa omogućavaju normalan tok adaptacije tiroidne funkcije tokom trudnoće. Time se izbegava rizik za razvoj subkliničkog

hipotiroidizma ili izolovane maternalne hipotiroksinemije i njihov negativni uticaj na fetus (195). Dugogodišnja adekvatna jodinacija soli u RS omogućava primenu preporuka za trudnoću koje važe za zemlje sa suficijentnim unosom joda (148).

Kod prethodno deficitarnog unosa joda dolazi do pada sinteze FT4 i porasta TSH što može dovesti do formiranja strume kod majke i fetusa. Nadoknada čak i blagog deficita joda od početka trudnoće omogućava prevenciju strume. Preporučeni dnevni unos joda tokom trudnoće je 250 mcg (200-300 mcg/d). Unos dvostruko veći od preporučenog nosi rizik za pospešivanje autoimune distireoze kod osoba sa rizikom (povišena tiroidna antitelima, pozitivna porodična anamneza). U našoj zemlji povećanje unosa joda tokom trudnoće se preporučuje na individualnom nivou. Ono može da obuhvata krajeve koji su tokom evaluacije unosa joda sprovedenog na nacionalnom nivou prepoznati kao područja sa blagim deficitom unosa joda. Takođe, može se savetovati individualno trudnicama sa tekućim ili ranijim manjim unosom joda zbog redukovano unosa soli ili hrane bogate jodom. Jod se može nadoknaditi preparatima predviđenim za trudnice koji sadrže multivitamine i minerale, a potrebno je da obezbede 125-150 mcg/d kalijum jodida.

Procena adekvatnosti unosa joda

Adekvatan unos joda odgovara urinarnoj ekskreciji joda 150-250 mcg/d, ili 100-200 mcg/l (196). Merenja dnevne urinarne ekskrecije obavljaju se u sklopu nadgledanja javnog zdravlja u određenim vremenskim intervalima i sa predviđenim brojem uzorka. Tokom trudnoće, pad renalne ekskrecije joda bio bi marker deficita unosa. Merenje urinarne ekskrecije joda nije široko dostupno na individualnom nivou. Međutim, čak i u zemljama sa adekvatnom jodinacijom oko 5-10% trudnica može imati deficit unosa joda. Prema poslednjem izveštaju istraživanja koje je sproveo Institut za javno zdravlje RS, urinarna ekskrecija joda kod trudnica je bila u donjim opsezima normale (194). Trudnice koje nisu uzimale preparate joda su imale lako nižu ekskreciju joda od preporučene. Kao adekvatna ekskrecija joda u trudnoći smatra se 150-250 mcg/l. Prepoznavanje trudnica kojima treba posavetovati nadoknadu joda bazirano je na podacima o navikama u ishrani i analizama tiroidnih parametara: nizak FT4, porast TSH, porast Tg, porast odnosa T3/T4 kao ekonomičnijeg i pojava strume kod majke i/ili fetusa. Neke novije studije ukazuju na korist za fetus od lečenja izolovane hipotiroksinemije majke tiroksinom. Međutim, nema stavova o univerzalnoj nadoknadi tiroksina u ovoj situaciji. Izolovana hipotiroksinemija majke za sada se vezuje za deficit joda i može biti marker za odabir trudnica koje treba da povećaju unos joda. Dalja praćenja unosa joda u RS su neophodna da bi se izmenio stav o individualnom pristupu za dodatno unošenje joda dijetetskim suplementima tokom trudnoće ili izmenio način jodinacije.

Unos joda i laktacija

Tokom dojenja, nastavak unosa joda oko 250 mcg/d omogućuje dodatno obogaćivanje mleka jodom koje je optimalno za neonatus. Nakon trudnoće, funkcija štitaste žlezde i metabolizam joda majke vraćaju se na normalne. U slučaju neuspostavljanja laktacije dodatna nadoknada joda za majku nije neophodna.

Preporuka 70

Dnevni unos joda za žene u reproduktivnom periodu treba da bude oko 150 mcg/d. Potrebe za jodom tokom trudnoće i laktacije su veće, oko 250 mcg/d.

Nivo dokaza A, stepen preporuke I.

Preporuka 71

Unos joda tokom trudnoće i laktacije ne treba da premašuje 500 mcg/d zbog mogućih štetnih efekata.

Nivo dokaza B, stepen preporuke IIa.

Preporuka 72

Procena adekvatnosti unosa joda u trudnoći vrši se određivanjem dnevne urinarne ekskrecije joda u široj populaciji, a ne individualno. Ekskrecija joda 150-250 mcg/l potvrđuje adekvatan unos joda.

Nivo dokaza A, stepen preporuke I.

Preporuka 73

U RS je program jodinacije soli efikasan i unos joda suficijentan. Kod žena sa rizikom za smanjeni unos joda ishranom savetuje se nadoknada pre trudnoće.

Nivo dokaza A, stepen preporuke IIa.

Preporuka 74

Tokom trudnoće i laktacije preporučuje se povećanje unosa joda na 250 mcg/d. Unos se može povećati preparatima predviđenim za trudnice koji sadrže 125-150 mcg/d kalijum jodida. Ne preporučuje se univerzalna nadoknada joda preparatima za sve trudnice.

Nivo dokaza A, stepen preporuke I.

Postpartalni tiroiditis (PPT)

Definicija i učestalost

PPT se definiše kao tranzitorno stanje hipertiroidizma i hipotiroidizma koji se smenjuju ili javljaju pojedinačno tokom prve godine od porođaja kod žena koje nisu prethodno bolovale od evidentne autoimune tiroidne bolesti. Promene serumskog nivoa T4 uzrokovane su oslobađanjem hormona iz tirocita razorenog autoimunim procesom. Zbog toga je glavno obeležje PPT vrlo nisko vezivanje radiofarmaka u testu fiksacije i povišen titar tiroidnih antitela.

Prevalenca PPT u svetu varira, u Evropi se javlja u oko 3.3-8.7% opšte populacije. Uočena učestalost zavisi od podneblja, unosa joda, genetske predispozicije, pušenja i primene adekvatne i pravovremene dijagnostičke procedure za potvrdu PPT. Žene sa PPT imaju povišen titar TPO At u oko 90% slučajeva, a negativna u svega 0.6%. Budući da se u grupi žena sa pozitivnim TPO At u I trimestru trudnoće kasnije dijagnostikuje PPT u 40-60% slučajeva, autoimunost je osnovano povezana sa njegovim razvojem (197). Tiroidna limfocitna infiltracija uslovljava prepoznatljive faze destrukcije i reparacije žlezde prezentovane hipertiroidizmom i hipotiroidizmom. PPT se registruje češće kod žena sa tipom I dijabetes melitusa. U opštoj populaciji i kod žena sa autoimunim bolestima kao tip I dijabetes melitus, najbolji prediktor za pojavu PPT je visok titar TPO At.

