

AUTOIMUNA BOLEST ŠTITNE ŽLIJEZDE I TRUDNOĆA

Marčec, Simona

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:173820>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International](#)/[Imenovanje-Nekomercijalno-Dijeli pod istim uvjetima 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-08**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Simona Marčec

AUTOIMUNA BOLEST ŠTITNE ŽLIJEZDE I TRUDNOĆA

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Simona Marčec

AUTOIMUNA BOLEST ŠTITNE ŽLIJEZDE I TRUDNOĆA

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Tatjana Bogović Crnčić, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana 28. lipnja 2022. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Svjetlana Grbac-Ivanković, dr. med.
2. izv. prof. dr. sc. Sanja Klobučar Majanović, dr. med.
3. izv. prof. dr. sc. Tea Štimac, dr. med.

Rad sadrži 48 stranica, 3 slike, 3 tablice, 44 literaturna navoda.

Zahvaljujem svojoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Tatjani Bogović Crnčić, na pristupačnosti,
usmjeravanju i pomoći tijekom izrade diplomskog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji, osobito baki i djedu, na bezuvjetnoj podršci, strpljenju, vjeri,
pomoći, utjesi i bodrenju kada je bilo najpotrebnije.

Zahvaljujem i svojim prijateljima na svakom savjetu i toploj riječi, za sva zajednička učenja i
neprospavane noći i za sve lijepe trenutke.

Bez vas posljednjih 6 godina ne bi bilo moguće.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. ETIOLOGIJA AUTOIMUNE BOLESTI ŠTITNE ŽLIJEZDE.....	1
1.2. EPIDEMIOLOGIJA AUTOIMUNE BOLESTI ŠTITNE ŽLIJEZDE.....	1
1.3. FIZIOLOGIJA MAJČINE ŠTITNE ŽLIJEZDE	2
1.4. FIZIOLOGIJA ŠTITNE ŽLIJEZDE FETUSA I ULOGA POSTELJICE	4
1.5. POTREBE ZA JODOM U TRUDNOĆI	6
2. SVRHA RADA	10
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU.....	11
3.1. HIPOTIREOZA U TRUDNOĆI.....	11
3.1.1. DEFINICIJA	11
3.1.2. EPIDEMIOLOGIJA.....	11
3.1.3. ETIOLOGIJA.....	12
3.1.4. AUTOIMUNA HIPOTIREOZA U TRUDNOĆI	12
3.1.4.1. KLINIČKA SLIKA	14
3.1.4.2. KOMPLIKACIJE AUTOIMUNE HIPOTIREOZE U TRUDNOĆI	15
3.1.4.3. DIJAGNOZA AUTOIMUNE HIPOTIREOZE	19
3.1.4.4. LIJEČENJE AUTOIMUNE HIPOTIREOZE	21
3.1.5. UTJECAJ NA NEPLODNOST I NA MEDICINSKI POTPOMOGNUTU OPLODNJU.....	24
3.2. TIREOTOKSIKOZA U TRUDNOĆI	26
3.2.1. DEFINICIJA	26

3.2.2.	EPIDEMIOLOGIJA.....	26
3.2.3.	ETIOLOGIJA.....	27
3.2.4.	AUTOIMUNA HIPERTIREOZA U TRUDNOĆI.....	28
3.2.4.1.	KLINIČKA SLIKA	29
3.2.4.2.	KOMPLIKACIJE AUTOIMUNE HIPERTIREOZE U TRUDNOĆI	30
3.2.4.3.	DIJAGNOZA AUTOIMUNE HIPERTIREOZE	30
3.2.4.4.	LIJEČENJE AUTOIMUNE HIPERTIREOZE	32
4.	RASPRAVA.....	37
5.	ZAKLJUČAK.....	40
6.	SAŽETAK.....	41
7.	SUMMARY.....	42
8.	LITERATURA	43
9.	ŽIVOTOPIS.....	48

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

AITD (engl. *autoimmune thyroid disease*) – autoimuna bolest štitne žlijezde

HT – Hashimotov tireoiditis

GD (engl. *Graves' disease*) – Gravesova bolest

PPT – postporođajni tireoiditis

MHC (engl. *major histocompatibility complex*) – glavni sustav tkivne podudarnosti

TSHR (engl. *thyroid stimulating hormone receptor*) – receptor za tireoidni stimulirajući hormon

HLA (engl. *human leukocyte antigen*) – humani leukocitni antigen

TSH (engl. *thyroid stimulating hormone*) – tireoidni stimulirajući hormon, tireotropin

hCG (engl. *human chorionic gonadotropin*) – humani korionski gonadotropin

GFR (engl. *glomerular filtration rate*) – brzina glomerularne filtracije

TBG (engl. *thyroxine binding globulin*) – tiroksin vezujući globulin

tT4 (engl. *total thyroxine*) – ukupni tiroksin

tT3 (engl. *total triiodothyronine*) – ukupni trijodtironin

fT4 (engl. *free thyroxine*) – slobodni tiroksin

fT3 (engl. *free triiodothyronine*) – slobodni trijodtironin

TRH (engl. *thyrotropin-releasing hormone*) – tireotropin-oslobađajući hormon

T3 – trijodtironin

T4 – tiroksin

D2 – dejodinaza 2

D3 – dejodinaza 3

IgG – imunoglobulin G

NIS – natrij-jod simporter

anti-TPO (engl. *anti-thyroid peroxidase antibody*) – antitijelo na tireoidnu peroksidazu

anti-TG (engl. *anti-thyroglobulin antibody*) – antitijelo na tireoglobulin

anti-TSHR (engl. *anti-thyroid stimulating hormone receptor antibody*) – antitijelo na receptor za tireoidni stimulirajući hormon

UIC (engl. *urinary iodine concentration*) – koncentracija joda u urinu

WHO (engl. *World Health Organization*) – Svjetska zdravstvena organizacija

ATA (engl. *American Thyroid Association*) – Američko društvo za štitnjaču

TPO – tireoidna peroksidaza

TG – tireoglobulin

LT4 – levotiroksin

IVF – in vitro fertilizacija

ICSI (engl. *intracytoplasmic sperm injection*) – intracitoplazmatska injekcija sperme

IUI – intrauterina inseminacija

UZV – ultrazvuk

LT3 – liotironin

GTT – gestacijska tranzitorna tireotoksikoza

ATD (engl. *antithyroid drugs*) – antitireoidni lijekovi

PTU – propiltiouracil

MMI – metimazol

CM – karbimazol

1. UVOD

1.1. ETIOLOGIJA AUTOIMUNE BOLESTI ŠTITNE ŽLIJEZDE

Štitna žlijezda je, uz gušteraču, organ koji je najčešće pogođen autoimunom bolešću (1). U spektar autoimunih bolesti štitne žlijezde (engl. *autoimmune thyroid disease*, AITD) ubrajaju se autoimuna hipotireoza ili Hashimotov tireoiditis (HT), autoimuna hipertireoza ili Gravesova bolest (engl. *Graves' disease*, GD) te postporođajni tireoiditis (PPT), a rezultat su složenog međudjelovanja genetskih i okolišnih čimbenika (1,2). Identificirano je nekoliko gena koji se povezuju s povećanom sklonošću za razvoj AITD, a to su HLA-DR iz sustava humanog leukocitnog antigena (engl. *human leukocyte antigen*, HLA), odnosno glavnog sustava tkivne podudarnosti (engl. *major histocompatibility complex*, MHC), te CTLA-4, CD40, PTPN22 i geni za tireoglobulin i receptor za tireoidni stimulirajući hormon (engl. *thyroid stimulating hormone receptor*, TSHR) iz ne-MHC skupine (2). Najčešći predisponirajući i precipitirajući okolišni čimbenici AITD jesu jod, lijekovi, infekcije, stres, pušenje cigareta, ekspozicija ionizirajućem zračenju i trudnoća (2).

U razvoju autoimunosti sudjeluju dva patogenetska mehanizma: HT i PPT uzrokovani su pretežno autoimunošću posredovanom T stanicama, dok GD karakterizira prvenstveno humoralni odgovor i prisutnost autoantitijela na receptor za tireotropin, odnosno stimulirajući hormon štitne žlijezde (engl. *thyroid stimulating hormone*, TSH) (1).

1.2. EPIDEMIOLOGIJA AUTOIMUNE BOLESTI ŠTITNE ŽLIJEZDE

Općenito, žene imaju mnogo veći rizik za razvoj AITD nego muškarci, i to osobito žene u reproduktivnoj dobi (2-4). Na globalnoj razini oboli 1 – 5 % muškaraca i 5 – 20 % žena, no postoje značajne geografske, rasne i etničke varijacije (2-4). Što se tiče prevalencije pozitivnosti antitireoidnih antitijela u žena, stopa blago raste s dobi: između 20 i 29 godina iznosi 9.2 % odnosno 11.3 %, a između 30 i 39 godina je 14.5 % odnosno 14.2 % (2-4).

Bolesti štitne žlijezde drugi su najčešći endokrinološki poremećaj koji pogađa žene u reproduktivnoj dobi, a uz to najmanje 2 – 3 % trudnica zahvaćeno je disfunkcijom štitne žlijezde (5). Češće se javlja hipotireoza, u 0.5 – 3.5 % trudnica, a najčešće je uzrokovana HT ili pak nedostatkom joda u endemskim regijama (5). Hipertireoza se javlja rjeđe, u 0.2 – 0.4 % trudnica i najčešće je povezana s GD (5).

1.3. FIZIOLOGIJA MAJČINE ŠTITNE ŽLIJEZDE

Trudnoća ima velik utjecaj na štitnu žlijezdu i njezinu funkciju, ali i sama (dis)funkcija štitne žlijezde utječe na začecje i tijek trudnoće (6,7). Kako bi se zadovoljile potrebe majke i fetusa, događaju se brojne promjene u morfologiji i fiziologiji majčine štitne žlijezde te metabolizmu hormona i joda tijekom trudnoće koje se u normalnim okolnostima događaju besprijekorno i dobrom regulacijom osi hipotalamus-hipofiza-štitna žlijezda (6,7). Tri su glavna čimbenika koja utječu na ove promjene: unos joda, estrogeni i humani korionski gonadotropin (engl. *human chorionic gonadotropin*, hCG) (6,7).

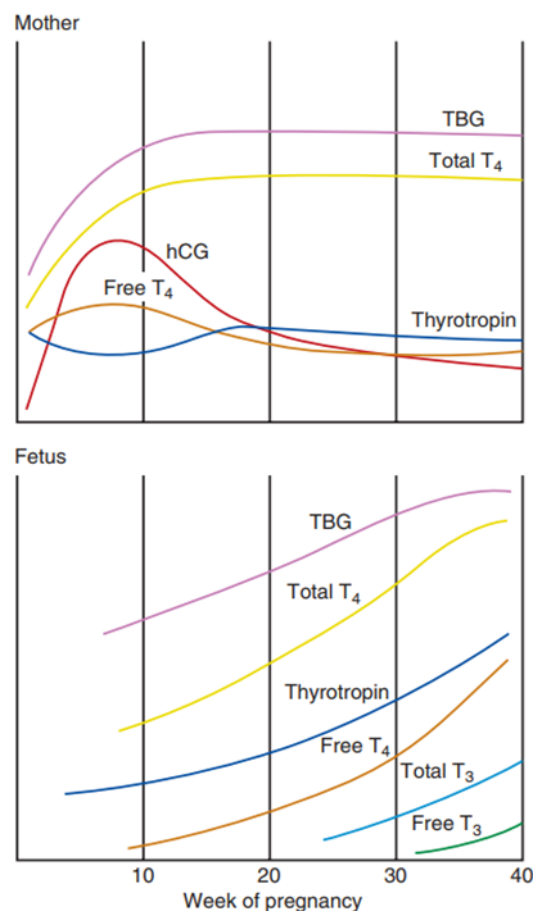
Veličina štitne žlijezde se poveća do 10 % u područjima s dostatnim unosom joda, a 20 – 40 % u regijama s nedostatkom joda, a sve zbog hiperplazije same žlijezde i pojačane prokrvljenosti (6,7). Povećava se i potreba za jodom, i to do 50 % zbog pojačanog bubrežnog izlučivanja joda (pasivan proces), koja je pak posljedica povećane glomerularne filtracije (6,7). Već u ranoj trudnoći brzina glomerularne filtracije (engl. *glomerular filtration rate*, GFR) i protok plazme kroz bubrege se povećavaju – GFR se poveća čak do 50% do početka drugog tromjesečja, a bubrežni protok plazme do čak 75 % (6,7).

Početak prvog tromjesečja počinje rasti razina glavnog od 3 proteinska nosača hormona štitne žlijezde, tiroksin vezujućeg globulina (engl. *thyroxine binding globulin*, TBG), a vrhunac dostiže oko 20. tjedna trudnoće kada iznosi otprilike dvostruko više u odnosu na početnu vrijednost te se ta vrijednost zadržava do kraja trudnoće (6,8). Ovom porastu s jedne strane

doprinosi povećana sinteza TBG-a u jetri, a s druge strane smanjena razgradnja, a sve pod utjecajem hiperestrogenizma u trudnoći – estrogeni induciraju sijačaliciju, odnosno glikozilaciju TBG-a u jetri čime se produljuje poluživot TBG-a za minimalno 15 minuta pa čak do 3 dana (8). Druga dva nosača, iako manje značajna, jesu transtiretin i albumin – koncentracija transtiretina ostaje otprilike ista kao i prije trudnoće, a koncentracija albumina pada (6,8).

