



УНИВЕРЗИТЕТ У НИШУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



Владан (Ј) Секулић

**УТИЦАЈ ТРЕТМАНА ЛИТИЈУМ КАРБОНАТОМ НА
ИСХОД ТЕРАПИЈЕ РАДИОАКТИВНИМ ЈОДОМ
КОД ГРЕЈВСОВОГ ХИПЕРТИРОИДИЗМА**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ниш, 2016.



UNIVERSITY OF NIŠ
FACULTY OF MEDICINE



Vladan (J) Sekulić

**THE IMPACT OF LITHIUM CARBONATE
TREATMENT ON OUTCOME OF RADIOIODINE
THERAPY IN GRAVES` HYPERTHYROIDISM**

DOCTORAL DISSERTATION

Niš, 2016.

Подаци о докторској дисертацији

Ментор:	Проф. др Милена Рајић, доктор медицинских наука, Универзитет у Нишу, Медицински факултет
Наслов:	Утицај третмана Литијум карбонатом на исход терапије радиоактивним јодом код Грејвсовог хипертироидизма
Резиме:	<p>Кључни утицај на исход радиојодне терапије (РЈТ) код Грејвсовог хипертироидизма (ГХ) има ефективни полу-живот радиоактивног јода (^{131}I) у тироидеји. Краткотрајни третман са Литијум карбонатом (LiCO_3) продужава полу-живот ^{131}I и повећава радијациону дозу у жлезди. Циљ ове студије је био да се процени ефикасност РЈТ применом ^{131}I у комбинацији са LiCO_3 код пацијената са ГХ. У проспективну студију је укључено 30 пацијената који су лечени са $^{131}\text{I}\text{-NaI}$ у комбинацији са LiCO_3 (RI-Li група), и 30 пацијената лечених само са $^{131}\text{I}\text{-NaI}$ (RI група). Третман са LiCO_3 (дневна доза 900 mg) је започет један дан пре РЈТ и настављен наредних шест дана. Резултати: У RI-Li групи серумски ниво литијума је био $0,571 \pm 0,156 \mu\text{mol/l}$ на дан РЈТ. Насупрот знатно повећаног серумског нивоа TT_4 и FT_4, и смањеног нивоа TSH у RI групи, није било значајних промена у нивоу ових хормона у RI-Li групи 7 дана након третмана. Успешан третман терапије (еутироидизам или хипотироидизам) регистрован је код 73,3% пацијената RI групе и код 90,0% пацијената RI-Li групе ($p < 0,01$). Пацијенти третирани са LiCO_3 су излечени брже (27 од 30 пацијената је излечено након месец дана) од оних који су лечени само $^{131}\text{I}\text{-NaI}$ (12 пацијената је излечено након једног, а 22 након 12 месеци). Заступљеност еутироидизма се постепено смањивала, а хипотироидизма постепено расла код пацијената третираних LiCO_3, и за разлику од RI групе нису сви излечени пацијенти били хипотироидни на крају студије. Нису регистровани токсични ефекти LiCO_3. Закључак: Добијени резултати су показали значајан повољан утицај краткотрајног третмана LiCO_3 на исход РЈТ. Код пацијената који су третирани LiCO_3 развој хипотироидизма наступа постепено у поређењу са пацијентима који су лечени само са $^{131}\text{I}\text{-NaI}$, при чему нису сви излечени пацијенти били хипотироидни 12 месеци од РЈТ. Третман Литијум карбонатом је безбедан и спречава повећано ослобађање тироидних хормона из жлезде оштећене ирадијацијом седам дана након РЈТ.</p>
Научна област:	Медицина
Научна дисциплина:	Нуклеарна медицина
Кључне речи:	Грејвсова болест, хипертироидизам, радиојодна терапија, Литијум карбонат
УДК:	546.34'264:616.441-008.61-085.849.2(043.3)
CERIF класификација:	B 145
Тип лиценце Креативне заједнице:	CC BY-NC-ND

Data on Doctoral Dissertation

Doctoral Supervisor:	Prof. dr Milena Rajić, PhD University of Niš, Faculty of Medicine
Title:	The impact of Lithium carbonate treatment on outcome of radioiodine therapy in Graves' hyperthyroidism
Abstract:	Crucial influence on the outcome of radioiodine therapy (RIT) in Graves' hyperthyroidism (GH) has the effective half-life of ^{131}I in the gland. The short-term treatment with Lithium carbonate (LiCO_3) enhances the ^{131}I half-life and increase the thyroid radiation dose. The aim of this study was to assess the efficacy of RIT combined with LiCO_3 in patients with GH. This prospective study included 30 patients treated with ^{131}I -NaI in combination with LiCO_3 (RI-Li group), and 30 patients treated only with ^{131}I -NaI (RI group). Treatment with LiCO_3 (daily dose of 900 mg) was started one day before RIT and continued six days after. Results: In RI-Li group the serum level of Li was $0.571 \pm 0.156 \mu\text{mol/l}$ at RIT. Despite of significantly increased serum TT_4 and FT_4 levels, and decreased TSH level in RI group, there were no considerable changes in hormone levels in RI-Li group 7 days after treatment. The successful therapy outcome (euthyroidism or hypothyroidism) was registered in 73.3% of patients from RI and in 90.0% of patients from RI-Li group ($p < 0.01$). Lithium treated patients were cured faster (27 of 30 patients were cured after one month) than those treated only with ^{131}I (12 patients were cured after one and 22 patients after 12 months). The presence of euthyroidism gradually decreased while the presence of hypothyroidism increased in lithium-treated patients, and contrary to RI group not all cured patients were hypothyroid at the end of the study. There were no toxic effects of LiCO_3 during 7 days treatment. Conclusions: Presented results showed beneficial influence of short-term treatment of LiCO_3 on RIT outcome. Lithium-treated cured patients slowly achieved hypothyroidism in comparison to patients treated with ^{131}I alone, and not all of them were hypothyroid after one year. Also, lithium prevented a significant increase of TT_4 and FT_4 in serum seven days after RIT.
Scientific Field:	Medicine
Scientific Discipline:	Nuclear Medicine
Key Words:	Graves disease, hyperthyroidism, radioiodine therapy, Lithium carbonate
UDC:	546.34'264:616.441-008.61-085.849.2(043.3)
CERIF Classification:	B 145
Creative Commons License Type:	CC BY-NC-ND

SADRŽAJ

I UVOD	1
1. Etimologija termina Grejvsova bolest	1
2. Epidemiologija	4
3. Patofiziološki mehanizmi razvoja Grejvsove bolesti	7
3.1. Genetski faktori rizika	9
3.1.1. Tiroidni specifični geni	9
3.1.2. Specifični imunoregulatorni geni	10
3.1.3. Grejvsova bolest i prisustvo drugih autoimunih bolesti	12
3.2. Negenetski faktori rizika (faktori okruženja)	13
3.2.1. Pol, starosna dob i trudnoća	13
3.2.2. Unos joda	14
3.2.3. Stres	15
3.2.4. Pušenje cigareta	15
3.3. Stimulacija TSH receptora sa anti tirotropin receptorskim autoantitelima	16
3.4. Biološki efekat tiroidnih hormona	18
4. Kliničke manifestacije Grejvsove bolesti	19
4.1. Grejvsov hipertiroidizam	19
4.2. Grejvsova oftalmopatija (egzoftalmus)	20
4.3. Grejvsova dermopatija	21
5. Dijagnostika Grejvsovog hipertiroidizma	22
5.1. In vitro metode u dijagnostici Grejvsovog hipertiroidizma	22
5.2. In vivo metode u dijagnostici Grejvsovog hipertiroidizma	23
5.2.1. Kvalitativne dijagnostičke metode	24
5.2.1.1. Ultrazvučna dijagnostika	24
5.2.1.2. Kvalitativna scintigrafija tiroideje	24
5.2.2. Kvantitativne dijagnostičke metode	25
5.2.2.1. Merenje krvnog protoka u tiroideji Dopler ultrazvučnom metodom	25
5.2.2.2. Merenje krvnog protoka u tiroideji kvantitativnom scintigrafijom	26
5.2.2.3. Test fiksacije ¹³¹ I u tiroideji	26

5.2.2.4.	Test fiksacije $^{99m}\text{TcO}_4$ u tiroideji	27
6.	Lečenje Grejvsovog hipertiroidizma	27
6.1.	Terapija sa antitiroidnim lekovima	28
6.2.	Radiojodna terapija	29
6.3.	Hirurško lečenje	34

II CILJEVI ISTRAŽIVANJA 36

1.	Predmet istraživanja	36
2.	Ciljevi istraživanja	38

III RADNE HIPOTEZE 40

IV METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA 42

1.	Ispitanici	42
2.	Priprema ispitanika	44
3.	Scintigrafija tiroideje i test fiksacije sa ^{99m}Tc-pertehnetatom	45
4.	Tretman Litijum karbonatom	46
5.	Tretman radioaktivnim jodom	47
6.	Praćenje ishoda terapije radioaktivnim jodom kod Grejvsovog hipertiroidizma	48
7.	Statističke metode	49

V REZULTATI ISTRAŽIVANJA 50

1.	Karakteristike grupe ispitanika sa Grejvsovim hipertiroidizmom lečenih samo $^{131}\text{I-NaI}$ i $^{131}\text{I-NaI}$ u kombinaciji sa LiCO_3	51
2.	Korelacija TcTU i TRAt sa godinama starosti, trajanjem GH i terapije sa ATL, aktivnošću doze radiojoda i TSH	54

3.	Efekat Litijum karbonata na ishod radiojodne terapije kod pacijenata sa Grejvsovim hipertiroidizmom	56
4.	Uticaj Litijum karbonata na promenu serumskog nivoa tiroidnih hormona i tirotropina sedam dana nakon aplikacije terapijske doze $^{131}\text{I-NaI}$	64
5.	Procena bezbednosti kratkotrajnog tretmana pacijenata Litijum karbonatom	68
6.	Procena uticaja faktora rizika za Grejvsov hipertiroidizam na nepovoljan ishod RIT kod pacijenata lečenih $^{131}\text{I-NaI}$ i lečenih $^{131}\text{I-NaI}$ i LiCO_3	69
7.	Prikaz slučaja pacijentkinja sa Grejvsovim hipertiroidizmom lečenih samo $^{131}\text{I-NaI}$ i $^{131}\text{I-NaI}$ u kombinaciji sa Litijum karbonatom	74

VI DISKUSIJA

80

1.	Uticaj Litijum karbonata na ishod radiojodne terapije kod pacijenata sa Grejvsovim hipertiroidizmom	84
2.	Efekat Litijum karbonata na promenu serumskog nivoa tiroidnih hormona i tirotropina sedam dana nakon aplikacije terapijske doze $^{131}\text{I-NaI}$	88
3.	Procena bezbednosti kratkotrajnog tretmana pacijenata Litijum karbonatom	91
4.	Uticaj faktora rizika na ishod radiojodne terapije kod pacijenata sa Grejvsovim hipertiroidizmom lečenih radiojodom u kombinaciji sa Litijum karbonatom ili samo radiojodom	93

VII ZAKLJUČAK

103

VII LITERATURA

107

IX SKRAĆENICE

122

I UVOD

Grejvsova bolest (GB) je organ specifično autoimuno oboljenje kod koga je prisutna hiperplazija i hiperfunkcija tkiva i organa. Manifestuje se pojavom jednog ili više vidova bolesti koji se mogu javiti pojedinačno ili udruženo: hipertiroidizam, oftalmopatija i dermatopatija. Grejvsov hipertiroidizam (GH) predstavlja najčešći vid ispoljavanja bolesti koga karakteriše u serumu biohemijski potvrđeno prisustvo anti tirootropin receptorskih autoantitela (TRAt) koja su usmerena ka receptorima za tireostimulišući hormon (tirotropin, TSH) lociranih na površini tiroidnih epitelnih ćelija, čijom stimulacijom generišu difuznu proliferaciju tiroidnog tkiva i hiperprodukciju i sekreciju tiroidnih hormona dovodeći do kliničkog ispoljavanja bolesti.

1. Etimologija termina Grejvsova bolest

Prvi opisi prisustva dva dominantna znaka ispoljavanja bolesti, gušavosti (tumor ili tumefakt na prednjoj strani vrata) i egzostalmusa, datiraju u daleku prošlost što ukazuje da ova bolest ne predstavlja samo deo savremene nego i permanentne humane patologije. S obzirom da je tiroideja prvi put anatomske opisana od strane Andreasa Vesalijusa (Andreas Vesalius, živeo od 1514. do 1564. godine) i B. Eustahijusa (B.Eustachius, 1520. do 1547. godine) koji prvi upotrebljava termin *istmus* za deo žlezde koji povezuje dva lobusa, gušavost su Aurelius Celsus (25. godine stare ere do 50. godine nove ere) i Galen (130 do 200. godine nove ere) definisali kao tumor larinksa ili tumor farinksa, a Aetios (527. do 665. godine) kao rupturu larinksa i terminološki je određivali kao bronhocelu (*bronhocela*) (1). Prvo uočavanje istovremenog ispoljavanja gušavosti i egzoftalmusa spominje se u VI veku nove ere, ali ne u medicinskim nego u pravnim spisima "*Digesta Curpus Juris Civilis*", prema kojima se osobe sa ovim sindromom smatraju radno sposobnim (2). Za razliku od ovog stanovišta, monah Meletuis Iatrososofista (VIII vek) zapaža da osobe sa egzoftalmusom i strumom imaju promene i u ponašanju (3). U XII veku istaknuti persijski lekar i teolog Ismail

al Jurzani u medicinskoj enciklopediji "Tresaires of the Shah of Khwarazm" ukazuje na povezanost protruzije očnih jabučica i gušavosti, kao i gušavosti i palpitacija kod osoba sa ovim sindromom čime se nadograđuje klinička slika novim značajnim znakom bolesti (4, 5). Termin bonhocela je prisutan sve do početka XIX veka, čak i u opisima slučajeva bolesti lekara Đuzepe Flajina iz 1802. godine i Antonija Teste iz 1810. godine po kojima je bolest kasnije, mada retko, označavana kao Morbus Flajina i Morbus Testa.

Istaknuti provincijalni engleski lekar Kejlab Hiliar Peri (Caleb Hillier Parry, 1755. do 1822. godine) (Slika 1) je prvi prikaz slučaja povezanosti prisustva uvećanja tiroideje i palpitacija zabeležio 1786. godine kod jedne pacijentkinje.



Slika 1. Kejlab Hiliar Peri
(1755. - 1822. godine)

Od značaja je i to, da je u ovom kao i u narednih sedam prikaza slučajeva bolesti (poslednji 1814. godine) opisao i ostale značajne simptome i znake hiperfunkcije tiroideje: gubitak na telesnoj težini, brzo zamaranje pri fizičkom radu, poremećaj menstrualnog ciklusa, oteke i kožne promene na potkolenicama i stopalima, istovremeno povezujući nastanak bolesti sa prethodnim intenzivnim fizičkim ili psihičkim stresom (porođaj, pad iz kočija, težak fizički rad i uslovi života) (6). Nažalost, njegovi prikazi slučajeva bolesti su tek, posthumno objavljeni 1825. godine zaslugom njegovog sina Čarlsa Perija (Charles Parry), zbog čega verovatno upotreba termina Perijeva bolest (Morbus Parry) retka u savremenoj medicinskoj literaturi.

Irski lekar Robert Džejs Grejvs (Robert James Graves, 1796. do 1853. godine) (Slika 2) je 1835. godine prvi publikovao rad sa prikazom tri slučaja bolesti kod pacijentkinja



Slika 2. Robert Džejs Grejvs
(1796. - 1853. godine)

sa uvećanom tiroidejom i palpitacijama, kao i egzoftalmusom kod jedne od njih. On ukazuje da je ovaj vid uvećanja žlezde posledica njene hipertrofije i da ga treba razlikovati od bronhocele čije prisustvo nije praćeno poremećajem funkcije drugih organa organizma (7).



Slika 3. Karl Adolf fon Basedov
(1799. - 1854. godine)

Nemački lekar iz oblasti Marsenburg, Karl Adolf fon Basedov (Karl Adolf von Basedow, 1799. do 1854. godine) (Slika 3) je 1840. godine publikovao rad sa prikazom

slučajeva bolesti i opisom njena tri dominantna simptoma: egzoftalmus, uvećanje tiroideje i tahikardija (8), zbog čega je u drugoj polovini XIX veka bolest terminološki označavana kao Sindrom Marsenburške trijade (Marsenburg triada Syndroma). U savremenoj medicinskoj literaturi koja se objavljuje na engleskom jeziku bolest se dominantno označava kao Grejvsova bolest (Graves' disease), dok u nemačkom govornom području i većem delu istočne Evrope kao Bazedovljeva bolest (Morbus Basedow). U Republici Srbiji u upotrebi su oba termina uz dominaciju termina Grejvsova bolest, kao i njihova terminološka sinteza u vidu Grejvs-Bazedovljeva bolest (Morbus Graves-Basedow).

2. Epidemiologija

Prva evropska epidemiološka meta analiza studija o poremećajima tiroidne funkcije koja je obuhvatila više zemalja zapadne Evrope (Danska, Engleska, Francuska, Nemačka, Italija, Norveška, Škotska, Španija i Holandija) ukazuje da je u tom delu Evrope prosečna prevalenca klinički ispoljenog i subkliničkog oblika Grejvsovog hipertiroidizma 0,75% (od 0,73 do 0,77%), pri čemu je kod žena prevalenca kliničke i subkliničke forme bolesti 0,80% i 3,19%, dok je kod muškaraca 0,48% i 1,97% (9). Takođe, incidenca Grejvsovog hipertiroidizma je 51,04 na 100000 stanovnika godišnje (51,04/100000/god.), odnosno 82,47/100000/god. kod žena i 16,24/100000/god. kod muškaraca. U poređenju sa rezultatima ove meta analize, u studijama objavljenim od 1975. do 2012. godine, prevalenca GH u Sjedinjenim Američkim Državama je 1,30%, odnosno 0,50% kod klinički ispoljene i 0,70% kod subkliničke forme bolesti, dok u Kini prevalenca klinički ispoljene forme bolesti varira između 1,20% i 2,00%, a subkliničke forme između 1,10% i 3,90%, pri čemu se razlike ispoljavaju zbog različitog stepena suplementacije joda u ishrani u različitim oblastima Kine (9).

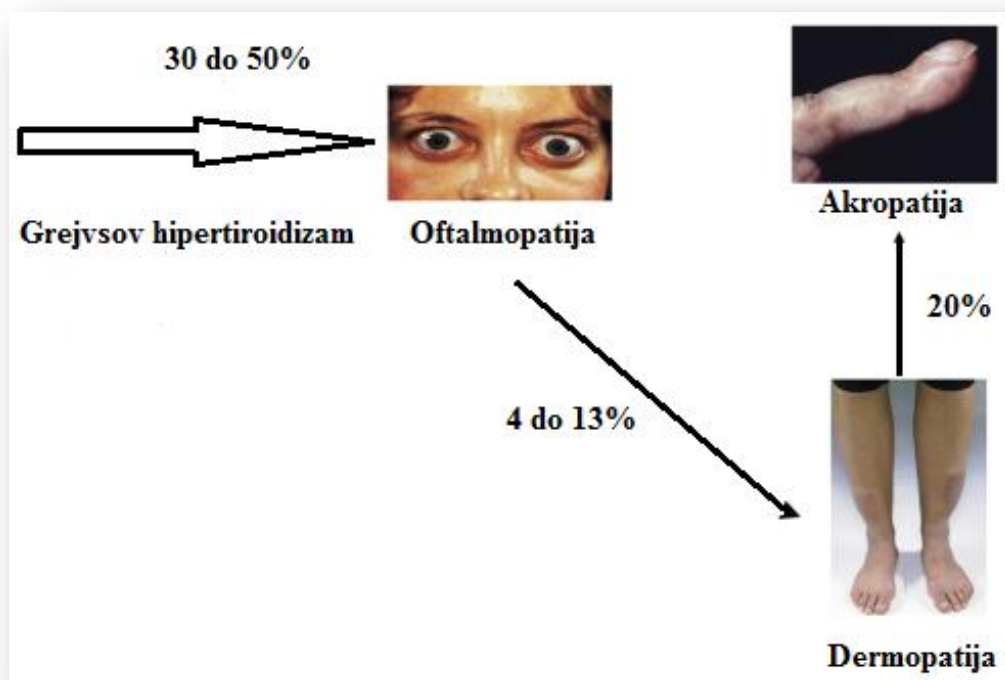
Autori ukazuju da prezentovane rezultate treba uzeti sa rezervom s obzirom da su se meta analizom obuhvaćene studije u Evropi razlikovale međusobno u definisanju stepena ispoljenosti GH (klinički ispoljena ili subklinička forma), starosti obuhvaćene populacije, rodnoj pripadnosti, uticaju genetskih i rasnih faktora, faktora rizika okruženja kao i zbog različitog stepena suplementacije joda u ishrani u različitim delovima zapadne Evrope (9). Takođe, teško je uporediti studije iz VIII decenije XX veka kada se u laboratorijskoj dijagnostici koristila I generacija TSH eseja, IX decenije sa senzitivnijom II generacijom eseja i X decenije kada je započela upotreba III generacije TSH eseja koja je značajno

povećala senzitivnost u laboratorijskoj dijagnostici hipertiroidizma i tiroidne disfunkcije i time stvorila značajna razlika u biohemijskom i kliničkom definisanju GH. Dodatni problem predstavlja još uvek nestandardizovan opseg normalnih vrednosti TSH i tiroidnih hormona u serumu između laboratorija koji bi jasno diferencirao hiperfunkcijsko i hipofunkcijsko stanje od eutiroidnog stanja tiroideje (9). Ove činjenice se mogu potvrditi i sa rezultatima epidemioloških studija koje su u pojedinim zemljama Evrope pratile prevalencu i incidencu Grejvsovog hipertiroidizma.

U Velikoj Britaniji su dve desetogodišnje studije pratile incidencu GB u dva različita područja zemlje (10). Prva studija, završena 1982. godine, koja je pratila pojavu novo otkrivenih slučajeva bolesti u sedam gradova pokazala je incidencu GH od 15/100000/god. sa najvećom učestalošću kod osoba starosne dobi od 40 do 50 godina (11). U drugoj studiji, koja je u okrugu Staford (Staffordshire) završena 1983. godine, incidenca GH bila je 15,9/100000/god, odnosno 25,8/100000/god. ispoljavanja kod žena i 5,5/100000/god. kod muškaraca, ali sa najvećom učestalošću bolesti kod osoba starih između 45 i 55 godina (12). U Švedskoj je objavljeno šest epidemioloških studija koje se odnose na samo jedan grad (Malme) u kome se u toku 35 godina značajno promenila starosna i rasna struktura stanovništva usled priliva velikog broja imigranata u tom periodu. Prva studija, koja se odnosi na period od 1970. do 1974. godine ukazuje na incidencu GB od 17,7/100000/god., odnosno 27,2/100000/god. kod žena i 7,4/100000/god. kod muškaraca (13). U periodu od 1980. do 1990. godine, incidenca GB je bila 22,3/100000/god. (34,4/100000/god. kod žena i 8,8/100000/god. kod muškaraca) pri čemu između ova dva vremenska perioda postoji signifikantan porast incidence bolesti kod žena mlađih od 50 godina (14). Poslednja studija, koja obuhvata period od 2003. do 2005. godine, ukazuje na signifikantan porast incidence GB u Malmeu od 29,6/100000/god. slučajeva, sa najvećom učestalošću kod osoba starosne dobi od 30 do 69 godina (15, 16).

Grejvsova oftalmopatija (GO) (orbitopatija, egzoftalmus) predstavlja najčešću ekstratiroidnu manifestaciju GB, ali i ređe kliničko ispoljavanje u odnosu na GH jer je prisutna kod 30-50% obolelih. Kao i kod GH, njena prevalenca varira u zavisnosti od geografskog područja i interakcije genetskih faktora i faktora rizika okruženja kod genetski predisponiranih osoba (17). U Evropi prevalenca ispoljavanja GO je približno 0,10 do 0,30% i s obzirom da studije u Sjedinjenim Američkim Državama, Kini i Indiji ukazuju na njenu približno sličnu prevalencu, smatra se da ova ekstratiroidna manifestacija bolesti ima indentičnu kliničku ekspresiju u različitim etničkim grupama (14, 15). Nacionalna studija u

Sjedinjenim Američkim Državama je kod pacijenata sa novo dijagnostikovanom GB (8404 pacijenata) utvrdila razvoj GO kod 8,8% (740 pacijenata) obolelih sa prosečnim vremenskim ispoljavanjem 374 ± 422 dana od postavljanja dijagnoze GB (18). Oboleli od GB sa ispoljenom oftalmopatijom su bili značajno mlađi ($45,1 \pm 11,7$ god.) u odnosu na one kod kojih nije bila prisutna ($46,6 \pm 12,7$ god., $p < 0,001$), pri čemu faktori rizika, kao što su pol i rasna pripadnost, nisu imali značajan uticaj u nastanku oftalmopatije. Među kliničkim znacima oftalmopatije najzastupljeniji su bili: proptaza (81,4%), restriktivni strabizam (25,8%), keratopatija (10,4%) i kompresija optičkog nerva (3,9%), pri čemu su neki pacijenti imali istovremeno prisustvo više od jednog kliničkog znaka ove manifestacije Grejvsove bolesti (18). Ređa ekstratiroidna manifestacija GB je Grejvsova dermopatija koja se ispoljava kod 4 do 13% obolelih sa GO, pri čemu je akropatija (digital clubbing) prisutna kod 20% pacijenata sa dermopatijom (Slika 4).



Slika 4. Zastupljenost ekstratiroidnih manifestacija Grejvsovog hipertiroidizma: egzoftalmusa, dermopatije i akropatije.