Klinička slika PPT i lečenje

Najčešće prvo nastupa hipertiroidna faza 1-6 meseci od porođaja i traje 1-2 meseca. Do 30% žena može imati samo ovu fazu. Simptomi su blaži nego u GB, a u 30% nisu ispoljeni. Hipotiroidna faza se dešava 3-8 meseci nakon porođaja i traje 4-6 meseci. Žene sa neispoljenom hipertiroidnom fazom češće imaju klinički jasnije tegobe hipotiroidizma. Dijagnoza PPT se postavlja na osnovu tipičnog toka u postpartumu, povišenih TPO At i nemerljivog testa fiksacije. Prisustvo povišenih TRAt diferencira PPT od GB u postpartalnom periodu.

Lečenje PPT u hipertiroidnoj fazi zasniva se na ublažavanju tegoba hipermetabolizma beta blokerima. U fazi hipotiroidizma, supstitucija tiroksinom se uvodi kada je TSH viši od 10 mIU/l ili ako je viši od 2.5 mIU/l a planira se sledeća trudnoća. Praćenje distiroidnih osoba sa PPT se savetuje merenjem FT4 i TSH na 4-8 nedelja. Trajanje PPT je ograničeno na prvu godinu postpartuma. Ali, autoimune promene koje deklanšira trudnoća i postpartum nastaju na terenu hroničnog autoimunog tiroiditisa prisutnog i pre trudnoće, pa žene sa PPT-om treba

pratiti i nakon toga. U 20-64% slučajeva hipotiroidizam može ostati trajno (198). Predispoziciju za to imaju osobe sa visokim TPO At, Tg At, izmenjenom morfologijom žlezde na ultrazvučnom pregledu i prenaglašenom hipertiroidnom fazom. Intervali kontrolnog merenja FT4 i TSH zavisiće od nivoa TSH i faktora rizika (3-12 meseci). PPT pokazuje sklonost pojavljivanja u više trudnoća. Opisan je protektivan efekat selena za razvoj PPT tokom trudnoće kod žena sa povišenim TPO At u I trimestru.

Preporuka 75

Kod osoba sa pozitivnim TPO At u I trimestru trudnoće značajno se češće javlja PPT. Kod žena sa pozitivnim TPO At preporučuje se određivanje TSH 6-12 nedelje gestacije i 6 meseci nakon porođaja.

Nivo dokaza A, stepen preporuke I.

Preporuka 76

Preporučuje se merenje TSH kod žena sa dijabetes melitusom tip I 3 i 6 meseci nakon porođaja jer imaju tri puta češće PPT.

Nivo dokaza A, stepen preporuke IIa.

Preporuka 77

Kod eutiroidnih žena nakon PPT se preporučuje određivanje TSH godišnje tokom 5-10 godina zbog češćeg razvoja hipotiroidizma.

Nivo dokaza A, stepen preporuke I.

Preporuka 78

U simptomatskoj hipertiroidnoj fazi PPT savetuje se terapija beta blokerima. Za lečenje simptomatske hipotiroidne faze kada je TSH iznad 10 mIU/l i za vrednosti više od 2.5 mIU/l ukoliko se planira trudnoća savetuje se nadoknada tiroksinom. Preporučuju se kontrolna merenja TSH na 4-8 nedelja.

Nivo dokaza B, stepen preporuke IIa.

Autoimune tiroidne bolesti i neuspeh trudnoće

Kod žena sa anamnezom rekurentnih pobačaja (0.3-5% žena), što podrazumeva tri i više uzastopnih spontanih pobačaja, treba isključiti autoimune tiroidne bolesti (ATB) kao uzrok. Povezanost pobačaja i ATB uočena je pre više od 20 godina. Većina studija pokazuje da u opštoj populaciji eutiroidne žene sa povišenim tiroidnim antitelima imaju bar 2-3 puta češće abortus nego sa negativnim antitelima (199). Mnogo je slabije ubedljiva povezanost ishoda trudnoće i prisutva tiroidnih antitela u grupi žena sa rekurentnim abortusima (200). Nije dokazano da li je prisutnost tiroidnih antitela uzročno povezana sa abortusima ili marker autoimunih događaja koje mogu uticati na pojavu abortusa. Sličan je odnos prevage studija koje ukazuju da žene sa pobačajem nakon koncepcije asistiranom reproduktivnom tehnologijom češće imaju povećan titar tiroidnih antitela. Kontraverzni su rezultati studija koje se odnose na uspešnost postizanja trudnoće kod žena koje su pozitivne ili negativne na tiroidna antitela, sa blagom prevagom neuspeha trudnoće kod pozitivnih. Nije pokazana značajno češća pojava povišenih tiroidnih antitela kod žena tretiranih postupkom in vitro fertilizacije u odnosu žene sa spontanom trudnoćom.

Preporuka 79

Univerzalni skrining žena reproduktivnog perioda određivanjem tiroidnih antitela se ne savetuje za procenu rizika od abortusa. Kod žena sa rekurentnim abortusima indikovano je određivanje titra TPOAt i TgAt u sklopu ispitivanja uzroka. Nema dokaza o koristi terapije

imunosupresivima ili tiroksinom u postizanju koncepcije i ishodu trudnoće kod eutiroidnih žena sa pozitivnim tiroidnim antitlima, pa se ona ne preporučuje.
Nivo dokaza C, stepen preporuke IIa.

Skrining za tiroidnu disfunkciju u reproduktivnom periodu

Tiroidne bolesti su učestale u periodu trudnoće i postpartuma i mogu imati brojne negativne efekte na trudnoću, majku i plod. Za sada se ne preporučuje skrining TSH i TPO At kao rutinski za sve trudnice zbog nedostatka više pouzdanih studija o povoljnom odnosu koristi i ekonomske isplativosti testiranja. Međutim, u nekim rizičnim grupama je je ovaj odnos postignut zbog visoke incidence, a skrining obavezan. On prvenstveno omogućava rano otkrivanje subkliničkog hipotiroidizma. Nezavisno od izdvojene rizične grupe, žene sa jod deficitarnog područja su u većem riziku za razvoj hipotiroidizma. Iako u svetu nije zauzet stav o ekonomskoj opravdanosti testiranja svih trudnica za tiroidnu disfunkciju i autoimunitet, postoje regionalna nastojanja ka tome (201). Zbog toga treba imati u vidu da je za trudnice sa visokim rizikom preporučeno obavezno testiranje, ali da za ostale ukoliko postoji klinička sumnja, testiranje može biti korisno.