Porast TBG-a posljedično uzrokuje i porast ukupnog serumskog tiroksina (engl. *total thyroxine*, tT4) i trijodtironina (engl. *total triiodothyronine*, tT3), koji počinju rasti između 6. i 9. tjedna trudnoće, a plato dostižu u 18. tjednu i ostaju na toj razini do kraja trudnoće (6,7). Ukupni tT4 dosegne za 50% veću vrijednost nego prije trudnoće (6,7). Unatoč porastu ukupne razine hormona, slobodne frakcije tiroksina (engl. *free thyroxine*, fT4) i trijodtironina (engl. *free triiodothyronine*, fT3) uglavnom ostaju unutar normalnih vrijednosti, iako treba uzeti u obzir da su moguće varijacije u vrijednostima prouzročene promjenama vrijednosti proteina nosača, ali i testovima kojima je mjerenje izvršeno (6).

Vrijednosti TSH mijenjaju se tijekom trudnoće. U prvom tromjesečju razina serumskog TSH pada zbog stimulacije TSHR hCG-om koji ima blagu tireotropnu aktivnost i u tom razdoblju postiže najvišu koncentraciju u cijeloj trudnoći (6-9). Ova tireotropna aktivnost hCG-a proizlazi iz strukturalne sličnosti s TSH – iako im se β - podjedinice razlikuju, α -podjedinice su im istovjetne i zbog toga hCG može stimulirati štitnu žlijezdu na proizvodnju hormona (7-9). U najvećem broju slučajeva, pad TSH uglavnom ostaje unutar referentnog raspona, međutim u situacijama gdje razina hCG-a ostane povišena tijekom duljeg razdoblja (višeplodna trudnoća, hidatiformna mola, trudnička hiperemeza) može doći do još veće supresije TSH i posljedičnog povećanja fT3 i fT4 (6-9). Što se tiče tireotropin-oslobađajućeg hormona (engl. *thyrotropin-releasing hormone*, TRH), njegova razina tijekom trudnoće ostaje nepromijenjena (6-9). Sve opisane promjene prikazane su na Slici 1. i Slici 2.



Slika 1. Relativne promjene u funkciji majčine i fetalne štitne žlijezde tijekom trudnoće (izvor: Bloom SL, Cunningham FG, Hauth JC, Leveno KJ, Rouse DJ, Spong CY. Williams Obstetrics. 23.izd. NY (USA): Mcgraw-hill. 2010; 127.).

1.4. FIZIOLOGIJA ŠTITNE ŽLIJEZDE FETUSA I ULOGA POSTELJICE

Štitna žlijezda fetusa razvije se približno do 11. tjedna trudnoće, a paralelno s njom dozrijeva i os hipotalamus-hipofiza-štitna žlijezda (10,11). Do tog razdoblja fetus je ovisan o majčinoj opskrbi hormonima štitne žlijezde, koji imaju važnu ulogu za njegov neurološki razvoj (10,11). Majčini hormoni pomažu u sazrijevanju centralnog živčanog sustava fetusa, odnosno sudjeluju u procesima neuronalne migracije, mijelinizacije, sinaptičkom prijenosu i plastičnosti mozga, stoga je bitno da u to vrijeme budu na optimalnoj razini (6,10,11). Receptori za hormone štitne žlijezde prisutni su u različitim fetalnim tkivima, ali i mozgu fetusa gdje se u niskim

koncentracijama zadržavaju do 10. tjedna trudnoće te se nakon toga ubrzano povećavaju čak do 10 puta do 16. tjedna, a približno u to vrijeme fetalna štitna žlijezda počinje sama proizvoditi hormone štitne žlijezde (10,11). Cirkulirajući fetalni hormoni štitne žlijezde stoga vrlo dobro odražavaju stupanj fetalnog dozrijevanja (6,10).

Približno između 12. i 14. tjedna tT4 i fT4 počinju biti mjerljivi u plazmi fetusa (Slika 1.), a koncentracija im se višestruko povećava pa u 36. tjednu trudnoće iznose približno kao u odrasle žene (6). Taj porast rezultat je mogućnosti fetusa da sam proizvodi hormone, povećanja koncentracije TBG-a zbog stimulacije fetalne jetre majčinih estrogenima i *up*-regulacije TSHR (6). S druge strane, koncentracije aktivnog trijodtironina (T3) tijekom cijele trudnoće puno su niže nego u živorođenog djeteta, ali povišeni su neaktivni oblici T3 – reverzni T3 i T3 sulfat (10). Razine tiroksina (T4) u fetalnim tkivima i u fetalnoj plazmi približno su jednake, međutim, razina T3 varira u različitim tkivima – u jetri i plazmi je niža, dok je u smeđem masnom tkivu i u mozgu puno viša (6,10). Koncentracija T3 u mozgu čak je 60 – 80 % viša nego u odraslog čovjeka, što ide u prilog važnosti T3 u razvoju fetalnog mozga i procesima sazrijevanja (6,10). Razlog u varijaciji koncentracije T3 u tkivima jest razlika u aktivnosti enzima dejodinaze 2 (D2) koja pretvara T4 u biološki aktivan T3 – u mozgu je ta aktivnost puno veća (6,10). Uz D2, važna je i dejodinaza 3 (D3), koja je pak inaktivirajući enzim jer pretvara T4 u biološki neaktivan oblik T3 (6,10). Oba enzima prisutna su i u posteljici, međutim ondje D3 ima 200-300 puta veću aktivnost nego D2 i sudjeluje u regulaciji prelaska majčinih tireoidnih hormona (posebice T4) u fetus kako ne bi došlo do prekomjernog izlaganja fetusa T4 (6,10).

Uz dejodinaze, posteljica sadrži mnoge druge enzime, transportere i proteine koji sudjeluju u kontroli prelaska hormona štitnjače u fetalni krvni optok (6,12). Putem posteljice do fetusa se prenose i jod i imunoglobulini klase G (IgG) (6,12). Jod se aktivno prenosi natrij-jod simporterom (NIS), a IgG se prenosi posredovan novorođenačkim Fc receptorom koji je

izražen na sinciciotrofoblastu (6,12). IgG se počinju prenositi otprilike sredinom trudnoće, a služe fetusu, odnosno novorođenčetu i dojenčetu u sklopu humoralne imunosti za zaštitu dok ono samo ne započne stvarati vlastite imunoglobuline (6,12). Obzirom da su antitijela koja se stvaraju u AITD (antitijelo na tireoidnu peroksidazu (engl. *anti-thyroid peroxidase antibody*, anti-TPO), antitijelo na tireoglobulin (engl. *anti-thyroglobulin antibody*, anti-TG) i antitijelo na TSH receptor (engl. *anti-thyroid stimulating hormone receptor antibody*, anti-TSHR)) također klase G, i ona se prenose putem posteljice u fetalni optok (6). Dok anti-TPO i anti-TG antitijela ne utječu na fetalnu i štitnu žlijezdu novorođenčeta, anti-TSHR antitijela mogu utjecati na nju i posljedičnu proizvodnju hormona štitnjače (6).

1.5. POTREBE ZA JODOM U TRUDNOĆI

Jod je esencijalni nutrijent čija je uloga u ljudskom tijelu u proizvodnji hormona štitne žlijezde (11). Unosi se hranom, vodom ili vitaminskim i mineralnim suplementima, a koliko će se unijeti u štitnu žlijezdu i iskoristiti za sintezu T3 i T4 ovisi o unosu u tijelo (11). Tijekom trudnoće povećane su potrebe za unosom joda iz nekoliko razloga: povećana je sinteza hormona štitnjače, povećana je glomerularna filtracija i posljedično izlučivanje joda bubregom te postoje potrebe fetusa i posteljice za jodom (6,11). Žene s dostatnim zalihama joda u štitnoj žlijezdi prije trudnoće (10-20 mg) te adekvatnim kontinuiranim unosom joda tijekom trudnoće mogu bez problema zadovoljiti povećane potrebe u trudnoći (6,11).

Za procjenu statusa joda u populaciji koristi se mjerenje koncentracije izlučenog joda u urinu (engl. *urinary iodine concentration*, UIC), međutim, za individualna testiranja nije dobar biomarker i ne preporuča se njegovo korištenje jer rezultat uvelike ovisi o nedavnom unosu joda (6,11). U trudnoći je optimalni medijan UIC viši nego u općoj populaciji (6,11).

Prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization*, WHO) iz 2013. godine i smjernicama Američkog društva za štitnjaču (engl. *American Thyroid*

Association, ATA) iz 2017. godine (Tablica 1.), preporuča se trudnicama i dojiljama unos 200-250 µg joda na dan, a žene koje planiraju trudnoću trebale bi najmanje 3 mjeseca prije planirane trudnoće unositi 150 µg joda na dan, i to u obliku kalijevog jodida (6,13).

Tablica 1. Optimalni medijan koncentracije izlučenog joda u urinu za određene populacije (adaptirano prema: World Health Organization. Nutrition Landscape Information System (NLIS): Iodine Deficiency [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2013 [pristupljeno: 19.5.2022.]. Dostupno na: <https://www.who.int/data/nutrition/nlis/info/iodine-deficiency>).

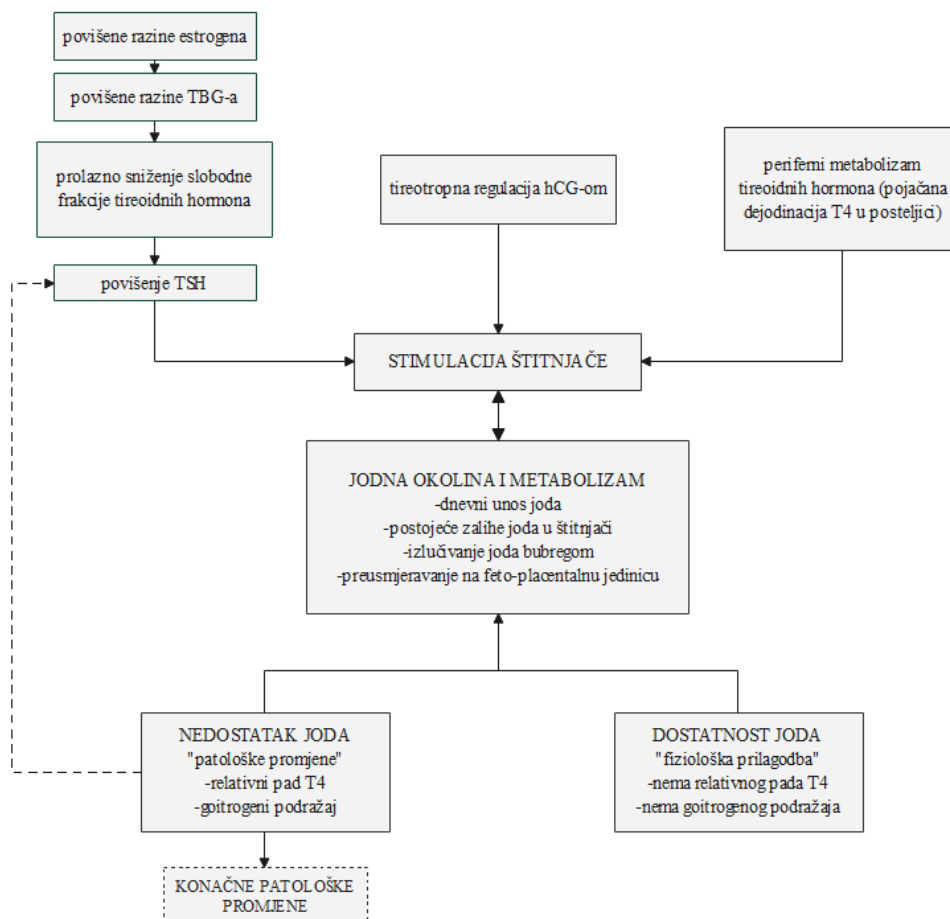
POPULACIJA	MEDIJAN UIC (µg/L)	UNOS
opća populacija	100-199	optimalan
trudnice	<150	nedostatan
	150-249	optimalan
	249-499	iznad gornje granice
	>500	ekscsivan
dojilje	<100	nedostatan
	≥100	optimalan

Kod nedostatka joda uvijek postoji rizik za razvoj neželjenih komplikacija i u majke i u djeteta (6). Kod blagog do umjerenog nedostatka joda, gdje medijan UIC iznosi 50-150 µg/L, postoji povećan rizik za razvoj guše i drugih poremećaja štitne žlijezde u majke, ali i u djeteta (6). Najčešće se razvija majčina i fetalna hipotireoza (6). Također, zabilježena je posljedična smanjena težina posteljice i cirkumferencija glave novorođenčeta, a u kasnijoj dobi djeca mogu razviti različite poremećaje, uključujući poremećaj pažnje, poremećaj iz autističnog spektra te hiperaktivni i kognitivni poremećaj (6). Vrlo je važno da se što ranije započne sa suplementacijom jodom, jer se u suprotnom izgube svi pozitivni učinci, osobito ako se jod

uvede između 10. i 20. tjedna trudnoće (6). Općenito, s ranijom suplementacijom povezuje se bolja funkcija majčine štitne žlijezde, poboljšani neurorazvojni ishodi djeteta te smanjen volumen štitne žlijezde i incidencija poremećaja štitne žlijezde (6).