(Prema: Fatourehchi V. Thyroid dermopathy and acropachy. Best Pract Res Clin Endocrinol 2012; 26: 553- 65.)

Prisustvo dermopatije je indikator veoma izraženog autoimunog procesa i težine bolesti kao i značajan faktor rizika za ispoljavanje teškog oblika oftalmopatije (19).

3. Patofiziološki mehanizmi razvoja Grejvsove bolesti

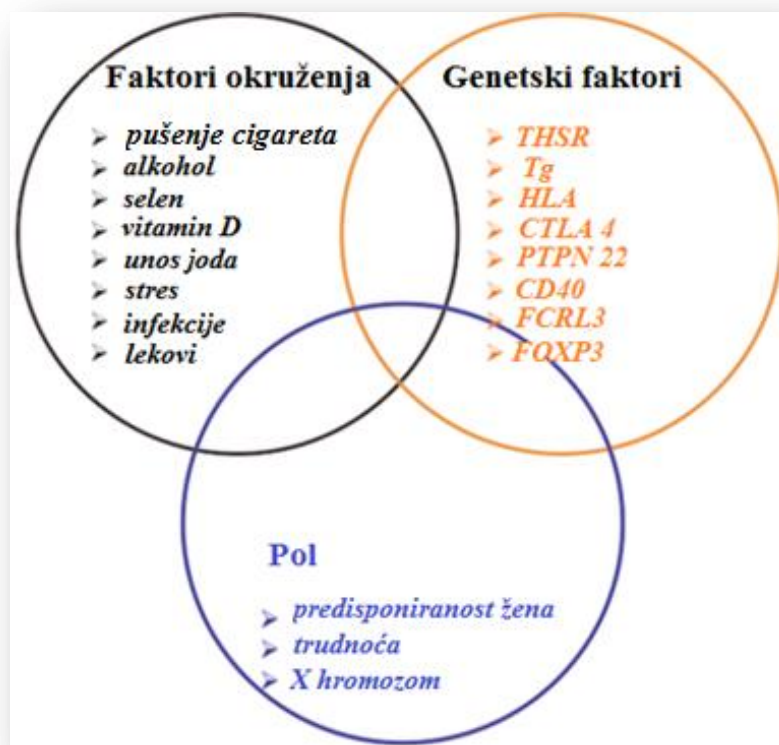
Imunološki sistem uključuje složene mehanizme odbrane organizma od infektivnih i drugih stranih agenasa sa istovremenom autotolerancijom, odnosno sposobnošću razlikovanja sopstvenih od stranih molekula i odsustvom reaktivnosti prema sopstvenim molekulama. U normalnim uslovima proces autoreaktivnosti imunog sistema prema sopstvenim molekulama onemogućen je glavnim mehanizmom centralne tolerancije, odnosno, procesom klonske delecije (eliminacije) prekursora autoreaktivnih T limfocita (TLy) koji nose receptore za specifične autoantigene u centralnom limfnom organu timusu. Izvestan broj ovih autoreaktivnih ćelija ovim procesom ne može da budu uklonjen i prelazi u cirkulaciju, zbog čega se mogu naći među perifernim limfocitima zdravih osoba. Dalje održavanje imunološke homeostaze i inhibicija njihovog destruktivnog delovanja se ostvaruje mehanizmima periferne tolerancije, odnosno, kroz aktivnost limfocita u perifernim limfoidnim organima. Ovaj proces podrazumeva dalju deleciju autoreaktivnih ćelija, anergiju (uvođenje autoreaktivnog TLy u neaktivno stanje pri susretu sa autoantigenom), proces ignorisanja (autoreaktivni TLy ignorišu autoantigene ukoliko nisu lako dostupni ćelijama imunog sistema), kao i aktivnu supresiju imunog odgovora pomoću regulatorno/supresorskih ćelija. Svaka T ćelija koja ima sposobnost da suprimira imuni odgovor pri prisustvu autoantigena označava se kao T regulatorna (Treg) ćelija (20).

Različite podvrste Treg ćelija poseduju brojne varijante gena za površinske receptore (CD25, CTLA-4, HLA), intracelularne transkripcijske faktore (FOXP3) i inhibitorne citokine (IL-10, TGF-8) koji regulišu njihov razvoj i funkciju (21, 22). U skladu sa ovim činjenicama, TLy kao nosioci celularnog imuniteta kontrolišu razvoj loze B limfocita (BLy), tako što helper TLy pomažu dok supresor TLy koče razvoj BLy čime se održava imunološka homeostaza u produkciji antitela. U genetski manje vrednom imunološkom sistemu i pod određenim uslovima ova ravnoteža biva poremećena, tako da supresor TLy gube svoju ulogu inhibicije razvoja autoreaktivnih TLy, a helper TLy u daljem toku stimulišu BLy da stvaraju autoantitela. Stoga autoimune bolesti nastaju kao rezultat poremećaja centralne i periferne autotolerancije koja nastaje usled složene interakcije genetskih faktora i faktora rizika u aktivaciji i razvoju receptora autoreaktivnih ćelija za prepoznavanje autoantigena i daljom nemogućnošću ponovnog uspostavljanja autotolerancije (23, 24).

Autoimune tiroidne bolesti (AITB), Grejvsova bolest i Hašimoto tiroiditis (HT), imaju prevalencu u opštoj populaciji od 5% što ih svrstava u najčešće autoimune organ specifične

bolesti. Patohistološki posmatrano obe bolesti karakteriše infiltracija tiroidnog tkiva sa T i B limfocitima (25, 26) pri čemu u kliničkom ispoljavanju GB predstavlja paradoks u odnosu na HT i sve ostale autoimune bolesti (AIB) jer je karakteriše hiperplazija i hiperfunkcija organa, za razliku od ostalih autoimunih bolesti gde dominira destrukcija i gubitak funkcije tkiva i organa. Autoantitela usmerena prema tiroidnoj peroksidazi (TPOAt) i tiroglobulinu (TgAt) predstavljaju glavna autoantitela kod HT, mada se ona sreću i kod približno 30 do 70% osoba obolelih od GB. Nasuprot ovoj činjenici, TRAt koja predstavljaju specifična autoantitela kod GB, znatno ređe su prisutna kod obolelih od HT. Grejvsova bolest i HT imaju zajedničke ali ne i sve osetljive gene koji su predisponirajući za razvoj bolesti. Takođe, faktori rizika okruženja koji su zajednički za pokretanje autoimunog procesa kod obolelih GB ili HT, mogu za jednu od ovih bolesti da imaju prediktivnu vrednost, a za drugu protektivnu vrednost (23-27).

Patogeneza Grejvsove bolesti je multifaktorska i podrazumeva kompleksnu interakciju između specifičnih osetljivih gena (genetski faktori) i faktora rizika okruženja (negenetski faktori) (Slika 5).



Slika 5. Multifaktorska etiologija autoimunih tiroidnih bolesti.

(prema: Dong YH, Fu DG. Autoimmune thyroid disease: mechanism, genetics and current knowledge. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2014; 18: 3611-8.)

3.1. Genetski faktori rizika

Na značaj uloge osetljivih gena u razvoju autoimunih bolesti tiroideje ukazale su epidemiološke studije u skladu sa kojima približno 50% srodnika prvog reda sa Grejvsovom bolešću ima prisutna antitiroidna autoantitela u serumu, pri čemu 33% njih ima dijagnostikovanu istu vrstu AITB. Studije izvedene među blizancima su još upečatljivije jer ukazuju da veća zastupljenost autoimunih bolesti tiroideje postoji između monozigotnih blizanaca posmatrano u odnosu na dizigotne blizanace, kao i da je učešće genetske predispozicije u razvoju Grejvsove bolesti približno 75% (28-30). Osetljive gene koji imaju ključnu ulogu u nastanku AITB predstavljaju tiroidni specifični geni i specifični imunoregulatorni geni.

3.1.1. Tiroidni specifični geni

Tiroidne specifične gene predstavljaju geni za TSH receptor (TSHR) i Tg ali ne i za TPO, koji za razliku od prethodno dva navedena gena ne pokazuje fenomen polimorfizma u opštoj populaciji. Pojedinačni nukleotidni polimorfizam (SNP- Single Nucleotide Polymorphism) može dovesti do porasta nastanka više varijanti nizova ribonukleinske kiseline (RNK) povećavajući na taj način i nivo potencijalnih autoantigenskih TSHR-A subjedinica (30-33) ili oslabiti timičku TSHRmRNK transkripciju, što može da dovede do slabljenja mehanizama centralne tolerancije prema TSHR u timusu (32, 33).

Glavno obeležje Grejvsove bolesti predstavlja prisustvo anti TSHR autoantitela u serumu obolelih zbog čega je polimorfizam TSHR gena bitan u postojanju predispozicije za ovu bolest. Sveobuhvatne uzastopne sekvencijalne analize varijante 40-kb regiona unutar introna 1 TSHR gena identifikovale su pet SNP povezanih sa Grejvsovom bolešću (rs179247, rs2284720, rs12101255, rs12101261, rs2268458), kao i direktnu povezanost mehanizama centralne tolerancije i SNP introna 1 TSHR gena (34, 35).

Pretpostavlja se da slabljenje adekvatne epigenetske interakcije u timusu usled delovanja mikro faktora okruženja (citokini, virusne infekcije) mogu da utiču na ekspresiju TSHR gena kod postojanja određenih genetskih varijanti, kao i da smanjena intratimička ekspresija TSHR može olakšati oslobađanje autoreaktivnih T ćelija iz timusa i time povećati rizik za razvoj autoimunog procesa usmerenog prema TSH receptorima (33).

3.1.2. Specifični imunoregulatorni geni

Grupu specifičnih imunoregulatornih gena predstavljaju geni koji su uključeni u odgovarajuću progresiju centralne i periferne imunološke tolerancije u odnosu na antigensku prezentaciju, kao i u aktivaciji limfocita u imunološkoj sinapsi. Aberantna aktivnost ovih imunoregulatornih gena zbog prisustva genskog polimorfizma u opštoj populaciji neminovno vodi ka poremećaju imunološke tolerancije i razvoju autoimunosti. Tokom genomskih skrininga i genomsko široko udruženih studija GWAS (Genome Wide Association Studies) otkriveno je nekoliko SNP u genima, kao što su: FOXP3, CD25, CTLA-4, CD40, HLA familija gena i drugi, koji su povezani sa razvojem AITB, pri čemu su neki polimorfizmi karakteristični u postojanju predispozicije za razvoj Grejvsove bolesti, Hašimoto tiroiditisa ili obe AITB, dok su drugi polimorfizmi nespecifični za tiroideju i jedino povećavaju verovatnoću za postojanje opšte autoimunosti (36).

Gen FOXP3, lociran na X hromozomu, igra ulogu transkripcijskog supresora jer spajanjem sa određenim transkripcijskim faktorima inhibiše ekspresiju interleukina 2 (IL-2) i interferona γ (IFN γ), ali i ulogu aktivatora kada spajanjem sa drugim transkripcijskim faktorima dovodi do aktivacije liganda klastera diferencijacije (CD) 25 α lanca interleukin 2 receptora. FOXP3 igra ulogu ključnog regulatora diferencijacije i funkcije supresor Treg autoreaktivnih perifernih limfocita u izmicanju kontroli mehanizama centralne tolerancije u timusu. Brojne studije su pokazale da su različiti polimorfizmi FOXP3 povezani sa ispoljavanjem AITB (37, 38). Smatra se da različite varijante FOXP3 gena dovode do ekspresije Treg ćelija, čime se menja imuni odgovor koji vodi ka autoimunom procesu u tiroideji (37-39).

Gen CD25 (poznat kao gen za IL-2R α ili kao α -subjedinica IL-2 receptora) je uključen u regulisanje funkcije T ćelija. Konkretno, to je kodirani CD25 region na hromozomu 10p15.1, veoma izražen u Treg ćelijama i posreduje u IL-2 signalizaciji koja je neophodna za CD25+CD4+ opstanak i razvoj Treg ćelija. Zbog toga izvesne genetske varijante CD25 gena vode ka predispoziciji ka autoimunosti tako što slabe funkciju Treg ćelija i perifernu imunološku toleranciju. Takođe, za pravilnu aktivaciju T i B ćelija antigenskog prezentovanja potrebni su odgovarajući pozitivni i negativni kostimulatorni signali od kojih su suštinski ligand faktor 4 udružen sa citotoksičnim TLy (CTLA-4, cytotoxic TLy associated factor 4) i ligand klastera diferencijacije 40 (CD40). CTLA-4 je transmembranski imunoregulatorni protein prisutan na aktiviranim T ćelijama sa funkcijom

kompetativnog inhibitora liganda klastera diferencijacije 28 (CD28) i negativnog regulatora aktivacije T ćelija. Nakon aktivacije T ćelija nastaje rapidna CTLA-4 ekspresija i njegovo vezivanje za membranske ligande CD80 i CD86 (B7-1 i B7-2) čime se blokira aktivacija CD28, što vodi ka homeostazi T ćelija. Aktivacija CTLA-4 u daljem toku rezultira u smanjenju aktivacije T ćelija, redukuje produkciju IL-2 i zaustavlja dalju aktivaciju i ciklus T ćelija (37-40).

Polimorfizam CTLA-4 gena je povezan sa predispozicijom za nastanak GB i HT, ali i sa predispozicijom za razvoj drugih autoimunih bolesti. CD40 je receptor za faktor tumorske nekroze (TNF) koji ima ključnu ulogu u adaptivnom imunitetu i pretežno je prisutan na ćelijama antigenskog prezentovanja, poput B ćelija, kao i na epitelnim ćelijama tiroideje. Interakcija između CD40 i njegovog liganda CD154 na aktiviranim T_H1 obezbeđuje kostimulatorne signale koji su potrebni za aktivaciju ćelija antigenskog prezentovanja i T_H1. Aktivacija CD40 u B ćelijama omogućava humoralno skretanje ka određenoj klasi imunoglobulina, proliferaciju B ćelija, formiranje germinativnog centra periferne tolerancije i generisanje memorijskih B ćelija. Takođe, CD40 vodi ka razvoju imunotolerantnih nezrelih dendritičnih ćelija, a u T_H1 povećava ekspresiju drugih kostimulatornih signalnih faktora, što neizbežno vodi ka produkciji potentnih citokina. Studije ukazuju na nekoliko pojedinačnih nukleotidnih polimorfizama (SNPs) unutar CD40 gena koji imaju značajnog uticaja za postojanje predispozicije za razvoj Grejvsove bolesti (40).

Imunoregulatorni geni, HLA klasa II, CTLA4 i PTPN22 su uključeni u imunološku sinapsu u kojoj su antigenski peptidi u kompleksu HLA molekula predstavljeni pomoću antigen prezentujućih B ćelija (ne samo makrofagima i dendritskim ćelijama) receptorima lociranih na T ćelijama. Polimorfizam ovih gena nije specifičan samo za AITB već i za ostale autoimune bolesti. Zapaženo je da varijacija aminokiselina u peptid vezujućem rescepu HLA-DR molekule sa reziduom arginina na poziciji 74 β lanca, rezultuje u većoj efikasnosti T ćelija i značajno je povezana sa Grejvsovom bolešću (40, 41).

Nakon 2005. godine GWAS je omogućila detekciju većeg broja osetljivih gena koji su značajni za nastanak AITB. Među njima je i HLA klasa I molekula koja predstavlja endogene antigene za imuni sistem uključujući i one koji su nastali od virusa kao mogućih faktora rizika okruženja za razvoj autoimune bolesti tiroideje. Studije pokazuju da HLA-C klasa molekula ima značajnu povezanost sa nastankom GB, pri čemu prisustvo HLA-DBR1, DQA1 i DQB1 subklase HLA-C*07 molekule imaju prediktivnu vrednost, dok klase HLA-C*03 i HLA-C*16 molekule imaju protektivnu vrednost u razvoju Grejvsove bolesti (41).

3.1.3. Grejvsova bolest i prisustvo drugih autoimunih bolesti

Opšte je stanovište da autoimune bolesti mogu da nastanu, razviju se i perzistiraju pojedinačno ili udruženo sa drugim autoimunim bolestima, kao i da budu prisutne među srođnicima prvog reda što ukazuje na značaj genetske predispozicije i uticaj genetskih faktora u njihovom nastanku (42-46). Multicentrična studija izvedena u Velikoj Britaniji je uključila 2791 obolelih od Grejvsove bolesti i ukazala da je 9,67% pacijenata imalo istovremeno i neko drugo autoimuno oboljenje. U skladu sa ovom studijom, GB je najčešće udružena sa reumatoidnim artritisom (3,15%; žene: muškarci= 3,28%: 2,53%; $p= 0,356$) pri čemu je reumatoidni artritis znatno češće prisutan kod majki obolelih muškaraca (13,71%) nego kod majki obolelih žena sa GB (1,09%). Takođe, kod obolelih sa GB postoji relativni rizik za razvoj perniciozne anemije, sistemskog eritematoidnog lupusa, Adisonove bolesti, celijačne bolesti i vitiliga. Kod muškaraca sa GB postoji značajno veći rizik za prisustvo diabetes mellitus tip 1 nego kod obolelih žena (2,74% prema 0,78%; $p= 0,011$), kao i za prisustvo miastenije gravis (1,05% prema 0,04%; $p= 0,001$), dok kod obolelih žena postoji veći rizik za istovremeno prisustvo GB i celijačne bolesti u odnosu na obolele muškarce (1,08% prema 0,0%; $p= 0,015$). U porodičnom ispoljavanju, značajno češće su majke obolelih žena (hipertiroidizam= 8,68%, hipotiroidizam= 8,72%) i muškaraca sa GB (hipertiroidizam= 9,92%, hipotiroidizam= 8,02%) imale poremećaje tiroidne funkcije u odnosu na očeve obolelih (kod žena: hipertiroidizam= 1,99%, hipotiroidizam= 1,17%; kod muškaraca: hipertiroidizam= 1,69%, hipotiroidizam= 1,05%) (47).

Retrospektivna studija izvedena u Italiji, koja je uključila 1211 pacijenta sa Grejvsovom bolešću, ukazuje na signifikantno istovremeno ispoljavanje ove bolesti sa diabetes mellitus tip 1, ali ne i sa diabetes mellitus tip 2 (48). U istoj studiji, Grejvsova oftalmopatija je značajno udružena sa diabetes mellitus tip 2, pri čemu je težak oblik njenog ispoljavanja značajno češći kod pacijenata kod kojih koegzistiraju GB i diabetes mellitus tip 2 u odnosu na one koji nisu oboleli od diabetesa (36,6% prema 1,70%) (48). Takođe, retrospektivna desetogodišnja studija izvedena u Kini (4195 ispitanika sa GB i 16780 kontrolnih subjekata) je pokazala da osobe sa GB znatno češće oboljevaju od diabetes mellitus-a (8,03% prema 4,48%, $p<0,0001$), hipertenzije (18,1% prema 13,5%, $p<0,0001$), hiperlipidemije (11,9% prema 9,09%, $p<0,0001$) i koronarne bolesti (10,3% prema 5,86%, $p<0,0001$), kao i da poseduju znatno veći rizik za razvoj depresije (OR=1,69; 95% CI=1,45-1,96; $p<0,001$) u odnosu na kontrolne zdrave subjekte (49).

3.2. Negenetski faktori rizika (faktori okruženja)

Do sada objavljene studije ukazuju da kod 70% do 80% obolelih od autoimune bolesti tiroideje osnovni i jedini uzrok predstavlja postojanje genetske predispozicije i polimorfizam tiroidnih i imunoregulatornih gena, a da samo kod 20% do 30% obolelih faktori rizika okruženja imaju ulogu inicijatora pokretanja autoimunog procesa u tiroideji osoba sa genetskom predispozicijom. Veoma je teško uspostaviti direktnu vezu između pojedinačnih faktora rizika okruženja i autoimunog procesa u tiroideji s obzirom da je bolest često udružena sa istovremenim prisustvom više ovih faktora koji predisponiranu osobu eksponiraju u dužem vremenskom periodu pre ispoljavanja bolesti (50, 51).

Među brojnim faktorima okruženja, relevantne negenetske faktore rizika za nastanak autoimune bolesti tiroideje predstavljaju: starosna dob, pol i trudnoća, unos joda, stresni emocionalni događaj i pušenje cigareta (50-53).

3.2.1. Pol, starosna dob i trudnoća

Grejvsova bolest je dominantno prisutnija kod osoba ženskog pola, pri čemu je odnos između obolelih žena i muškaraca u studijama od 5:1 do 10:1, a najveća učestalost ispoljavanja je kod osoba starosti između 40 i 60 godina (30, 53). Smatra se da biološke razlike koje postoje između polova igraju presudnu ulogu u češćem oboljevanju žena od muškaraca od Grejvsove bolesti (53).

U toku trudnoće dolazi do snižavanja nivoa tiroidnih autoantitela kao posledica generisanja regulatornih T ćelija u samom početku trudnoće koje imaju ulogu održavanja stanja tolerancije imunog sistema majke prema autoantigenima fetusa sa ciljem prevencije odbacivanja ploda. Nakon porođaja, dolazi do naglog tranzitornog porasta tiroidnih antigena u serumu majke zbog čega postpartalni period nosi sa sobom povećani rizik za nastanak *de novo* autoimunog perzistentnog tiroiditisa (HT), posebno kod žena sa već postojećom genetskom predispozicijom za razvoj tiroidnih bolesti (autoimuna tiroidna bolest kod srodnika prvog reda, uvećana žlezda, znaci i simptomi tiroidne disfunkcije, prisustvo drugih autoimunih bolesti) (54), a nasuprot tome ne predstavlja značajan faktor rizika za nastanak *de novo* Grejvsove bolesti (55).

Trudnoća kao faktor rizika za nastanak autoimunih bolesti tiroideje može donekle biti povezana sa fenomenom fetusnog mikrihimerizma u tkivu majke koji nastaje usled transfera

ćelija fetusa u cirkulaciju majke već u prvom tromesečju trudnoće. Pretpostavlja se da prezistiranje ćelija fetusa u tkivima majke može usloviti imuni odgovor majčinog organizma prema fetusnim antigenima i time aktivirati autoimuni proces (25, 53).

Smatra se da pored trudnoće i biološka razlika koja postoji između polova u odnosu na X hromozom uslovljava češće ispoljavanje Grejvsove bolesti kod žena nego kod muškarca. Tkivo žena predstavlja mozaik dve ćelijske linije aktivnog X hromozoma, koji potiču od očevog i majčinog X hromozoma sa randomizirajućim odnosom od 50:50 za obe ćelijske linije. U ranom embrionalnom razvoju jedan od ova dva X hromozoma biva inaktivisan mehanizmom epigenetske modifikacije koja uključuje metilaciju dezoksiribonukleinske kiseline (DNK), pri čemu inaktivacijom bude obuhvaćeno više od 80% gena za ćelije jednog istog hromozoma. Moguća posledica ovog epigenetskog fenomena je da autoantigeni inaktivisanog X hromozoma nisu u dovoljnoj meri eksponirani u timusu i na periferiji i time nedovoljno uključeni u proces centralne i periferne imune tolerancije. Smatra se da nedostatak imunološke tolerancije prema antigenima vezanim za inaktivisani X hromozom može indukovati autoimuni proces i biti uzrok značajno većeg prisustva Grejvsove bolesti kod žena nego kod muškaraca (56).

3.2.2. Unos joda

Elementarni jod predstavlja esencijalni konstitutent tiroidnih hormona i njegov adekvatan unos omogućava normalnu funkciju tiroideje. Međutim, njegova neadekvatna suplementacija može dovesti do tiroidne disfunkcije i usloviti nastanak autoimunih bolesti ove žlezde (26, 27, 51, 53, 57).

Potencijalne mehanizme sa kojima jod može da indukuje autoimuni proces u tiroideji predstavljaju njegova direktna stimulaciju imunog odgovora u žlezdi, povećana imunogenost tiroglobulina u slučaju visokog stepena njegove jodinacije, kao i direktan toksični efekat joda na tirocite povećanim generisanjem slobodnih radikala (58).

Postoji kontradikcija u rezultatima studija koja se odnosi na uticaj povećanog jodiranja kuhinjske soli u ishrani na incidencu Grejvsove bolesti u opštoj populaciji. Studija izvedena u Austriji u sklopu programa povećanog jodiranja kuhinjske soli od 1987. do 1995. godine, ukazala je na porast incidence GB sa početnih 12,2/100000/god. u 1987. godini na 24,4/100000/god. u 1995. godini (59). Nasuprot ovoj studiji, u Sloveniji nije uočeno da je povećana incidenca GB u periodu od 1999. do 2009. godine povezana sa povećanim

stepenom jodiranja kuhinjske soli (OR=0,95; 95%CI: 0,81-1,13) dok je incidenca Hašimoto tiroiditisa bila značajno veća u posmatranom periodu (OR=1,86; 95%CI: 1,64- 2,12) (60).

3.2.3. Stres

Smatra se da među negenetskim faktorima, intenzivni akutni ili kontinuirani emocionalni stresni događaj igra značajnu ulogu u nastanku Grejvsove bolesti kod genetski predisponiranih osoba.

Precizan mehanizam interakcije stresnih događaja i specifičnih osetljivih gena za razvoj bolesti nije poznat, ali se polazi od činjenice da intenzivni emocionalni stres (nepovoljni i povoljni događaj) utiče na imuni sistem direktno i indirektno tokom aktivacije simpatičkog nervnog sistema i endokrinog sistema. Studije ukazuju da tokom dužeg trajanja intenzivnog emocionalnog stresa dolazi do porasta sekrecije glukokortikoida i kateholaminana kao rezultat aktivacije simpato-adrenalnog sistema i osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda. Takođe, glukokortikoidi i kateholamini dovode do selektivne supresije helper 1 T_H1 i usmeravaju imuni sistem ka aktivaciji helper 2 T_H2 koji imaju dominantnu ulogu u razvoju autoimunog procesa i Grejvsove bolesti (61-63). Studija Vitia i sar. (64) ukazuje na signifikantnu povezanost stresnog događaja i nastanka GB, kao i da su recidivi bolesti tokom i nakon prekida terapije antitiroidnim lekovima češći kod obolelih sa učestalijim stresnim događajima.