Preporuka 80

Osobe sa rizikom za tiroidnu disfunkciju u reproduktivnom periodu obuhvaćene su obaveznim skriningom, pa se kod njih savetuje merenje TSH i TPO At pre trudnoće ili na prvoj prenatalnoj kontroli.

- žene sa anamnezom o tiroidnim bolestima
 - žene sa porodičnom anamnezom o tiroidnim bolestima
 - žene sa strumom
 - žene sa povišenim tiroidnim antitelima
 - žene sa kliničkom slikom, anamnezom i laboratorijskim nalazima koji ukazuju na poremećaj tiroidne funkcije
 - žene sa tipom I dijabetes melitusa
 - žene sa drugim autoimunim bolestima
 - žene sa infertilitetom nepoznatog uzroka
 - žene sa anamnezom o radioterapiji glave i vrata
 - žene sa anamnezom o ranijem pobačaju i preranom porođaju
- Nivo dokaza B, stepen preporuke IIa.

Literatura

1. U.S. National Library of Medicine Thyrotoxicosis. [20.06.2011]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh?term=Thyrotoxicosis>.
2. U.S. National Library of Medicine Hyperthyroidism. [20.06.2011]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh?term=Hyperthyroidism>.
3. Davies TF, Larsen PR. Thyrotoxicosis. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 333-76.
4. Spencer CA, LoPresti JS, Patel A, Guttler RB, Eigen A, Shen D, et al. Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. J Clin Endocrinol Metab. 1990 Feb;70(2):453-60.
5. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Thyroid. [Guideline

Practice Guideline

Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2003 Jan;13(1):3-126.

6. Weiss RE, Refetoff S. Thyroid Function Testing. In: Jameson JL, De Groot LJ, editors. Endocrinology. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p. 1444-92.
7. Giovannini S, Zucchelli GC, Iervasi G, Iervasi A, Chiesa MR, Mercuri A, et al. Multicentre comparison of free thyroid hormones immunoassays: the Immunocheck study. Clin Chem Lab Med. 2011 Jun 17.
8. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the american thyroid association and american association of clinical endocrinologists. Thyroid. 2011 Jun;21(6):593-646.
9. Rajatanavin R, Braverman LE. Euthyroid hyperthyroxinemia. J Endocrinol Invest. 1983 Dec;6(6):493-505.
10. Rajatanavin R, Liberman C, Lawrence GD, D'Arcangues CM, Young RA, Emerson CH. Euthyroid hyperthyroxinemia and thyroxine-binding prealbumin excess in islet cell carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 1985 Jul;61(1):17-21.
11. Ventrella S, Klein I. Beta-adrenergic receptor blocking drugs in the management of hyperthyroidism. The Endocrinologist. 1994;4:391-9.
12. Cohen-Lehman J, Dahl P, Danzi S, Klein I. Effects of amiodarone therapy on thyroid function. Nat Rev Endocrinol. 2010 Jan;6(1):34-41.
13. Uy HL, Reasner CA, Samuels MH. Pattern of recovery of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis following radioactive iodine therapy in patients with Graves' disease. Am J Med. 1995 Aug;99(2):173-9.
14. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedus L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. J Endocrinol Invest. 2010;33(5 Suppl):1-50.
15. Cappelli C, Pirola I, De Martino E, Agosti B, Delbarba A, Castellano M, et al. The role of imaging in Graves' disease: a cost-effectiveness analysis. Eur J Radiol. 2008 Jan;65(1):99-103.
16. Hari Kumar KV, Pasupuleti V, Jayaraman M, Abhyuday V, Rayudu BR, Modi KD. Role of thyroid Doppler in differential diagnosis of thyrotoxicosis. Endocr Pract. 2009 Jan-Feb;15(1):6-9.
17. Pedersen OM, Aardal NP, Larssen TB, Varhaug JE, Myking O, Vik-Mo H. The value of ultrasonography in predicting autoimmune thyroid disease. Thyroid. 2000 Mar;10(3):251-9.
18. Raber W, Gessl A, Nowotny P, Vierhapper H. Thyroid ultrasound versus antithyroid peroxidase antibody determination: a cohort study of four hundred fifty-one subjects. Thyroid. 2002 Aug;12(8):725-31.