Kod teškog nedostatka joda, gotovo uvijek dolazi do razvoja gušavosti majke i fetusa, a u 30 % žena mogu biti prisutni i čvorovi u štitnoj žlijezdi (6,11). Posljedice teškog nedostatka joda su puno teže – može doći do spontanog pobačaja, mrtvorodenosti, a povećana je perinatalna i dojenačka smrtnost (6,11). U djeteta se posljedično može razviti kretinizam, kongenitalne anomalije, gluhoća, motorička rigidnost te slabiji intelektualni razvoj (6,11). Ukoliko se sa suplementacijom jodom započne već prije trudnoće ili rano u trudnoći, smanjuje se prevalencija kretinizma i ostalih neuroloških abnormalnosti, smanjuje se stopa mrtvorodenosti te perinatalne i dojenačke smrtnosti, a povećana je i porođajna težina novorođenčeta (6,11).

Što se tiče sigurne gornje granice unosa joda, ne preporuča se unos veći od 500 µg na dan, jer kod prekomjernog unosa joda također potencijalno može doći do disfunkcije fetalne štitne žlijezde (6). Kod izloženosti većim količinama joda dolazi do aktivacije autoregulatornog mehanizma zvanog Wolff-Chaikoff efekt – dolazi do prolazne inhibicije sinteze tireoidnih hormona zbog visoke koncentracije joda, a neovisno o koncentraciji TSH (6,14). Međutim, nakon nekoliko dana dolazi do „bijega“ od Wolff-Chaikoff efekta i ponovne uspostave normalne proizvodnje hormona štitne žlijezde (6,14). Fetus ne može „pobjeći“ ovom efektu sve do 36. tjedna trudnoće, stoga je podložniji razvoju hipotireoze (6,14).



Slika 2. Regulacija funkcije štitne žlijezde u trudnoći (adaptirano prema: Glinoe D. The Regulation of Thyroid Function in Pregnancy: Pathways of Endocrine Adaptation from Physiology to Pathology. Endocrine Reviews. 1997; 18(3), 404-433.).

2. SVRHA RADA

Autoimuna bolest štitne žlijezde je česta u žena reproduktivne dobi pa tako i u trudnoći. Znamo da tijekom normalne trudnoće dolazi do značajnih promjena i adaptacije fiziološke funkcije majčine štitne žlijezde te do promjena u imunološkom statusu majke s ciljem prilagodbe na fetus kao alotransplantat. Stoga, autoimune bolesti pa tako i autoimuna bolest štitne žlijezde, mogu značajno utjecati na poremećaj funkcije štitnjače te posljedično na tijek i ishod trudnoće. Svrha ovog diplomskog rada je dati pregled najnovijih saznanja, literature i smjernica o dijagnostici i liječenju autoimune bolesti štitne žlijezde u trudnoći, poznavajući učestalost ovog poremećaja te utjecaj na zdravlje majke i djeteta.

3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

3.1. HIPOTIREOZA U TRUDNOĆI

3.1.1. DEFINICIJA

Hipotireoza je stanje smanjene funkcije štitne žlijezde, odnosno nedovoljne proizvodnje hormona štitnjače (6,15). U trudnica, manifestna (klinička) primarna hipotireoza opisuje se kao stanje s povišenjem TSH iznad gornje granice, uz sniženje fT4 ispod donje granice i s obje vrijednosti izvan referentnog raspona specifičnog za populaciju i tromjesečje trudnoće (6,15). U subkliničkoj hipotireozii je uz povišen TSH iznad gornje granice prisutna normalna koncentracija fT4 (6,15). Također, može se javiti i izolirana hipotiroksinemija, gdje je TSH unutar referentnog intervala, a fT4 je snižen ispod donje granice (6,15).

3.1.2. EPIDEMIOLOGIJA

Hipotireoza je najčešći poremećaj funkcije štitnjače u trudnoći. Prema trenutno dostupnim podacima, prevalencija manifestne hipotireoze u trudnoći iznosi 0.3 – 1.9 %, dok se subklinička hipotireoza javlja u 1.5 – 5 % trudnica (16). S druge strane, izolirana hipotiroksinemija može se ustanoviti u 1.3 % do čak 25.4 % slučajeva (16). Prevalencija se mijenja i uvelike ovisi o dijagnostičkim kriterijima, metodama analize hormona, geografskoj i etničkoj rasprostranjenosti, majčinom statusu joda, indeksu tjelesne mase, ali i tromjesečju trudnoće u kojem se vrše mjerenja (6,16).

Što se tiče autoimunosti, anti-TPO i anti-TG autoantitijela javljaju se u 2 – 17 % trudnica – pojavnost se razlikuje u ovisnosti o etničkoj pripadnosti, a prema nekim istraživanjima i o metabolizmu joda (6). Uz to, u trudnih žena kod kojih je ustanovljen povišen TSH, pozitivna autoantitijela mogu se pronaći u 30 – 60 % slučajeva (6).

3.1.3. ETIOLOGIJA

Na svjetskoj razini, nedostatak joda najčešći je uzrok manifestne i subkliničke hipotireoze, a HT (Hashimotov tireoiditis) na drugom je mjestu (6,16). Uvođenjem jodiranja soli u razvijenim zemljama smanjila se učestalost hipotireoze prouzročene nedostatkom joda, a HT je postao vodeći uzrok (6,16). Ostala stanja koja mogu povećati sklonost ka razvoju hipotireoze jesu: stanje nakon totalne tireoidektomije ili lobektomije, stanje nakon primjene radioaktivnog joda zbog liječenja hipertireoze ili tumora štitne žlijezde, tumori hipofize, rezistencija na hormone štitnjače i proizvodnja biološki neaktivnog TSH (6,17).

3.1.4. AUTOIMUNA HIPOTIREOZA U TRUDNOĆI

Autoimuna hipotireoza se još naziva i Hashimotov tireoiditis (HT), limfocitni tireoiditis ili limfomatozna struma, a nastaje kao rezultat poremećaja tolerancije na vlastito u genetski predisponiranih osoba uz utjecaj okolišnih čimbenika koji djeluju kao okidači.

Genetsku podlogu HT čine polimorfizmi u genima za HLA (osobito HLA-DR), CTLA-4 i PTPN22, te uzorci inaktivacije X kromosoma (18). Autoimunosti mogu pridonijeti i polimorfizmi u vlastitim antigenima, citokinima i njihovim receptorima (prvenstveno receptor za interleukin 2, estrogenski receptor, adhezijske molekule CD14 i CD40), promotorskoj regiji selenoproteina S te produktima gena povezanih apoptozom (18). Uz to, epigenetske modifikacije kao što su metilacija DNK, histonska modifikacija i utišavanje gena posredovano interferencijom nekodirajućom RNK, također imaju ulogu u patogenezi HT (18).

U osoba sa genetskom sklonošću HT, okolišni čimbenici, odnosno okidači pokreću kaskadu reakcija prvenstveno na razini stanične, ali i humoralne imunosti (18). Bakterijske i virusne infekcije, pušenje cigareta, neuravnotežen sastav mikrobioma, suvišak joda, izloženost štetnim kemijskim sredstvima kao što su ftalati, fetomaternalni mikrokimerizam, ali i ograničeno i premalo izlaganje vanjskom okolišu, mogu utjecati na razvoj HT (18).

Patogenetski mehanizam koji prevladava u HT posredovan je staničnom imunošću, odnosno limfocitima T (19). Pokretanjem pomoćničkog obrasca tipa Th1 imunosni odgovor usmjerava se na proizvodnju citotoksičnih limfocita T i proliferaciju limfocita B koji proizvode autoantitijela na vlastite antigene (18-20). Uz citotoksične limfocite T, važnu ulogu u izravnom oštećenju stanica štitnjače, tireocita, njihovoj apoptozi i uništavanju folikula imaju i komplement aktiviran humoralnim odgovorom te sekundarno aktivirane upalne stanice (18-20). Broj autoreaktivnih limfocita je u početku malen te oni novače ostale upalne stanice koje višestruko povećavaju razmjere oštećenja štitnjače (18-20). Razaranjem folikula izlažu se tireoidni antigeni, od kojih su najvažniji tireoidna peroksidaza (TPO) i tireoglobulin (TG), koji onda podržavaju proizvodnju autoantitijela (anti-TPO i anti-TG) i daljnje razaranje tkiva i poremećaj fiziološke funkcije štitnjače. Uz anti-TPO i anti-TG, u do 15 % pacijenata mogu se stvarati i anti-TSHR koja blokiraju TSHR i na taj način doprinose razvoju hipotireoze (18-20).

Patohistološki, dolazi do infiltracije štitnjače limfocitima i plazma stanicama, formacije tercijskih limfoidnih folikula te posljedične fibroze i atrofije parenhima (18,20). Valja još napomenuti da u pacijenata s izraženom destrukcijom parenhima štitne žlijezde u početnoj fazi može doći do otpuštanja velike količine tireoidnih hormona u krvni optok, a takvo stanje naziva se prolazna tireotoksikoza ili Hashitoksikoza (18).

Tijekom trudnoće preusmjerava se imunosna reakcija iz tipa Th1 u Th2, kako bi se osigurala majčina nereaktivnost prema fetalnom tkivu i održala trudnoća (18,19). Razlog je u tome što povećana razina glukokortikoida, estrogena i progesterona tijekom trudnoće zatamljuje stanično posredovanu imunost reguliranu Th1 obrascem, a potiče humoralnu reguliranu Th2 obrascem (18,19). Posljedica toga jest utišavanje postojeće AITD u trudnoći, no poslije poroda dolazi do naglog pada koncentracije navedenih hormona i ponovnog preusmjeravanja prema Th1 odgovoru, što za posljedicu može imati prolazno pogoršanje AITD (18,19).

3.1.4.1. KLINIČKA SLIKA

Klinički simptomi i znakovi manifestne hipotireoze u trudnoći slični su onima koji se javljaju u pacijentica koje nisu trudne, a navedeni su u Tablici 2. (9,15). Međutim, neki simptomi i znakovi mogu biti prikriveni ili pak pripisati se samoj trudnoći, kao što su umor, konstipacija i debljanje (14). S druge strane, subklinička hipotireoza najčešće je asimptomatska (9,15).

U trudnica s otprije dijagnosticiranim autoimunim tireoiditisom, unatoč urednim hormonima (eutireozi) prije trudnoće i u vrijeme zanošenja, s napredovanjem graviditeta može doći do pogoršanja bolesti i razvoja hipotireoze zbog smanjene funkcionalne rezerve štitnjače, što je i dokazano istraživanjima (6). Razlog je u tome što TSH i hCG ne mogu u dovoljnoj mjeri stimulirati bolesnu štitnjaču kako bi se osigurala adekvatna proizvodnja tireoidnih hormona (6). Sklonost razvoju hipotireoze u trudnoći imaju i pacijentice koje su bile na terapiji radioaktivnim jodom i koje imaju uklonjeni dio ili cijelu štitnjaču (6).

Tablica 2. Klinička prezentacija hipotireoze (adaptirano prema: Moleti M, Stornello G, Di Mauro M, Russo M, Vermiglio F. Autoimmune thyroid diseases and pregnancy. *Ann Thyroid*. 2018; 3, 18).

ORGANSKI SUSTAV	KLINIČKA PREZENTACIJA
ŽIVČANI	oslabljeno pamćenje, depresija, slaba koncentracija, umor
SRČANOŽILNI	smanjen srčani minutni volumen, bradikardija, perikardijalni izljev, povećan otpor perifernih krvnih žila
DIŠNI	bradipneja, pleuralni izljev, hipoksija
MIŠIČNOKOŠTANI	promuklost, smanjena kontraktilnost, smanjeni refleksi, mišićni grčevi
MOKRAĆNI	smanjena glomerularna filtracija, retencija vode, hiponatrijemija
KOŽA I MASNO TKIVO	facijalni i generalizirani edem, suha, hladna i zadebljana koža, opadanje dlaka i kose, gruba kosa; smanjena lipoliza (debljanje)
PROBAVNI	hipomotilitet, konstipacija, ileus; smanjena glukoneogeneza, povećanje koncentracije ukupnog i LDL kolesterola, povećanje koncentracije lipoproteina, žučni kamenci
HEMATOLOŠKI	anemija (normocitna, mikrocitna, megaloblastična), koagulopatija
ENDOKRINI	gušavost, anovulacijski ciklusi, oligomenoreja, menoragija

3.1.4.2. KOMPLIKACIJE AUTOIMUNE HIPOTIREOZE U TRUDNOĆI

Manifestna hipotireoza uzrok je brojnim komplikacijama i neželjenim ishodima trudnoće prema mnogim istraživanjima, a najčešći su spontani pobačaj, prijevremeni porođaj i gestacijska hipertenzija (6). Također, manifestna hipotireoza ima i štetan utjecaj na fetus i dijete

– može uzrokovati nisku porođajnu težinu, slabiji neurokognitivni razvoj, kretenizam, pa čak i fetalnu smrt (6).