O potencijalnom uticaju stresa na povećanje incidence Grejvsove bolesti ukazuje studija u trajanju od 25 godina u Timočkom regionu Republike Srbije (65). U poređenju sa incidencom od 5,56/100000/god. u periodu od 1971. do 1980. godine, i incidencom od 11,7/100000/god. u periodu od 1981. do 1990. godine, dolazi do značajnog porasta incidence ove bolesti od 45,3/100000/god. u 1996. godini. Autori smatraju da je ovo posledica značajnog pada životnog standarda stanovništva u tom periodu usled međunarodnih sankcija prema Republici Srbiji i međunarodne izolacije države, oružanih sukoba i građanskog rata u njenom neposrednom okruženju (65).

3.2.4. Pušenje cigareta

Uticaj pušenja cigareta na razvoj GB prikazan je u brojnim studijama sa opštim konsenzusom da je tačan biološki mehanizam štetnog uticaja duvanskog dima na tiroidnu funkciju nepoznat (66, 67).

Pretpostavlja se da je efekat duvanskog dima na tiroidnu funkciju i pokretanje autoimunog procesa zasnovan na delovanju brojnih štetnih komponenti duvanskog dima (više od 4000) uključujući alkaloidne (nikotin, anatabin), ugljen monoksid i karcinogene (policiklične aromatične hidrokarbonate, aldehide, slobodne radikale), kao i na heterogenosti navika pušača (broj cigareta popušanih i u toku dana i u toku života, dužina pušačkog staža, povremeni prekidi pušenja cigareta). Istraživanja koja se odnose na polimorfizam gena koji kodiraju enzime uključene u biotransformaciju ksenobiotika ukazuju da enzim citohrom P4501A1 (CYP1A1) igra ključnu ulogu u I fazi metabolisanja policikličnih aromatičnih hidrokarbonata i drugih toksičnih komponenti duvanskog dima, a koji se u II fazi detoksikuje delovanjem glutathion-S-transferaze (GST). Gen TP53 ima bitnu ulogu u prepoznavanju i obnavljanju eventualnih oštećenja DNK, a njegovi polimorfni oblici mogu dovesti do smanjenog afiniteta enzima ka sprečavanju oštećenja ćelija (68-70).

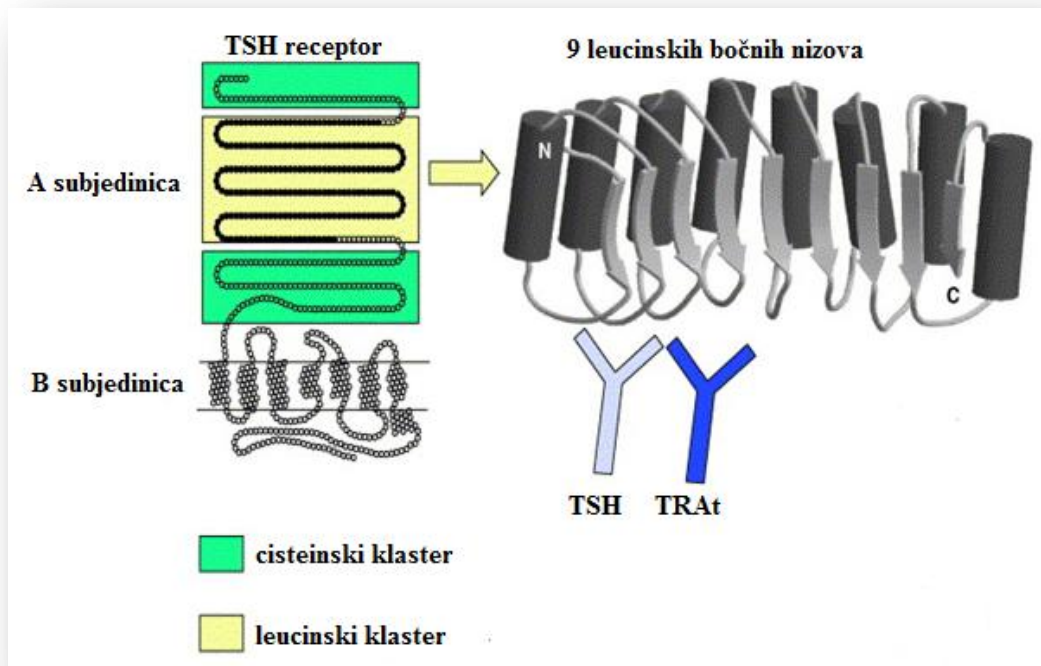
Studija Bufaloe i sar. (68) ukazuje da su polimorfizmi gena za GSTP1 ($p < 0,0001$), CYP1A1 ($p < 0,0033$) i Pro/ProTP53 ($p < 0,0035$) značajno prisutniji kod obolelih od Grejvsove bolesti u odnosu na kontrolnu grupu, kao i da pušenje cigareta udruženo sa polimorfizmom ovih gena predstavlja značajan faktor rizika za nastanak bolesti i nezavistan faktor rizika za razvoj Grejvsove oftalmopatije (70).

Evidentno je da pušenje cigareta predstavlja faktor rizika za nastanak i progresiju Grejvsove oftalmopatije (71). Moguće objašnjenje za ovaj štetni efekat duvanskog dima je da parcijalna hipoksija indukovana duvanskim komponentama dovodi do povećane sinteze glukozaminoglikana od strane retrobulbarnih fibroblasta i time do adipogeneze, hipertrofije ekstraokularnih mišića i protruzije očnih jabučica (66, 67).

3.3. Stimulacija TSH receptora sa anti tirootropin receptorskim autoantitelima

Receptor za TSH pripada subfamiliji G-proteina hormonskih receptora. Sastoji se od velike N-terminalne ekstracelularne komponente (TSHR-A subjedinica) koja omogućava specifičnost prepoznavanja i vezivanja hormona. Ovaj deo je disulfidnim vezama povezan sa sedmodelnom transmembranskom komponentom i intracelularnom komponentom (TSHR-B subjedinica) koja je odgovorna za transmisiju aktivacijskih signala G-proteina pri čemu je jedan segment sa 50 aminokiselinskih rezidua sa N-terminalnog kraja TSHR-B subjedinice uklonjen. Ekstracelularni deo čine dva klastera bogata cisteinom sa devet bočnih nizova

bogatih leucinom, tako da podseća na potkovicu sačinjenu od β niti na konkavnoj površini i α heliksa na konveksnoj površini zamišljene potkovice (72, 73). Aktivacija TSHR sa njegovim ligandom nastaje nakon interakcije specifičnih rezidua β niti sa TSH na konkavnoj površini TSHR-A subjedinice (Slika 6).



Slika 6. Struktura receptora za tireostimulišući hormon na membrani tirocita.

(prema: Schott M, et al. Thyropropin receptor autoantibodies in Graves' disease. Trends Endocrin Met 2005; 16: 243-8.)

Na isti način kao što TSH interaguje sa receptorom, tako i TRAb interaguju sa specifičnim reziduama β niti pri čemu te rezidue ne moraju istovremeno da budu i specifične za TSH signalizaciju. Nakon vezivanja za TSHR, TRAb poput TSH stimulišu c-AMP zavisnu kao i druge c-AMP nezavisne signalne kaskade i transdukciju, čime dovode do kontinuirane stimulacije svih aspekta funkcije tirocita i povećane produkcije i sekrecije tiroidnih hormona, stvarajući na taj način uslove za kliničko ispoljavanje Grejvsovog hipertiroidizma (74).

U normalnim uslovima, sekretovani tiroksin (T_4) se u perifernim tkivima posredstvom tip 2 dejodinaze konvertuje u trijodotironin (T_3) koji pomoću monokarboksilatnog transportera 8 (MCT8) dospeva u paraventrikularni nukleus hipotalamusa i dovodi do ekspresije transkripcije gena za tirotropin rilizing hormon (TRH) odgovornog za sintetisanje TRH. U daljem toku sekretovani TRH u nivou adenohipofize reguliše nivo sintetisanja i oslobađanja TSH u skladu sa nivoom cirkulišućih tiroidnih hormona čime se zaokružuje

ciklus negativne povratne sprege osovine hipotalamus-hipofiza-tiroideja (HHT) (75). Kod Grejvsove bolesti normalno funkcionisanje osovine HHT biva poremećeno zbog fenomena mimikrije TRAt sa TSH i kontinuirane stimulacije TSHR prisutnim autoantitelima.

3.4. Biološki efekat tiroidnih hormona

Tiroidni hormoni (TH) se sintetišu u folikularnim ćelijama tiroideje tokom procesa jodinacije tirozinskih rezidua u glukoproteinu tiroglobulinu. Tireostimulišući hormon se oslobađa iz prednjeg režnja hipofize kao odgovor na kvantitet cirkulišućih tiroidnih hormona i u sklopu funkcionisanja negativne povratne sprege osovine HHT. On deluje direktno na TSHR eksponiranih na bazolatelarnoj membrani folikularnih ćelija tiroideje i reguliše preuzimanje jodida iz cirkulacije pomoću natrijum-jodne pumpe (NIP), što je dalje praćeno kaskadom procesa potrebnih za normalno sintetisanje i sekreciju tiroidnih hormona (76).

Tiroksin koji se nalazi u cirkulaciji prvenstveno nastaje u tiroideji, dok veći deo sistemskog pula T_3 nastaje dejodinacijom T_4 u perifernim tkivima. Metabolizam TH se generiše aktivnošću 3-jodotironin dejodinaze. Tip 1 i tip 2 ovog enzima (D1 i D2) katalizuju dejodinaciju pro-hormona T_4 u biološki aktivni hormon T_3 uklanjanjem jednog atoma joda sa spoljašnjeg prstena T_4 . Nasuprot tome, tip 3 ovog enzima (D3) ireverzibilno inaktivira i T_4 i T_3 odstranjivanjem unutašnjeg atoma joda. Tiroidni hormoni su u cirkulaciji vezani za proteinske nosače, kao što su tiroksin-vezujući globulin (TBG), transtiretin i albumini. Preuzimanje TH u perifernim tkivima je omogućeno aktivnošću nekoliko specifičnih membranskih transportnih proteina, uključujući monokarboksilatni transporter 8 i 10 (MCT8 i MCT10) i organski anion transporter protein 1c1 (OATP1C1) (76, 77).

Delovanje TH je posredovano prvenstveno preko receptora tiroidnih hormona (TR) u nukleusu ($TR\alpha$ i $TR\beta$), koji deluju kao ligand-induktibilni transkripcioni faktori i posreduju u raznovrsnim oblicima ćelijske funkcije, poput proliferacije, diferencijacije i apoptoze. Sva 3 funkcionalna TR proteina, $TR\alpha 1$, $TR\beta 1$ i $TR\beta 2$ su kodirana od strane $TR\alpha$ i $TR\beta$ gena sa različitim oblicima ekspresije u toku rasta i razvoja organizma. $TR\alpha 1$ i $TR\beta 1$ su prisutni u gotovo svim tkivima, ali se njihov kvantitet i uloge razlikuju zavisno od stepena razvoja organizma i vrste tkiva. Nasuprot tome, ekspresija $TR\beta 2$ je ograničena na hipotalamus, hipofizu i organe čula gde reguliše funkcionisanje osovine HHT, kao i početak razvoja sluha i sposobnost uočavanja i razlikovanja boja u oku (76-79).

Tiroidni hormoni deluju na ključne metaboličke procese sa ciljem održavanja

metaboličke ravnoteže i to pre svega kroz njihovu aktivnost u mozgu, masnom tkivu, skeletnim mišićima, jetri i pankreasu. S obzirom da hipertiroidizam nastaje usled prisustva i delovanja povećane količine TH u cirkulaciji, karakteriše ga hipermetaboličko stanje u vidu veće potrošnje energije u svakodnevnim aktivnostima, gubitak telesne težine, smanjenje nivoa holesterola, povećana lipoliza i glukoneogeneze. I pored toga što TH stimulišu kako lipogenezu tako i lipolizu, u slučaju njihovog povišenog nivoa, neto efekat predstavlja gubitak masnog tkiva (79).

4. Kliničke manifestacije Grejvsove bolesti

Grejvsova bolest se karakteriše pojavom jednog ili više vidova bolesti koji se mogu javiti pojedinačno ili udruženo: hipertiroidizam, kao tiroidna manifestacija, i oftalmopatija i dermatopatija kao ekstratiroidne manifestacije bolesti.

4.1. Grejvsov hipertiroidizam

Grejvsov hipertiroidizam predstavlja najčešći vid ispoljavanja bolesti koga karakteriše u serumu biohemijski potvrđeno prisustvo TRAt, kao i simptomi i znaci hipermetaboličkog stanja organizma. Zbog toga, u kliničkoj slici GH mogu biti prisutni simptomi i znaci poremećaja rada bilo kog organa u organizmu zbog hipermetaboličkog stanja koje je nastalo usled povećane produkcije tiroidnih hormona, ali i varijeteti simptoma i znakova koji su specifični za Grejvsovu bolest.

Tokom inspekcije prednje strane vrata veličina žlezde može da varira od normalne veličine i njene nevidljivosti, do blago, umereno ili veoma uvećane i vidljive žlezde. Palpatorno, uglavnom je opipljiva, difuzno uvećana, glatke površine i mekane konzistencije koja tokom vremena postaje čvršća. Koža je glatka i mekana, a dlanovi topli i vlažni sa finim tremorom prstiju šaka. Kod veoma uvećanih tiroideja, zbog povećane vaskularizacije žlezde, može se stetoskopom registrovati sistolički bruit. Veoma često je prisutna tahikardija, a u ređim slučajevima može doći do srčane fibrilacije i kod dužeg trajanja bolesti do kompleksnijih srčanih bolesti (80, 81). Oboleli sa Grejvsovim hipertiroidizmom od tegoba uglavnom navode: nervozu i povećanu aktivnost, brzo zamaranje pri fizičkom naporu i mišićnu slabost, razdražljivost, nemogućnost koncentracije, nesanicu, nepodnošenje toplote,

prekomerno znojenje, dijareju, palpitacije, gubljenje na telesnoj težini i pored očuvanog apetita, opadanje kose i listanje noktiju, a žene i na poremećaj menstrualnog ciklusa. Kod obolelih starijih od 60 godina uglavnom dominiraju kardiovaskularne i mišićne manifestacije sa tegobama koje se najčešće odnose na lupanje srca, dispneju pri naporu, tremor, nervozu i gubitak telesne težine. Takođe, može se ispoljiti i vitiligo, svrab kože, osteoporoza, kao i ginekomastija kod muškaraca. Kod osoba sa prethodno prisutnom bolešću nekog drugog sistema i organa simptomi se mogu amplificirati sa razvojem GH, odnosno pogoršati emocionalna labilnost kod pacijenata sa već postojećim psihijatrijskim poremećajem ili pogoršati anginozne tegobe kod osoba sa bolešću koronarnih arterija (80, 81).

4.2. Grejvsova oftalmopatija (egzoftalmus)

Kod približno 25 do 50% obolelih sa klinički ispoljenim Grejvsovim hipertiroidizmom može doći do razvoja oftalmopatije sa najvećom incidencom razvoja između 40. i 50. godine života (82). Kod približno 30% obolelih od Grejvsove bolesti oftalmopatija se može ispoljiti istovremeno sa kliničkim hipertiroidizmom, dok kod 10% obolelih od GB prethodi hipertiroidizmu (82, 83). Nastaje kao rezultat delovanja TRAt na fibroblaste retrobularnog tkiva jer cirkulišuća TRAt imaju potencijal i afinitet prepoznavanja



Slika 7. Klinički zanci Grejvsove oftalmopatije: A) blaga GO više izražena u levom oku; B) lagophthalmos (nepotpuno zatvaranje kapaka); C) veoma izražena GO sa znacima inflamacije u levom oku i nagore usmereno desno oko; D) strabizam.

(prema: Bartalena L. Extrathyroidal manifestations of Graves' disease: a 2014 update. J Endocrinol Invest 2014; 37: 691-700.)

glukozaminoglikana (Slika 8A). Klinički se može zapaziti rastresitost potkožnog tkiva u vidu pojedinačnih plakova koji se kasnije slivaju u plakove veće površine. Učestalost pretibijalnih edema kod pacijenata sa Grejvsovom oftalmopatijom je približno 4%, a kod obolelih sa teškim oblikom oftalmopatije i do 13%. Studije ukazuju i da 20% obolelih od Grejvsove bolesti sa pretibijalnim edemima ima prisutnu i tiroidnu akropatiju i formi "digital clubbing" kao posledica periostalne reakcije distalnih delova kostiju prstiju šaka (Slika 8B) (19, 85).

5. Dijagnostika Grejvsovog hipertiroidizma

Klinički znaci i simptomi Grejvsovog hipertiroidizma mogu da budu istovetni znacima i simptomima drugih bolesti tiroideje koje su praćene hiperprodukcijom i sekrecijom tiroidnih hormona. Međutim, ovu bolest karakterišu i prethodno opisane ekstratiroidne manifestacije, oftalmopatija i dermopatija, tako da se kliničkim pregledom dijagnoza bolesti može jednostavno postaviti kada se one jave udruženo sa hipertiroidizmom i difuznim uvećanjem tiroideje. U slučaju kada ekstratiroidne manifestacije nisu ispoljene, Grejvsov hipertiroidizam treba dijagnostički diferencirati od drugih mogućih oblika hipertiroidizma. Posebno se teže dijagnostikuje kod starijih osoba kod kojih je prisutno samo nekoliko kliničkih simptoma i znakova bolesti, kao i kod onih kod kojih se Grejvsova oftalmopatija ispoljila nekoliko meseci ili godina pre kliničkog hipertiroidizma.

5.1. In vitro metode u dijagnostici Grejvsovog hipertiroidizma

Klinički nalaz suspektan za postojanje Grejvsovog hipertiroidizma se potvrđuje biohemijskim analizama uzorka krvi koje treba da potvrde radnu dijagnozu i omoguće procenu stepena ispoljenosti bolesti i planiranje terapijskog postupka. Glavno biohemijsko obeležje hipertiroidizma predstavlja nalaz sniženih vrednosti serumskog nivoa TSH i povišene vrednosti ukupnih T_3 i T_4 (TT_3 i TT_4) u serumu. Veoma snižene vrednosti serumskog nivoa TSH (0,001-0,100 mU/l) su značajan pokazatelj postojanja hipertiroidizma, mada se suprimirane vrednosti od 0,100 do 0,300 mogu naći kod blago ispoljene bolesti, kod starijih osoba i posebno kod subkliničke forme bolesti. Povišene vrednosti serumskih nivoa TT_3 i TT_4 su bitni pokazatelji hiperfunkcijskog stanja tiroideje, ali su zavisne od serumskog nivoa proteinskog nosača TBG čiji se nivo više odražava na koncentraciju TT_4 nego TT_3 . Zbog toga, određivanje serumske koncentracije slobodnog tiroksina (FT_4) i trijootironina

(FT₃), pored određene koncentracije TSH u serumu, predstavlja senzitivnu i specifičnu laboratorijsku metodu i zlatni standard za procenu tiroidne funkcije i daje mogućnost procene težine bolesti (86-88).

Određivanje nivoa TRAt u serumu je veoma značajno u dijagnostici jer pozitivan nalaz njihovog prisustva signifikantno potvrđuje dijagnozu Grejvsove bolesti i ukazuje na prostojanje autoimunog procesa u tiroideji. Međutim, određivanje nivoa TRAt nije neophodno za postavljanje dijagnoze Grejvsovog hipertiroidizma kada su ispoljeni svi znaci i simptomi bolesti, ali specifičnost njegovog pozitivnog nalaza u serumu obolelih pruža sigurnost u dijagnostici zbog čega se danas široko koristi u kliničkoj praksi. Test je značajan i za utvrđivanje uzroka oftalmopatije u slučaju kada se ona razvije pre kliničkog ispoljavanja hipertiroidizma (89).

Biohemijski eseji koji se koriste u utvrđivanju prisustva TRAt u serumu mogu se podeliti u dve kategorije, od kojih prva podrazumeva upotrebu monoklonskih anti TSHR antitela ili biosintetičke TSHR kao ligande sa specifičnošću i senzitivnošću od 90% u dijagnostici Grejvsove bolesti. Druga, novija kategorija eseja, zasniva se na detektovanju produkcije cAMP u inkubiranim ćelijama obolelih sa značajno većom senzitivnošću i specifičnošću od 99% za Grejvsovu bolest (90). Iako se retko sprovodi, periodično praćenje serumskog nivoa TRAt može da bude od značaja u praćenju efekta terapije antitiroidnim lekovima (ATL) pri čemu pad nivoa ukazuje na remisiju bolesti (87, 91).

Biohemijske analize koje se odnose na određivanje serumskog nivoa tiroglobulina i druga dva antitiroidna autoantitela, TPOAt i TgAt, nemaju kliničkog značaja u dijagnostici i nespecifične su za Grejsov hipertiroidizam i pored toga što su kod nekih pacijenata njihove vrednosti povišene što je posledica samog autoimunog procesa koji se odigrava u tiroideji. Pozitivne vrednosti ovih autoantitela mogu da budu prisutne i kod obolelih od Hašimoto tiroiditisa, kod obolelih od diabetes mellitus tip 1, ali i kod 5 do 25% zdravih pripadnika opšte populacije (92).

5.2. In vivo metode u dijagnostici Grejvsovog hipertiroidizma

U dijagnostici Grejvsove bolesti, a posebno njegove dominantne manifestacije- hipertiroidizma, značajne su one metode koje omogućavaju kvalitativni morfološki prikaz i funkcijsko morfološki prikaz žlezde, kao i one koje omogućavaju kvantifikaciju funkcijskih promena nastalih u toku razvoja bolesti.

5.2.1. Kvalitativne dijagnostičke metode

5.2.1.1. Ultrazvučna dijagnostika

Ultrazvučni (UZ) pregled tiroideje predstavlja neinvazivnu, senzitivnu i jeftinu metodu za kvalitativnu morfološku vizualizaciju žlezdanog tkiva koja ne uključuju izloženost organizma zračenju. Ova metoda se može koristiti u dijagnostici ne samo nodularnih promena u žlezdi nego i u dijagnostici Grejvsovog hipertiroidizma.

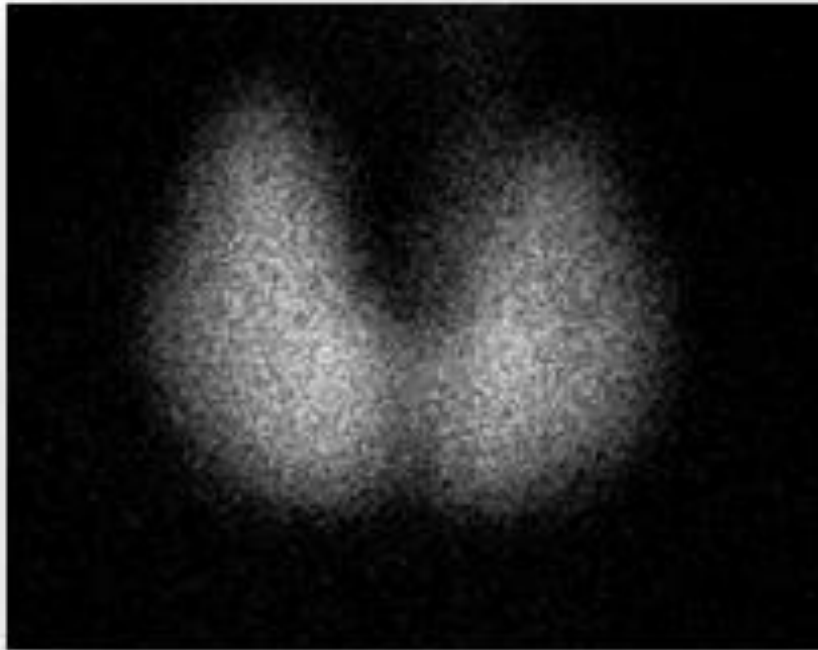
Uobičajen ultrazvučni nalaz kod obolelih sa Grejvsovog hipertiroidizma predstavlja difuzno uvećana žlezda hipoehogena inhomogene eho strukture na konvencionalnoj sivoj ultrazvučnoj skali. S obzirom da kod približno 10% obolelih od GH tokom dužeg trajanja bolesti dolazi do nastajanja nodularnih formacija, ova dijagnostička metoda ima značajnu prednost i senzitivnost u njihovoj detekciji u odnosu na planarni scintigrafski prikaz tiroideje (88).

Ultrazvučna dijagnostika kod Grejvsovog hipertiroidizma ipak ima ograničenja koja se odnose na slabu korelaciju vrednosti serumskog nivoa TSH i TRAt sa UZ nalazom (93), kao i na moguće greške u nalazu koje se mogu javiti u zavisnosti od primenjene UZ tehnike i njenih performansi, kao i zbog pogrešne interpretacije normalne tiroidne ehostrukture i netiroidnih lezija (94).

5.2.1.2. Kvalitativna scintigrafija tiroideje

Kvalitativna (planarna) scintigrafija tiroideje predstavlja nuklearno medicinsku metodu koja aplikacijom izotopa radioaktivnog joda (^{123}I , ^{131}I) ili 99-metastabilnog tehnećijum pertehnetata ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertehnetat, $^{99\text{m}}\text{TcO}_4$) omogućava prikaz funkcijske morfologije tiroideje pomoću gama kamere povezane "on-line" sa računarem.