19. Vitti P, Rago T, Mancusi F, Pallini S, Tonacchera M, Santini F, et al. Thyroid hypoechogenic pattern at ultrasonography as a tool for predicting recurrence of hyperthyroidism after medical treatment in patients with Graves' disease. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1992 Feb;126(2):128-31.
20. Schiemann U, Gellner R, Riemann B, Schierbaum G, Menzel J, Domschke W, et al. Standardized grey scale ultrasonography in Graves' disease: correlation to autoimmune activity. *Eur J Endocrinol*. 1999 Oct;141(4):332-6.
21. Baldini M, Orsatti A, Bonfanti MT, Castagnone D, Cantalamessa L. Relationship between the sonographic appearance of the thyroid and the clinical course and autoimmune activity of Graves' disease. *J Clin Ultrasound*. 2005 Oct;33(8):381-5.
22. Zingrillo M, D'Aloiso L, Ghiggi MR, Di Cerbo A, Chiodini I, Torlontano M, et al. Thyroid hypoechogenicity after methimazole withdrawal in Graves' disease: a useful index for predicting recurrence? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996 Aug;45(2):201-6.
23. Pittman JA, Jr., Dailey GE, 3rd, Beschi RJ. Changing normal values for thyroidal radioiodine uptake. *N Engl J Med*. 1969 Jun 26;280(26):1431-4.
24. Khoo DH, Eng PH, Ho SC, Tai ES, Morgenthaler NG, Seah LL, et al. Graves' ophthalmopathy in the absence of elevated free thyroxine and triiodothyronine levels: prevalence, natural history, and thyrotropin receptor antibody levels. *Thyroid*. 2000 Dec;10(12):1093-100.
25. Takasu N, Oshiro C, Akamine H, Komiya I, Nagata A, Sato Y, et al. Thyroid-stimulating antibody and TSH-binding inhibitor immunoglobulin in 277 Graves' patients and in 686 normal subjects. *J Endocrinol Invest*. 1997 Sep;20(8):452-61.
26. Theodoraki A, Jones G, Parker J, Woolman E, Martin N, Perera S, et al. Performance of a third generation TSH-receptor antibody (TRAb) in a UK clinic. *Clinical endocrinology*. 2011 Feb 19.
27. Feldt-Rasmussen U, Schleusener H, Carayon P. Meta-analysis evaluation of the impact of thyrotropin receptor antibodies on long term remission after medical therapy of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 Jan;78(1):98-102.
28. Eckstein A, Esser J, Mann K, Schott M. Clinical value of TSH receptor antibodies measurement in patients with Graves' orbitopathy. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2010 Mar;7 Suppl 2:198-203.
29. Eckstein AK, Plicht M, Lax H, Neuhauser M, Mann K, Lederbogen S, et al. Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Sep;91(9):3464-70.
30. Marinò M, Chiovato L, Pinchera A. Graves' Disease. In: Jameson JL, De Groot LJ, editors. *Endocrinology*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p. 1527-58.
31. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med*. 2005 Mar 3;352(9):905-17.
32. Weetman AP. The immunomodulatory effects of antithyroid drugs. *Thyroid*. 1994 Summer;4(2):145-6.
33. McGregor AM, Petersen MM, McLachlan SM, Rooke P, Smith BR, Hall R. Carbimazole and the autoimmune response in Graves' disease. *N Engl J Med*. 1980 Aug 7;303(6):302-7.
34. Sonnet E, Massart C, Gibassier J, Allannic H, Maugeudre D. Longitudinal study of soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in sera of patients with Graves' disease. *J Endocrinol Invest*. 1999 Jun;22(6):430-5.
35. Tsatsoulis A, Vlachoyiannopoulos PG, Dalekos GN, Johnson EO, Moutsopoulos HM. Increased serum interleukin-1 beta during treatment of hyperthyroidism with antithyroid drugs. *Eur J Clin Invest*. 1995 Sep;25(9):654-8.
36. Salvi M, Girasole G, Pedrazzoni M, Passeri M, Giuliani N, Minelli R, et al. Increased serum concentrations of interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Aug;81(8):2976-9.
37. Mitsiades N, Poulaki V, Tseleni-Balafouta S, Chrousos GP, Koutras DA. Fas ligand expression in thyroid follicular cells from patients with thionamide-treated Graves' disease. *Thyroid*. 2000 Jul;10(7):527-32.
38. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije. Sažetak karakteristika leka TIASTAT. 2008 [28.06.2011]; Available from: <http://www.alims.gov.rs/download/smpc/1228-2008-12.pdf>.

39. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije. Sažetak karakteristika leka THYROZOL. 2008 [28.06.2011]; Available from: <http://www.alims.gov.rs/download/smpc/3924-2008-12.pdf>.
40. Shivakumar SK, Dwarakanath S, Swaroop G, Venkataramana NK. Aplasia cutis congenita of the scalp: therapeutic modalities. *Neurol India*. 2006 Sep;54(3):312-3.
41. Wolf D, Foulds N, Daya H. Antenatal carbimazole and choanal atresia: a new embryopathy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 Sep;132(9):1009-11.
42. Clark SM, Saade GR, Snodgrass WR, Hankins GD. Pharmacokinetics and pharmacotherapy of thionamides in pregnancy. *Ther Drug Monit*. 2006 Aug;28(4):477-83.
43. Karras S, Tzotzas T, Kaltsas T, Krassas GE. Pharmacological treatment of hyperthyroidism during lactation: review of the literature and novel data. *Pediatric endocrinology reviews* : PER. [Review]. 2010 Sep;8(1):25-33.
44. Glatstein MM, Garcia-Bournissen F, Giglio N, Finkelstein Y, Koren G. Pharmacologic treatment of hyperthyroidism during lactation. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 Aug;55(8):797-8.
45. British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society. Antithyroid drugs, BNF. 2011 [28.06.2011]; Available from: http://bnf.org/bnf/bnf/current/4242.htm#_4242.1.
46. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije. Sažetak karakteristika leka PTU. 2009 [28.06.2011]; Available from: <http://www.alims.gov.rs/download/smpc/2631-2009-12.pdf>.
47. Rivkees SA, Mattison DR. Ending propylthiouracil-induced liver failure in children. *The New England journal of medicine*. [Letter]. 2009 Apr 9;360(15):1574-5.
48. Bahn RS, Burch HS, Cooper DS, Garber JR, Greenlee CM, Klein IL, et al. The Role of Propylthiouracil in the Management of Graves' Disease in Adults: report of a meeting jointly sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration. *Thyroid*. 2009 Jul;19(7):673-4.
49. FDA. Information for Healthcare Professionals - Propylthiouracil-Induced Liver Failure. 2009 [28.06.2011]; Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm162701.htm>.
50. Bonaci-Nikolic B, Nikolic MM, Andrejevic S, Zoric S, Bukilica M. Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated autoimmune diseases induced by antithyroid drugs: comparison with idiopathic ANCA vasculitides. *Arthritis Res Ther*. [Comparative Study]. 2005;7(5):R1072-81.
51. Noh JY, Yasuda S, Sato S, Matsumoto M, Kunii Y, Noguchi Y, et al. Clinical characteristics of myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis caused by antithyroid drugs. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009 Aug;94(8):2806-11.
52. Ahmed K, Rao S, Simha V. Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis in a patient with graves disease: cross-reaction between propylthiouracil and methimazole. *Endocr Pract*. 2010 May-Jun;16(3):449-51.
53. Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, Clark LF, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. *Cochrane database of systematic reviews*. [Meta-Analysis Review]. 2010(1):CD003420.
54. Mazza E, Carlini M, Flecchia D, Blatto A, Zuccarini O, Gamba S, et al. Long-term follow-up of patients with hyperthyroidism due to Graves' disease treated with methimazole. Comparison of usual treatment schedule with drug discontinuation vs continuous treatment with low methimazole doses: a retrospective study. *J Endocrinol Invest*. 2008 Oct;31(10):866-72.
55. Kimball LE, Kulinskaya E, Brown B, Johnston C, Farid NR. Does smoking increase relapse rates in Graves' disease? *J Endocrinol Invest*. 2002 Feb;25(2):152-7.
56. Allahabadi A, Daykin J, Holder RL, Sheppard MC, Gough SC, Franklyn JA. Age and gender predict the outcome of treatment for Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Mar;85(3):1038-42.