Najčešći neželjeni ishodi trudnoće u hipotireoidnih trudnica jesu spontani pobačaj i prijevremeni porođaj (6,21). Spontani pobačaj je neželjeni gubitak trudnoće prije 22. tjedna trudnoće, a naziva se sporadičnim ukoliko se dogodi jednom, ili rekurentnim ukoliko se dogodi 2 puta uzastopno ili najmanje 3 puta sveukupno (6,21). Općenito, sporadični spontani pobačaj javlja se u 17 – 31 % svih trudnoća, a najčešći čimbenici rizika su majčina dob veća od 35 godina, prethodni spontani pobačaji, anomalije zametka, imunološki poremećaji, insuficijencija cerviksa, trombofilija, kronične bolesti i endokrinološki poremećaji majke (6,21). Prevalencija rekurentnog spontanog pobačaja je otprilike 1 %, a prouzročen je najčešće kromosomskim aberacijama, imunološkim poremećajima, anomalijama ženskog reproduktivnog sustava i endokrinološkim poremećajima (3,6,21). U mnogim istraživanjima dokazano je da povišena koncentracija majčinog TSH nosi sa sobom povećan rizik od spontanog pobačaja rano u trudnoći (6). Što je veća koncentracija TSH, to je veći i rizik pobačaja, a čak i vrijednosti TSH između 2.5 i 5.0 mmol/L, koje su unutar referentnog raspona, nose veći rizik u odnosu na vrijednosti TSH ispod 2.5 mmol/L u trudnica s negativnim autoantitijelima na antigene štitne žlijezde (6). Trudnice s pozitivnim tireoidnim autoantitijelima imaju češće povišen TSH u odnosu na one s negativnim tireoidnim autoantitijelima (3,6). Također, trudnice koje imaju i povišenu koncentraciju TSH i pozitivna tireoidna autoantitijela, imaju višestruko veći rizik za spontani pobačaj u usporedbi s trudnicama koje imaju negativna autoantitijela i čija koncentracija TSH je unutar referentnog raspona za trudničku populaciju (3,6). Prijevremeni porođaj jest svaki porođaj koji započinje prije navršenog 37. tjedna trudnoće, a s obzirom na gestacijsku dob, dijeli se na umjereno do kasni (između 32. i 37. tjedna trudnoće), rani (između 28. i 32. tjedna trudnoće) i ekstremno rani (prije navršenog 28. tjedna trudnoće) prijevremeni porođaj (21,21). U nekim

istraživanjima subklinička hipotireoza spominje se kao moguć uzrok prijevremenog porođaja, dok druga istraživanja to opovrgavaju (6). Ovi otkloni u rezultatima mogu se objasniti primjenom različitih referentnih raspona koncentracije TSH u različitim istraživanjima, svrstavanjem subkliničkih i manifestnih hipotireoidnih trudnica u istu skupinu, pozitivnošću tireoidnih autoantitijela te prisutnošću drugih majčinih komorbiditeta (6). Iako više rezultata pokazuje povećani rizik prijevremenog porođaja u trudnica sa subkliničkom hipotireozom, čak 2-3 puta veći ukoliko je koncentracija TSH veća od 4.0 mmol/L i prisutna su tireoidna autoantitijela i drugi majčini komorbiditeti, potrebno je učiniti još kontroliranih istraživanja kako bi se potvrdila ta korelacija (6). Ostale komplikacije koje se najčešće spominju u kontekstu subkliničke hipotireoze jesu gestacijska hipertenzija, preeklampsija i abrupcija posteljice, no trenutni rezultati istraživanja u svezi s njima su dvojbeni (6). Intrauterini zastoj rasta fetusa podrazumijeva usporenje rasta fetusa čiji je potencijal za rast veći od izmjerenoga (21). Dijagnosticira se fetalnom biometrijom i Color Doppler ultrazvukom, a definira se fetalnom masom manjom od 10. percentile izmjerenom za taj tjedan trudnoće (3,21). Prema jednom istraživanju, subklinička hipotireoza povezana je s intrauterinim zastojem rasta fetusa (6). Manje je dostupnih podataka o štetnom učinku majčine subkliničke hipotireoze na neurokognitivni razvoj djeteta, no različita istraživanja pokazala su da manifestna hipotireoza, izolirana hipotiroksinemija i pozitivna tireoidna autoantitijela imaju negativan utjecaj (6). Također, dosadašnja istraživanja nisu dokazala da liječenje subkliničke hipotireoze majki levotiroksinom (LT4) poboljšava neurokognitivni razvoj djeteta i kvocijent inteligencije, ali nisu pokazala ni štetan učinak (3,6).

Zasad postoji malo istraživanja o majčinoj izoliranoj hipotiroksinemiji i njenom utjecaju na ishod trudnoće, no u nekima od njih se dovodi u vezu s prijevremenim porođajem (6). S druge strane, dokazano je da izolirana hipotiroksinemija majke u trudnoći može imati negativan utjecaj na potomstvo, a očituje se slabijim psihomotornim razvojem, smanjenim kvocijentom

inteligencije, kašnjenjem u razvoju govora, smanjenim opsegom glave i povećanim rizikom za razvoj autizma (3,6). Do sada ne postoji istraživanje u kojem se proučava utjecaj terapije LT4 na bolji neurokognitivni razvoj potomstva (6).

Dokazano je da eutireoidne trudnice s pozitivnim autoantitijelima (anti-TPO, anti-TG ili oba) imaju dva puta veći rizik za spontani pobačaj (6). Iako postoji poveznica između pozitivnosti tireoidnih autoantitijela i spontanog pobačaja, nije potvrđen točan mehanizam koji dovodi do gubitka trudnoće (6). Postoji i poveznica između rekurentnih spontanog pobačaja i pozitivnih tireoidnih autoantitijela, međutim, ne postoji dovoljno istraživanja koja bi čvrsto potkrijepila tu poveznicu (6). Postoje oprečni podatci o koristi i učinkovitosti liječenja blago hipotireoidnih i eutireoidnih trudnica s pozitivnim autoantitijelima LT4 te posljedičnom utjecaju na ishod trudnoće (6). Prema nekim istraživanjima, eutireoidne trudnice s pozitivnim tireoidnim autoantitijelima koje su primale LT4 imale su značajnije nižu stopu spontanog pobačaja i prijevremenog porođaja u odnosu na trudnice koje nisu primale terapiju i trudnice s negativnim tireoidnim autoantitijelima (3,6). Druga pak istraživanja ne pokazuju statistički značajnu razliku u stopama spontanog pobačaja i prijevremenog porođaja kod eutireoidnih trudnica s pozitivnim tireoidnim autoantitijelima liječenih LT4 u odnosu na trudnice s negativnim (3,6). Rezultati tih istraživanja dvojbene su zbog samog dizajna istraživanja, različitih referentnih raspona TSH te različitih grupacija trudnica (3,6). Objavljena su mnoga istraživanja o povezanosti pozitivnih tireoidnih autoantitijela majke i prijevremenog porođaja (3,6). Iako su rezultati različiti, više njih potvrđuje povećani rizik (3). S druge strane, nedovoljno je studija o prevenciji prijevremenog porođaja terapijom LT4 (6). Od ostalih komplikacija spominju se 2-3 puta veća perinatalna smrtnost u majki s pozitivnim tireoidnim autoantitijelima, neovisno o statusu hormona štitnjače, povećan rizik abrupcije placente, postpartalne depresije te respiratornog distresnog sindroma u novorođenčeta. No, postoje i demantirajući podaci stoga bi trebalo učiniti još istraživanja (3,6). U nekoliko manjih istraživanja proučavao se utjecaj

pozitivnosti tireoidnih autoantitijela majke na neurokognitivni razvoj potomaka, a rezultati su slični kao i kod izolirane hipotiroksinemije (6). Važno je spomenuti da pozitivna tireoidna autoantitijela u trećem tromjesečju trudnoće mogu dovesti do sensorineuralnog gubitka sluha u djeteta te do lošijih rezultata u testiranju kvocijenta inteligencije u dobi od 4 godine, međutim, ti rezultati bi se popravili do 7. godine i u veličini i u značajnosti (3,6). Iz ovog bi se moglo zaključiti da sensorineuralni gubitak sluha može negativno utjecati na daljnji kognitivni razvoj djeteta (3,6).

3.1.4.3. DIJAGNOZA AUTOIMUNE HIPOTIREOZE

Općenito, u dijagnostici hipotireoze uz kliničku sliku važni su laboratorijski nalazi – određuje se koncentracija serumskog TSH, tT4 ili fT4, fT3 te prisutnost tireoidnih autoantitijela (anti-TPO, anti-TG). Oni se nadopunjuju dodatnim slikovnim metodama – ultrazvukom (UZV) te po potrebi i scintigrafijom štitnjače (22).

U trudnoći, prema ATA smjernicama iz 2017. godine, preporuča se korištenje referentnih raspona hormona napravljenih na temelju obrađenih podataka lokalne populacije trudnica bez poznate bolesti štitne žlijezde, s optimalnim unosom joda i negativnim tireoidnim autoantitijelima (6). Referentni rasponi trebali bi biti specifični za tromjesečje trudnoće (6). Ukoliko ova opcija nije moguća, gornja granica koncentracije TSH trebala bi biti za 0.5 mU/L manja od granice za opću populaciju, dakle 4 mU/L i primjenjiva je tek krajem prvog tromjesečja (7.-12. tjedan trudnoće) (6). Kako trudnoća napreduje, tako se gornja granica postupno diže tijekom drugog i trećeg tromjesečja i približava onoj za opću populaciju (6). Što se tiče donje granice, ona se umanjuje za otprilike 0.4 mU/L u odnosu na onu za opću populaciju, no čak i vrijednosti pri donjoj granici ne predstavljaju opasnost i mogu se naći u normalnoj trudnoći (6).

Uz mjerenje TSH, mjere se i tT4 i fT4. Slobodni, nevezani T4 čini 0.03 % ukupnog T4 i predstavlja biološki aktivan, odnosno tkivima dostupan T4 (6). S obzirom na različite metaboličke promjene u trudnoći i iznimno niske koncentracije fT4, mjerenje fT4 može biti zahtjevno (6). Usprkos tome, trenutno dostupni testovi prilično dobro odražavaju koncentraciju fT4 te se preporuča korištenje referentnih raspona specifičnih za tromjesečje trudnoće i temeljenih na metodi mjerenja (6). U zadnjem tromjesečju, pouzdano je umjesto fT4 izmjeriti i tT4 te na temelju njega izračunati fT4 indeks koji odražava koncentraciju fT4 (6).

Što se tiče tireoidnih autoantitijela, i anti-TPO i anti-TG najčešće su povišena u autoimunoj hipotireozu, a u manjem broju pacijenata i blokirajuća anti-TSHR (6,20). Povišenje vrijednosti anti-TPO u serumu zlatni je standard za dijagnostiku HT (6,20). Mogu se pronaći u 50 % žena sa subkliničkom hipotireozom i u više od 80 % žena s manifestnom hipotireozom (6,20). S druge strane, povišena samo anti-TG nisu toliko specifična i osjetljiva za dijagnozu i prognozu AITD, stoga se preporuča mjerenje samo anti-TPO (6,20). U slučaju graviditeta, preporuča se da se svakoj trudnici s koncentracijom TSH većom od 2.5 mU/L odredi status tireoidnih autoantitijela jer ovisno o njihovom statusu ovisi i liječenje hipotireoze (6,20).

Svaka žena koja želi zanijeti ili kojoj se potvrdi trudnoća treba proći kliničku evaluaciju kako bi se utvrdilo postoji li koji od rizičnih čimbenika za razvoj hipotireoze (6). Rizični čimbenici su: hipotireoza ili hipertireoza u povijesti bolesti ili prisutni simptomi i znakovi disfunkcije štitne žlijezde, poznata pozitivna autoantitijela ili prisutnost guše, prethodno izlaganje ionizirajućem zračenju u području glave i vrata ili operacija štitne žlijezde, dob veća od 30 godina, dijabetes melitus tip I ili druga autoimuna bolest, spontani pobačaj, prijevremeni porođaj ili neplodnost u povijesti bolesti, prethodne višepodne trudnoće, autoimuna bolest ili disfunkcija štitne žlijezde u obiteljskoj anamnezi, pretilost ($ITM \geq 40 \text{ kg/m}^2$), korištenje amiodarona ili litija ili nedavna primjena jodnog kontrastnog sredstva, boravak u području umjerenog ili teškog nedostatka joda (6). Prema smjernicama Hrvatskog društva za

ginekologiju i opstetriciju, svaku novootkrivenu trudnicu upućuje se na probir za hipotireozu, odnosno mjerenje TSH, fT4 i anti-TPO (23).

Dodatno se uz ove laboratorijske nalaze može napraviti i UZV štitne žlijezde koji je sigurna slikovna metoda i može se primjenjivati u trudnoći. Obzirom na etiologiju, težinu i fazu bolesti, ultrazvučni nalaz se razlikuje i može prikazivati: uvećanu ili umanjenu štitnjaču, promjene u ehogenosti (difuzna ili nodularna) i promjene u krvnom protoku kroz štitnjaču prikazanom Color Dopplerom (24).