U zavisnosti od primenjenog radiofarmaka, izvodi se 20 do 30 minuta nakon intravenske aplikacije 74 do 370 MBq $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertehnetata, odnosno nakon oralne ili, redje, intravenske aplikacije 7,5 do 25 MBq ^{123}I -NaI (nakon 4 h) ili 1,85-3,70 MBq ^{131}I -NaI (nakon 4-24 h). Akvizicija podrazumeva sakupljanje 100000 do 200000 impulsa ukoliko se izvodi sa $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertehnetatom, a 50000 do 100000 impulsa ukoliko se izvodi sa radiofarmacima joda, u matrici 256x256 ili 128x128, u anteriornoj projekciji sa scintigrafskim prikazom tiroideje na računaru u "grey" skali.



Slika 9. Planarni scintigrafski prikaz tiroideje sa ^{99m}Tc-pertehnetatom kod pacijenta M.S. sa Grejvsovim hipertiroidizmom

Uobičajen scintigrafski prikaz tiroideje kod obolelih od Grejvsovog hipertiroidizma podrazumeva normalno položenu žlezdu, difuzno uvećanu sa homogenom distribucijom i pojačanom akumulacijom radiofarmaka koji korelira sa kliničkom slikom bolesti (95). Ekstratiroidna aktivnost je snižena (Slika 9). Međutim, kod dugog trajanja i čestog recidiviranja bolesti nakon prekida terapije sa antitiroidnim lekovima moguća je pojava nehomogene distribucije radiofarmaka u pojedinim oblastima žlezde, kao i prikaz nodusa većih od 1 cm.

5.2.2. Kvantitativne dijagnostičke metode

5.2.2.1. Merenje krvog protoka u tiroideji Dopler ultrazvučnom metodom

S obzirom da Grejvsov hipertiroidizam karakteriše difuzno uvećanje žlezde i njena pojačana vaskularizacija, merenje protoka krvi u tiroideji (TBF) Dopler ultrasonografskom metodom omogućava njegovu kvantifikaciju i diferencijaciju u odnosu na druge tiroidne bolesti (96). Kvantifikacija protoka krvi od posebnog je značaja u razlikovanju nodusnih

promena koji nastaju u toku dugog trajanja GH od nodusnih promena koje su prisutne kod neautoimune polinodozne toksične strume. Noduse u tiroideji obolelih od GH karakteriše normalna vaskularizacija koja je povećana ektranodularno za razliku od nodusa u polinodoznoj toksičnoj strumi koji pokazuju pojačanu intranodularnu i perinodularnu vaskularizaciju sa normalnom ektranodularnom vaskularizacijom. I pored toga što je kod Grejvsove bolesti i Hašimoto tiriditisa konvencionalnom ultrazvučnom dijagnostikom prisutan hipoehogeno-inhomogeni eho prikaz strukture tiroideje, Dopler ultrasonografija pokazuje da kod obolelih od GB u odnosu na obolele od HT postoji povećan sistolički vrh TBF u žlezdi (88).

5.2.2.2. Merenje krvnog protoka u tiroideji kvantitativnom scintigrafijom

Merenje krvnog protoka u tiroideji radionuklidnom angiografijom podrazumeva praćenje prolaza ^{99m}Tc -pertehnetata nakon intravenske aplikacije ovog radiofarmaka u određenom vremenskom periodu. Izvodi se intravenskom aplikacijom ^{99m}Tc -pertehnetata u dozi od 185 do 370 MBq bolus tehnikom i akvizicijom gama kamerom u dinamskom modalitetu 40 frejmova u toku 120 sekundi sa matricom 64x64. Metoda se može koristiti za kvantitativnu procenu vaskularizacije cele žlezde ili tiroidnih nodusa jer se iz subtrahovane krive promene radioaktivnosti u toku vremena može dobiti više parametara, kao što su trajanje arterijske faze krvnog protoka, perfuzioni indeks (odnos između broja impulsa na početku rasta i u piku krive prvog prolaza) i indeksi fiksacije UI1 (odnos između broja impulsa u piku krive prvog prolaza radiofarmaka i u 2. minutu) i UI2 (odnos broja impulsa u 1. i broja impulsa u 2. minutu) (97).

Studije pokazuju da su indeksi fiksacije značajno veći i protok krvi brži kod pacijenata sa Grejvsovim hipertiroidizmom u odnosu na kontrolnu eutiroidnu grupu, kao i da koreliraju sa fiksacijom ^{99m}Tc -pertehnetata u tiroideji koja je izmerena 20 minuta nakon aplikacije radiofarmaka (97, 98).

5.2.2.3. Test fiksacije ^{131}I u tiroideji

Testom fiksacije se određuje procenat aktivnosti radiofarmaka vezanog u tiroideji u odnosu na ukupnu aplikovanu aktivnost u određenim vremenskim intervalima nakon aplikacije. Radioaktivni jod se unosi peroralno u obliku kapsule ili rastvora natrijum-jodida u

dozi od 0,15-0,37 MBq. Merenje stepena preuzimanja ^{131}I (fiksacije) iz cirkulacije od strane tiroideje predstavlja pouzdanu metodu za procenu jodnog kliresa i kvantifikaciju sposobnosti žlezde da preuzima jod. Ova metoda odražava različite aspekte jodnog metabolizma u tiroideji u funkciji vremena, odnosno, radiojodna fiksacija između 2. i 6. sata odražava proces preuzimanja i organifikacije joda u žlezdi, a nakon 24 do 48 sata odražava gubitak joda iz žlezde.

Kod obolelih od Grejvsovog hipertiroidizma vrednosti fiksacije ^{131}I nakon 3 i 24 sata su znatno povišene što ukazuje na ubrzani jodni klirens u tiroideji sa hiperfunkcijom (99).

5.2.2.4. Test fiksacije $^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ u tiroideji

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetat se transportuje u folikularne ćelije tiroideje istim transportnim mehanizmom kao i jod pomoću natrijum-jodne pumpe, ali se njegova dalja kinetika razlikuje od kinetike joda jer ne podleže procesu organifikacije u žlezdi. Studije pokazuju da je njegova vrednost izmerena nakon 20 minuta od aplikacije relativno niska u tiroideji sa normalnom funkcijom. Na vrednost fiksacije $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetata utiču brojni faktori, kao što su volumen žlezde, jodna suplementacija, funkcijsko stanje žlezde i u manjem stepenu starost pacijenta (97).

U Centru za nuklearnu medicinu Kliničkog centra u Nišu normalne vrednosti fiksacije $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetat nakon 20 minuta iznose od 0,30 do 3,00%.

Veoma visoke vrednosti testa se mogu naći kod Grejvsovog hipertiroidizma (više od 20%) i mogu da predstavljaju važan prognostički faktor u ishodu radiojodne terapije ove bolesti (100).

6. Lečenje Grejvsovog hipertiroidizma

Idealan način lečenja Grejvsovog hipertiroidizma bi se sastojao u lečenju uzroka bolesti, odnosno, u sprečavanju produkcije i delovanja TRAt imunosupresivnom terapijom. S obzirom da je ovaj vid terapije pokazao nesigurnu efikasnost i potencijalne rizike, lečenje je usmereno ka kontrolisanju simptoma bolesti supresijom sinteze tiroidnih hormona (101). U skladu sa navedenim činjenicama, postoje tri osnovna terapijska postupka koji se primenjuju u lečenju Grejvsovog hipertiroidizma:

1. Medikamentozna terapija sa antitiroidnim lekovima, koji supresivni efekat na

funkciju tiroideje ostvaruju inhibicijom jodiranja tirozinskih rezidua tiroglobulina što predstavlja bitan korak u sintezi tiroidnih hormona;

2. Terapija sa radioaktivnim jodom ($^{131}\text{I-NaI}$), koji svojom β^- emisijom dovodi do destrukcije tiroidnog tkiva proporcionalno radijacionoj dozi koju primi tiroideja; i
3. Hirurška terapija, u vidu totalne ili subtotalne tiroidektomije.

6.1. Terapija sa antitiroidnim lekovima

Terapija Grejvsovog hipertiroidizma sa antitiroidnim lekovima je u Evropi dominantno prvi izbor načina lečenja bolesti za razliku od Amerike gde se u lečenju hipertiroidizma prednost daje radiojodnoj terapiji i hirurškom lečenju. U skladu sa ovom činjenicom ATL se koriste na dva načina: za primarno lečenje hipertiroidizma ili u pripremi pacijenta za radiojodnu terapiju ili operativno lečenje (101).

Antitiroidni lekovi pripadaju grupi tionamida, koji unutar svoje heterociklične strukture sadrže sulfhidrilnu grupu i delove tioureje. Propiltiouracil (6-propil-2-tiouracil), metimazol (1-metil-2-merkaptimidazole, Tapazole), kao i karbimazol (analog metimazola) se u tiroideji koncentrišu nasuprot koncentracijskom gradijentu. Njihovo primarno dejstvo u tiroideji se sastoji u inhibiciji sinteze hormona inhibicijom aktivnosti TPO u jodiranju tirozinskih rezidua u tiroglobulinu, što predstavlja važan korak u sintezi tiroksina i trijodotironina (102). Ovi lekovi poseduju i dodatno, klinički bitno, imunosupresivno dejstvo koje rezultira u smanjenju koncentracije TRAt tokom duže upotrebe (91). Takođe, propiltiouracil (PTU), za razliku od metimazola (MMZ) i karbimazola, dovodi do inhibicije konvertovanja T_4 u T_3 na periferiji što njegovu upotrebu čini takođe klinički značajnom. Antitiroidni lekovi se brzo apsorbuju u nivou gastrointestinalnog trakta sa maksimalnom koncentracijom u serumu u toku 1 do 2 sata, pri čemu se propiltiouracil u krvi vezuje za albumine kao transportere, a metimazol se nalazi u slobodnom nevezanom obliku. S obzirom na duže trajanje efekta metimazola u odnosu na propiltiouracil, njegova uobičajena primena je jednom u toku dana dok se PTU aplikuje 2 do 3 puta dnevno (102).

Sa antitiroidnim lekovima se često udruženo aplikuju β -adrenegički blokatori i sedativi kao deo simptomatske terapije. Opšte je prihvaćeno da je tokom trudnoće prihvatljiva upotreba propiltiouracila, ali ne i metimazola, mada animalne studije ukazuju da niti jedan od ova dva leka ne dovodi do spoljašnjih i histopatoloških malformacija tokom upotrebe u toku graviditeta (103).

Takođe, opšte je prihvaćeno stanovište da lečenje Grejvsovog hipertiroidizma sa ATL ne može da traje duže od 18 meseci jer se trajna remisija i izlečenje bolesti postiže kod manje od 50% obolelih (104-107). Dodatni limitirajući faktor za njihovu dužu primenu predstavlja činjenica da antitiroidni lekovi, pored toga što mogu da dovedu do pojave alergijskih reakcija, izazivaju i hematopoetske promene u vidu agranulocitoze i pancitopenije koje potencijalno mogu biti fatalne (108).

6.2. Radiojodna terapija

Radioaktivni izotop joda, ^{131}I (radiojod, RI), je prvi put veštački produkovan 1934. godine od strane Enrika Fermija koji je nuklearnom reakcijom zahvatom α čestice u jezgru aluminijuma detektovao 22 nova radioizotopa. Godine 1938. na Univerzitetu Kalifornija, Berkli u Sjedinjenim Američkim Državama, Džon Livingud i Glen Siborg (John Livingood, Glenn Seaborg), su ciklotronskim bombardovanjem telura produkovali izotope joda ^{126}I , ^{130}I i ^{131}I koji su u Masačusetskom tehnološkom institutu korišćeni za kvantifikaciju tiroidne fiksacije radioaktivnih izotopa joda u animalnim studijama (109). Polazeći od činjenice da

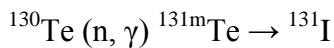
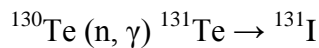


Slika 10. Sol Herc
(1905. - 1959. godine)

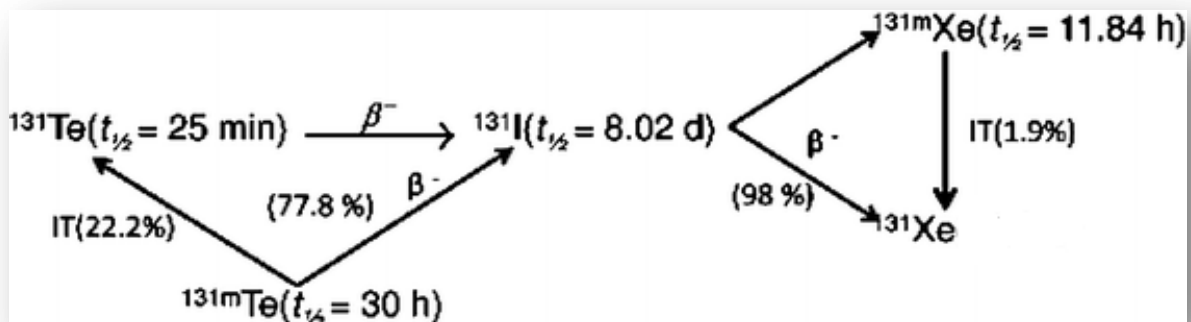
radioaktivni izotopi jednog elementa imaju iste metaboličke puteve u organizmu kao i njegova elementarna neradioaktivna forma (110) i u skladu sa rezultatima animalnih studija,

Sol Herc (Saul Hertz) (Slika 10) i Artur Roberts (Artur Roberts) su 1941. godine započeli upotrebu radioaktivnog izotopa joda-131 u terapiji hipertiroidizma i prve rezultate ishoda ovog vida lečenja bolesti prezentovali godinu dana kasnije (111). Studije koje se odnose na lečenje Grejvsovog hipertiroidizma sa ^{131}I u petoj deceniji XX veka su izvedene bez istovremene vizualizacije tiroideje, sve do konstrukcije rektilinearne skenera 1949. godine, a koji 1952. godine biva zamenjen prvom Angerovom scintilacionom gama kamerom (112) čime je stvorena mogućnost prikaza funkcijske morfologije žlezde.

Radioaktivni ^{131}I se dobija u nuklearnim reaktorima zahvatom termalnih neutrona u jezgru atoma telura 130 (^{130}Te) putem dve nuklearne reakcije:



i tri grane radioaktivnog raspada (Slika 11).



Slika 11. Šematski prikaz radioaktivnog raspada telura 130 (^{130}Te) nakon iradijacije neutronima u produkciji ^{131}I .

(prema: Ambade RN. Development of a dry distillation technology for the production of ^{131}I using medium flux reactor for radiopharmaceutical application. J Radioanal Nucl Chem 2015; 303: 451- 67.)

Prva (n, γ) nuklearna reakcija podrazumeva produkciju ^{131}Te sa vremenom poluraspada ($t_{1/2}$) od 25 minuta i koji β^- radioaktivnim raspadom prelazi u ^{131}I , a druga (n, γ) produkciju $^{131\text{m}}\text{Te}$ sa $t_{1/2}$ od 30 sati koji internom transformacijom prelazi u ^{131}Te i β^- radioaktivnim raspadom u ^{131}I . Radioaktivni ^{131}I je radionuklid prosečne energije od 0,192 MeV sa vremenom poluraspada od 8,1 dana, koji u toku radioaktivnog raspada emisijom γ fotona energije od 364 KeV i β^- čestica maksimalne energije od 608 KeV prelazi u ^{131}Xe (113).

Njegovo relativno duže vreme radioaktivnog poluraspada čini ga pogodnim za primenu u dijagnostici i terapiji tiroidnih poremećaja. Emisija γ fotona i ekskluzivno nakupljanje u tiroideji omogućava prikaz funkcijske morfologije žlezde pomoći scintilacione gama kamere. Takođe, radijacioni efekat β^- čestičnog jonizujućeg zračenja sa dometom u tkivu od 0,40-2,00 mm čini ga pogodnim za iradijaciju tiroidnih ćelija u kojima se akumulira bez kolateralnog iradijacionog efekta u netiroidnom tkivu (109,112, 113).

Nakon više od 70 godina primene radiojoda u terapiji Grejvsovog hipertiroidizma, ova metoda se pokazala kao efikasna, bezbedna i ekonomski isplativa. Nakon oralne aplikacije u vidu kapsule ili rastvora, $^{131}\text{I-NaI}$ se rapidno apsorbije u gastrointestinalnom traktu i nakon prelaska u cirkulaciju dominantno preuzima od strane folikularnih ćelija tiroideje nasuprot koncentracijskom gradijentu i pomoću natrijum-jodne pumpe. Približno 20% aplikovane doze biva odmah ekskretovano putem bubrega, znojnih i pljuvačnih žlezda. Nakon procesa organifikacije u tiroideji vraća se u cirkulaciju i daljim metabolisanjem njegove organifikovane forme u nivou perifernih tkiva ponovo dospeva u plazmu u neorganskom obliku čime započinje proces recirkulacije joda. Približno 20% njegove organifikovane forme koja se proizvodi iz tiroideje biva fekalnom ekskrecijom eliminisano iz organizma, tako da je njegov biološki poluživot u cirkulaciji 0,25 dana, a u tiroideji 13,2 dana (114). U nivou folikularnih ćelija tiroideje β^- čestice linearnim transferom energije dovode od direktnog oštećenja DNK i dugih hemijskih struktura ćelije, kao i do radiolize vode pri čemu nastaju veoma reaktivni hiroksilni slobodni radikali. Tirociti pokazuju visoku senzitivnost prema slobodnim radikalima usled čega dolazi do poremećaja niza metaboličkih procesa u samoj ćeliji kod koje je već prisutan povećan nivo mutacija i inhibicija mitoze usled oštećenja DNK, što dovodi do njihove apoptoze i nekroze. Ovaj proces destrukcije i nekroze tiroidnog tkiva koje postepeno biva zamenjeno fibroznim tkivom dovodi do redukcije funkcijske aktivnosti žlezde i omogućava postizanje uspešnog terapijskog ishoda njegove primene u lečenju Grejvsovog hipertiroidizma (112-116).

Stepen destrukcije tiroideje proporcionalan je postignutoj radijacionoj dozi koja direktno zavisi od stepena preuzimanja (fiksacije) ^{131}I iz cirkulacije, efektivnog poluživota ^{131}I u žlezdi i brzine recirkulacije (turnover) joda u žlezdi. Efektivni poluživot radioaktivnog joda predstavlja parametar čija vrednost ima presudan uticaj na ishod ovog vida terapije kod obolelih od Grejvsovog hipertiroidizma i označava vremenski period tokom kojeg se aktivnost ^{131}I u žlezdi svede na polovinu njene početne vrednosti. U tiroideji sa normalnom funkcijom efektivni poluživot radioaktivnog joda je 5 do 7 dana. Tiroideju sa hiperfunkcijom

karakteriše brži "turnover" joda i njegov kraći efektivni poluživot zbog čega optimalna terapijska doza radioaktivnog joda podrazumeva aplikaciju one aktivnosti koja će dati najbolji mogući efekat, a što se može realizovati jedino ako postoji visok nivo akumulacije ^{131}I i njegov dug efektivni poluživot u žlezdi (117-119).

Takođe, veličina aplikovane terapijske doze $^{131}\text{I-NaI}$ treba da bude u skladu sa ALARA principom zaštite od zračenja, što podrazumeva da bude dovoljno niska da bi se postiglo što manje ozračenje pacijenta i okoline, ali i optimalna kao bi se dobio povoljan ishod radiojodne terapije (RIT). U skladu sa tim razvile su se tri metode izračunavanja terapijske doze $^{131}\text{I-NaI}$:

1) metoda fiksne doze, koja podrazumeva aplikaciju 110 do 555 MBq $^{131}\text{I-NaI}$ u skladu sa palpatorno ili ultrazvučno procenjenom veličinom žlezde;

2) metoda aplikovanja radioaktivnog joda prema gramu tiroideje, gde je izračunavanje doze u skladu sa težinom tiroideje i 24-časovnom fiksacijom RI u njoj; i

3) metoda apsorbovane doze gde se doza izračunava prema željenoj apsorbovanoj dozi zračenja u njoj, takođe u skladu sa težinom tiroideje i 24-časovnom fiksacijom RI (120, 121).

S obzirom da studije ukazuju na prednosti i nedostatke svake od ovih metoda, ne postoji globalni konsenzus o algoritmu određivanja terapijske doze RI, zbog čega izbor aplikovane doze mora da bude balans između potrebe da se efikasno i brzo izleči hipertiroidizam i potrebe da se razvoj hipotiroidizma odloži što kasnije (122-125).

Uspešan ishod radiojodne terapije Grejvsovog hipertiroidizma se očekuje u periodu od 3 do 12 meseci kod 70 do 90% lečenih pacijenata. Od samog početka primene radiojoda u terapiji GH velika zastupljenost brzog razvoja hipotiroidizma objašnjavana je primenom neadekvatnih često prevelikih doza. Međutim, tokom dugotrajnog praćenja pacijenata nakon radiojodne terapije došlo se do zaključka da je razvoj hipotiroidizma neminovna posledica ovog terapijskog postupka bilo da su aplikovane niske ili visoke doze radiojoda zbog čega je definitivno prihvaćeno da se uspostavljeno stanje hipotiroidizma, poput eutiroidizma, smatra uspešnim ishodom RIT (109, 126).

S obzirom da su studije (117, 118) pokazale da ključnu ulogu na efikasnost ove terapijske metode u lečenju hipertiroidizma imaju stepen preuzimanja ^{131}I iz cirkulacije i njegov efektivni poluživot u žlezdi, svaki pokušaj produžavanja efektivnog poluživota ^{131}I vodi ka povećanju radijacione doze i većeg jonizacionog efekta β^- čestica čime se postiže bolji terapijski efekat (119).

Tokom višedecenijske upotrebe medikamenta Litijum karbonata u lečenju obolelih sa bipolarnim afektivnim poremećajima primećeno je da njegova dugotrajna upotreba ima potencijal da utiče na različite aspekte tiroidne funkcije. Smatra se da inhibiše unos jodida u tiroideju, spajanje jodotironina u tiroksin i trijodotironin, kao i oslobađanje tiroidnih hormona iz žlezde (127-129). Precizan mehanizam delovanja Litijum karbonata u nivou neurona i tiroidnih ćelija još uvek je u nedovoljnoj meri razjašnjen. Studije ukazuju da litijum intracelularno inhibiše glukogen sintetaza kinaza 3 i inozitol monofosfataza signalne kaskade u kompeticiji sa jonom magnezijuma za sintezu metaloproteina što može da predstavlja mogući mehanizam kojim se ostvaruje njegov farmakodinamski efekat u nivou neurona (130-133). Animalna studija Singha i saradnika (134) je histomorfometrijskom metodom pokazala da litijum u nivou tiroideje dovodi do značajnog uvećanja folikula i kvantiteta koloida u njima, kao i da značajno smanjuje veličinu epitelnih ćelija. Takođe, studije pokazuju da kratkotrajni tretman ovim medikamentom dovodi do antitiroidnog efekta sličnog onom koji izaziva stabilni jod zbog čega je u početku korišćen u lečenju tirotoksikoze (135-137). Studija Dunkelmann i saradnika (138) je pokazala da dvonedeljni tretman pacijenata sa dnevnom dozom Litijum karbonata od 885 mg dovodi do produžavanja efektivnog poluživota ^{131}I u žlezdi za 60% što je uslovalo povećanje radijacione doze u tiroideji za 39% sa izostankom uticaja na stepen preuzimanja radiojoda iz cirkulacije. Ovi rezultati ukazuju na njegov potencijal za istovremenu primenu sa radioaktivnim jodom u lečenju Grejvsovog hipertiroidizma tokom kratkotrajne upotrebe neposredno pre i nakon aplikacije terapijske doze radiojoda (139-141).

Na uspešan ishod radiojodne terapije kod obolelih od Grejvsovog hipertiroidizma mogu da utiču i brojni faktori rizika okruženja kao i genetski faktori koji su bazični i predisponirajući za sam nastanak i progresiju bolesti, kao što su: pol, starosna dob, dužina trajanja bolesti, lečenja sa antitiroidnim lekovima i njihovog prekida pre RIT, nivo anti tiroidnih autoantitela u serumu, kao i pušenje cigareta i intenzivni stresni događaji pre započinjanja autoimunog procesa u tiroideji (142-150).

Primena radioaktivnog joda u lečenju Grejvsovog hipertiroidizma predstavlja u suštini bezbedan terapijski postupak, koji može biti praćen nuspojavama koje se odnose na funkciju i veličinu tiroideje, imunološki odgovor organizma i ekstratiroidnu iradijaciju (109, 126, 151). Neposredno nakon aplikacije $^{131}\text{I-NaI}$ u prvih nekoliko dana moguća je pojava postterapijskog tranzitnog pogoršanja hipertiroidnog stanja kao posledica povećanog oslobađanja tiroidnih hormona iz žlezde koja je oštećena iradijacijom. Smatra se da je

njegovo ispoljavanje zavisi od adekvatne pripreme pacijenta zbog čega se u kliničkoj praksi pribegava tretmanom sa ATL sve do aplikacije terapijske doze radioaktivnog joda jer, često, nakon prestanka njihove upotrebe može da dođe do rapidne produkcije i oslobađanja tiroidnih hormona iz žlezde (152). Pojava tranzitornog edema i bolne osetljivosti u predelu prednje strane vrata nakon radiojodne terapije nastaje kao posledica radijacionog tiroiditisa i inflamatornog procesa u tiroideji i uglavnom prestaju nakon nekoliko dana. S obzirom da pored tiroideje i pljuvačne žlezde imaju sposobnost nakupljanja radioaktivnog joda zbog posedovanja natrijum-jodne pumpe, u retkim slučajevima može da dođe i do tranzitornog sialoadenitisa, mada je ova nuspojava znatno češća kod primene visokih ablativnih doza u postoperativnoj radiojodnoj terapiji diferentovanih tiroidnih karcinoma. S obzirom da je Grejvsov hipertiroidizam relativno često udružen sa nekom drugom autoimunom bolešću, eventualni rizik za pogoršanje funkcije pljuvačnih žlezda može da postoji u slučaju kada pacijent boluje i od Grejvsove bolesti i od Sjegrenovog sindroma (109).