57. Nedrebo BG, Holm PI, Uhlvig S, Sorheim JI, Skeie S, Eide GE, et al. Predictors of outcome and comparison of different drug regimens for the prevention of relapse in patients with Graves' disease. *Eur J Endocrinol*. 2002 Nov;147(5):583-9.
58. Orunesu E, Bagnasco M, Salmaso C, Altrinetti V, Bernasconi D, Del Monte P, et al. Use of an artificial neural network to predict Graves' disease outcome within 2 years of drug withdrawal. *Eur J Clin Invest*. 2004 Mar;34(3):210-7.
59. Bolanos F, Gonzalez-Ortiz M, Duron H, Sanchez C. Remission of Graves' hyperthyroidism treated with methimazole. *Rev Invest Clin*. 2002 Jul-Aug;54(4):307-10.
60. Wartofsky L, Glinioer D, Solomon B, Nagataki S, Lagasse R, Nagayama Y, et al. Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan, and the United States. *Thyroid*. 1991;1(2):129-35.
61. Stokkel MP, Handkiewicz Junak D, Lassmann M, Dietlein M, Luster M. EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Nov;37(11):2218-28.
62. Delit C, Silver S, Yohalem SB, Segal RL. Thyrocardiac disease and its management with radioactive iodine I-131. *JAMA*. 1961 Apr 29;176:262-7.
63. McDermott MT, Kidd GS, Dodson LE, Jr., Hofeldt FD. Radioiodine-induced thyroid storm. Case report and literature review. *Am J Med*. 1983 Aug;75(2):353-9.
64. Andrade VA, Gross JL, Maia AL. Effect of methimazole pretreatment on serum thyroid hormone levels after radioactive treatment in Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Nov;84(11):4012-6.
65. Burch HB, Solomon BL, Cooper DS, Ferguson P, Walpert N, Howard R. The effect of antithyroid drug pretreatment on acute changes in thyroid hormone levels after (131)I ablation for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Jul;86(7):3016-21.
66. Walter MA, Briel M, Christ-Crain M, Bonnema SJ, Connell J, Cooper DS, et al. Effects of antithyroid drugs on radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2007 Mar 10;334(7592):514.
67. Santos RB, Romaldini JH, Ward LS. Propylthiouracil reduces the effectiveness of radioiodine treatment in hyperthyroid patients with Graves' disease. *Thyroid*. 2004 Jul;14(7):525-30.
68. Acharya SH, Avenell A, Philip S, Burr J, Bevan JS, Abraham P. Radioiodine therapy (RAI) for Graves' disease (GD) and the effect on ophthalmopathy: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Dec;69(6):943-50.
69. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 1998 Jan 8;338(2):73-8.
70. Tallstedt L, Lundell G, Topping O, Wallin G, Ljunggren JG, Blomgren H, et al. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. The Thyroid Study Group. *N Engl J Med*. 1992 Jun 25;326(26):1733-8.
71. Traisk F, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Andersson T, Berg G, Calissendorff J, et al. Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or iodine-131. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Oct;94(10):3700-7.
72. Bartalena L, Tanda ML, Piantanida E, Lai A. Glucocorticoids and outcome of radioactive iodine therapy for Graves' hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2005 Jul;153(1):13-4.
73. Dederichs B, Dietlein M, Jenniches-Kloth B, Schmidt M, Theissen P, Moka D, et al. Radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism in patients without pre-existing ophthalmopathy: can glucocorticoids prevent the development of new ophthalmopathy? *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2006 Jul;114(7):366-70.
74. Jensen BE, Bonnema SJ, Hegedus L. Glucocorticoids do not influence the effect of radioiodine therapy in Graves' disease. *Eur J Endocrinol*. 2005 Jul;153(1):15-21.
75. Perros P, Kendall-Taylor P, Neoh C, Frewin S, Dickinson J. A prospective study of the effects of radioiodine therapy for hyperthyroidism in patients with minimally active graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Sep;90(9):5321-3.

76. Tallstedt L, Lundell G, Blomgren H, Bring J. Does early administration of thyroxine reduce the development of Graves' ophthalmopathy after radioiodine treatment? *Eur J Endocrinol.* 1994 May;130(5):494-7.
77. Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard MC, Betteridge J, Boyle P. Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *N Engl J Med.* 1998 Mar 12;338(11):712-8.
78. Ron E, Doody MM, Becker DV, Brill AB, Curtis RE, Goldman MB, et al. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group. *JAMA.* 1998 Jul 22-29;280(4):347-55.
79. Franklyn JA, Sheppard MC, Maisonneuve P. Thyroid function and mortality in patients treated for hyperthyroidism. *JAMA.* 2005 Jul 6;294(1):71-80.
80. Metso S, Auvinen A, Huhtala H, Salmi J, Oksala H, Jaatinen P. Increased cancer incidence after radioiodine treatment for hyperthyroidism. *Cancer.* 2007 May 15;109(10):1972-9.
81. Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman R. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg.* 1998 Sep;228(3):320-30.
82. Sosa JA, Mehta PJ, Wang TS, Boudourakis L, Roman SA. A population-based study of outcomes from thyroidectomy in aging Americans: at what cost? *J Am Coll Surg.* 2008 Jun;206(3):1097-105.
83. Nayak B, Burman K. Thyrotoxicosis and thyroid storm. *Endocrinology and metabolism clinics of North America.* [Review]. 2006 Dec;35(4):663-86, vii.
84. Goldberg PA, Inzucchi SE. Critical issues in endocrinology. *Clin Chest Med.* [Review]. 2003 Dec;24(4):583-606, vi.
85. Pimentel L, Hansen KN. Thyroid disease in the emergency department: a clinical and laboratory review. *The Journal of emergency medicine.* [Review]. 2005 Feb;28(2):201-9.
86. Feliciano DV, Lyons JD. Thyroidectomy is optimal treatment for Graves' disease. *J Am Coll Surg.* 2011 Apr;212(4):714-20; discussion 20-1.
87. Liu J, Bargren A, Schaefer S, Chen H, Sippel RS. Total thyroidectomy: a safe and effective treatment for Graves' disease. *J Surg Res.* 2011 Jun 1;168(1):1-4.
88. Koyuncu A, Aydin C, Topcu O, Gokce ON, Elagoz S, Dokmetas HS. Could total thyroidectomy become the standard treatment for Graves' disease? *Surg Today.* 2010;40(1):22-5.
89. Hoffmann R. Thyroidectomy in Graves' disease: subtotal, near total or total? *Orbit.* 2009;28(4):241-4.
90. Menconi F, Marino M, Pinchera A, Rocchi R, Mazzi B, Nardi M, et al. Effects of total thyroid ablation versus near-total thyroidectomy alone on mild to moderate Graves' orbitopathy treated with intravenous glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 May;92(5):1653-8.
91. Palit TK, Miller CC, 3rd, Miltenburg DM. The efficacy of thyroidectomy for Graves' disease: A meta-analysis. *J Surg Res.* 2000 May 15;90(2):161-5.
92. Georgopoulos NA, Sykiotis GP, Sgourou A, Papachatzopoulou A, Markou KB, Kyriazopoulou V, et al. Autonomously functioning thyroid nodules in a former iodine-deficient area commonly harbor gain-of-function mutations in the thyrotropin signaling pathway. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2003 Oct;149(4):287-92.
93. Fuhrer D, Holzapfel HP, Wonerow P, Scherbaum WA, Paschke R. Somatic mutations in the thyrotropin receptor gene and not in the Gs alpha protein gene in 31 toxic thyroid nodules. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1997 Nov;82(11):3885-91.
94. Parma J, Duprez L, Van Sande J, Cochaux P, Gervy C, Mockel J, et al. Somatic mutations in the thyrotropin receptor gene cause hyperfunctioning thyroid adenomas. *Nature.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1993 Oct 14;365(6447):649-51.
95. Vidal-Trecan GM, Stahl JE, Eckman MH. Radioiodine or surgery for toxic thyroid adenoma: dissecting an important decision. A cost-effectiveness analysis. *Thyroid.* 2004 Nov;14(11):933-45.