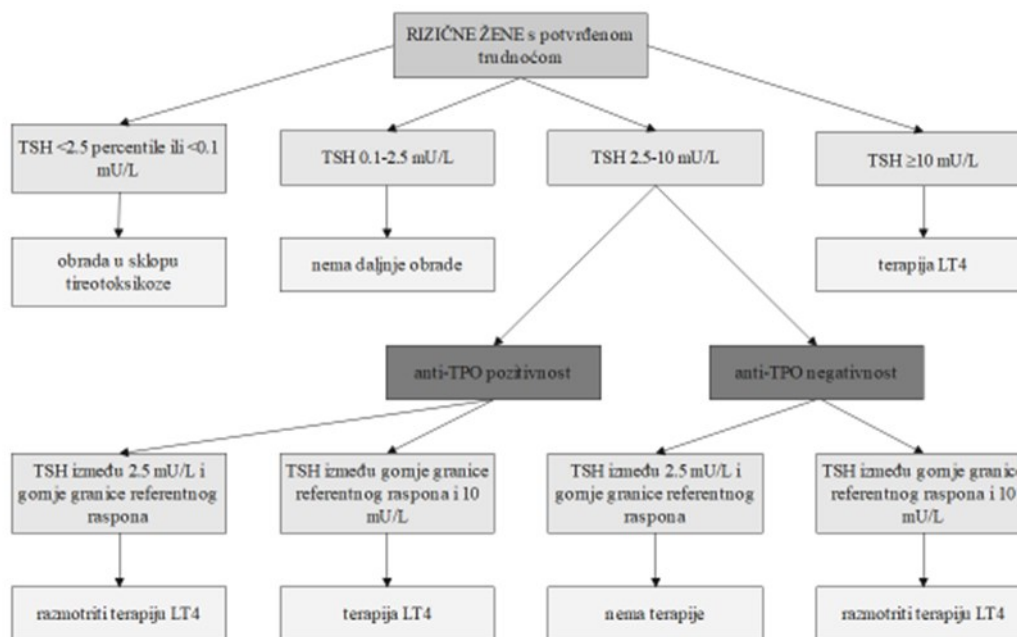
3.1.4.4. LIJEČENJE AUTOIMUNE HIPOTIREOZE

Levotiroksin je danas prvi izbor u liječenju hipotireoze (25). Uz LT4, na tržištu su više ili manje dostupni i drugi lijekovi ili preparati: tireoidni ekstrakti, sintetske kombinacije hormona, liotironin (LT3), složeni tireoidni hormoni i nutraceutici (25). Tireoidni ekstrakti proizvode se iz isušene svinjske štitnjače, a koristili su se kao prva opcija liječenja hipotireoze do šezdesetih godina prošlog stoljeća kada ih je zamijenio LT4 (25). Sintetskim kombinacijama LT3 i LT4 pokušalo se liječiti hipotireoidne pacijente s polimorfizmima gena čiji su produkti važni za normalnu funkciju štitnjače, međutim, nema dovoljno čvrstih dokaza za njihovu primjenu u takvih pacijenata (24). Ne preporuča se ni monoterapija LT3 jer nema dovoljno dokaza za njegovu sigurnu primjenu (25). Složeni tireoidni hormoni, koji bi bili prilagođeni individualnim zahtjevima i specifičnostima pacijenata, također se za sada ne preporučuju u rutinskom liječenju hipotireoze (25). Nutraceutici su dodaci prehrani koji sadrže puno veću koncentraciju pretpostavljene bioaktivne tvari u odnosu na onu u normalnoj hrani, a derivirani su iz hrane (25). U slučaju hipotireoze, njihovo korištenje se ne preporuča zbog većih mogućih rizika u odnosu na male koristi koje se mogu dobiti njihovim korištenjem (25).

Prema ATA iz 2017, za liječenje hipotireoze preporuča se oralni pripravak LT4 natašte minimalno pola sata prije obroka (6). Iako je na tržištu dostupno nekoliko lijekova, kako bi se

osigurao adekvatan prijenos T4 do fetusa i osigurao njegov normalan razvoj, lijek izbora je LT4 (6,25). Ne preporuča se korištenje kombinacija LT3 i LT4, obzirom da njihov omjer nije fiziološki i stvorio bi se relativni manjak T4 (6,25). Također, fetalni mozak je nepropustan za T3, stoga se ne preporuča ni terapija pripravkom LT3 (6,25).

Ukoliko je koncentracija fT4 ispod donje granice referentnog raspona, a koncentracija TSH veća od 4 mU/L, neovisno o statusu tireoidnih autoantitijela, u terapiju bi se trebao uvesti LT4 kako bi se spriječio nastanak neželjenih ishoda trudnoće za majku i za dijete (6,15). Dostupno je malo istraživanja o utjecaju LT4 na komplikacije trudnoće u liječenju subkliničke hipotireoze (6). U nekoliko istraživanja dokazano je da je rizik za negativne ishode trudnoće veći ukoliko žena sa subkliničkom hipotireozom, odnosno s koncentracijom TSH većom od 2.5 mU/L, ima i pozitivna tireoidna autoantitijela te da se taj rizik smanjuje ukoliko se primjenjuje LT4 (6). Dakle, pacijenticama s vrijednostima TSH većim od 2.5 mU/L trebalo bi svakako provjeriti status tireoidnih autoantitijela i razmotriti mogućnost uvođenja LT4 ukoliko su pozitivna (6). Uz to, preporuča se uvođenje LT4 u terapiju svim ženama s koncentracijom TSH većom od vrijednosti specifične za tromjesečje trudnoće (ili većom od 4 mU/L) i pozitivnim tireoidnim autoantitijelima te ženama s vrijednostima TSH većim od 10 mU/L i negativnim tireoidnim autoantitijelima (Slika 3.) (6).



Slika 3. Algoritam testiranja funkcije štitnjače u trudnoći (adaptirano prema Alexander EK, Pearce EN, Bren GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, i sur. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*. 2017; 27(3), 315-389.).

Što se tiče liječenja izolirane hipotiroksinemije, ono se ne preporuča jer trenutno nema dokazane koristi niti provedenih kontroliranih istraživanja čiji rezultati bi to sugerirali (6).

Žene s otprije postojećom dijagnozom hipotireoze koje uzimaju supstituciju trebale bi optimizirati dozu LT4 prije planiranja trudnoće ili čim je trudnoća potvrđena te se o tome konzultirati sa svojim nadležnim liječnikom kako bi se izbjegao razvoj hipotireoze rano u trudnoći (6). Ciljna koncentracija TSH u serumu prije začeća trebala bi biti između donje granice i 2.5 mU/L, a prema nekima čak i ispod 1.2 mU/L (6,15). Više od polovice žena s postojećom hipotireozom treba povećan unos LT4 tijekom trudnoće – one s potpuno nefunkcionalnom štitnjačom u većoj mjeri (6,15). Postoje dva pristupa u podešavanju doze LT4: ženama koje uzimaju jednu tabletu LT4 dnevno, neovisno o dozi, dodati još dvije tablete tjedno (sveukupno 9 tableta tjedno), ili pak povećati dnevnu dozu LT4 za 25 – 35 % (6,15).

Žene s postojećom hipotireozom također bi se trebale pratiti svaka 4 tjedna mjerenjem koncentracije TSH te na temelju toga prilagođavati dozu LT4 (6,15).

Sve trudnice s manifestnom i subkličkom hipotireozom i one koje imaju povećan rizik za razvoj hipotireoze preporuča se redovito kontrolirati tijekom trudnoće (6). Nadzor se vrši mjerenjem koncentracije TSH približno svaka 4 tjedna do sredine trudnoće, i nakon toga barem jednom do 30. tjedna trudnoće (6). Doza LT4 nakon porođaja trebala bi se smanjiti na onu prije trudnoće, a prva kontrola koncentracije TSH trebala bi se napraviti 4-6 tjedana nakon porođaja (6,15). Tijekom trudnoće nisu potrebne dodatne dijagnostičke metode ili dodatan nadzor trudnoće ukoliko su klinički ili subklički hipotireoidne žene adekvatno liječene LT4 i redovito kontrolirane u smislu redovite provjere koncentracije TSH (6).

3.1.5. UTJECAJ NA NEPLODNOST I NA MEDICINSKI POTPOMOGNUTU

OPLODNJU

Primarni sterilitet ili neplodnost se definira kao stanje u kojem heteroseksualni par u reproduktivskom razdoblju nakon godine dana ili više redovitog, nezaštićenog spolnog odnosa ne može zanijeti (21,26). Uzroci su različiti – ženski čimbenici uzrokom su otprilike 35 % slučajeva, muški čimbenici uzrokuju oko 30 % neplodnosti, muški i ženski čimbenici zajedno pridonose 20 % slučajeva, a nerazjašnjeni su u 15 % slučajeva (6,21). Najčešća metoda medicinski potpomognute oplodnje je *in vitro* fertilizacija (IVF), a može joj biti pridružena i intracitoplazmatska injekcija sperme (engl. *intracytoplasmic sperm injection*, ICSI) (6).

U žena s manifestnom hipotireozom zbog različitih hormonalnih promjena može doći do neredovitih menstruacija i posljedične nemogućnosti začeća, prema nekim istraživanjima čak u do 68 % slučajeva (6,27). Liječenjem manifestne hipotireoze LT4 dolazi do uravnoteženja hormona i ponovne uspostave redovitih menstruacija što može doprinijeti poboljšanju

plodnosti, stoga se naročito preporuča njegova što ranija primjena u svih hipotireoidnih žena koje žele zanijeti (6,27).

Za sad nema sigurnih podataka utječe li subklinička hipotireoza na neplodnost u žena. Iako postoje istraživanja, rezultati su nedosljedni zbog različite definicije subkliničke hipotireoze u različitim istraživanjima, a i sam dizajn istraživanja je manjkav (6). Što se tiče primjene LT4 u subklinički hipotireoidnih, neplodnih žena, ne postoje kontrolirana istraživanja koja mogu potvrditi njegovu učinkovitost u poboljšanju plodnosti (6,27).

Postoje brojna istraživanja koja iznose povezanost tireoidnih autoantitijela i neplodnosti u žena, međutim, relevantnost rezultata je diskutabilna zbog razlika u strukturi samih istraživačkih studija (3,6). Usprkos tome, u neplodnih žena izračunat je 2.1 puta veći rizik za pozitivnost tireoidnih autoantitijela nego u plodnih, pa čak i ako su eutitireoidne (3,6). Prema nekim istraživanjima, prisutnost tireoidnih autoantitijela povezuje se s endometriozom, prijevremenim zatajenjem jajnika i sindromom policističnih jajnika, koji su čest uzrok neplodnosti u žena (3,6). Uz to, pretpostavlja se da bi tireoidna autoantitijela mogla imati i direktan utjecaj na plodnost – iako se ne zna točan mehanizam, nagađa se da bi autoantitijela mogla posredovati u oštećenju rastućeg jajnog folikula i oštećenju jajne stanice čime se smanjuje njezina kvaliteta i razvojni potencijal (3,6,27). Uz to, moguće da tireoidna autoantitijela ciljaju i na zonu pellucidu koja ima slične antigene kao i štitnjača, a dokazano je da je stopa trudnoće nakon ICSI vrlo slična u žena sa i bez AITD (3,6,27).

Većina dostupnih podataka implicira da se ishodi IVF ne razlikuju između žena s koncentracijom TSH < 2.5 mU/L i žena s koncentracijom TSH između 2.5 i 5 mU/L (6,27). Međutim, u istraživanju u kojem su klinički hipotireoidne žene i subklinički hipotireoidne žene s koncentracijom TSH > 2.5 mU/L liječene LT4 i podvrgnute intrauterinoj inseminaciji (IUI), primijećena je veća učestalost trudnoće kod subklinički hipotireoidnih nego kod žena s

manifestnom hipotireozom, iako su obje skupine imale $TSH < 2.5$ mU/L u vrijeme IUI (6,27). Ovi podaci govore da je ishod medicinski potpomognute oplodnje lošiji što je koncentracija TSH viša, stoga se preporuča liječenje LT4 subkliničke hipotireoze s $TSH > 2.5$ mU/L u žena koje žele zatrudnjati medicinski potpomognutom oplodnjom (6,27).

Prema dosadašnjim istraživanjima, dokazano je da se stopa trudnoće nakon IVF/ICSI ne razlikuje između žena s pozitivnim i negativnim tireoidnim autoantitijelima, no kod prvospomenutih je veći rizik spontanog pobačaja i stopa živorođenosti je niža (6,27). Također, za sad ne postoje dokazi da primjena LT4 u žena s pozitivnim tireoidnim autoantitijelima poboljšava ishod IVF, no u tijeku je nekoliko istraživanja koja bi mogla odgovoriti na to pitanje (3,6,27).

3.2. TIREOTOKSIKOZA U TRUDNOĆI

3.2.1. DEFINICIJA

Tireotoksikoza obuhvaća sve kliničke, fiziološke i biokemijske promjene koje nastaju posljedično izlaganju i odgovoru na prekomjernu količinu hormona štitnjače u serumu (28). Tireotoksikoza najčešće nastaje kao posljedica hipertireoze, odnosno povećane funkcije štitne žlijezde (6). Dijagnoza kliničke ili manifestne hipertireoze (tireotoksikoze) u trudnoći postavlja se ukoliko se uz nemjerljivu ili sniženu koncentraciju TSH, ispod donje granice referentnog raspona specifičnog za trudničku populaciju i tromjesečje trudnoće, nađe i povišena koncentracija tT4/fT4 i/ili T3 (6). Pojam T3-tireotoksikoza je stanje u kojem je TSH nemjerljiv ili snižen, T4 unutar referentnog raspona, a T3 povišen (6).

3.2.2. EPIDEMIOLOGIJA

Tireotoksikoza nije čest endokrinološki poremećaj u trudnoći i javlja se rjeđe nego hipotireoza (29). Prevalencija tireotoksikoze u trudnoći iznosi 0.1 – 0.4 % (30,31). Dva najčešća uzroka su gestacijska tranzitorna tireotoksikoza (GTT), koja se javlja u 1 – 3 % trudnoća (30), autoimuna

hipertireoza ili Gravesova ili Basedowljeva bolest (GD) čija je prevalencija u žena reproduktivne dobi 0.4 – 1 %, a tijekom trudnoće se može javiti u 0.2 – 0.4 % slučajeva (6,32). U prvom tromjesečju trudnoće dolazi do blagog porasta incidencije GD, a smanjuje se napredovanjem trudnoće (6). Autoimuna hipertireoza je najčešći uzrok manifestne i subkliničke tireotoksikoze žena reproduktivne dobi te čini 85 – 95 % svih slučajeva tireotoksikoze (32,33).