Nakon aplikacije terapijske doze radioaktivnog joda i iradijacije tiroideje može doći do pogoršanja imunoreaktivnosti i dalje stimulacije autoimunog procesa. Uzrok ove pojave je u povećanom prisustvu u cirkulaciji ekstracelularne α subjedinice TSHR visokog autoimunogenog kapaciteta, a koja se zbog nestabilne povezanosti sa membranom tirocita lako odvajaju od ćelija oštećenih iradijacijom. Studija Laurberga i saradnika (91) je pokazala da je nakon radiojodne terapije serumski nivo TRAt značajno viši i nestajanje iz cirkulacije značajno sporije u odnosu na isti efekat koji postižu antitiroidni lekovi ili hirurška terapija. Indirektni dokaz za objašnjenje ovog fenomena je činjenica da RIT dovodi do tranzitornog porasta proinflamatornih i antiinflamatornih citokina i dugotrajne produkcije $IFN\gamma$ koji imaju značajnu ulogu u održavanju autoimunog procesa u tiroideji (153). Potencijalni teratogeni efekat radioaktivnog joda uslovljava da trudnoća bude apsolutna kontraindikacija za radiojodnu terapiju. Aktuelne preporuke ukazuju da RIT nije povezana sa povećanim rizikom za pojavu neplodnosti i spontanih abortusa (120).

6.3. Hirurško lečenje

Hirurška terapija Grejvsovog hipertiroidizma u vidu totalne ili subtotalne tiroidektomije indikovana je u sledećim okolnostima: kada je prisutna veoma uvećana žlezda, kada se medikamentoznom terapijom sa ATL nije uspostavilo stanje permanentne remisije a pacijent odbija radiojodnu terapiju, kada se proceni da bi primenom radiojodne terapije došlo

do pogoršanja veoma teškog oblika Grejvsove oftalmopatije, kao i kod mladih osoba (154, 155). Hirurško lečenje treba da se sprovede i kod onih pacijenata sa GH kod kojih je scintigrafski prikaz ukazao na postojanje afunkcijskog nodusa i koji se nakon aspiracije tiroidnog tkiva tankom iglom pokazao kao patocitološki suspektan za postojanje tiroidnog maligniteta.

Pre operacije pacijenta treba uvesti u eutiroidno stanje sa antitiroidnim lekovima, a 7 dana pre izvođenja hirurškog zahvata pacijentu se oralno aplikuje Lugolov rastvor (zasićeni rastvor kalijum jodida), 2 do 4 kapi dnevno, kako bi se smanjio protok krvi u žlezdi i olakšalo uklanjanje tiroideje (154).

Specifične komplikacije tiroidektomije predstavljaju hipoparatiroidizam praćen tranzitornom ili permanentnom hipokalcemijom kod 1,0 do 5,0% pacijenata jer se uklanjanjem tiroideje često odstranjuju i paratiroidne žlezde koje operator ne može da izdiferencira od tiroidnog tkiva, kao i pareza glasnih žica koja može nastati usled oštećenja laringealnog nerva tokom operacije (155-158). Totalna tiroidektomija uvodi naglo pacijenta u stanje permanentnog hipotiroidizma što zahteva istovremeno započinjanje supstitucione terapije sa L-tiroksinom (159), za razliku od subtotalne tiroidektomije kod koje u 6,0% slučajeva dolazi do recidiva bolesti zbog dalje stimulacije preostalog tiroidnog tkiva sa TRAt (160).

II CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Predmet istraživanja

Grejvsova bolest predstavlja organ specifično autoimuno oboljenje tiroideje koje u odnosu na druge autoimune bolesti predstavlja paradoks jer je karakteriše hiperplazija i hiperfunkcija žlezdanog tkiva. Predstavlja najčešći oblik hipertiroidizma sa zastupljenošću od 70% do 80% u bolestima tiroideje praćenih njenom hiperfunkcijom i sa prevalencom u opštoj populaciji do 2%. Najčešće se ispoljavanja kod osoba starosti između 40 i 60 godina, i ima 5 do 10 puta veću zastupljenost kod žena u odnosu na muškarce.

Patogeneza Grejvsove bolesti je multifaktorska i podrazumeva kompleksnu aberantnu interakciju između specifičnih polimorfni formi tiroidnih gena i specifičnih imunoregulatornih gena koji su uključeni u proces centralne i periferne autotolerancije imunog sistema. Interakcija između faktora rizika okruženja sa ulogom inicijatora bolesti i autoimunog procesa u tiroideji ne može se direktno uspostaviti s obzirom da je bolest često udružena sa istovremenim delovanjem više ovih faktora koji predisponiraju osobu ekspaniraju u dužem vremenskom periodu pre njenog ispoljavanja. Manifestuje se pojavom jednog ili više vidova bolesti koje se mogu javiti pojedinačno ili udruženo: hipertiroidizam, oftalmopatija i dermopatija.

Grejvsov hipertiroidizam predstavlja najčešći vid ispoljavanja bolesti u kome kontinuirana stimulacija receptora za TSH sa autoantitelima dovodi do povećane produkcije i sekrecije tiroidnih hormona i kliničkog ispoljavanja bolesti.

Lečenje hipertiroidizma je usmereno ka kontrolisanju simptoma bolesti supresijom sinteze tiroidnih hormona. U skladu sa navedenim, primenjuju se tri terapijska postupka: medikamentozna terapija sa antitiroidnim lekovima, terapija sa radioaktivnim jodom i hirurška terapija, u vidu totalne ili subtotalne tiroidektomije.

Prema globalnom konsenzusu terapija sa antitiroidnim lekovima ne treba da traje duže od 18 do 24 meseca zbog potencijalnih neželjenih efekata koji se mogu ispoljiti u toku

njihove dugotrajne primene, kao i zbog niskog stepena uspostavljanja permanentne remisije hipertiroidizma u tom periodu kod manje od 50% lečenih pacijenata. S obzirom da bolest često recidivira nakon prestanka upotrebe antitiroidnih lekova, predlaže se primena radioaktivnog joda u daljem terapijskom postupku za definitivno lečenje hipertiroidizma.

Radioaktivni ^{131}I se selektivno akumulira u tiroideji gde svojom β^- emisijom dovodi do iradijacije tiroidnog tkiva i ekstenzivne lokalne nekroze i inflamatorne reakcije, čiji je krajnji efekat delimična ili potpuna ablacija funkcijski aktivnog tkiva tiroideje koje postepeno biva zamenjeno fibroznim tkivom. Ovaj proces se uglavnom odvija tokom tri do dvanaest meseci pri čemu je raniji ili kasniji razvoj hipotiroidizma neminovna posledica ovog terapijskog postupka, tako da se postignuto stanje hipotiroidizma poput eutiroidizma smatra uspešnim ishodom radiojodne terapije. Zbog mogućeg većeg oslobađanja tiroidnih hormona iz žlezde koja je oštećena iradijacijom, bolest se tranzitorno može pogoršati u toku prvih sedam dana od aplikacije terapijske doze radioaktivnog joda. Stepenn destrukcije tiroidnog tkiva proporcionalan je radijacionoj dozi koja direktno zavisi od stepena fiksacije ^{131}I iz cirkulacije, efektivnog poluživota ^{131}I i brzine "turnover"-a joda u žlezdi. U skladu sa navedenim, svaki pokušaj produžavanja efektivnog poluživota radioaktivnog joda u tiroideji vodi ka povećanju radijacione doze i većeg jonizacionog efekta β^- čestica čime se postiže i bolji terapijski efekat.

Tokom višedecenijske primene medikamenta Litijum karbonata, koji se primarno koristi u lečenju obolelih sa bipolarnim afektivnim poremećajima, pokazano je da utiče na različite aspekte tiroidne funkcije, odnosno da inhibiše spajanje jodotironina u tiroksin i trijodotironin i oslobađanje tiroidnih hormona iz žlezde, kao i da produžava efektivni poluživot ^{131}I što ukazuje na njegov potencijal da tokom kratkotrajne upotrebe neposredno pre i nakon aplikacije terapijske doze radiojoda može da omogući postizanje efikasnijeg lečenja Grejvsovog hipertiroidizma. Litijum karbonat se do sada relativno retko koristio za poboljšanje efekta radiojodne terapije, prvenstveno zbog toga što je mehanizam kojim ostvaruje svoj efekat u nivou neurona i tiroidnih ćelija još uvek u nedovoljnoj meri razjašnjen, kao i zbog neželjenih efekata koji mogu da nastanu tokom njegove upotrebe. Međutim, svi medikamenti tokom kratkotrajne ili dugotrajne upotrebe nose sa sobom i rizik za ispoljavanje neželjenih efekata pri čemu se uvek sagledava odnos između rizika i koristi koje lek postiže i u toj relaciji Litijum karbonat ne treba da bude izuzet i njegova upotreba kontraverzna.

2. Ciljevi istraživanja

U skladu sa prethodno navedenim činjenicama, cilj ovog istraživanja je bio da se kod obolelih od Grejvsovog hipertiroidizma kod kojih je indikovano lečenje radioaktivnim jodom primeni tretman sa Litijum karbonatom u dnevnoj dozi od 900 mg i trajanju od 7 dana (jedan dan pre, na dan aplikacije i 5 dana nakon aplikacije terapijske doze $^{131}\text{I-NaI}$) i komparira efekat ovog terapijskog modela sa efektom koji se postiže sa $^{131}\text{I-NaI}$ kao monoterapijom. Specifični ciljevi istraživanja su bili da se:

1. Utvrdi da li kratkotrajni tretman Litijum karbonatom od 7 dana u toku terapije sa radioaktivnim jodom dovodi do izlečenja bolesti kod većeg procenta pacijenata u periodu od 12 meseci praćenja ishoda terapije u poređenju sa pacijentima koji su lečeni samo radioaktivnim jodom;

2. Ispita da li tretman Litijum karbonatom u toku terapije sa radioaktivnim jodom dovodi do bržeg izlečenja hipertiroidizma u periodu od 12 meseci praćenja ishoda terapije u poređenju sa pacijentima koji su lečeni samo radioaktivnim jodom;

3. Ispita neposredni uticaj Litijum karbonata na promenu vrednosti serumskog nivoa tiroidnih hormona i tireostimulišućeg hormona sedam dana nakon primene ovog terapijskog postupka u odnosu na njihove vrednost na dan aplikacije radioaktivnog joda;

4. Ispita bezbednost kratkotrajne upotrebe Litijum karbonata u trajanju od 7 dana u toku terapije radioaktivnim jodom na osnovu vrednosti serumskih koncentracija Na, K, Cl, bikarbonata, Ca, Mg, ureje i kreatinina izmerenih jedan dan pre započinjanja tretmana kao i poslednjeg dana tretmana sa Litijum karbonatom;

5. Proceni uticaj dužine trajanja Grejvsove bolesti i prethodne kontinuirane terapije sa antitiroidnim lekovima na ishod radiojodne terapije Grejvsovog hipertiroidizma kod pacijenata lečenih radioaktivnim jodom u kombinaciji sa Litijum karbonatom i onih koji su lečenih samo radioaktivnim jodom;

6. Proceni uticaj i komparira radioprotektivni efekat prekida terapije antitiroidnim lekovima (Propiltiouracil i Metimazol) 7 dana pre radiojodne terapije, kao i da li Propiltiouracil u odnosu na Metimazol ima izraženiji radioprotektivni efekat na ishod lečenja kod pacijenata lečenih radioaktivnim jodom u kombinaciji sa Litijum karbonatom i onih koji su lečeni samo radioaktivnim jodom;

7. Utvrdi da li su stepen fiksacije ^{99m}Tc -pertehnetata u tiroideji i vredosti TRAt, TPOAt i TgAt prediktivni faktori rizika za ispoljavanje nepovoljnog ishoda radiojodne terapije kod pacijenata sa Grejvsovim hipertiroidizmom lečenih radioaktivnim jodom u kombinaciji sa Litijum karbonatom i onih koji su lečeni samo radioaktivnim jodom;

8. Utvrdi da li prisustvo druge autoimune bolesti i autoimuna bolest srodnika prvog reda imaju prediktivni uticaj na ishod radiojodne terapije kod pacijenata sa Grejvsovim hipertiroidizmom lečenih radioaktivnim jodom u kombinaciji sa Litijum karbonatom i onih koji su lečeni samo radioaktivnim jodom;

9. Utvrdi da li intenzivni stresni događaji pre nastanka Grejvsovog hipertiroidizma i pušenje cigareta imaju prediktivni uticaj na ishod radiojodne terapije kod pacijenata lečenih radioaktivnim jodom u kombinaciji sa Litijum karbonatom i onih koji su lečeni samo radioaktivnim jodom; i

10. Odredi na osnovu rezultata istraživanja optimalan terapijski postupak lečenja Grejvsovog hipertiroidizma radioaktivnim jodom (^{131}I + LiCO_3 ili monoterapija ^{131}I -om) koji dovodi do uspostavljanja permanentnog eutiroidizma/hipotiroidizma u vremenskom periodu od 6 do 12 meseci.

III RADNE HIPOTEZE

Nakon završetka istraživanja testirane su sledeće radne hipoteze:

1. Upotreba Litijum karbonata u dnevnoj dozi od 900 mg jedan dan pre, na dan aplikacije i pet dana nakon aplikacije $^{131}\text{I-NaI}$ kod Grejvsovog hipertiroidizma dovodi do razvoja permanentnog eutiroidizma/hipotiroidizma kod većeg broja pacijenata u vremenskom periodu do 12 meseci u odnosu na uobičajeni vid terapije radioaktivnim jodom;
2. Primena Litijum karbonata u toku terapije sa radioaktivnim jodom dovodi do bržeg uspostavljanja eutiroidizma/hipotiroidizma u poređenju sa lečenjem samo sa radioaktivnim jodom;
3. U grupi ispitanika tretiranih Litijum karbonatom nivo tiroidnih hormona i TSH nije značajno promenjen nakon 7 dana njegove primene u odnosu na nivo hormona neposredno pre aplikacije doze ^{131}I ;
4. U grupi ispitanika koji nisu tretirani Litijum karbonatom nivo tiroidnih hormona je značajno promenjen nakon 7 dana od terapije radioaktivnim jodom u odnosu na nivo hormona neposredno pre aplikacije ^{131}I ;
5. Upotreba Litijum karbonata u dnevnoj dozi od 900 mg u periodu od sedam dana ne dovodi do pojave toksičnih efekata ukoliko je njegov serumski nivo u opsegu od 0,300 do 1,30 $\mu\text{mol/l}$ i ukoliko su bile normalne serumske koncentracije elektrolita, ureje i kreatinina pre tretmana litijumom;
6. Dužina trajanja Grejvsovog hipertiroidizma i kontinuirane terapije sa antitiroidnim lekovima dovodi do manjeg procenta izlečenja u periodu do 12 meseci od aplikacije terapijske doze ^{131}I kod obe grupe ispitanika;

7. Premedikacija ispitanika sa Propiltiouracilom u odnosu na premedikaciju sa Metimazolom dovodi do manjeg procenta izlečenja tj. razvoja permanentnog eutiroidizma/hipotiroidizma nakon 12 meseci od terapije Grejvsovog hipertiroidizma sa ^{131}I u obe grupe ispitanika;

8. U grupi ispitanika lečenih uobičajenim vidom terapije radioaktivnim jodom povišena vrednost fiksacije $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertehnetata jedan dan pre aplikacije ^{131}I , kao i povišene vrednosti TRAt, TPOAt i TgAt imaju prediktivni uticaj na ispoljavanje nepovoljnog ishoda radiojodne terapije nakon 12 meseci;

9. U grupi ispitanika lečenih uobičajenim vidom terapije radioaktivnim jodom prisustvo druge autoimune bolesti i autoimuna bolest srodnika prvog reda imaju prediktivni uticaj na ispoljavanje nepovoljnog ishoda radiojodne terapije nakon 12 meseci; i

10. U grupi ispitanika lečenih uobičajenim vidom terapije radioaktivnim jodom prisustvo intenzivnog stresnog događaja pre nastanka Grejvsovog hipertiroidizma i pušenje cigareta imaju prediktivni uticaj na ispoljavanje nepovoljnog ishoda radiojodne terapije nakon 12 meseci.

IV METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA

1. Ispitanici

Terapija Grejvsovog hipertiroidizma radioaktivnim jodom izvedena je prospektivno u periodu od februara 2012. godine do marta 2016. godine u Centru za nuklearnu medicinu Kliničkog centra u Nišu. Ova studija je uključila 60 ispitanika sa hipertiroidizmom oba pola i starosti od 30 do 69 godina ($52,6 \pm 9,05$). Svi pacijenti su bili iz grada Niša i regiona južne Srbije u kome ne postoji jodni deficit u ishrani.

Dijagnoza bolesti je uspostavljena od strane endokrinologa u Klinici za endokrinologiju Kliničkog centra u Nišu i regionalnih zdravstvenih centara nakon čega je započeta medikamentozna terapija sa antitiroidnim lekom. Kod ovih ispitanika bolest je recidivirala nakon prekida medikamentozne terapije, zbog čega je od strane endokrinologa predloženo dalje lečenje bolesti radioaktivnom jodom. S obzirom na različite dužine trajanja bolesti i dotadašnjeg terapijskog postupka, kod svakog ispitanika je posmatran njegov metabolički status na osnovu subjektivnog i objektivnog nalaza, kao i funkcijski status tiroideje na osnovu serumskog nivoa tiroidnih hormona i tireotimulišućeg hormona.

Velična tiroideje kod ispitanika je procenjena na osnovu palpatornog nalaza (87) i označena kao:

- 1) gradus 0, za žlezde sa normalnom veličinom i inspekcijski nevidljive;
- 2) gradus 1, za žlezde sa blagim uvećanjem i vidljive; i
- 3) gradus 2, za umereno i veoma uvećane vidljive žlezde.

Kod ispitanika kod kojih je u toku Grejvsove bolesti, pored hipertiroidizma došlo do razvoja i jednostrane ili obostrane oftamopatije, ista je procenjena kao: blaga, umerena ili veoma izražena (85).

Nakon uzimanja osnovnih generičkih podataka i istorije bolesti, kao i na osnovu kliničkog nalaza i funkcijskog statusa tiroideje, procenjeno je da li ispitanik zadovoljava kriterijume za uključivanje u studiju.

Kriterijumi za uključivanje pacijenata u istraživanje su bili:

1. ispitanici oba pola, starosti od 20 do 70 godina;
2. recidivi bolesti nakon prekida terapije sa antitiroidnim lekovima;
3. odsutna ili blago i umereno izražena oftalmopatija;
4. veličina žlezde palpatorno procenjena kao: gradus 0, gradus 1 i gradus 2.

Isključujući kriterijumi su bili sledeći:

1. veoma izražena oftalmopatija;
2. prisustvo nodusa u tiroideji suspektih na malignitet;
3. pacijenti prethodno lečeni radioaktivnim jodom ili tiroidektomijom;
4. ispitanici koji su prethodno lečeni LiCO_3 ili amiodaronom;
5. prisustvo bubrežne bolesti i trudnoća.

U toku studije ispitanici upućeni od strane endokrinologa i uključeni u studiju su sukcesivno lečeni jednom od dve planirane metode radiojodne terapije, odnosno:

- 1) terapija Grejvsovog hipertiroidizma samo $^{131}\text{I-NaI}$ koja je primenjena kod 30 ispitanika (RI grupa); i
- 2) terapija Grejvsovog hipertiroidizma $^{131}\text{I-NaI}$ u kombinaciji sa Litijum karbonatom koja je primenjena isto kod 30 ispitanika (RI-Li grupa).

Svi ispitanici su bili podvrgnuti istim uslovima pripreme, aplikacije terapijske doze $^{131}\text{I-NaI}$ -a i praćenja ishoda terapije u periodu do 12 meseci. U Tabeli 1 je prikazana starosna i polna struktura ispitanika obe grupe.

Tabela 1. Starosna i polna zastupljenost ispitanika sa Grejvsovim hipertiroidizmom koji su lečeni $^{131}\text{I-NaI}$ u kombinaciji sa Litijum karbonatom i samo sa $^{131}\text{I-NaI}$

	N	RI grupa Godine starosti ($\bar{x} \pm \text{SD}$)	N	RI-Li grupa Godine starosti ($\bar{x} \pm \text{SD}$)
Žene	24	52,5 ± 8,82	25	53,6 ± 9,18
Muškarci	6	46,5 ± 10,1	5	55,4 ± 7,57

2. Priprema ispitanika

Nakon uključivanja u studiju ispitanici su kontinuirano lečeni antitiroidnim lekom, kojim su bili lečeni i od strane endokrinologa, da bi se uspostavilo stanje remisije bolesti. Antitiroidni lekovi su isključeni sedam dana pre planirane metode radiojodne terapije, a simptomatska terapija sa β adrenergičkim blokatorima i sedativima je nastavljena.

U toku pripreme ispitanika naglašeno im je da:

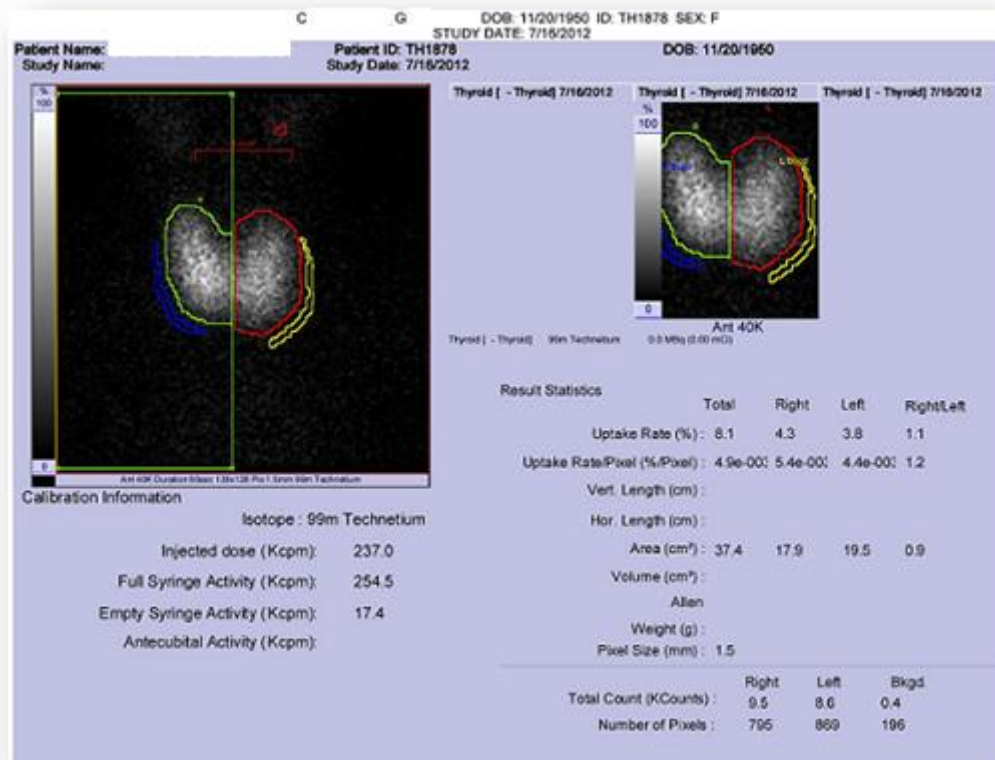
- 1) prekinu upotrebu preparata koji sadrže jod i multivitaminske preparate najmanje 7 dana pre radiojodne terapije;
- 2) ekspektoranse, agar i Lugolov rastvor najmanje 3 nedelje; i
- 3) jodne preparate za dezinfekciju kože (Povidon) najmanje 3 nedelje pre radiojodne terapije.

Svi pacijenti su potpisali saglasnost za lečenje pre radiojodne terapije. Pacijenti su detaljno bili informisani o proceduri, mogućem ishodu terapije i merama zaštite od zračenja.

Test na trudnoću je bio obavezan kod žena u reproduktivnoj dobi 72^h pre aplikacije terapijske doze radioaktivnog joda.

3. Scintigrafija tiroideje i test fiksacije sa ^{99m}Tc -pertehnetatom

Test fiksacije sa ^{99m}Tc -pertehnetatom i scintigrafija tiroideje izvođeni su kod svih ispitanika jedan dan pre aplikacije terapijske doze radioaktivnog joda, odnosno, neposredno pre otpočinjanja tretmana Litijum karbonatom kod ispitanika u RI-Li grupi. Radjeni su Siemensovom gama kamerom (e. cam) opremljenom visokorezolutivnim kolimatorom za niske energije. Test fiksacije, izvođen je 20 minuta nakon intravenske aplikacije 74 MBq ^{99m}Tc -pertehnetata. Aktivnost regije vrata, punog i praznog šprica merena je pod istim uslovima: tokom 60 sekundi, u matrici 256x256 piksela i na udaljenosti 25 cm od kolimatora. Za obradu rezultata korisćeni su regioni od interesa postavljeni oko žlezde, neposredno pored oba tiroidna lobusa (ekstratiroidna aktivnost iz predela vrata), kao i oko punog i praznog šprica (Slika 12). Odnos razlike broja impulsa u tiroideji i osnovne aktivnosti i razlike broja impulsa punog i praznog šprica predstavljao je fiksaciju ^{99m}Tc -pertehnetata u žlezdi uz korekciju vrednosti za radioaktivni raspad i atenuaciju γ fotona u vazduhu. U Centru za nuklearnu medicinu Kliničkog centra u Nišu normalne vrednosti fiksacije ^{99m}Tc -pertehnetata nakon 20 minuta iznose od 0,30 do 3,00%.