96. Nygaard B, Hegedus L, Nielsen KG, Ulriksen P, Hansen JM. Long-term effect of radioactive iodine on thyroid function and size in patients with solitary autonomously functioning toxic thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999 Feb;50(2):197-202.
97. Erickson D, Gharib H, Li H, van Heerden JA. Treatment of patients with toxic multinodular goiter. *Thyroid*. 1998 Apr;8(4):277-82.
98. Kang AS, Grant CS, Thompson GB, van Heerden JA. Current treatment of nodular goiter with hyperthyroidism (Plummer's disease): surgery versus radioiodine. *Surgery*. 2002 Dec;132(6):916-23; discussion 23.
99. Nygaard B, Hegedus L, Ulriksen P, Nielsen KG, Hansen JM. Radioiodine therapy for multinodular toxic goiter. *Arch Intern Med*. 1999 Jun 28;159(12):1364-8.
100. Porterfield JR, Jr., Thompson GB, Farley DR, Grant CS, Richards ML. Evidence-based management of toxic multinodular goiter (Plummer's Disease). *World journal of surgery*. [Review]. 2008 Jul;32(7):1278-84.
101. Brouqui P, Raoult D, Conte-Devolx B. Coxsackie thyroiditis. *Ann Intern Med*. 1991 Jun 15;114(12):1063-4.
102. Sato M. Virus-like particles in the follicular epithelium of the thyroid from a patient with subacute thyroiditis (De Quervain). *Acta Pathol Jpn*. 1975 Jul;25(4):499-501.
103. Vejlgård TB, Nielsen OB. [Subacute thyroiditis in Parvovirus B19 infection]. *Ugeskr Laeger*. 1994 Oct 10;156(41):6039-40.
104. Volpe R, Row VV, Ezrin C. Circulating viral and thyroid antibodies in subacute thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1967 Sep;27(9):1275-84.
105. Desailoud R, Hober D. Viruses and thyroiditis: an update. *Virology*. 2009;6:5.
106. Guimarães VC. Subacute and Riedel's Thyroiditis. In: Jameson JL, De Groot LJ, editors. *Endocrinology*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010.
107. Volpe R. The management of subacute (DeQuervain's) thyroiditis. *Thyroid*. 1993 Fall;3(3):253-5.
108. Singer PA. Thyroiditis. Acute, subacute, and chronic. *Med Clin North Am*. 1991 Jan;75(1):61-77.
109. Mizukoshi T, Noguchi S, Murakami T, Futata T, Yamashita H. Evaluation of recurrence in 36 subacute thyroiditis patients managed with prednisolone. *Intern Med*. 2001 Apr;40(4):292-5.
110. Fatourehchi V, Aniszewski JP, Fatourehchi GZ, Atkinson EJ, Jacobsen SJ. Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmsted County, Minnesota, study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 May;88(5):2100-5.
111. Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jun;95(6):2529-35.
112. Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, Bogazzi F, Burelli A, Martino E. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis, a difficult challenge: results of a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Aug;81(8):2930-3.
113. Bogazzi F, Bartalena L, Dell'Unto E, Tomisti L, Rossi G, Pepe P, et al. Proportion of type 1 and type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis has changed over a 27-year period in Italy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 Oct;67(4):533-7.
114. Eskes SA, Wiersinga WM. Amiodarone and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009 Dec;23(6):735-51.
115. Bogazzi F, Martino E, Dell'Unto E, Brogioni S, Cosci C, Aghini-Lombardi F, et al. Thyroid color flow doppler sonography and radioiodine uptake in 55 consecutive patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Endocrinol Invest*. 2003 Jul;26(7):635-40.
116. Eaton SE, Euinton HA, Newman CM, Weetman AP, Bennet WM. Clinical experience of amiodarone-induced thyrotoxicosis over a 3-year period: role of colour-flow Doppler sonography. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 Jan;56(1):33-8.
117. Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S, Mazzeo S, Vitti P, Burelli A, et al. Color flow Doppler sonography rapidly differentiates type I and type II amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Thyroid*. 1997 Aug;7(4):541-5.