3.2.3. ETIOLOGIJA

Najčešći uzrok tireotoksikoze u trudnoći je gestacijska tranzitorna tireotoksikoza, a odmah nakon nje GD (6).

Gestacijska tranzitorna tireotoksikoza definira se kao tireotoksikoza koja se po prvi puta dijagnosticira u prvom tromjesečju trudnoće, a nastaje zbog stimulacije TSHR hCG-om (6,31,34). Obilježena je negativnim anti-TSHR autoantitijelima čime se razlikuje od GD, ne zahtijeva liječenje antitireoidnim lijekovima, najčešće se povuče do kraja drugog ili trećeg tromjesečja trudnoće i ne povezuje se s nepovoljnim ishodima trudnoće (34). Najčešći uzrok GTT je trudnička hiperemeza, obilježena perzistirajućom mučninom, povraćanjem različitog intenziteta, gubitkom na tjelesnoj masi većoj od 5 %, dehidracijom, poremećajem elektrolita i ketonurijom (6,34). Ostala stanja koja se uz GTT povezuju s hCG induciranom tireotoksikozom su višeploidne trudnoće, hidatiformna mola i koriokarcinom (6).

Drugi, rjeđi uzroci tireotoksikoze su toksična multinodozna guša, toksični adenom, subakutni i bezbolni (engl. *silent*) tireoiditis (6). U vrlo rijetkim slučajevima uzroci mogu biti adenom hipofize koji luči TSH, ovarijska struma, funkcionalne metastaze karcinoma štitnjače, mutacije TSHR, predoziranje LT4 i neki lijekovi (amiodaron, litij) (6,34).

3.2.4. AUTOIMUNA HIPERTIREOZA U TRUDNOĆI

Autoimuna hipertireoza još se naziva i Gravesova ili Basedowljeva bolest, a također nastaje zbog poremećene tolerancije na vlastite antigene u genetski sklonih osoba i uz utjecaj okoliša (35). Prema jednom istraživanju, utvrđeno je da se rizik za razvoj GD može pripisati obiteljskom nasljeđu 79 %, a da okolišni čimbenici pridonose 21 % (35).

U razvoj autoimune hipertireoze uključeno je više polimorfizama gena koji su zajednički drugim autoimunim bolestima, uključujući i HT (35). To su HLA-DR (osobito HLA-DR3), CTLA-4, PTPN22, FCRL3 i SCGB3A2, zatim polimorfizmi gena za TSHR, TG i estrogenske receptore (koji se nalaze i na stanicama orbitalnih fibroblasta), adhezijske molekule CD25 i CD40 (35). Pronađena su dva nova gena na 4. i 6. kromosomu koji mogu doprinijeti genetskoj sklonosti (34). Ulogu imaju i uzorci inaktivacije X kromosoma i mikrokimerizam (35).

Od okolišnih čimbenika koji djeluju kao okidači i modulatori imunskog odgovora, najvažniji su stres, bakterijske i virusne infekcije, izlaganje visokim dozama joda, pušenje cigareta, droge, izlaganje ionizirajućem zračenju, nedavni porođaj, nedostatak vitamina D, pesticidi poput halogeniranih organoklorina i herbicidi (35).

U aktivnoj fazi GD prevladava Th1 imunski odgovor obilježen proliferacijom i djelovanjem citotoksičnih limfocita T te u manjoj mjeri djelovanjem limfocita B i proizvodnjom autoantitijela, no u kasnijoj fazi dolazi do prelaska s Th1 na Th2 obrazac i pojačanog humoralnog odgovora, odnosno proizvodnje autoantitijela na vlastite antigene (37). Pronađena su 4 autoantigena u GD: TSHR, TPO, TG i NIS, od kojih je najvažniji TSHR (36). Titar anti-TSHR u izravnoj je korelaciji s aktivnošću bolesti i odgovoran je za manifestaciju hipertireoze (36). Anti-TPO, anti-TG i anti-NIS najvjerojatnije ne sudjeluju u etiologiji GD već nastaju sekundarno nakon uništenja folikularnih stanica štitnjače i mogu se pronaći u dijelu bolesnika, no prvenstveno služe kao markeri za AITD (36,38). Postoje 3 vrste anti-TSHR: stimulirajuća,

blokirajuća i neutralna – stimulirajuća su glavno obilježje GD jer stimuliraju TSHR i posljedičnu proizvodnju T3 i T4, ali i unos joda u štitnjaču, sintezu proteina i rast štitnjače (36). Blokirajuća anti-TSHR kompetitivna su sa stimulirajućim anti-TSHR i endogenim TSH te svojim vezanjem onemogućuju vezanje endogenog TSH i stimulirajućih anti-TSHR (38). Neutralna anti-TSHR ne blokiraju endogeni TSH niti pak stimuliraju TSHR (37). Ovisno o relativnoj koncentraciji svih triju anti-TSHR autoantitijela, mijenja se i aktivnost GD (38,39). Normalne folikularne stanice štitnjače izražavaju samo HLA klasu I, međutim u GD dolazi do pojačanog izražavanja HLA-I, ali i HLA-II što stanicama štitnjače omogućuje prezentiranje autoantigena limfocitima T koji posljedično proliferiraju i aktiviraju rezidentne autoreaktivne klonove limfocita T (38). Uz to, oslobađaju se i različiti proupalni citokini iz infiltrirajućih T i B limfocita koji aktiviraju rezidentne TSHR-autoreaktivne imunološke stanice i sekundarni upalni proces (38).

Patohistološki, štitnjača je infiltrirana limfocitima, prvenstveno limfocitima T, a mogu se naći i limfociti B i plazma stanice koji ponegdje formiraju zametne centre (38,40). Folikularne stanice štitnjače su hipertrofične i hiperplastične (38,40).

3.2.4.1. KLINIČKA SLIKA

Neki klinički simptomi i znakovi hipertireoze mogu sličiti simptomima i znakovima same trudnoće, a to su tahikardija, palpitacije, netolerancija topline, pojačano znojenje (31). Neki znakovi i simptomi, poput tremora ruku, gubitka na težini, proljevaste stolice, otežanog gutanja, anksioznosti i iritabilnosti, mogu upućivati na hipertireozu, a ukoliko je prisutna guša i/ili orbitopatija, dijagnoza hipertireoze gotovo je sigurna, a treba je potvrditi daljnjim dijagnostičkim postupcima (31).

U prvom tromjesečju trudnoće može doći do egzacerbacije simptoma, no napredovanjem trudnoće obično se simptomi GD smanjuju zbog snižavanja koncentracije anti-TSHR ili pak zbog promjene aktivnosti anti-TSHR sa stimilirajućih ka blokirajućim (6,31).

3.2.4.2. KOMPLIKACIJE AUTOIMUNE HIPERTIREOZE U TRUDNOĆI

Manifestna hipertireoza u izravnoj je korelaciji s nepovoljnim ishodima trudnoće (6). Povišen je rizik za razvoj komplikacija kao što su spontani pobačaji, prijevremeni porođaj, intrauterini zastoj rasta fetusa, niska porođajna masa, mrtvorodenost, preeklampsija i kongestivno zatajenje srca majke (6,31,41).

Prema nekim studijama, subklinička hipertireoza nema negativan utjecaj na ishod trudnoće, no u drugim istraživanjima naveden je povećan rizik za razvoj preeklampsije (31).

Anti-TSHR i majčini hormoni štitnjače prolaze kroz posteljicu do fetusa i mogu stimulirati njegovu štitnjaču kada postane funkcionalna (6). Izloženost hipertiroksinemiji za posljedicu može imati razvoj fetalne hipertireoze, i to već u 18. tjednu trudnoće (6). Ukoliko je GD slabo kontrolirana tijekom trudnoće i anti-TSHR ostanu visoka u drugoj polovici trudnoće, i novorođenče će imati hipertireozu (6). Incidencija fetalne i novorođenačke hipertireoze je između 1 i 5 %, a povezana je s povećanim perinatalnim morbiditetom i mortalitetom (6,41). Također, postoji rizik za razvoj prolazne centralne hipotireoze u fetusa te neurobiheviornalnih poremećaja i sklonost epileptičkim napadajima kasnije u životu djeteta ukoliko se majčina hipertireoza tijekom trudnoće slabo kontrolira (6).

3.2.4.3. DIJAGNOZA AUTOIMUNE HIPERTIREOZE

Dijagnoza hipertireoze u trudnoći postavlja se na temelju kliničkog nalaza, laboratorijskih pretraga TSH, fT4, tT4, T3 i tireoidnih autoantitijela (prvenstveno anti-TSHR, ali mogu se učiniti i anti-TPO i anti-TG) te UZV štitnjače, a scintigrafiju štitnjače preporuča se izbjegavati

(6). Ako je potrebno, dodatno se procjenjuje i stanje fetusa ultrazvučnim pregledom, a može se učiniti i kordocenteza (6,42).

Iako je sniženje TSH u prvom tromjesečju fiziološka pojava, preporuča se odrediti i vrijednosti tT4 ili fT4 i T3 ukoliko je TSH snižen (6). Ukoliko nije dostupan referentni raspon fT4 specifičan za tromjesečje trudnoće, preporuča se koristiti referentni raspon za opću populaciju (6). Za tT4 se može koristiti referentni raspon 1.5 puta veći od onog za opću populaciju, i to u drugom i trećem tromjesečju trudnoće (6). Ukoliko je uz snižen TSH povišen samo T3, a T4 je unutar referentnog raspona, postavlja se dijagnoza T3-tireotoksikoze, a za uzrokom treba tragati mjerenjem autoantitijela i ultrazvučnim pregledom (6).

Ako se isključi GTT kao moguć uzrok hipertireoze na temelju povijesti bolesti (odsutnost prethodne bolesti štitnjače, prisutnost povraćanja, prolazni blagi poremećaj) i kliničkog pregleda (odsutnost guše, orbitopatije i dermatopatije), pacijenticu se upućuje na određivanje anti-TSHR (6). Ukoliko su anti-TSHR negativna ili se prilikom kliničkog pregleda uoče čvorovi, trebalo bi učiniti UZV štitne žlijezde (6).

Kod trudnica s već postojećom GD postoje stanja kada se preporuča mjerenje anti-TSHR (6). To su neliječena ili antitireoidnim lijekovima liječena hipertireoza, GD u povijesti bolesti koja je liječena radioaktivnim jodom ili totalnom tireoidektomijom, dijete rođeno s hipertireozom (6). Preporuča se mjerenje i u ranoj i u kasnoj trudnoći radi procjene rizika za fetus i novorođenče (6).

Ultrazvučnim pregledom štitnjače ne može se razlikovati GTT od GD, ali se može razlikovati GD od toksične multinodozne guše i toksičnog adenoma kao uzroka hipertireoze (6,38). Ultrazvučni nalaz može uključivati: povećanu štitnjaču, heterogenu ehostrukturu s hiperehogenim i hipoehogenim arealima, prisutnost ili odsutnost čvorova, hipervaskularnost prikazanu Color Dopplerom (43).

Tijekom trudnoće, u žena s hipertireozom (osobito u onih s nekontroliranom bolešću, visokim razinama anti-TSHR i preeklampsijom) posebnu pažnju treba obratiti na ultrazvučni nalaz stanja fetusa (6,42). Na temelju UZV procjenjuje se gestacijska dob, vitalnost i anatomija fetusa, volumen plodove vode te prisutnost malformacija fetusa (6). Također se traga za znakovima fetalne hipertireoze (tahikardija, intrauterini zastoje rasta, guša, ubrzano sazrijevanje kostiju, znakovi kongestivnog zatajivanja srca, fetalni hidrops) ili fetalne hipotireoze (guša, usporeno sazrijevanje kostiju) (6,42).

U rijetkim, nejasnim slučajevima u kojima je prisutna fetalna guša, može se učiniti i kordocenteza, no preporuča se izbjegavati je zbog visokog fetalnog morbiditeta i mortaliteta (6,42).

3.2.4.4. LIJEČENJE AUTOIMUNE HIPERTIREOZE

Ukoliko se dijagnostičkim postupcima utvrdi GTT, pristupa se potpunom liječenju koje ovisi o težini simptoma (6). U terapiji se primjenjuju antiemetici, intravenske tekućine, nadoknada elektrolita i eventualno niske doze beta blokatora, a po potrebi se pacijentice hospitaliziraju (6). Ne preporuča se primjena antitireoidnih lijekova (engl. *antithyroid drugs*, ATD) (6).

U liječenju autoimune hipertireoze u žena reproduktivne dobi koje žele zanijeti dostupne su 3 opcije: ATD, terapija radioaktivnim jodom i tireoidektomija (6,44). U Tablici 3. navedeni su prednosti i nedostaci svake od opcija liječenja (6). Svaka žena koja želi zatrudnjeti trebala bi biti upoznata s mogućnostima liječenja prije i tijekom trudnoće te svim dobrobitima i rizicima koje ono nosi (6,44). Preporuča se odgađanje trudnoće do postizanja stabilnog eutireoidnog stanja koje se definira vrijednostima hormona unutar referentnog raspona u dva uzastopna mjerenja funkcije štitnjače u razmaku od mjesec dana, bez promjene u terapiji između mjerenja (6,44). Prije začeća mogu se primijeniti terapija radioaktivnim jodom ili tireoidektomija kao trajno rješenje (44). U slučaju terapije radioaktivnim jodom, preporuča se odgoditi trudnoću

najmanje 6 mjeseci, odnosno dok se ne postigne eutireoidno stanje na terapiji LT4, i prije postupka učiniti test na trudnoću (6,44). Terapija radioaktivnim jodom kontraindicirana je u trudnoći (6).