Slika 12. Regioni od interesa za obradu rezultata testa fiksacije ^{99m}Tc -pertehnetata u tiroideji.

Nakon završetka ove faze izvodila se kvalitativna scintigrafija tiroideje sa istom vrstom kolimatora u statičkom modalitetu sakupljanjem 200000 impulsa u matrici 256x256 piksela sa zumom 3,2 i minimalnom distancom između žlezde i čela kolimatora.

4. Tretman Litijum karbonatom

U grupi od 30 ispitanika koji su bili tretirani Litijum karbonatom lek se uvodio 24 sata pre aplikacije terapijske doze radioaktivnog joda, a neposredno nakon izvođenja testa fiksacije ^{99m}Tc-pertehnetata i scintigrafije tiroideje, u dozi 300 mg na svakih 8 sati (900 mg dnevno). Ovaj tretman je nastavljen i na dan aplikacije radioaktivnog joda, kao i narednih 5 dana u istoj dnevnoj dozi (ukupno 7 dana). U toku tretmana planirano je da se postigne nivo litijuma u serumu u opsegu od 0,300 do 1,30 μmol/l koji je optimalan za postizanje terapijskog efekta kod bipolarnih afektivnih poremećaja i nije povezan sa ispoljavanjem neželjenih toksičnih efekata leka tokom kratkotrajne upotrebe (129). Provera nivoa litijuma u serumu vršena je neposredno pre aplikacije radioaktivnog joda plameno fotometrijskom metodom na aparatu Plameni fotometar IL945 u Centru za medicinsku biohemiju Kliničkog centra u Nišu.

Kako bi se pratila pojava akutnih toksičnih efekata Litijum karbonata ispitanici su bili u obavezi da prijave simptome i znake intoksikacije, kao što su: tremor, mučnina, proliv, pomućenje vida, vrtoglavica, konfuzija ili druge nepredviđene tegobe. Iz istog razloga su u Centru za medicinsku biohemiju Kliničkog centra u Nišu određivani i upoređivani jedan dan pre i sedam dana nakon početka terapije Litijum karbonatom u serumu ispitanika nivoi:

- 1) Natrijuma (Na), jon selektivnom metodom na aparatu Olympus AV-680 (referentni interval: 135- 148 mmol/l);
- 2) Kalijuma (K), jon selektivnom metodom na aparatu Olympus AV-680 (referentni interval: 3,50-5,50 mmol/l);
- 3) Hlora (Cl), jon selektivnom metodom na aparatu Olympus AV-680 (referentni interval: 95,0-105 mmol/l);
- 4) Bikarbonata (Bic), enzimskom metodom na aparatu Olympus AV-680 (referentni interval: 21,0-31,0 mmol/l);
- 5) Kalcijuma (Ca), polimetrijskim kolor testom na aparatu Olympus AV-680 (referentni interval: 2,20- 2,65 mmol/l);

- 6) Magnezijuma (Mg), polimetrijskim kolor testom na aparatu Olympus AV-680 (referentni interval: 0,730-1,06 mmol/l);
- 7) Ureje (U), kinetičkim UV testom na aparatu Olympus AV-680 (referentni interval: 2,50-7,50 mmol/l); i
- 8) Kreatinina (Cr), kinetičkim kolor testom na aparatu Olympus AV-680 (referentni interval: 53,0-115 μ mol/l).

5. Tretman radioaktivnim jodom

Neposredno pre aplikacije terapijske doze $^{131}\text{I-NaI}$ kod svih ispitanika je iz uzorka krvi u Centru za nuklearnu medicinu Kliničkog centra u Nišu merena serumska koncentracija:

- 1) Tireostimulišućeg hormona (TSH), imunoradiometrijskom metodom na aparatu LKB-Wallac Clinic Gamma 1272, Finland, (referentni interval: 0,170-4,05 mU/l);
- 2) Ukupnog tiroksina (TT_4), radioimunološkom metodom na aparatu LKB-Wallac Clinic Gamma 1272, Finland, (referentni interval: 55,0- 165 nmol/);
- 3) Ukupni trijodotironin (TT_3), radioimunološkom metodom na aparatu LKB-Wallac Clinic Gamma 1272, Finland, (referentni interval: 1,20-3,50 nmol/);
- 4) Slobodni tiroksin (FT_4), radioimunološkom metodom na aparatu LKB-Wallac Clinic Gamma 1272, Finland, (referentni interval: 10,0-25,0 nmol/l);
- 5) Slobodni trijodotironin (FT_3), radioimunološkom metodom na aparatu LKB-Wallac Clinic Gamma 1272, Finland, (referentni interval: 4,00-8,00 pmol/l);
- 6) Anti tirotropin receptorska antitela (TRAt), radioreceptorskom metodom na aparatu LKB-Wallac Clinic Gamma 1272, Finland, (>1,50 U/l, pozitivan nalaz);
- 7) Anti tiroperoksidaza antitela (TPOAt), radioimunološkom metodom na aparatu LKB-Wallac Clinic Gamma 1272, Finland, (>130 U/ml, pozitivan nalaz);
- 8) Anti tiroglobulinska antitela (TgAt), radioimunološkom metodom na aparatu LKB-Wallac Clinic Gamma 1272, Finland, (>70,0 U/ml, pozitivan nalaz); i
- 9) Tiroglobulin (Tg), imunoradiometrijskom metodom na aparatu LKB-Wallac Clinic Gamma 1272, Finland, (>50 ng/ml, pozitivan nalaz).

Veličina aplikovane terapijske doze $^{131}\text{I-NaI}$ u vidu kapsule određena je na osnovu preporuka Evropskog udruženja nuklearne medicine (120) i Američkog udruženja za tiroideju i Američkog udruženja za kliničku endokrinologiju (121), a u skladu sa ALARA principom (as low as (is) reasonably achievable), odnosno, da se primenom niže terapijske doze postigne bolji efekat. U skladu sa navedenim i sa ciljem manjeg ozračivanja organizma, aplikovane su niže fiksne terapijske doze radioaktivnog joda kod svih ispitanika kako bi se mogao proceniti optimalni model terapije Grejvsovog hipertiroidizma radioaktivnim jodom (samo radioaktivnim jodom ili radioaktivnim jodom u kombinaciji sa Litijum karbonatom) i pratio njegov efekat.

Na osnovu palpatorno procenjene veličine žlezde aplikovana je terapijska doza radioaktivnog joda u sledećem odnosu:

- 1) za gradus 0: 296 MBq;
- 2) za gradus 1: 370 MBq; i
- 3) za gradus 2: 444 MBq.

6. Praćenje ishoda terapije radioaktivnim jodom kod Grejvsovog hipertiroidizma

Sedmog dana od aplikacije terapijske doze radioaktivnog joda kod svih ispitanika se određivao serumski nivo TT_4 , TT_3 , FT_3 , FT_4 i TSH da bi se pratio uticaj terapije samo $^{131}\text{I-NaI}$, kao i $^{131}\text{I-NaI}$ u kombinaciji sa Litijum karbonatom na stepen oslobađanja tiroidnih hormona iz žlezde koja je oštećena iradijacijom. S obzirom da u periodu od sedam dana nakon aplikacije radioaktivnog joda nije došlo do pojave kliničkog pogoršanja bolesti kod ispitanika je nastavljena primena samo simptomatske terapije (β adrenergički blokatori i sedativi).

Dalje praćenje efekta radiojodne terapije i uticaja tretmana Litijum karbonatom na njen ishod izvodio se hormonskim analizama u sledećim vremenskim intervalima:

- 1) mesec dana nakon aplikacije ^{131}I :
 FT_3 , FT_4 i TSH;
- 2) 3 meseca nakon aplikacije ^{131}I :
 FT_3 , FT_4 i TSH;
- 3) 6 meseci nakon aplikacije ^{131}I :
 FT_3 , FT_4 i TSH;

- 4) 9 meseci nakon aplikacije ^{131}I :
FT₃, FT₄ i TSH;
- 5) 12 meseci nakon aplikacije ^{131}I :
FT₃, FT₄, TSH.

Uspešan ishod terapije radioaktivnim jodom kod svih ispitanika definisan je kao biohemijski potvrđen eutiroidizam ili hipotiroidizam, a neuspešan kao perzistentni hipertiroidizam.

7. Statističke metode

Podaci su prikazani kao srednja vrednost sa standardnom devijacijom, apsolutnim brojevima i procentualno. Studentov t-test za nezavisne uzorke i χ^2 -test korišćeni su za testiranje razlika rezultata između grupa pacijenata i razlika u ispitivanim varijablama između posmatranih grupa pacijenata. Studentov t-test za zavisne uzorke korišćen je za testiranje razlika rezultata ispitivanih varijabla unutar grupa pacijenata. Multivarijantna binarna logistička regresiona analiza je korišćena za procenu uticaja nezavisne varijable na ispoljavanje nepovoljnog modaliteta zavisne varijable. Statistička značajnost je prihvaćena za vrednost $p < 0,05$. Analiza je vršena u programu „Statistical Package for the Social Sciences version 14” (SPSS Inc, Chicago IL, USA).

V REZULTATI ISTRAŽIVANJA

Ova prospektivna studija je uključila grupu od 60 osoba obolelih od Grejvsovog hipertiroidizma, oba pola (49 žena i 11 muškaraca), starosti $52,6 \pm 9,05$ god. (30-69 god.) sa trajanjem Grejvsove bolesti od $6,54 \pm 5,04$ god. (0,58-30 god.), koji su kontinuirano lečeni antitiroidnim lekovima $8,62 \pm 4,57$ mes. (1-24 mes.) pre RIT. Srednja vrednost TcTU iznosila je $8,59 \pm 5,12\%$ (0,50-21,5%), a lečeni su dozom radiojoda od $396 \pm 43,7$ MBq (309-475 MBq). U cilju lečenja bolesti primenjen je sukcesivno jedan od dva terapijska modela radiojodne terapije:

1. terapija samo $^{131}\text{I-NaI}$; i
2. terapija $^{131}\text{I-NaI}$ u kombinaciji sa LiCO_3 .

Trideset ispitanika koji su lečeni samo $^{131}\text{I-NaI}$ bili su starosne dobi od 36 do 67 godina sa trajanjem Grejvsove bolesti od 9 meseci do 21 godine. Sedam dana pre aplikacije terapijske doze prekinuta je kontinuirana terapija sa antitiroidnim lekom koja je kod ispitanika ove grupa trajala od 1 do 24 meseca. Serumski nivo TRAt je bio u opsegu od 0,19 do 24,0 U/l, a vrednost 20-o minutne fiksacije $^{99\text{m}}\text{Tc-pertehnetata}$ je bio u opsegu od 0,50% do 21,5%.

U grupi ispitanika koji su lečeni $^{131}\text{I-NaI}$ u kombinaciji sa LiCO_3 starosna dob je bila u opsegu od 30 do 69 godina, trajanje Grejvsove bolesti od 0,58 do 30 godina, medikamentozna terapija je trajala od 2 do 18 meseci, nivo TRAt u serumu se kretao od 0,30 do 15,7 U/l, a stepen preuzimanja $^{99\text{m}}\text{Tc-pertehnetata}$ iz cirkulacije od 1,40% do 20,4%.

1. Karakteristike grupe ispitanika sa Grejvsovim hipertiroidizmom lečenih samo $^{131}\text{I-NaI}$ i $^{131}\text{I-NaI}$ u kombinaciji sa LiCO_3

Komparacija godina starosti lečenih ispitanika, dužine trajanja GH i kontinuirane terapije sa ATL do uspostavljanja remisije bolesti pre terapije sa radioaktivnim jodom, Studentovim t testom razlike aritmetičkih sredina dva nezavisna uzorka, je pokazala da između posmatranih grupa ne postoji značajna razlika (Tabela 2).

Tabela 2. Starost, trajanje GH i kontinuirane terapije sa ATL pre radiojodne terapije, vrednosti TRAt, TcTU u vreme radiojodne terapije i aplikovana aktivnost $^{131}\text{I-NaI}$ u RI i RI-Li grupi.

	RI ($\bar{x} \pm \text{SD}$)	RI-Li ($\bar{x} \pm \text{SD}$)	p
Starost (godina)	51,3 ± 9,23	53,9 ± 8,83	> 0,05
Trajanje GH (godina)	6,05 ± 4,38	7,02 ± 5,67	> 0,05
Th-ATL (meseci)	8,75 ± 5,31	8,48 ± 3,76	> 0,05
TRAt (U/l)	5,29 ± 7,12	5,63 ± 4,11	> 0,05
TcTU (%)	9,87 ± 5,61	7,31 ± 4,30	> 0,05
Doza $^{131}\text{I-NaI}$ (MBq)	398 ± 46,1	392 ± 41,3	> 0,05

RI: pacijenti lečeni $^{131}\text{I-NaI}$; RI-Li: pacijenti lečeni $^{131}\text{I-NaI} + \text{LiCO}_3$; GH: Grejvsov hipertiroidizam; Th-ATL: kontinuirana terapija sa ATL pre RIT; RIT: radiojodna terapija; TRAt: antitela na TSH receptore; TcTU: fiksacija $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pretehneta u tiroideji.

Takođe, srednje vrednosti serumskog nivoa anti tirotropin receptorskih autoantitela, 20-o minutne fiksacije $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -peretehnetata i aplikovane aktivnosti $^{131}\text{I-NaI}$ se nisu značajno razlikovale između RI i RI-Li grupe ispitanika (Tabela 2).

Komparacija zastupljenosti genetskih faktora uticaja za nastanak Grejvsovog hipertiroidizma u RI i RI-Li grupi, χ^2 testom nezavisnosti, pokazala je da među ispitanicima u RI grupi postoji značajno veće prisustvo druge autoimune bolesti (najviše je zastupljen diabetes mellitus tip 1) kao i značajno veća zastupljenost ispitanika sa pozitivnim vrednostima TPOAt, dok je u RI-Li grupi signifikantno veće prisustvo ispitanika sa pozitivnim vrednostima TRAt na dan aplikacije $^{131}\text{I-NaI}$ (Tabela 3). Prisustvo Grejvsovog hipertiroidizma kod srodnika prvog reda, oftalmopatije, pozitivne vrednosti tiroglobulina i TgAt se nije značajno razlikovalo između RI i RI-Li grupe (Tabela 3).

Tabela 3. Zastupljenost genetskih faktora uticaja i prisustva autoantitela kod ispitanika sa Grejvsovim hipertiroidizmom u RI i RI-Li grupi.

	RI (%)	RI-Li (%)	(χ^2), p
GH srodnika	26,7	26,7	(0,0), > 0,05
AIB	26,7	13,3	(5,61), < 0,05
GO	43,3	40,0	(0,23), > 0,05
+ TRAt	56,7	70,0	(3,83), < 0,05
+ TPOAt	70,0	50,0	(8,33), < 0,05
+ Tg	46,7	46,7	(0,0), > 0,05
+ TgAt	40,0	36,7	(0,24), > 0,05

GB: Grejvsova bolest; AIB: druga autoimuna bolest; GO: Grejvsova oftalmopatija; (+): pozitivno; TRAt: antitela na TSH receptore; TPOAt: antitela na tiroidnu peroksidazu; Tg: tiroglobulin; TgAt: antitela na tiroglobulin.

Takođe, χ^2 test nezavisnosti pokazuje veću zastupljenost ispitanika sa prisustvom intenzivnog stresnog događaja pre ispoljavanja hipertiroidizma u RI-Li grupi u odnosu na RI grupu, dok u odnosu zastupljenosti lečenja sa protiltiouracilom, prema polu i pušenju cigareta nije postojala značajna razlika između RI i RI-Li grupe (Tabela 4).

Tabela 4. Zastupljenost negenetskih faktora uticaja na nastanak Grejvsovog hipertiroidizma kod ispitanika u RI i RI-Li grupi.

	RI (%)	RI-Li (%)	(χ^2), p
Žene	80,0	83,3	(0,38), > 0,05
Stres	26,7	76,7	(50,32), < 0,0001
Pušenje cigareta	40,0	43,3	(0,23), > 0,05
PTU	23,3	20,0	(0,33), > 0,05

Ukupno 31 od 60 ispitanika koji su uključeni u istraživanje navodi da je pre nastanka Grejvsovog hipertiroidizma imalo intenzivan stresni događaj koji se odnosio na: problem u porodici (kod 38,8% ispitanika), smrt člana porodice (29,0%), problemi na poslu (12,9%), bolest člana porodice (12,9%), porođaj (3,2%) i učešće u ratnim dešavanjima (3,2%).

2. Korelacija TcTU i TRAt sa godinama starosti, trajanjem GH i terapije sa ATL, aktivnošću doze radiojoda i TSH

Vrednost TcTU je značajno korelirala sa serumskom koncentracijom TRAt na dan radiojodne terapije u RI grupi, a nesignifikantno sa ostalim posmatranim parametrima u obe grupe ispitanika (Tabela 5).

Tabela 5. Korelacija TcTU sa godinama starosti, trajanjem GH i kontinuirane terapije sa ATL pre radiojodne terapije, vrednostima aplikovane doze $^{131}\text{I-NaI}$, TSH i TRAt u RI i RI-Li grupi pre aplikacije $^{131}\text{I-NaI}$.

	RI		RI-Li	
	r	p	r	p
TcTU / starost	-0,025	> 0,05	0,097	> 0,05
TcTU /trajanje GH	0,027	> 0,05	-0,067	> 0,05
TcTU /trajanje Th-ATL	-0,010	> 0,05	-0,155	> 0,05
TcTU / doza $^{131}\text{I-NaI}$	0,063	> 0,05	0,122	> 0,05
TcTU / TSH	-0,298	> 0,05	-0,054	> 0,05
TcTU / TRAt	0,414	< 0,05	-0,042	> 0,05

Korelaciona analiza pokazuje da ne postoji značajan stepen zavisnosti između serumske koncentracije TRAt i godina starosti ispitanika, dužine trajanje hipertiroidizma (u godinama) i kontinuirane terapije sa antitiroidnim lekovima (u mesecima) do uspostavljanja remisije bolesti pre RIT, veličine aplikovane doze radioaktivnog joda i serumske koncentracije TSH kod obe grupe ispitanika (Tabela 6).

Tabela 6. Korelacija TRAt sa godinama starosti, trajanjem GH i kontinuirane terapije sa ATL pre RIT, vrednošću aplikovane aktivnosti $^{131}\text{I-NaI}$, i TSH u RI i RI-Li grupi u vreme RIT.

	RI		RI-Li	
	r	p	r	p
TRAt / starost	0,036	> 0,05	-0,020	> 0,05
TRAt /trajanje GH	-0,027	> 0,05	0,154	> 0,05
TRAt /trajanje Th-ATL	-0,116	> 0,05	-0,098	> 0,05
TRAt / doza $^{131}\text{I-NaI}$	-0,054	> 0,05	-0,063	> 0,05
TRAt / TSH	-0,238	> 0,05	-0,145	> 0,05

3. Efekat Litijum karbonata na ishod radiojodne terapije kod pacijenata sa Grejvsovim hipertiroidizmom

Ishod lečenja obolelih od Grejvsovog hipertiroidizma primenom ova dva terapijska modela radiojodne terapije nakon mesec dana, odnosno 3, 6, 9 i 12 meseci, procenjen je kao:

- 1) uspešan (eutiroidizam ili permanentni hipotiroidizam); i
- 2) neuspešan (permanentni hipertiroidizam).

Komparacija ishoda terapije radioaktivnim jodom kod svih pacijenata sa Grejvsovim hipertiroidizmom pokazala je da je kod značajno većeg broja ispitanika prisutan uspešan terapijski ishod u svim posmatranim vremenskim intervalima (Tabela 7). Procentualno, na kraju studije je bilo ukupno 81,7% izlečenih pacijenata.

Tabela 7. Zastupljenost uspešnog i neuspešnog terapijskog ishoda kod svih ispitanika sa GH koji su lečeni radioaktivnim jodom.

MESEC	USPEŠAN ISHOD (N)	NEUSPEŠAN ISHOD (N)	(χ^2), p
1.	39	21	(5,4), <0,05
3.	45	15	(15,0), < 0,001
6.	49	11	(24,07), < 0,001
9.	49	11	(24,07), < 0,001
12.	49	11	(24,07), < 0,001

U grupi ispitanika koji su lečeni samo radioaktivnim jodom, χ^2 -testom je pokazano da u prvom i trećem mesecu nakon RIT ne postoji značajna razlika u broju izlečenih i neizlečenih pacijenata. Nasuprot tome, uspešan ishod RIT se ispoljava kod značajno većeg broja pacijenata tek nakon šest meseci od aplikacije radiojoda (Tabela 8). Izlečenje kod 22 od 30 bolesnika je postignuto u šestom mesecu od RIT.

Tabela 8 . Zastupljenost uspešnog i neuspešnog terapijskog ishoda kod ispitanika sa GH koji su lečeni samo radioaktivnim jodom.

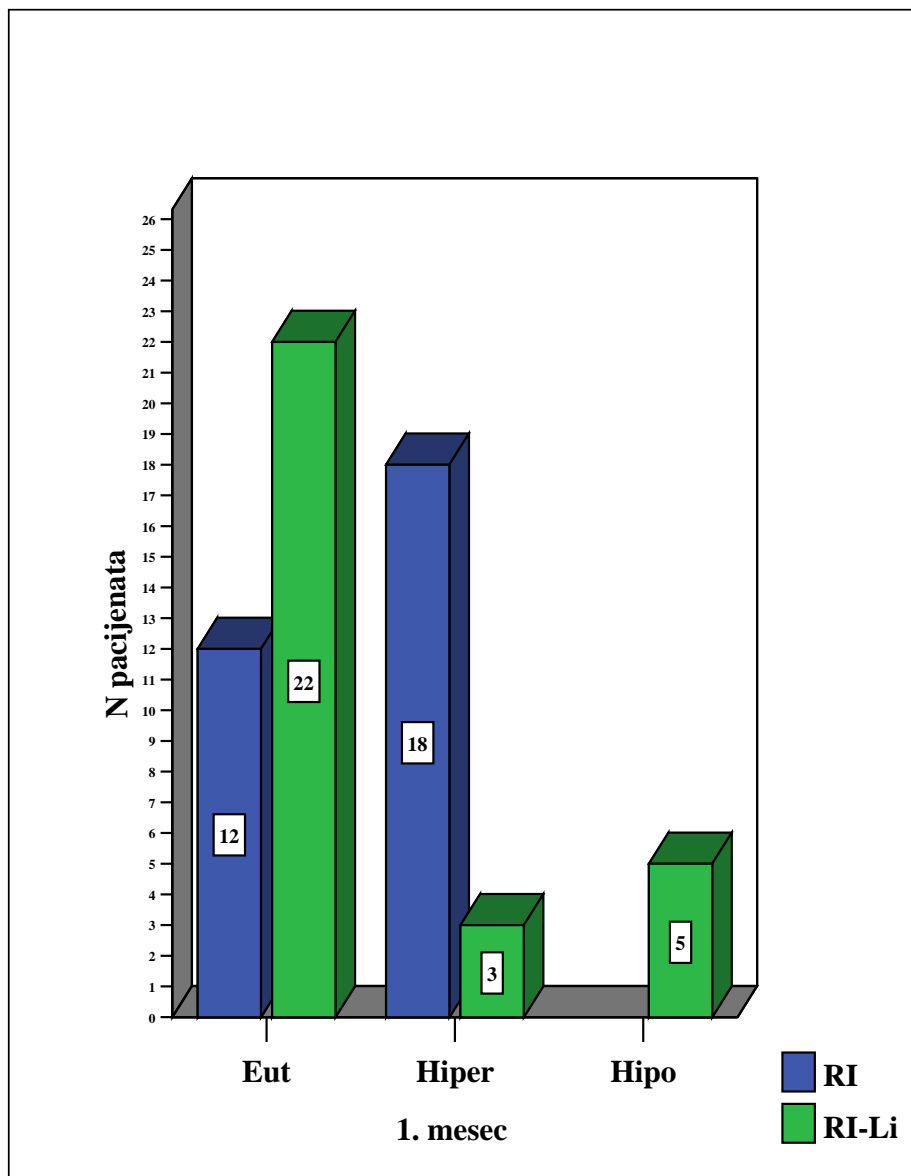
MESEC	USPEŠAN ISHOD (N)	NEUSPEŠAN ISHOD (N)	(χ^2), p
1.	12	18	(1,2), >0,05
3.	18	12	(1,2), >0,05
6.	22	8	(6,53), <0,05
9.	22	8	(6,53), <0,05
12.	22	8	(6,53), <0,05

U RI-Li grupi je bilo značajno više pacijenata kod kojih je ispoljen uspešan ishod radiojodne terapije u svim posmatranim vremenskim intervalima tokom 12 meseci praćenja (Tabela 9). Svih 27 od 30 bolesnika ispitanika koji su sedam dana tretirani sa Litijum karbonatom je izlečeno već nakon meseca dana od aplikacije terapijske doze $^{131}\text{I-NaI}$.

Tabela 9. Zastupljenost uspešnog i neuspešnog terapijskog ishoda kod ispitanika sa GH koji su lečeni radioaktivnim jodom i Litijum karbonatom.