118. Osman F, Franklyn JA, Sheppard MC, Gammage MD. Successful treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Circulation*. 2002 Mar 19;105(11):1275-7.
119. Bartalena L, Bogazzi F, Martino E. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: a difficult diagnostic and therapeutic challenge. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 Jan;56(1):23-4.
120. Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S, Lenziardi M, Baschieri L, Braverman LE, et al. Treatment of amiodarone associated thyrotoxicosis by simultaneous administration of potassium perchlorate and methimazole. *J Endocrinol Invest*. 1986 Jun;9(3):201-7.
121. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev*. 2001 Apr;22(2):240-54.
122. Tanda ML, Piantanida E, Lai A, Liparulo L, Sassi L, Bogazzi F, et al. Diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis: similarities and differences between North American and European thyroidologists. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Nov;69(5):812-8.
123. Houghton SG, Farley DR, Brennan MD, van Heerden JA, Thompson GB, Grant CS. Surgical management of amiodarone-associated thyrotoxicosis: Mayo Clinic experience. *World J Surg*. 2004 Nov;28(11):1083-7.
124. Williams M, Lo Gerfo P. Thyroidectomy using local anesthesia in critically ill patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis: a review and description of the technique. *Thyroid*. 2002 Jun;12(6):523-5.
125. Hintze G, Blombach O, Fink H, Burkhardt U, Kobberling J. Risk of iodine-induced thyrotoxicosis after coronary angiography: an investigation in 788 unselected subjects. *Eur J Endocrinol*. 1999 Mar;140(3):264-7.
126. Martin FI, Tress BW, Colman PG, Deam DR. Iodine-induced hyperthyroidism due to nonionic contrast radiography in the elderly. *Am J Med*. 1993 Jul;95(1):78-82.
127. Conn JJ, Sebastian MJ, Deam D, Tam M, Martin FI. A prospective study of the effect of nonionic contrast media on thyroid function. *Thyroid*. 1996 Apr;6(2):107-10.
128. Fradkin JE, Wolff J. Iodide-induced thyrotoxicosis. *Medicine (Baltimore)*. 1983 Jan;62(1):1-20.
129. Carella C, Mazziotti G, Amato G, Braverman LE, Roti E. Clinical review 169: Interferon-alpha-related thyroid disease: pathophysiological, epidemiological, and clinical aspects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Aug;89(8):3656-61.
130. Prummel MF, Laurberg P. Interferon-alpha and autoimmune thyroid disease. *Thyroid*. 2003 Jun;13(6):547-51.
131. Koh LK, Greenspan FS, Yeo PP. Interferon-alpha induced thyroid dysfunction: three clinical presentations and a review of the literature. *Thyroid*. 1997 Dec;7(6):891-6.
132. Burch HB, Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1993 Jun;22(2):263-77.
133. Vadiveloo T, Donnan PT, Cochrane L, Leese GP. The Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS): morbidity in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 May;96(5):1344-51.
134. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*. 2000 Feb 28;160(4):526-34.
135. Marqusee E, Haden ST, Utiger RD. Subclinical thyrotoxicosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998 Mar;27(1):37-49.
136. Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1997 Mar;26(1):189-218.
137. Schouten BJ, Brownlie BE, Frampton CM, Turner JG. Subclinical thyrotoxicosis in an outpatient population - predictors of outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 Feb;74(2):257-61.
138. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med*. 2001 Apr 3;134(7):561-8.
139. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Poppe K, Velkeniers B. Subclinical thyroid dysfunction and mortality: an estimate of relative and absolute excess all-cause mortality based on time-to-event data from cohort studies. *Eur J Endocrinol*. 2008 Sep;159(3):329-41.

140. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*. 2004 Jan 14;291(2):228-38.
141. Georg H. Autonomously Functioning Thyroid Nodules and Other Causes of Thyrotoxicosis. In: Jameson JL, De Groot LJ, editors. *Endocrinology*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010.
142. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Feb;87(2):489-99.
143. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1977 Dec;7(6):481-93.
144. Canaris GJ, Steiner JF, Ridgway EC. Do traditional symptoms of hypothyroidism correlate with biochemical disease? *J Gen Intern Med*. 1997 Sep;12(9):544-50.
145. Klee GG, Hay ID. Biochemical testing of thyroid function. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1997 Dec;26(4):763-75.
146. Carr D, McLeod DT, Parry G, Thornes HM. Fine adjustment of thyroxine replacement dosage: comparison of the thyrotrophin releasing hormone test using a sensitive thyrotrophin assay with measurement of free thyroid hormones and clinical assessment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1988 Mar;28(3):325-33.
147. Ellyin FM, Kumar Y, Somberg JC. Hypothyroidism complicated by angina pectoris: therapeutic approaches. *J Clin Pharmacol*. 1992 Sep;32(9):843-7.
148. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoe D, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Aug;92(8 Suppl):S1-47.
149. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Dec;92(12):4575-82.
150. Weetman AP. Hypothyroidism: screening and subclinical disease. *BMJ*. 1997 Apr 19;314(7088):1175-8.
151. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995 Jul;43(1):55-68.
152. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med*. 2000 Feb 15;132(4):270-8.
153. Huber G, Staub JJ, Meier C, Mittrache C, Guglielmetti M, Huber P, et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Jul;87(7):3221-6.
154. Fatourechi V. Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(1):65-71.
155. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Consensus Statement #1: Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society. *Thyroid*. 2005 Jan;15(1):24-8; response 32-3.
156. Meier C, Staub JJ, Roth CB, Guglielmetti M, Kunz M, Miserez AR, et al. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Oct;86(10):4860-6.
157. Association for Clinical Biochemistry, British Thyroid Association, Foundation BT. UK Guidelines for the Use of Thyroid Function Tests. 2006 [12.07.2011]; Available from: http://www.british-thyroid-association.org/info-for-patients/Docs/TFT_guideline_final_version_July_2006.pdf.
158. Rose SR. Cranial irradiation and central hypothyroidism. *Trends Endocrinol Metab*. 2001 Apr;12(3):97-104.