Tablica 3. Prednosti i nedostaci opcija liječenja žena u reproduktivnom razdoblju s GD (adaptirano prema: Alexander EK, Pearce EN, Bren GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, i sur. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*. 2017; 27(3), 315-389).

TERAPIJA	PREDNOSTI	NEDOSTATCI
ANTITIREOIDNI LIJEKOVI	<p>Učinkovito liječenje do eutireoidnog stanja unutar 1-2 mjeseca</p> <p>Lak prekid ili prilagođavanje uzimanja lijeka</p> <p>Laka primjena</p> <p>Relativno jeftini</p>	<p>Relativno česte nuspojave</p> <p>Prirodne mane ukoliko se koriste u trudnoći</p> <p>Relaps u više od polovice pacijenata nakon prekida uzimanja lijeka</p>
RADIOAKTIVNI JOD	<p>Laka oralna primjena</p> <p>Smanjenje guše</p> <p>Rijetki relapsi</p>	<p>Ponekad potrebno ponavljati terapiju</p> <p>Povišenje titra autoantitijela nakon primjene može doprinijeti ili pogoršati orbitopatiju ili rizik za fetus</p> <p>Doživotna suplementacija LT4</p>
TIREOIDEKTOMIJA	<p>Definitivna terapija i stabilno eutireoidno stanje uz suplementaciju LT4</p> <p>Postupna remisija autoimunosti nakon operacije</p> <p>Nestanak guše</p>	<p>Doživotna suplementacija LT4</p> <p>Operativne komplikacije</p> <p>Zacjeljivanje i oporavak nakon operacije</p> <p>Ožiljak</p>

Prva terapijska opcija za liječenje hipertireoze u trudnoći su ATD (6). U obzir dolaze 3 lijeka – propiltiouracil (PTU), metimazol (MMI) i karbimazol (CM) (6,44). Sva tri lijeka blokiraju sintezu hormona štitnjače, a normalizacija hormona očekuje se kroz nekoliko tjedana nakon uvođenja lijeka (6). Početne doze lijekova ovise o težini simptoma i stupnju hipertiroksinemije, a iznose: MMI 5 – 30 mg na dan, CM 10 – 40 mg na dan i PTU 100 – 600 mg na dan (6). Ekvivalentna potentnost MMI naspram PTU iznosi 20:1 (6). U Hrvatskoj su dostupni propiltiouracil i karbimazol/tiamazol.

Uz ATD se za smanjivanje hipermetaboličkih simptoma i do normalizacije koncentracije hormona štitnjače mogu koristiti i beta blokatori tijekom kraćeg razdoblja (6). No, ne preporuča se njihovo dugoročno uzimanje zbog povećanog rizika za intrauterini zastoj rasta, razvoj fetalne bradikardije i novorođenačke hipoglikemije (6). Također se mogu uzimati i u sklopu pripreme za tireoidektomiju (6).

Nuspojave koje se javljaju uslijed primjene ATD zabilježene su u 3 – 5 % pacijenata i uglavnom se javljaju u prvih par mjeseci primjene lijekova (6). Najčešće se javljaju alergijske reakcije, a vrlo rijetko mogu se javiti agranulocitoza i zatajenje jetre (6). S hepatotoksičnošću se najčešće povezuje PTU, stoga se preporuča praćenje jetrenih enzima tijekom njegove primjene (6,44). Najveći rizik primjene ATD je moguća teratogenost jer prolaze posteljicu – incidencija je približno 2 – 4 % i za PTU i za MMI, no teže kongenitalne anomalije povezuju se s primjenom MMI (6,44). Primjena MMI može uzrokovati ove nuspojave: aplasia cutis, sindrom metimazolne/karbimazolne embriopatije, atrezija hoana i jednjaka, defekti trbušne stijenke, defekti oka, mokraćnog trakta i ventrikularnog septuma (6,44). Uz primjenu PTU povezuje se nastanak cista vrata ili lica te abnormalnosti mokraćnog trakta u dječaka (6,44). Obzirom da ATD također mogu proći kroz posteljicu i imaju potentniji učinak na fetalnu štitnjaču u usporedbi s majčinom, mogu uzrokovati fetalnu i novorođenačku hipotireozu čak i kad je majka eutireoidna (6).

Jedan od nedostataka ATD jest sklonost ka relapsu nakon 1 – 2 godine terapije koji iskusi više od polovice pacijenata (6). Međutim, malen postotak pacijenata koji su nakon terapije ATD ušli u remisiju i postigli negativizaciju anti-TSHR postane ponovno hipertireoidan u prvim mjesecima nakon terapije (6). Ako klinički i biokemijski eutireoidna žena s GD na niskim terapijskim dozama ATD učini kućni test na trudnoću koji je pozitivan, trebala bi se uputiti nadležnom ginekologu za čim skoriju potvrdu trudnoće kako bi se mogao raspraviti daljnji tijek liječenja bolesti (6). U takvih trudnica (s niskim rizikom za razvoj tireotoksikoze), preporuča se ukidanje ATD čim ranije u trudnoći kako bi se izbjegli mogući teratogeni učinci na fetus (6,44). Klinički pregled i funkcija štitnjače (koncentracije TSH, fT4 ili tT4) dalje se kontroliraju svakih 1 – 2 tjedna, a nakon toga svakih 2 – 4 tjedna ako je žena biokemijski i klinički eutireoidna (6,44). Ako postoji povećan rizik za relaps nakon ukidanja ATD (terapija kraća od 6 mjeseci, nizak TSH prije trudnoće unatoč terapiji, potreba za većim dozama ATD za ostanak u eutireoidnom stanju, visoke razine anti-TSHR, izraženi klinički znakovi), preporuča se nastaviti s terapijom, i to s PTU kroz prvih 16 tjedana trudnoće jer je manji rizik za razvoj težih kongenitalnih anomalija (6,44). Ako žene koje primaju MMI ostanu trudne, preporuča se zamjena i nastavak terapije s PTU, i to u omjeru doza 1:20 (6,44). Zasad još nije poznato koji lijek je sigurniji ukoliko postoji potreba za ATD nakon 16. tjedna trudnoće (6,44). Od alternativnih lijekova koji bi se potencijalno mogli koristiti u liječenju hipertireoze u trudnoći s čim manje neželjenih učinaka na fetus, u literaturi se navode kolestiramin, perklorat i litij, međutim, trebalo bi napraviti još istraživanja kako bi se potvrdile eventualne dobrobiti ovih lijekova (6).

Cilj u liječenju hipertireoze u trudnoći jest održavati majčine razine tT4/fT4 na gornjoj granici referentnog raspona ili tik iznad njega kako bi se izbjeglo predoziranje fetusa i posljedični razvoj fetalne i novorođenačke hipotireoze (6,44). Također, preporuča se primjena čim manjih doza ATD (6).

Nakon uvođenja terapije, preporuča se mjeriti TSH, fT4 ili tT4 svaka 2 – 4 tjedna, a svaka 4 – 6 tjedna nakon što se postignu ciljne vrijednosti hormona (6,44).

Poslije porođaja može doći do relapsa GD i potrebe za povećanjem doze ATD (6). Prema jednoj studiji relaps bi se mogao spriječiti primjenom niskih doza ATD, no potrebna su dodatna istraživanja (6).

Tireoidektomija nije prvi izbor u liječenju hipertireoze u trudnoći i indicirana je u posebnim okolnostima (6,44). Indikacije za tireoidektomiju u trudnoći su: alergije ili kontraindikacija za ATD, neredovito uzimanje ATD, nemogućnost postizanja eutireoidnog stanja unatoč visokim dozama ATD (6,44). Operativni zahvat preporuča se učiniti u drugom tromjesečju trudnoće kada je mogućnost za prijevremeni porođaj i spontani pobačaj najmanja (6). Predoperativna priprema uključuje kratkoročnu primjenu beta blokatora i kalijevog jodida (6,44). Nakon operacije, anti-TSHR postupno se snižavaju i potrebno je dodatno praćenje stanja fetusa (6).

4. RASPRAVA

Tijekom trudnoće dolazi do mnogobrojnih promjena u aktivnosti majčine štitne žlijezde. Ove promjene nužne su kako bi majka s jedne strane ostala u eutireoidnom stanju, a s druge strane zadovoljila potrebe djeteta. Dolazi do povećanja štitne žlijezde, povećanih potreba za jodom, povećanja koncentracije TBG-a te T3 i T4 (6,7). Koncentracija TSH mijenja se tijekom trudnoće zbog stimulacije hCG-om (6,7). Do trenutka kada sam ne počne proizvoditi tireoidne hormone, fetus je ovisan o majčinih hormonima koji su iznimno važni za razvoj njegovog živčanog sustava (10,11). Prije i tijekom trudnoće važno je unositi dovoljnu količinu joda jer čak i kod blagog do umjerenog nedostatka može doći do poremećaja u radu majčine i fetalne štitnjače (najčešće hipotireoze) te razvoja različitih neurokognitivnih poremećaja kasnije u djetinjstvu (6,11). Težak nedostatak joda ostavlja još teže reperkusije – u krajnjem slučaju može doći do spontanog pobačaja, mrtvorođenosti, a u djece se može razviti kretinizam (6,11). Višak joda pak također može dovesti do disfunkcije fetalne štitnjače. Trudnice i žene koje žele zanijeti bi optimalno trebale unositi 150-250 μg joda na dan, a ne više od 500 μg na dan (6,13). Najčešći poremećaj štitnjače u trudnoći je hipotireoza, a u razvijenim zemljama najčešće je prouzročena autoimunom hipotireozom, odnosno Hashimotovim tireoiditisom (6,16). Mnogim istraživanjima dokazano je da manifestna hipotireoza izaziva brojne komplikacije opasne po majku, ali i dijete, a to su spontani pobačaj, prijevremeni porođaj, fetalna smrt, slabiji neurokognitivni razvoj i kretinizam (6,21). S druge strane, subkliničku hipotireozu u manjoj mjeri povezuje se s teškim ishodima trudnoće, iako prema nekim istraživanjima može dovesti do neželjenih posljedica. No, trebalo bi provesti randomizirana i dobro kontrolirana ispitivanja kako bi se utvrdilo postoji li stvarno poveznica između subkliničke hipotireoze i neželjenih ishoda trudnoće i fetalnog rasta i razvoja (3,6,21). Anti-TPO i anti-TG autoantitijela, iako prolaze posteljicu, ne ostvaruju nikakav učinak na fetus i njegov razvoj, no povezuju se na još dosad nerazjašnjen način sa spontanim pobačajem (6). Obzirom na učestalost autoimune

hipotireoze u trudnoći i mogućeg nepovoljnog utjecaja na samu trudnoću i dijete, ali i pozitivnih učinaka ukoliko se pravovremeno otkrije i liječi, svakoj trudnici nužno je nakon potvrde graviditeta izmjeriti TSH, fT4 i anti-TPO te po potrebi proširiti dijagnostiku, i ukoliko se potvrdi dijagnoza, u terapiju uvesti levotiroksin uz redovito praćenje (6). Pozitivnost autoantitijela i manifestnu hipotireozu dovodi se u vezu s neplodnošću, no ta se korelacija još uvijek istražuje (6,21,26).

U slučaju tireotoksikoze, ukoliko se isključi gestacijska tranzitorna tireotoksikoza, najčešći uzrok je autoimuna hipertireoza ili Gravesova bolest (6,32). Manifestna hipertireoza i anti-TSHR autoantitijela dokazano imaju negativan utjecaj na ishod trudnoće i na zdravlje fetusa, dok se za subkliničku hipertireozu ne može sa sigurnošću isto tvrditi. Manifestna hipertireoza može dovesti do spontanog pobačaja, poremećenog rasta i razvoja fetusa, mrtvorodenosti i kongestivnog zatajenja srca majke (6,31,41). Uz to, anti-TSHR prolaze posteljicu i izravno mogu stimulirati fetalnu štitnjaču i dovesti do njezine disfunkcije, a u krajnjem slučaju može doći do fetalne i smrti novorođenčeta (6). Ukoliko se nakon potvrde trudnoće utvrdi nizak TSH, pristupa se daljnjoj dijagnostici i utvrđivanju uzroka (6). Zbog svih negativnih učinaka hipertireoze, veoma je važno što prije doći do dijagnoze i započeti liječenje. Terapija izbora su antitireoidni lijekovi, i to propiltiouracil u prvom tromjesečju trudnoće zbog manjeg rizika za razvoj težih kongenitalnih anomalija (6,44). Ako pak postoji indikacija za tireoidektomiju, onda se pristupa operacijskom liječenju (6,44).

Iako je teško postići jedinstvene smjernice za dijagnostiku i liječenje autoimune bolesti štitne žlijezde u žena reproduktivne dobi na svjetskoj razini jer postoje brojne rasne, etničke i epidemiološke različitosti, s obzirom na učestalost i rezultate brojnih, do sad provedenih istraživanja te poznavajući posljedice poremećaja funkcije majčine štitnjače tijekom graviditeta, potrebno je istaknuti važnost testiranja tireoidnog hormonskog statusa svih

trudnica na početku trudnoće, a pogotovo u onih s povećanim rizikom (6). Također, treba naglasiti značaj adekvatnog unosa joda (6,13).