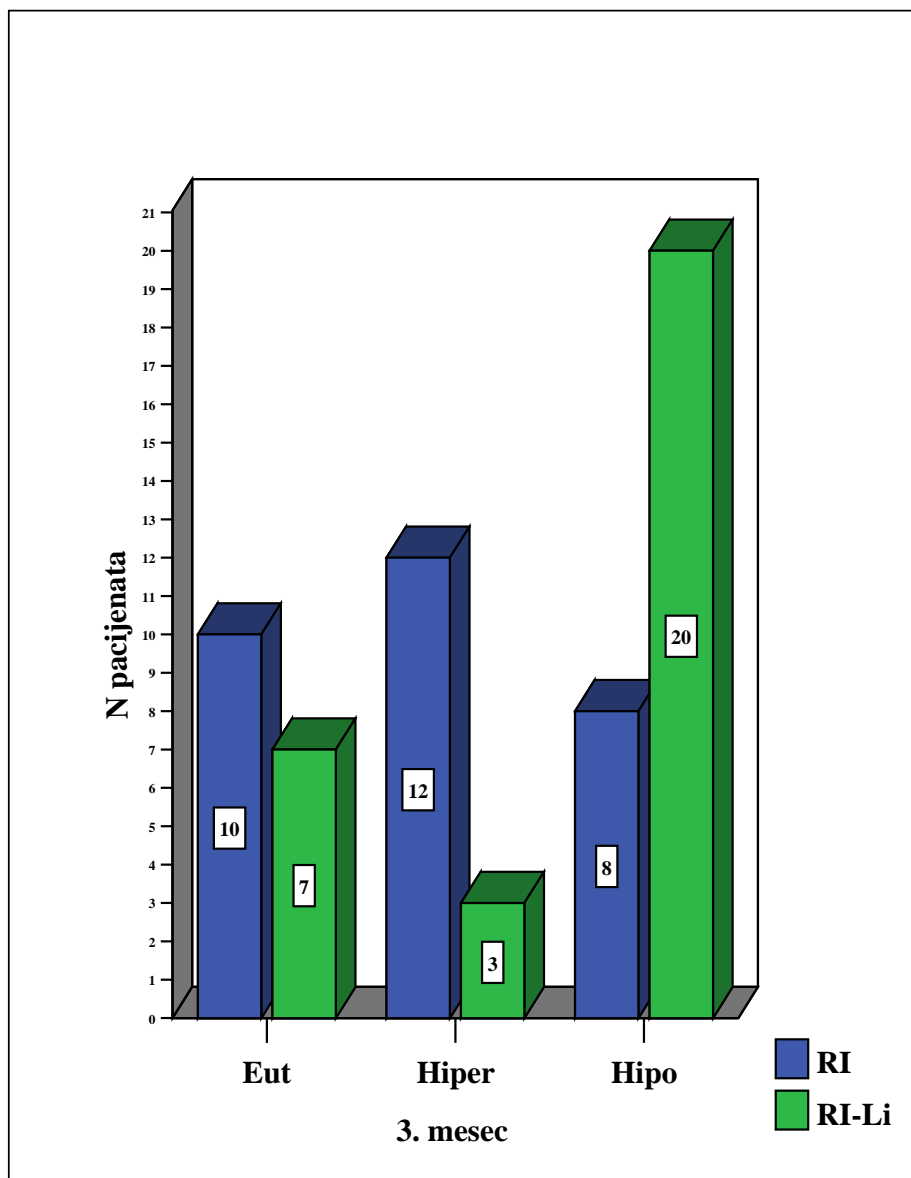
MESEC	USPEŠAN ISHOD (N)	NEUSPEŠAN ISHOD (N)	(χ^2), p
1.	27	3	(19,2), < 0,0001
3.	27	3	(19,2), < 0,0001
6.	27	3	(19,2), < 0,0001
9.	27	3	(19,2), < 0,0001
12.	27	3	(19,2), < 0,0001

Komparacija ishoda lečenja pacijenata u RI i RI-Li grupi, χ^2 -testom, pokazuje da postoji značajna razlika u broju pacijenata sa eutiroidizmom (EUT), hipertiroidizmom (Hiper) i hipotiroidizmom (Hipo) između posmatranih grupa posle mesec dana od aplikacije radioaktivnog joda ($\chi^2=18,65$; $p < 0,001$) (Dijagram 1). Hipotiroidizam je zabeležen samo u RI-Li grupi.



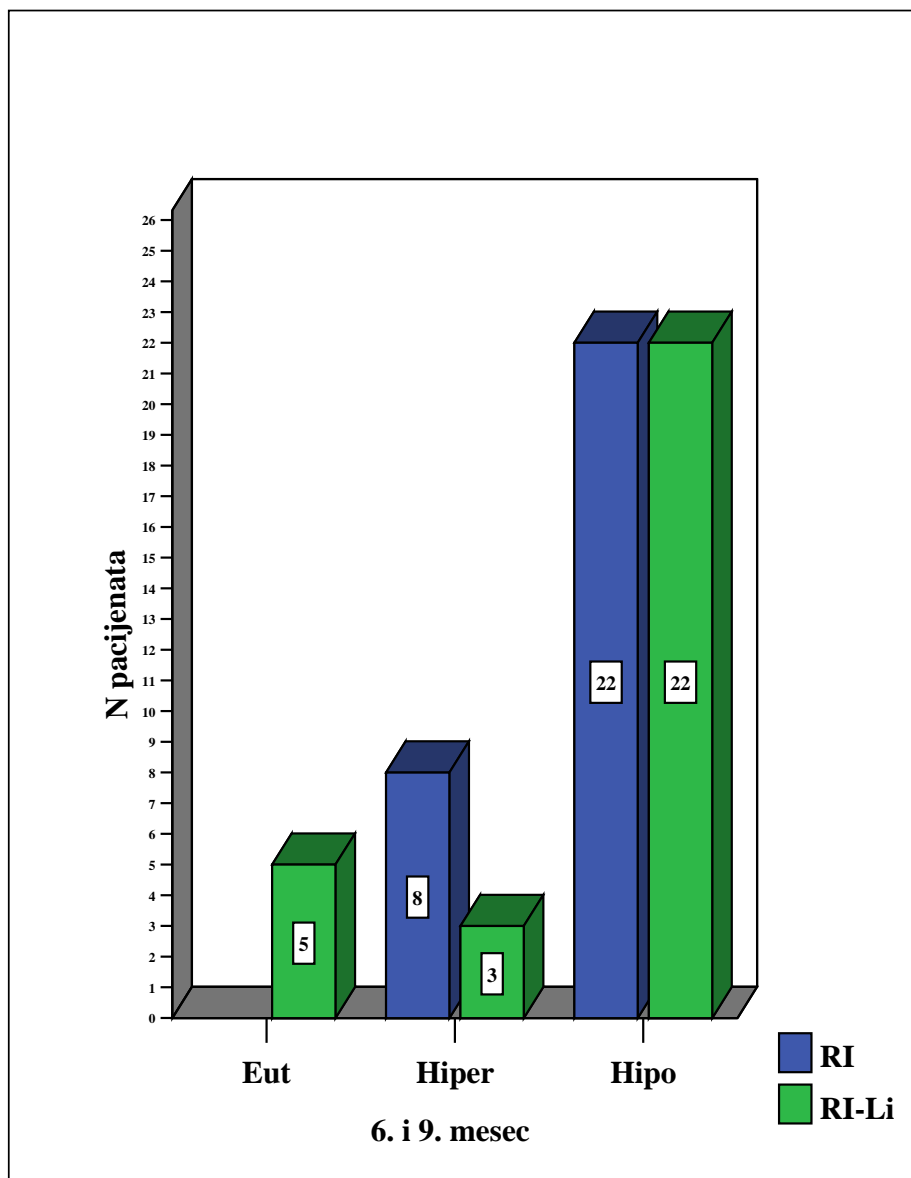
Dijagram 1. Zastupljenost eutiroidizma, hipertiroidizma i hipotiroidizma kod pacijenata lečenih radioaktivnim jodom i lečenih radioaktivnim jodom i Litijum karbonatom nakon mesec dana od RIT.

Nakon tri meseca od radiojodne terapije, takođe, je pokazana značajna razlika u broju pacijenata sa eutiroidizmom, hipertiroidizmom i hipotiroidizmom u RI i RI-Li grupi ($\chi^2=11,07$, $p=0,004$) (Dijagram 2). Hipotiroidizam je zabeležen i u RI grupi.



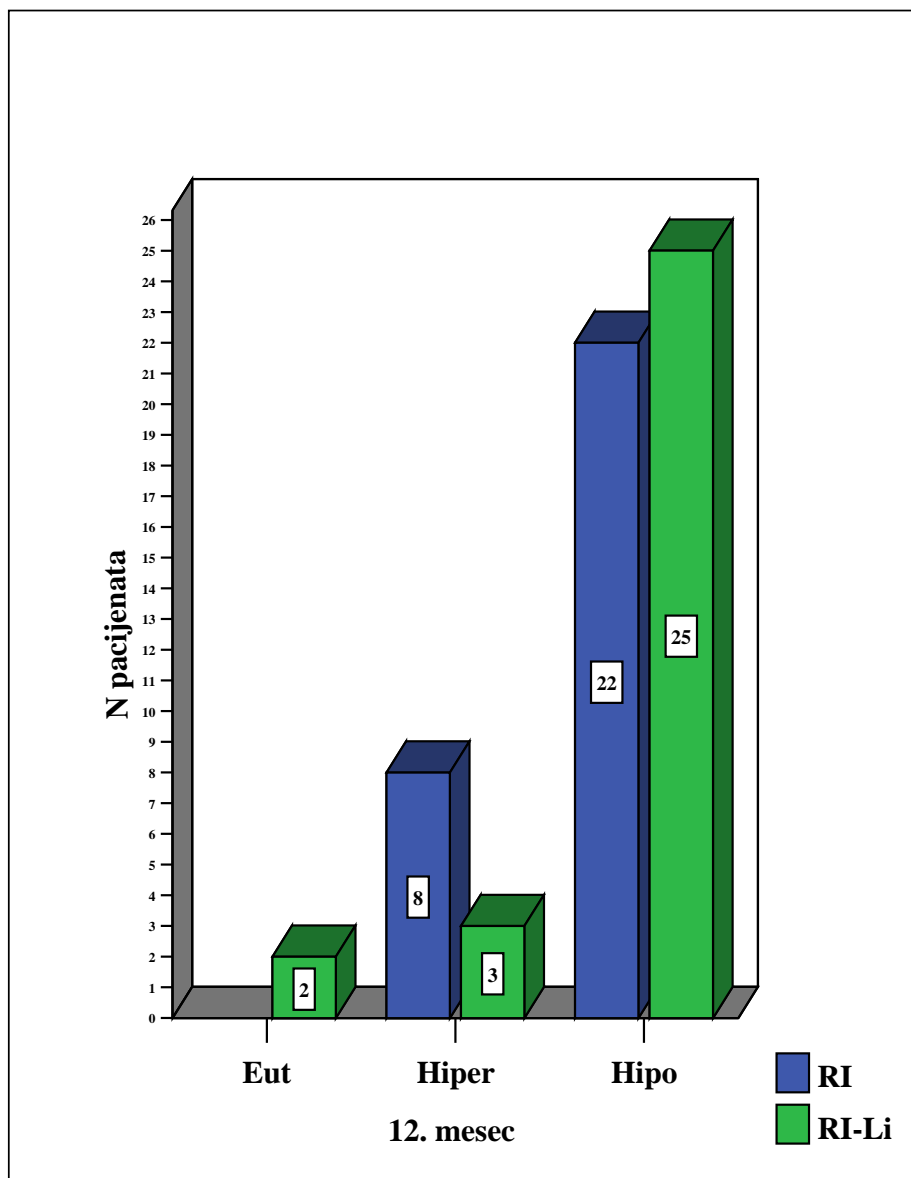
Dijagram 2. Zastupljenost eutiroidizma, hipertiroidizma i hipotiroidizma kod pacijenata lečenih radioaktivnim jodom i lečenih radioaktivnim jodom i Litijum karbonatom nakon 3 meseca od RIT.

I nakon 6 i 9 meseci od aplikacije doze radioaktivnog joda postoji značajna razlika između Ri i RI-Li grupe u broju pacijenata sa eutiroidizmom, hipertiroidizmom i hipotiroidizmom ($\chi^2=7,27$; $p=0,026$) (Dijagram 3). U ova dva perioda nema eutiroidnih pacijenata u RI grupi, odnosno, svi izlečeni pacijenti su bili hipotiroidni. Broj hipotiroidnih pacijenata jednak je u obe grupe u oba vremenska intervala.



Dijagram 3. Zastupljenost eutiroidizma, hipertiroidizma i hipotiroidizma kod pacijenata lečenih radioaktivnim jodom i lečenih radioaktivnim jodom i Litijum karbonatom nakon 6 i 9 meseci od RIT.

Međutim, nakon 12 meseci od terapije radioaktivnim jodom ne postoji značajna razlika u broju pacijenata sa eutiroidizmom, hipertiroidizmom i hipotiroidizmom između RI i RI-Li grupe ($\chi^2=4,46$; $p=0,107$) (Dijagram 4). Broj hiper i hipotiroidnih pacijenata je nepromenjen u RI grupi u odnosu na 6.-i i 9.-i mesec, dok je broj eutiroidnih pacijenata manji, a hipotiroidnih veći u odnosu na prethodna dva vremenska intervala u RI-Li grupi.



Dijagram 4. Zastupljenost eutiroidizma, hipertiroidizma i hipotiroidizma kod pacijenata lečenih radioaktivnim jodom i lečenih radioaktivnim jodom i Litijum karbonatom nakon 12 meseci od RIT.

Analiza dijagrama (1 do 4) pokazuje da se kod ispitanika RI-Li grupe permanentni hipotiroidizam razvio ranije (nakon mesec dana) u odnosu na ispitanike koji su lečeni samo $^{131}\text{I-NaI}$ (u trećem mesecu), pri čemu nisu svi izlečeni ispitanici u RI-Li grupi bili hipotiroidni nakon 12 meseci od aplikacije terapijske doze $^{131}\text{I-NaI}$.

Komparacija ispoljavanja uspešnog terapijskog odgovora u posmatranim vremenskim intervalima, χ^2 -testom nezavisnosti, pokazala je da postoji značajno veći procenat uspešnog odgovora u grupi ispitanika lečenih $^{131}\text{I-NaI}$ u kombinaciji sa LiCO_3 u odnosu na one koji su lečeni samo $^{131}\text{I-NaI}$ (Tabela 10).

Tabela 10. Zastupljenost uspešnog ishoda radiojodne terapije nakon mesec dana, 3, 6, 9 i 12 meseci od aplikacije $^{131}\text{I-NaI}$ u RI i RI-Li grupi.

MESEC	RI (%)	RI-Li (%)	(χ^2), p
1.	40,0	90,0	(54,9), < 0,0001
3.	60,0	90,0	(24,0), < 0,0001
6.	73,3	90,0	(9,5), < 0,01
9.	73,3	90,0	(9,5), < 0,01
12.	73,3	90,0	(9,5), < 0,01

4. Uticaj Litijum karbonata na promenu serumskog nivoa tiroidnih hormona i tirotropina sedam dana nakon aplikacije terapijske doze $^{131}\text{I-NaI}$

Komparacijom srednjih vrednosti serumskih nivoa slobodnog i ukupnog tiroksina i trijodotironina, kao i tireostmulišućeg hormona Studentovim t testom razlike aritmetičkih sredina dva nezavisna uzorka, nije utvrđena značajna razlika između RI i RI-Li grupe neposredno pre aplikovanja terapijske doze $^{131}\text{I-NaI}$ (Tabela 11).

Tabela 11. Serumski nivo tiroidnih hormona i tireostmulišućeg hormona u RI i RI-Li grupi na dan aplikacije doze $^{131}\text{I-NaI}$.

	RI $(\bar{x} \pm \text{SD})$	RI-Li $(\bar{x} \pm \text{SD})$	P
FT₄ (nmol/l)	16,8 ± 7,86	14,1 ± 5,71	> 0,05
FT₃ (pmol/l)	6,75 ± 1,53	6,81 ± 1,54	> 0,05
TT₄ (nmol/l)	129 ± 36,3	144 ± 46,3	> 0,05
TT₃ (nmol/l)	3,09 ± 0,73	3,41 ± 1,22	> 0,05
TSH (mU/l)	0,860 ± 0,889	0,894 ± 0,631	> 0,05

Nakon sedam dana od primenjenog terapijskog modela RIT, komparacijom serumskih nivoa tiroidnih hormona i TSH Studentovim t testom razlike aritmetičkih sredina uočen je značajno viši nivo FT₄ u RI grupi u odnosu na RI-Li grupu ispitanika, dok je razlika između ostalih parametara bila nesignifikantna (Tabela 12).

Tabela 12. Serumski nivo tiroidnih hormona i tireostmuljućeg hormona u RI i RI-Li grupi sedam dana nakon aplikacije doze ¹³¹I-NaI.

	RI ($\bar{x} \pm SD$)	RI-Li ($\bar{x} \pm SD$)	P
FT₄ (nmol/l)	19,1 ± 6,93	12,7 ± 3,80	< 0,001
FT₃ (pmol/l)	6,73 ± 1,96	6,51 ± 1,49	> 0,05
TT₄ (nmol/l)	152 ± 44,9	146 ± 45,1	> 0,05
TT₃ (nmol/l)	3,15 ± 0,85	2,69 ± 1,25	> 0,05
TSH (mU/l)	0,508 ± 0,717	0,855 ± 0,689	> 0,05

Studentovim t testom razlike aritmetičkih sredina dva zavisna uzorka pokazano je da u grupi ispitanika sa Grejvsovim hipertiroidizmom lečenih samo $^{131}\text{I-NaI}$ dolazi do značajnog porasta vrednosti serumskog nivoa TT_4 i FT_4 i značajnog pada nivoa TSH nakon sedam dana (Dan 7) od primenjenog terapijskog modela posmatrano u odnosu na dan aplikacije $^{131}\text{I-NaI}$ (Dan 0) (Tabela 13).

Tabela 13. Serumski nivo tiroidnih hormona i tireostmuljućeg hormona kod pacijenata lečenih samo sa $^{131}\text{I-NaI}$ na dan njegove aplikacije i posle sedam dana.

RI grupa	Dan 0 ($\bar{x} \pm \text{SD}$)	Dan 7 ($\bar{x} \pm \text{SD}$)	P
FT₄ (nmol/l)	16,8 ± 7,86	19,1 ± 6,93	< 0,01
FT₃ (pmol/l)	6,75 ± 1,53	6,73 ± 1,96	> 0,05
TT₄ (nmol/l)	129 ± 36,3	152 ± 44,9	< 0,001
TT₃ (nmol/l)	3,09 ± 0,73	3,15 ± 0,85	> 0,05
TSH (mU/l)	0,860 ± 0,889	0,508 ± 0,717	< 0,05

Suprotno od prethodnog nalaza, nisu postojale značajne promene u vrednostima serumskog nivoa TT₄, FT₄ i TSH u grupi ispitanika lečenih ¹³¹I-NaI i LiCO₃ nakon sedam dana od primene ovog terapijskog modela. Međutim, za razliku od RI grupe, u ovoj grupi ispitanika postoji značajan pad nivoa TT₃ u posmatranom periodu (Tabela 14).

Tabela 14. Serumski nivo tiroidnih hormona i tireostmulišućeg hormona kod pacijenata lečenih sa ¹³¹I-NaI u kombinaciji sa LiCO₃ na dan radiojodne terapije i posle sedam dana.

RI-Li grupa	Dan 0 ($\bar{x} \pm SD$)	Dan 7 ($\bar{x} \pm SD$)	P
FT ₄ (nmol/l)	14,1 ± 5,71	12,7 ± 3,80	> 0,05
FT ₃ (pmol/l)	6,81 ± 1,54	6,51 ± 1,49	> 0,05
TT ₄ (nmol/l)	144 ± 46,3	146 ± 45,1	> 0,05
TT ₃ (nmol/l)	3,41 ± 1,22	2,69 ± 1,25	< 0,05
TSH (mU/l)	0,894 ± 0,631	0,855 ± 0,689	> 0,05

5. Procena bezbednosti kratkotrajnog tretmana pacijenata sa Litijum karbonatom

Kod ispitanika sa Grejvsovim hipertiroidizmom koji su 7 dana tretirani sa LiCO_3 u dnevnoj dozi od 900 mg (1 dan pre, na dan aplikacije i 5 dana nakon aplikacije $^{131}\text{I-NaI}$), serumska koncentracija litijuma izmerena 24 sata nakon započetog tretmana bila je u opsegu planiranih vrednosti (opseg: od 0,400 do 0,990 $\mu\text{mol/l}$; $\bar{x} \pm \text{SD}$: 0,571 \pm 0,156 $\mu\text{mol/l}$). Kod većine pacijenata (76,6%) koncentracija litijuma se kretala od 0,500 do 0,600 $\mu\text{mol/l}$.

Tokom sedam dana terapije Litijum karbonatom nisu od strane ispitanika prijavljeni simptomi i znaci koji bi ukazali na akutne toksične efekte ovog medikamenta.

Takođe, upoređivanjem aritmetičkih sredina serumskog nivoa natrijuma (Na), kalijuma (K), hlora (Cl), bikarbonata (Bik), kalcijuma (Ca) i magnezijuma (Mg), kao i ureje i kreatinina Studentovim t testom dva zavisna uzorka jedan dan pre (svi u granicama normalnih vrednosti) i nakon sedmodnevne terapije Litijum karbonatom nisu pokazane značajne promene (Tabela 15).

Tabela 15. Serumske koncentracije elektrolita, ureje i kreatinina pre i posle sedmodnevnog tretmana sa LiCO_3 .

RI-Li grupa	pre- LiCO_3 ($\bar{x} \pm \text{SD}$)	posle- LiCO_3 ($\bar{x} \pm \text{SD}$)	p
Na (mmol/l)	141 \pm 3,71	140 \pm 3,40	> 0,05
K (mmol/l)	4,66 \pm 0,369	4,59 \pm 0,368	> 0,05
Cl (mmol/l)	104 \pm 2,85	104 \pm 2,72	> 0,05
Bik (mmol/l)	24,4 \pm 1,24	24,2 \pm 1,08	> 0,05
Ca (mmol/l)	2,42 \pm 0,152	2,43 \pm 0,116	> 0,05
Mg (mmol/l)	0,922 \pm 0,120	0,932 \pm 0,171	> 0,05
Urea (mmol/l)	4,86 \pm 0,835	5,18 \pm 1,49	> 0,05
Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	70,8 \pm 13,4	71,1 \pm 16,7	> 0,05

6. Procena uticaja faktora rizika za Grejvsov hipertiroidizam na nepovoljan ishod RIT kod pacijenata lečenih $^{131}\text{I-NaI}$ i lečenih $^{131}\text{I-NaI}$ i LiCO_3

Multivarijantna logistička regresiona analiza procene uticaja pola, prisustva hipertiroidizma kod srodnika prvog reda, prisustva druge autoimune bolesti i oftalmopatije je pokazala da ovi faktori rizika za GH nemaju udruženo ni pojedinačno značajnu prediktivnu vrednost na ispoljavanje permanentnog hipertiroidizma u periodu od 12 meseci nakon RIT kod pacijenata lečenih samo $^{131}\text{I-NaI}$ i lečenih $^{131}\text{I-NaI}$ u kombinaciji sa LiCO_3 (Tabela 16).

Tabela 16. Procena uticaja faktora vezanih za genetsku predispoziciju za GH na nepovoljan ishod radiojodne terapije (hipertiroidizam) kod pacijenata u RI i RI-LI grupi.

M	faktor	RI			RI-Li		
		OR	CI (95%)	p	OR	CI (95%)	p
1.	Pol	1,76	0,204-15,1	0,608	0,0	0,0-0,0	0,998
	GH srodnika	3,11	0,420-23,0	0,267	0,745	0,026-21,6	0,864
	+ AIB	1,56	0,260-9,39	0,627	0,0	0,0-0,0	0,998
	+ GO	0,186	0,029-1,17	0,073	0,322	0,008-12,3	0,542
3.	Pol	1,45	0,146-14,5	0,750	0,0	0,0-0,0	0,998
	GH srodnika	4,55	0,535-38,7	0,165	0,745	0,026-21,6	0,864
	+ AIB	2,41	0,325-17,9	0,390	0,0	0,0-0,0	0,998
	+ GO	0,232	0,038-1,41	0,112	0,322	0,008-12,3	0,542
6.	Pol	3,07	0,169-55,5	0,448	0,0	0,0-0,0	0,998
	GH srodnika	1,60	0,174-14,7	0,677	0,745	0,026-21,6	0,864
	+ AIB	0,528	0,057-4,86	0,573	0,0	0,0-0,0	0,998
	+ GO	0,156	0,018-1,32	0,088	0,322	0,008-12,3	0,542
9.	Pol	3,07	0,169-55,5	0,448	0,0	0,0-0,0	0,998
	GH srodnika	1,60	0,174-14,7	0,677	0,745	0,026-21,6	0,864
	+ AIB	0,528	0,057-4,86	0,573	0,0	0,0-0,0	0,998
	+ GO	0,156	0,018-1,32	0,088	0,322	0,008-12,3	0,542
12.	Pol	3,07	0,169-55,5	0,448	0,0	0,0-0,0	0,998
	GH srodnika	1,60	0,174-14,7	0,677	0,745	0,026-21,6	0,864
	+ AIB	0,528	0,057-4,86	0,573	0,0	0,0-0,0	0,998
	+ GO	0,156	0,018-1,32	0,088	0,322	0,008-12,3	0,542

M: mesec nakon RIT; (+): pozitivno; GB: Grejvsova bolest; AIB: drugo autoimuno oboljenje; GO: Grejvsova oftalmopatija; OR: (Odds ratio) aproksimativni relativni uticaj; CI: (confidence interval) interval poverenja.