159. Bell NH. Endocrine complications of sarcoidosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1991 Sep;20(3):645-54.
160. Segal-Lieberman G, Karasik A, Shimon I. Hypopituitarism following closed head injury. *Pituitary.* 2000 Nov;3(3):181-4.
161. Waise A, Belchetz PE. Lesson of the week: unsuspected central hypothyroidism. *BMJ.* 2000 Nov 18;321(7271):1275-7.
162. Wardle CA, Fraser WD, Squire CR. Pitfalls in the use of thyrotropin concentration as a first-line thyroid-function test. *Lancet.* 2001 Mar 31;357(9261):1013-4.
163. Ferretti E, Persani L, Jaffrain-Rea ML, Giambona S, Tamburrano G, Beck-Peccoz P. Evaluation of the adequacy of levothyroxine replacement therapy in patients with central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Mar;84(3):924-9.
164. Shimon I, Cohen O, Lubetsky A, Olchovsky D. Thyrotropin suppression by thyroid hormone replacement is correlated with thyroxine level normalization in central hypothyroidism. *Thyroid.* 2002 Sep;12(9):823-7.
165. Todorović-Đilas L. Hipotireza-epidemiološki podaci. *Acta clinica.* 2008;8(1):17-21.
166. LaFranchi S. Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis, and management. *Thyroid.* 1999 Jul;9(7):735-40.
167. Gillam MP, Kopp P. Genetic regulation of thyroid development. *Curr Opin Pediatr.* 2001 Aug;13(4):358-63.
168. Gillam MP, Kopp P. Genetic defects in thyroid hormone synthesis. *Curr Opin Pediatr.* 2001 Aug;13(4):364-72.
169. Foley TPJ. Congenital hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *The thyroid: a fundamental and clinical text.* 8 ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. p. 977-82.
170. American Academy of Pediatrics AAP Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association Committee on Public Health. Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. *Pediatrics.* 1993 Jun;91(6):1203-9.
171. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid.* 2002 Jan;12(1):63-8.
172. Soldin OP, Tractenberg RE, Hollowell JG, Jonklaas J, Janicic N, Soldin SJ. Trimester-specific changes in maternal thyroid hormone, thyrotropin, and thyroglobulin concentrations during gestation: trends and associations across trimesters in iodine sufficiency. *Thyroid.* 2004 Dec;14(12):1084-90.
173. Glinoe D, Spencer CA. Serum TSH determinations in pregnancy: how, when and why? *Nat Rev Endocrinol.* 2010 Sep;6(9):526-9.
174. Mandel SJ. Hypothyroidism and chronic autoimmune thyroiditis in the pregnant state: maternal aspects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun;18(2):213-24.
175. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med.* 1999 Aug 19;341(8):549-55.
176. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsmas T, van Baar AL, de Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003 Sep;59(3):282-8.
177. Vermiglio F, Lo Presti VP, Moleti M, Sidoti M, Tortorella G, Scaffidi G, et al. Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: a possible novel iodine deficiency disorder in developed countries. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Dec;89(12):6054-60.
178. Glinoe D. Thyroid hyperfunction during pregnancy. *Thyroid.* 1998 Sep;8(9):859-64.
179. Panesar NS, Li CY, Rogers MS. Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. *Ann Clin Biochem.* 2001 Jul;38(Pt 4):329-32.
180. d'Herbomez M, Forzy G, Gasser F, Massart C, Beaudonnet A, Sapin R. Clinical evaluation of nine free thyroxine assays: persistent problems in particular populations. *Clin Chem Lab Med.* 2003 Jul;41(7):942-7.

181. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun;18(2):267-88.
182. Peleg D, Cada S, Peleg A, Ben-Ami M. The relationship between maternal serum thyroid-stimulating immunoglobulin and fetal and neonatal thyrotoxicosis. *Obstet Gynecol.* 2002 Jun;99(6):1040-3.
183. Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med.* 2000 Oct 26;343(17):1236-48.
184. Barbero P, Valdez R, Rodriguez H, Tiscornia C, Mansilla E, Allons A, et al. Choanal atresia associated with maternal hyperthyroidism treated with methimazole: a case-control study. *Am J Med Genet A.* 2008 Sep 15;146A(18):2390-5.
185. Clementi M, Di Gianantonio E, Cassina M, Leoncini E, Botto LD, Mastroiacovo P. Treatment of hyperthyroidism in pregnancy and birth defects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Nov;95(11):E337-41.
186. Rivkees SA, Szarfman A. Dissimilar hepatotoxicity profiles of propylthiouracil and methimazole in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jul;95(7):3260-7.
187. Momotani N, Noh J, Oyanagi H, Ishikawa N, Ito K. Antithyroid drug therapy for Graves' disease during pregnancy. Optimal regimen for fetal thyroid status. *N Engl J Med.* 1986 Jul 3;315(1):24-8.
188. Azizi F, Hedayati M. Thyroid function in breast-fed infants whose mothers take high doses of methimazole. *J Endocrinol Invest.* 2002 Jun;25(6):493-6.
189. Klasco RK. REPROTOX database. Greenwood Village: Thomson Micromedex. .
190. Momotani N, Hisaoka T, Noh J, Ishikawa N, Ito K. Effects of iodine on thyroid status of fetus versus mother in treatment of Graves' disease complicated by pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992 Sep;75(3):738-44.
191. Gorman CA. Radioiodine and pregnancy. *Thyroid.* 1999 Jul;9(7):721-6.
192. Davidson KM, Richards DS, Schatz DA, Fisher DA. Successful in utero treatment of fetal goiter and hypothyroidism. *N Engl J Med.* 1991 Feb 21;324(8):543-6.
193. Fisher DA. Fetal thyroid function: diagnosis and management of fetal thyroid disorders. *Clin Obstet Gynecol.* 1997 Mar;40(1):16-31.
194. Jović D, Ćirić S, Anđelković Z, Knežević T, Trbojević B. Sprovođenje jodne profilakse u R. Srbiji – trenutno stanje. *Medicinski glasnik.* 2010;36:43-7.
195. Kung AW, Lao TT, Chau MT, Tam SC, Low LC. Goitrogenesis during pregnancy and neonatal hypothyroxinaemia in a borderline iodine sufficient area. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000 Dec;53(6):725-31.
196. Delange F. Iodine requirements during pregnancy, lactation and the neonatal period and indicators of optimal iodine nutrition. *Public Health Nutr.* 2007 Dec;10(12A):1571-80; discussion 81-3.
197. Premawardhana LD, Parkes AB, John R, Harris B, Lazarus JH. Thyroid peroxidase antibodies in early pregnancy: utility for prediction of postpartum thyroid dysfunction and implications for screening. *Thyroid.* 2004 Aug;14(8):610-5.
198. Azizi F. The occurrence of permanent thyroid failure in patients with subclinical postpartum thyroiditis. *Eur J Endocrinol.* 2005 Sep;153(3):367-71.
199. Bagis T, Gokcel A, Saygili ES. Autoimmune thyroid disease in pregnancy and the postpartum period: relationship to spontaneous abortion. *Thyroid.* 2001 Nov;11(11):1049-53.
200. Rushworth FH, Backos M, Rai R, Chilcott IT, Baxter N, Regan L. Prospective pregnancy outcome in untreated recurrent miscarriers with thyroid autoantibodies. *Hum Reprod.* 2000 Jul;15(7):1637-9.
201. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jan;92(1):203-7.