5. ZAKLJUČAK

U trudnoći se događaju brojne morfološke i fiziološke promjene štitne žlijezde kako bi se osigurala prikladna opskrba i majke i fetusa tireoidnim hormonima, do onog trenutka kada fetus sam ne započne stvarati vlastite hormone, no i kasnije tijekom trudnoće. Majčina autoimuna bolest štitne žlijezde može imati neželjene, pa čak i kobne posljedice na ishod trudnoće, ali i na neurološki razvoj djeteta. Stoga je vrlo važno na vrijeme postaviti dijagnozu poremećaja, što prije započeti s primjerenom terapijom i redovito pratiti stanje majke i djeteta.

6. SAŽETAK

Autoimuna bolest štitne žlijezde čest je poremećaj tijekom trudnoće. Majčino tijelo brojnim promjenama u funkciji, morfologiji i anatomiji štitne žlijezde prilagođava se vlastitim povećanim potrebama, ali i potrebama fetusa. Fetus je do početka drugog tromjesečja trudnoće ovisan o majčanim hormonima štitnjače koji su važni za njegov normalan neurološki razvoj. Bitno je prije i tijekom trudnoće unositi dovoljne količine joda za normalan rad i majčine i fetalne štitnjače.

Hipotireoza je stanje smanjene funkcije štitne žlijezde. Najčešći uzrok hipotireoze u trudnoći u razvijenim zemljama je autoimuni Hashimotov tireoiditis, a simptomima i znakovima može sličiti trudnoći. Autoimuna hipotireoza povezana je s brojnim neželjenim ishodima trudnoće kao što su spontani pobačaj, prijevremeni porođaj, ali i negativnim utjecajem na neurokognitivni razvoj djeteta. Zbog toga je neobično važno svaku buduću ili novootkrivenu trudnicu podvrgnuti kliničkoj procjeni, odnosno uputiti na probir za hipotireozu. Ako se dijagnostičkim postupcima utvrdi hipotireoza, pristupa se liječenju levotiroksinom.

Tireotoksikoza najčešće nastaje kao posljedica hipertireoze, a dva najčešća uzroka u trudnoći su gestacijska tranzitorna tireotoksikoza i autoimuna hipertireoza ili Gravesova bolest. Hipertireoza može biti prikrivena trudnoćom, no znakovi poput guše i orbitopatije mogu upućivati na hipertireozu. Iako rjeđa nego hipotireoza, i hipertireoza može imati fatalne posljedice za majku, samu trudnoću i za fetus – zabilježeni su spontani pobačaji, prijevremeni porođaji, mrtvorodenost, kongestivno zatajenje srca majke. Dijagnostičkim postupcima isključuje se najprije gestacijska tranzitorna tireotoksikoza kao mogući uzrok, a ukoliko se potvrdi autoimuna hipertireoza, pristupa se liječenju. Prvi izbor su antitireoidni lijekovi, i to propiltiouracil, a ukoliko postoji indikacija, napravi se tireoidektomija.

ključne riječi: autoimuna hipotireoza, autoimuna hipertireoza, trudnoća

7. SUMMARY

Autoimmune thyroid disease is common during pregnancy. The mother's body adapts by numerous changes in the function, morphology and anatomy of the thyroid gland to its own increased needs, and to the needs of the fetus. Until the beginning of the second trimester, the fetus is dependent on the maternal thyroid hormones which are important for its normal neurological development. Adequate iodine intake is important before and during pregnancy for normal functioning of both mother's and fetal thyroid gland.

Hypothyroidism is a condition of decreased thyroid function. The most common cause of hypothyroidism in developed countries is Hashimoto's thyroiditis, with symptoms and signs similar to those in pregnancy. Autoimmune hypothyroidism is associated with number of unwanted pregnancy outcomes, such as miscarriage, premature birth, but also with a negative impact on the neurocognitive child development. Therefore, screening for thyroid dysfunction in pregnant women or women planning pregnancy is extremely important. If hypothyroidism is diagnosed, levothyroxine treatment is initiated.

Thyrotoxicosis occurs as a consequence of hyperthyroidism, and the two most common causes in pregnancy are gestational transient thyrotoxicosis and autoimmune Graves' disease. Although less common than hypothyroidism, hyperthyroidism can have fatal consequences for both mother and fetus – spontaneous abortions, premature births, stillbirths, congestive heart failure have been reported. If gestational transient thyrotoxicosis is ruled out as a possible cause, and autoimmune hyperthyroidism is confirmed, treatment is initiated. The first choice is implementation of antithyroid drugs, and if there are contraindications for drug therapy, surgery is recommended.

key words: autoimmune hypothyroidism, autoimmune hyperthyroidism, pregnancy

8. LITERATURA

1. McLeod DS, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine*. 2012; 42(2), 252-265.
2. Iddah MA, Macharia BN. Autoimmune thyroid disorders. *International Scholarly Research Notices*. 2013.
3. Moleti M, Stornello G, Di Mauro M, Russo M, Vermiglio F. Autoimmune thyroid diseases and pregnancy. *Ann Thyroid*. 2018; 3, 18.
4. Wang JW, Liao XX, Li T. Thyroid autoimmunity in adverse fertility and pregnancy outcomes: Timing of assisted reproductive technology in AITD women. *Journal of Translational Internal Medicine*. 2021; 9(2), 76-83.
5. Dulek H, Vural F, Aka N, Zengin S. The prevalence of thyroid dysfunction and its relationship with perinatal outcomes in pregnant women in the third trimester. *Northern Clinics of Istanbul*. 2019; 6(3), 267.
6. Alexander EK, Pearce EN, Bren GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*. 2017; 27(3), 315-389.
7. Bloom SL, Cunningham FG, Hauth JC, Leveno KJ, Rouse DJ, Spong CY. *Williams Obstetrics*. 23. izd. NY (USA): Mcgraw-hill. 2010; 97-98, 127-128, 1104-1144.
8. Fantz CR, Dagogo-Jack S, Ladenson JH, Gronowski AM. Thyroid function during pregnancy. *Clinical Chemistry*. 1999; 45(12), 2250-2258.
9. Leung AM, Mestman JH. *The Global Library of Women's Medicine: Endocrine Diseases in Pregnancy* [Internet]. Carlisle (UK): The Foundation for the Global Library of Women's Medicine; 2015 [ažurirano: studeni 2015, pristupljeno: 3.5.2022.]. Dostupno na: <https://www.glowm.com/section-view/heading/Endocrine%20Diseases%20in%20Pregnancy/item/168#>.

10. Patel J, Landers K, Li H, Mortimer RH, Richard K. Thyroid hormones and fetal neurological development. *Journal of Endocrinology*. 2011; 209(1), 1.
11. Yarrington C, Pearce EN. Iodine and pregnancy. *Journal of thyroid research*. 2011.
12. Simister NE. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine*. 2003; 21(24), 3365-3369.
13. World Health Organization. Nutrition Landscape Information System (NLIS): Iodine Deficiency [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2013 [pristupljeno: 19.5.2022.]. Dostupno na: <https://www.who.int/data/nutrition/nlis/info/iodine-deficiency>.
14. Eng PH, Cardona GR, Fang SL, Previti M, Alex S, Carrasco N, i sur. Escape from the acute Wolff-Chaikoff effect is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid and protein. *Endocrinology*. 1999; 140, 3404–3410.
15. Ross DS. Hypothyroidism during pregnancy: Clinical manifestations, diagnosis, and treatment [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2021. [ažurirano: travanj 2021, pristupljeno: 18.5.2022]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/hypothyroidism-during-pregnancy-clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment>.
16. López-Muñoz E, Mateos-Sánchez L, Mejía-Terrazas GE, Bedwell-Cordero SE. Hypothyroidism and isolated hypothyroxinemia in pregnancy, from physiology to the clinic. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019; 58(6), 757-763.
17. Sahay RK, Nagesh VS. Hypothyroidism in pregnancy. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2012; 16(3), 364.
18. Klubo-Gwiezdzinska J, Wartofsky L. Hashimoto thyroiditis: an evidence-based guide: etiology, diagnosis and treatment. *Polish Archives of Internal Medicine*. 2022.

19. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, suradnici. Patofiziologija. 7.izd. Knjiga prva. Zagreb: Medicinska naklada; 2011, 496-501, 510-519.
20. Li C, Zhou J, Huang Z, Pan X, Leung W, Chen L, i sur. The clinical value and variation of antithyroid antibodies during pregnancy. Disease Markers. 2020.
21. Đelmiš J, Orešković S, suradnici. Fetalna medicina i opstetricija. Zagreb: Medicinska naklada; 2015.
22. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 19. izd. Volumen 1, broj 2. NY (USA): Mcgraw-hill. 2015; 1126-1134.
23. Đelmiš J. PORTAL Hrvatskog društva za ginekologiju i opstetriciju: Hipotireoza u Trudnica [Internet]. Zagreb (HR): Hrvatsko društvo za ginekologiju i opstetriciju, 2018. Dostupno na: <https://www.hdgo.hr/Pages/Print.aspx?sifraStranica=919&kultura=hr>.
24. Carroll D, Weerakkody Y. Radiopaedia: Hypothyroidism. [Internet] Radiopaedia.org; 2022 [pristupljeno: 1.6.2022.] Dostupno na: <https://radiopaedia.org/articles/hypothyroidism?lang=us>.
25. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, i sur. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Thyroid. 2014; 24(12), 1670-1751.
26. Ryan JG, Dogbey E. Preterm births: A Global health problem. MCN: The American Journal of Maternal/Child Nursing. 2015; 40(5), 278-283.
27. Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L, Minziori G, Unuane D, Weghofer A. 2021 European thyroid association guideline on thyroid disorders prior to and during assisted reproduction. European thyroid journal. 2021; 9(6), 281-295.
28. Mihić D, Mirat J, Včev A. Interna medicina: udžbenik za studente interne medicine. Osijek: Medicinski fakultet; 2021.

29. Moleti M, Di Mauro M, Sturniolo G, Russo M, Vermiglio F. Hyperthyroidism in the pregnant woman: Maternal and fetal aspects. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*. 2019; 16, 100190.
30. Kobaly K, Mandel SJ. Hyperthyroidism and pregnancy. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2019; 48(3), 533-545.
31. Ross DS. Hyperthyroidism during pregnancy: Clinical manifestations, diagnosis, and causes [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2017 [ažurirano: listopad 2021., pristupljeno: 3.6.2022.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/hyperthyroidism-during-pregnancy-clinical-manifestations-diagnosis-and-causes>.
32. Bucci I, Giuliani C, Napolitano G. Thyroid-stimulating hormone receptor antibodies in pregnancy: clinical relevance. *Frontiers in endocrinology*. 2017; 8, 137.
33. Sorah K, Alderson TL. Hyperthyroidism in pregnancy [Internet]. StatPearls Publishing. 2021 [ažurirano: svibanj 2022., pristupljeno: 4.6.2022.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559203/>.
34. Nguyen CT, Sasso EB, Barton L, Mestman JH. Graves' hyperthyroidism in pregnancy: a clinical review. *Clinical diabetes and endocrinology*. 2018; 4(1), 1-9.
35. Antonelli A, Ferrari SM, Ragusa F, Elia G, Paparo SR, Ruffilli I, i sur. Graves' disease: epidemiology, genetic and environmental risk factors and viruses. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020; 34(1), 101387.
36. Khan MS, Lone SS, Faiz S, Farooq I, Majid S. Graves' Disease: Pathophysiology, Genetics and Management. *Graves' Disease*. 2021; 67.
37. Antonelli A, Fallahi P, Elia G, Ragusa F, Paparo SR, Ruffilli I, i sur. Graves' disease: Clinical manifestations, immune pathogenesis (cytokines and chemokines) and therapy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020; 34(1), 101388.

38. Davies TF, Andersen S, Latif R, Nagayama Y, Barbesino G, Brito M, i sur. Graves' disease. *Nature reviews Disease primers*. 2020; 6(1), 1-23.
39. Prabhakar BS, Bahn RS, Smith TJ. Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy. *Endocrine reviews*. 2003; 24(6), 802-835.
40. McIver B, Morris JC. THE PATHOGENESIS OF GRAVES' DISEASE. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1998; 27(1), 73-89.
41. Illouz F, Luton D, Polak M, Besançon A, Bournaud C. Graves' disease and pregnancy. In *Annales d'endocrinologie*, Elsevier Masson. 2018; 79(6), 636-646.
42. Pearce EN. Management of thyrotoxicosis: preconception, pregnancy, and the postpartum period. *Endocrine Practice*. 2019; 25(1), 62-68.
43. Weerakkody Y, Knipe H. Radiopaedia: Graves disease. [Internet] Radiopaedia.org; 2022 [pristupljeno: 8.6.2022.]. Dostupno na: <https://radiopaedia.org/articles/graves-disease>.
44. Ross DS. Hyperthyroidism during pregnancy: Treatment. [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2021. [ažurirano: rujan 2020., pristupljeno: 10.6.2022.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/hyperthyroidism-during-pregnancy-treatment>.

9. ŽIVOTOPIS

Simona Marčec rođena je 13.6.1997. u Čakovcu. Nakon završetka Osnovne škole Mursko Središće, upisuje opći smjer Gimnazije Josipa Slavenskog Čakovec. Gimnaziju završava 2016. godine s odličnim uspjehom, a iste godine upisuje Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicine Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, kojeg završava redovno 2022. godine. Tijekom studija obavljala je dužnosti demonstratora na Zavodu za opću patologiju i patološku anatomiju i Katedri za internu medicinu.