Takođe, povišene vrednosti antitiroidnih antitela i tiroglobulina nisu pokazale značajan prediktivni uticaj na ispoljavanje nepovoljnog ishoda terapije kod pacijenata lečenih samo $^{131}\text{I-NaI}$ i lečenih $^{131}\text{I-NaI}$ u kombinaciji sa LiCO_3 (Tabela 17).

Tabla 17. Procena uticaja povišenih vrednosti autoantitela i tiroglobulina na nepovoljan ishod radiojodne terapije (hipertiroidizam) kod pacijenata sa GH u RI i RI-LI grupi.

M	faktor	RI			RI-Li		
		OR	CI (95%)	p	OR	CI (95%)	p
1.	+ TRAt	0,395	0,068-2,31	0,302	0,0	0,0-0,0	0,999
	+ TPOAt	0,335	0,052-2,16	0,250	0,346	0,013-9,33	0,527
	+ Tg	0,659	0,117-3,71	0,637	4,19	0,243-72,5	0,324
	+ TgAt	0,248	0,036-1,73	0,159	3,09	0,122-78,9	0,494
3.	+ TRAt	1,18	0,213-6,56	0,849	0,0	0,0-0,0	0,999
	+ TPOAt	0,328	0,044-2,44	0,276	0,346	0,013-9,33	0,527
	+ Tg	1,13	0,225-5,71	0,880	4,19	0,243-72,5	0,324
	+ TgAt	0,423	0,083-2,17	0,302	3,09	0,122-78,9	0,494
6.	+ TRAt	0,764	0,116-5,04	0,780	0,0	0,0-0,0	0,999
	+ TPOAt	0,902	0,115-7,10	0,922	0,346	0,013-9,33	0,527
	+ Tg	1,16	0,192-7,04	0,869	4,19	0,243-72,5	0,324
	+ TgAt	1,65	0,238-11,4	0,613	3,09	0,122-78,9	0,494
9.	+ TRAt	0,764	0,116-5,04	0,780	0,0	0,0-0,0	0,999
	+ TPOAt	0,902	0,115-7,10	0,922	0,346	0,013-9,33	0,527
	+ Tg	1,16	0,192-7,04	0,869	4,19	0,243-72,5	0,324
	+ TgAt	1,65	0,238-11,4	0,613	3,09	0,122-78,9	0,494
12.	+ TRAt	0,764	0,116-5,04	0,780	0,0	0,0-0,0	0,999
	+ TPOAt	0,902	0,115-7,10	0,922	0,346	0,013-9,33	0,527
	+ Tg	1,16	0,192-7,04	0,869	4,19	0,243-72,5	0,324
	+ TgAt	1,65	0,238-11,4	0,613	3,09	0,122-78,9	0,494

M: mesec nakon radiojodne terapije; (+): pozitivno; TRAt: antitela na TSH receptore; TPOAt: antitela na tiroidnu peroksidazu; Tg: tiroglobulin; TgAt: antitela na tiroglobulin; OR: (Odds ratio) aproksimativni relativni uticaj; CI: (confidence interval) interval poverenja.

Multivarijantna logistička regresiona analiza je pokazala da pacijenti lečeni samo radioaktivnim jodom, kod kojih je aplikovana doza aktivnosti od 444 MBq imaju 3,17 puta

veću verovatnoću za perzistentni hipertireoidizam 6, 9 i 12 meseci nakon lečenja od onih kod kojih je data niža doza radiojoda, a koje su aplikovane u skladu sa palpatorno procenjenom veličinom žlezde u ovoj studiji (Tabela 18). Takođe, vrednost TcTU je značajnu prediktivnu vrednost na ispoljavanje nepovoljnog ishoda terapije u Li grupi nakon mesec dana. U grupi pacijenata lečenih $^{131}\text{I-NaI}$ u kombinaciji sa LiCO_3 veličina aplikovane doze radioaktivnog joda, kao i vrednost 20-o minutne fiksacije $^{99\text{m}}\text{Tc-pertehnetata}$ jedan dan pre RIT i nivo TSH u serumu na dan RIT nisu imali udruženo ni pojedinačno značajnu prediktivnu vrednost na ispoljavanje nepovoljnog ishoda terapije (Tabela 18).

Tabela 18. Procena uticaja aplikovane doze $^{131}\text{I-NaI}$, vrednosti TcTU i TSH na nepovoljan ishod radiojodne terapije (hipertireoidizam) kod pacijenata sa GH u RI i RI-LI grupi.

M	faktor	RI			RI-Li		
		OR	CI (95%)	p	OR	CI (95%)	p
1.	Doza $^{131}\text{I-NaI}$	0,779	0,396-1,34	0,471	0,522	0,141-1,93	0,330
	TcTU	1,21	1,01-1,46	0,040*	0,986	0,738-1,32	0,922
	TSH	0,241	0,052-1,11	0,068	0,0	0,0-0,0	0,998
3.	Doza $^{131}\text{I-NaI}$	1,79	0,873-3,67	0,112	0,522	0,141-1,93	0,330
	TcTU	1,12	0,967-1,31	0,127	0,986	0,738-1,32	0,922
	TSH	0,821	0,202-3,34	0,783	0,0	0,0-0,0	0,998
6.	Doza $^{131}\text{I-NaI}$	3,17	1,17-8,59	0,023*	0,522	0,141-1,93	0,330
	TcTU	1,08	0,908-1,30	0,366	0,986	0,738-1,32	0,922
	TSH	0,816	0,019-35,1	0,916	0,0	0,0-0,0	0,998
9.	Doza $^{131}\text{I-NaI}$	3,17	1,17-8,59	0,023*	0,522	0,141-1,93	0,330
	TcTU	1,08	0,908-1,30	0,366	0,986	0,738-1,32	0,922
	TSH	0,816	0,019-35,1	0,916	0,0	0,0-0,0	0,998
12.	Doza $^{131}\text{I-NaI}$	3,17	1,17-8,59	0,023*	0,522	0,141-1,93	0,330
	TcTU	1,08	0,908-1,30	0,366	0,986	0,738-1,32	0,922
	TSH	0,816	0,019-35,1	0,916	0,0	0,0-0,0	0,998

M: mesec nakon radiojodne terapije; TcTU: fiksacija $^{99\text{m}}\text{Tc-pertehnetata}$ u tiroideji; OR: (Odds ratio) aproksimativni relativni uticaj; CI: (confidence interval) interval poverenja; * p<0,05.

Procena uticaja godina starosti, dužine trajanja Grejvsovog hipertiroidizma i kontinuirane terapije antitiroidnim lekovima za uspostavljanje remisije bolesti pre RIT je pokazala da ovi faktori nemaju udruženo ni pojedinačno značajnu prediktivnu vrednost na ispoljavanje permanentnog hipertiroidizma u periodu od 12 meseci nakon radiojodne terapije kod pacijenata lečenih samo $^{131}\text{I-NaI}$ i lečenih $^{131}\text{I-NaI}$ u kombinaciji sa LiCO_3 (Tabela 19).

Tabela 19. Procena uticaja starosti, dužine trajanja GH i kontinuirane terapije antitiroidnim lekovima na nepovoljan ishod radiojodne terapije (hipertiroidizam) kod pacijenata sa GH u RI i RI-LI grupi.

M	faktor	RI			RI-Li		
		OR	CI (95%)	p	OR	CI (95%)	p
1.	Starost	1,01	0,917-1,21	0,792	1,05	0,903-1,22	0,523
	Trajanje GB	0,937	0,740-1,19	0,587	1,03	0,848-1,25	0,768
	Trajanje ThATL	1,01	0,861-1,18	0,896	1,01	0,720-1,42	0,951
3.	Starost	0,938	0,832-1,06	0,294	1,05	0,903-1,22	0,523
	Trajanje GB	1,16	0,892-1,51	0,263	1,03	0,848-1,25	0,768
	Trajanje ThATL	1,08	0,901-1,31	0,390	1,01	0,720-1,42	0,951
6.	Starost	1,03	0,891-1,13	0,961	1,05	0,903-1,22	0,523
	Trajanje GB	1,10	0,844-1,43	0,481	1,03	0,848-1,25	0,768
	Trajanje ThATL	1,05	0,880-1,25	0,590	1,01	0,720-1,42	0,951
9.	Starost	1,03	0,891-1,13	0,961	1,05	0,903-1,22	0,523
	Trajanje GB	1,10	0,844-1,43	0,481	1,03	0,848-1,25	0,768
	Trajanje ThATL	1,05	0,880-1,25	0,590	1,01	0,720-1,42	0,951
12.	Starost	1,03	0,891-1,13	0,961	1,05	0,903-1,22	0,523
	Trajanje GB	1,10	0,844-1,43	0,481	1,03	0,848-1,25	0,768
	Trajanje ThATL	1,05	0,880-1,25	0,590	1,01	0,720-1,42	0,951

M: mesec nakon radiojodne terapije GB: Grejvsova bolest; Th-ATL: kontinuirana terapija sa ATL pre RIT; OR: (Odds ratio) aproksimativni relativni uticaj; CI: (confidence interval) interval poverenja.

Pacijenti lečeni samo radioaktivnim jodom koji puše cigarete imaju veću verovatnoću za perzistentni hipertiroidizam u prvom i trećem mesecu nakon radiojodne terapije u odnosu na nepušače, za razliku od lečenja Propiltiouracilom i intenzivnog stresa koji nemaju pojedinačnu prediktivnu vrednost u ovoj grupi pacijenata (Tabela 20). U grupi pacijenata lečenih ¹³¹I-NaI u kombinaciji sa LiCO₃ pušenje cigareta, prisustvo intenzivnog stresnog događaja pre nastanka Grejvsove bolesti i lečenje sa Propiltiouracilom nisu imali udruženo ni pojedinačno značajnu prediktivnu vrednost na ispoljavanje nepovoljnog ishoda terapije u periodu od 12 meseci (Tabela 20).

Tabela 20. Procena uticaja intenzivnog stresa pre početka GH, pušenja cigareta i lečenja propiltiouracilom na nepovoljan ishod radiojodne terapije (hipertiroidizam) kod pacijenata sa GH u RI i RI-LI grupi.

M	faktor	RI			RI-Li		
		OR	CI (95%)	p	OR	CI (95%)	p
1.	PTU	0,278	0,038-2,04	0,208	0,0	0,0-0,0	0,999
	Stres	1,86	0,244-14,2	0,548	0,200	0,011-3,66	0,278
	Pušenje	1,119	1,015-1,919	0,041*	0,0	0,0-0,0	0,998
3.	PTU	0,079	0,006-1,03	0,053	0,0	0,0-0,0	0,999
	Stres	0,508	0,059-4,41	0,539	0,200	0,011-3,66	0,278
	Pušenje	1,039	1,003-1,045	0,029*	0,0	0,0-0,0	0,998
6.	PTU	0,247	0,018-3,33	0,292	0,0	0,0-0,0	0,999
	Stres	0,775	0,097-6,22	0,811	0,200	0,011-3,66	0,278
	Pušenje	0,092	0,008-1,05	0,055	0,0	0,0-0,0	0,998
9.	PTU	0,247	0,018-3,33	0,292	0,0	0,0-0,0	0,999
	Stres	0,775	0,097-6,22	0,811	0,200	0,011-3,66	0,278
	Pušenje	0,092	0,008-1,05	0,055	0,0	0,0-0,0	0,998
12.	PTU	0,247	0,018-3,33	0,292	0,0	0,0-0,0	0,999
	Stres	0,775	0,097-6,22	0,811	0,200	0,011-3,66	0,278
	Pušenje	0,092	0,008-1,05	0,055	0,0	0,0-0,0	0,998

PTU: propiltiouracil; OR: (Odds ratio) aproksimativni relativni uticaj; CI: (confidence interval) interval poverenja, * p<0,05.

7. Prikaz slučaja pacijentkinja sa Grejvsovim hipertiroidizmom lečenih samo $^{131}\text{I-NaI}$ i $^{131}\text{I-NaI}$ u kombinaciji sa Litijum karbonatom

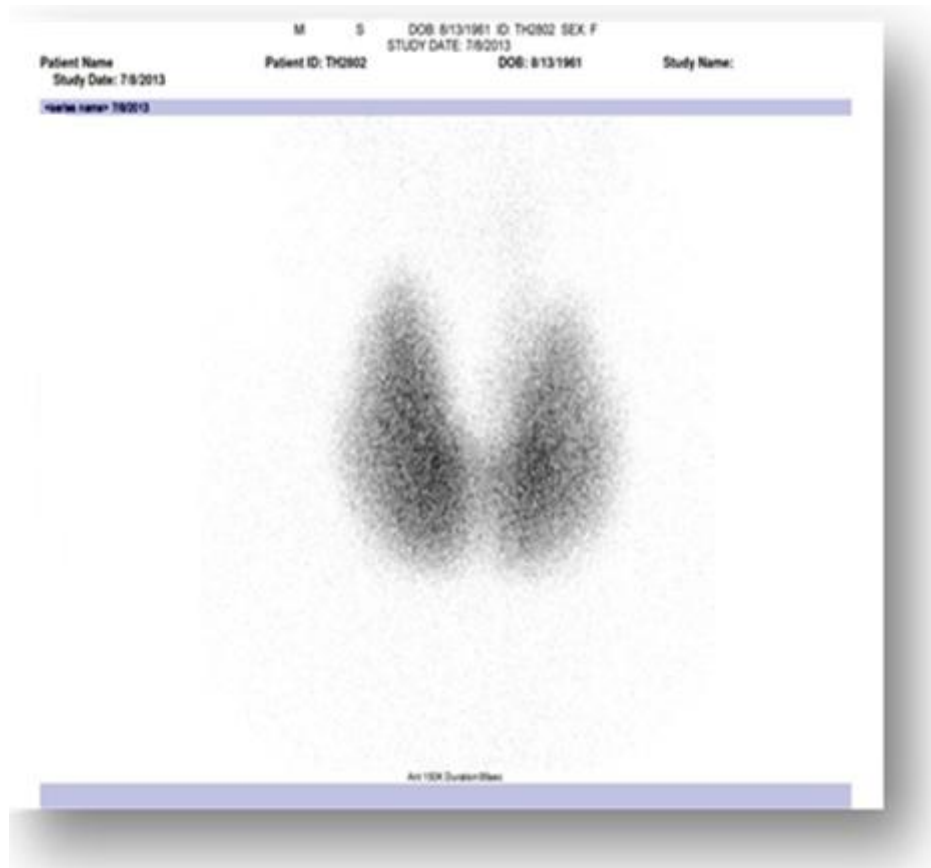
1) Lečenje Grejvsovog hipertiroidizma samo sa radioaktivnim jodom

Pacijentkinja M.S., stara 52 godine, boluje od Grejvsovog hipertiroidizma 5 godina sa obostranom i umereno izraženom oftalmopatijom. Navodi da majka boluje od hipertiroidizma kao i intenzivan stres pre početka bolesti koji se odnosio na probleme u porodici. Puši cigarete 30 godina (10 cigareta dnevno) i ne boluje od druge organ specifične ili sistemske autoimune bolesti. Hipertiroidizam je uvek recidivirao nakon prekida terapije sa antitiroidnim lekom (Propiltiouracil) što je predstavljalo indikaciju za lečenje bolesti radioaktivnim jodom. Nakon poslednjeg recidiva bolesti kontinuirano je lečena sa antitiroidnim lekom 3 meseca do uvođenja u stanje remisije, pri čemu je 7 dana pre aplikacije terapijske doze $^{131}\text{I-NaI}$ obustavljena upotreba Propiltiouracila (do tada sa dnevnom dozom od 100 mg). Vrednost 20-o minutne fikscije $^{99\text{m}}\text{Tc-pertehnetata}$ je bila 13,5% jedan dan pre radiojodne terapije (Slika 13).

	Total	Right	Left	Right/Left
Uptake Rate (%) :	13.5	7.3	6.3	1.2
Uptake Rate/Pixel (%/Pixel) :	7.2e-003	7.4e-003	7.0e-003	1.1
Vert. Length (cm) :				
Hor. Length (cm) :				
Area (cm ²) :	42.2	22.2	20.0	1.1
Volume (cm ³) :				
Allen				
Weight (g) :				
Pixel Size (mm) :	1.5			
Total Count (KCounts) :		Right	Left	Bkgd.
		22.6	19.5	0.7
Number of Pixels :		987	892	200

Slika 13. Test fikscije $^{99\text{m}}\text{Tc-pertehnetata}$ u tiroideji pacijentkinje M.S, urađen jedan dan pre radiojodne terapije.

Neposredno nakon testa fiksacije izvedena je kvalitativna scintigrafija tiroideje. Na scintigramu je ocrтана normalno položena i umereno uvećana štitasta žlezda sa intenzivnom akumulacijom i relativno homogenom distribucijom radiofarmaka uz sniženu ekstratiroidnu aktivnost (Slika 14).



Slika 14. Planarna scintigrafija tiroideje sa ^{99m}Tc -pertehnetatom pacijentkinje M.S, izvedena jedan dan pre radiojodne terapije.

Inspekcijom prednje strane vrata tiroideja je bila vidljiva, a palpatorno mekane konzistencije i umereno uvećana, zbog čega je njena veličina procenjena kao gradus 2. Pacijentkinji je peroralno aplikovana kapsula ^{131}I -NaI u aktivnosti od 458 MBq. Vrednosti tiroidnih hormona i tireostimulišućeg hormona pre i nakon 7 dana nakon RIT prikazane su u Tabeli 21.

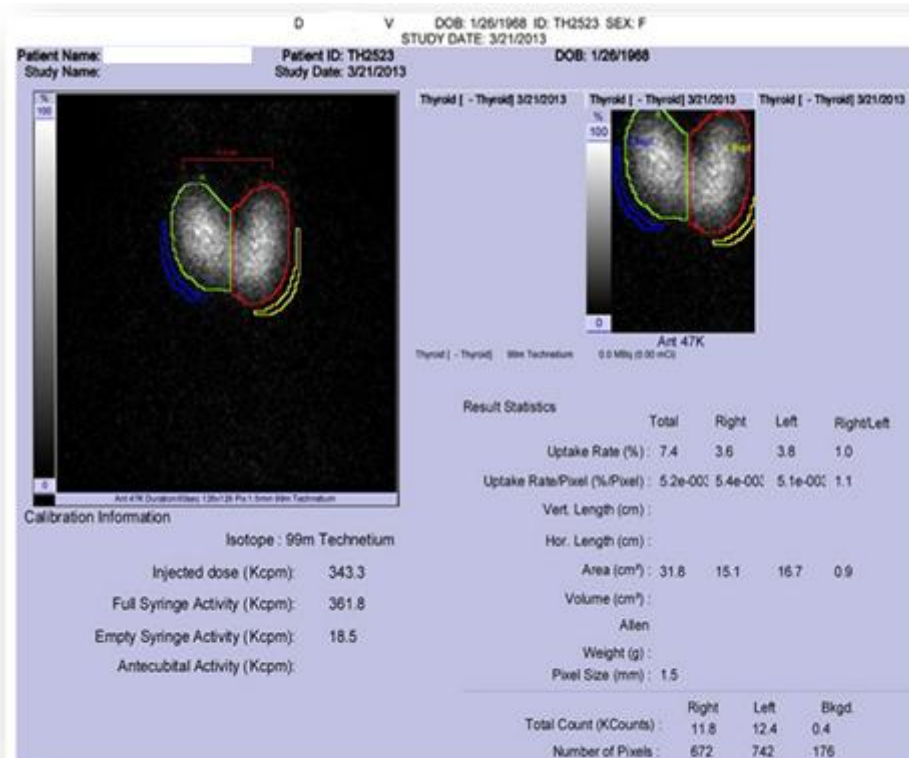
Tabela 21. Vrednosti slobodnog i ukupnog trijodtironina, tiroksina i tireostimulišućeg hormona pacijentkinje M.S. sa Grejvsovim hipertiroidizmom neposredno pre RIT i nakon sedam dana.

	Pre RIT	7 dana posle RIT
TT₃ (nmol/l)	2,30	4,70
TT₄ (nmol/l)	142	217
FT₃ (pmol/l)	5,00	7,00
FT₄ (nmol/l)	13,0	21,5
TSH (IU/l)	0,240	0,030

Neposredno pre RIT serumski nivo TRAt (18,0 U/l) i tiroglobulina (525 ng/ml) su bili povišeni, dok su TPOAt (3,0 U/ml) i TgAt (12,0 U/ml) bili u granicama normalnih vrednosti. Nakon mesec dana od RIT, zbog povišenog nivoa FT₄ (44,0 nmol/l) i sniženog nivoa TSH (0,030 IU/l) i klinički ispoljenog hipertiroidizma pacijentkinji je ponovo uvedena terapija sa Propiltiouracilom u istoj dnevnoj dozi kao pre radiojodne terapije. S obzirom da nije postignuta remisija bolesti tokom 12 meseci praćenja, aplikovana je druga terapijska doza ¹³¹I-NaI.

2) Lečenje Grejvsovog hipertiroidizma sa radioaktivnim jodom u kombinaciji sa
Litijum karbonatom

Pacijentkinja D.V, stara 45 godina, boluje od Grejvsovog hipertiroidizma 6 godina sa obostranom i umereno izraženom oftalmopatijom. Navodi da majka boluje od hipertiroidizma kao i intenzivan stres pre početka bolesti koji se odnosio na probleme na poslu. Puši cigarete 25 godina (10 cigareteta dnevno) i ne boluje od druge organ specifične ili sistemske autoimune bolesti. Hipertiroidizam je uvek recidivirao nakon prekida terapije sa antitiroidnim lekom (Tiasat) što je predstavljalo indikaciju za lečenje bolesti radioaktivnim jodom. Nakon poslednjeg recidiva bolesti kontinuirano je lečena sa antitiroidnim lekom 8 meseci do uvođenja u stanje remisije, pri čemu je 7 dana pre aplikacije terapijske doze $^{131}\text{I-NaI}$ obustavljena upotreba Tiasata (do tada sa dnevnom dozom od 40 mg). Vrednost 20-o minutne fikscije $^{99\text{m}}\text{Tc-pertehnetata}$ je bila 7,40% jedan dan pre radiojodne terapije (Slika 15).



Slika 15. Test fikscije $^{99\text{m}}\text{Tc-pertehnetata}$ u tiroideji pacijentkinje D.V, urađen jedan dan pre radiojodne terapije.

Na scintigramu, urađenom neposredno nakon testa fiksacije, ocrтана je normalno položena i lako uvećana štitasta žlezda sa intenzivnom akumulacijom i lako nehomogenom distribucijom radiofarmaka u desnom režnju uz sniženu ekstratiroidnu aktivnost (Slika 16). Tretman sa Litijum karbonatom je započet neposredno nakon scintigrafije u dnevnoj dozi 900 mg (300 mg na 8^h) i nastavljen narednih šest dana.



Slika 16. Planarna scintigrafija tiroideje sa ^{99m}Tc -pertehnetatom pacijentkinje D.V, izvedena jedan dan pre radiojodne terapije.

Inspekcijom prednje strane vrata tiroideja je bila vidljiva, a palpatorno mekane konzistencije i blago uvećana, zbog čega je njena veličina procenjena kao gradus 1. Pacijentkinji je peroralno aplikovana kapsula ^{131}I -NaI u aktivnosti od 369 MBq. Vrednosti tiroidnih hormona i tireostimulišućeg hormona pre i 7 dana nakon RIT prikazane su u Tabeli 22.

Tabela 22. Vrednosti slobodnog i ukupnog trijodtironina, tiroksina, tireostimulišućeg hormona pacijentkinje D.V. sa Grejvsovim hipertiroidizmom neposredno pre RIT i nakon 7 dana od terapije $^{131}\text{I-NaI}$ u kombinaciji sa LiCO_3 .

	Pre RIT	7 dana posle RIT
TT₃ (nmol/l)	2,80	2,30
TT₄ (nmol/l)	126	128
FT₃ (pmol/l)	7,60	5,40
FT₄ (nmol/l)	15,0	15,0
TSH (IU/l)	0,680	0,180

Neposredno pre radiojodne terapije serumski nivo TRAt (11,0 U/l) i tiroglobulina (227 ng/ml) su bili povišeni, dok su TPOAt (7,0 U/ml) i TgAt (11,0 U/ml) bili u granicama normalnih vrednosti. Nakon mesec dana od radiojodne terapije, vrednost FT₄ je bila 13,0 nmol/l, ali je zbog povišenog serumskog nivoa TSH (12,0 IU/l) i kliničkih znakova hipotiroidizma kod pacijentkinje započeta suplementacija sa L-tiroksinom koja je nastavljena i narednih 12 meseci.

VI DISKUSIJA

Imunološki sistem uključuje složene mehanizme odbrane organizma od spoljašnjih agenasa sa istovremenim ispoljavanjem autotolerancije i odsustvom autoreaktivnosti prema sopstvenim molekulama koja se ostvaruje mehanizmima centralne tolerancije u timusu i periferne tolerancije u limfoidnim organima (20). Autoimune bolesti nastaju kao rezultat poremećaja centralne i periferne autotolerancije usled složene interakcije između genetskih faktora i faktora rizika u genetski manje vrednom imunološkom sistemu, pri čemu supresor TLy gube ulogu inhibicije aktivacije i razvoja receptora autoreaktivnih TLy za prepoznavanje autoantigena, a helper TLy u daljem toku stimulišu BLy da stvaraju autoantitela sa nemogućnošću ponovnog uspostavljanja autotolerancije (23, 24).

Autoimune bolesti tiroideje, Gejvsova bolest i Hašimoto tiroiditis, patohistološki karakteriše infiltracija tiroidnog tkiva sa T i B limfocitima ali u kliničkom ispoljavanju GB predstavlja paradoks u odnosu na HT i sve ostale autoimune bolesti jer je karakteriše hiperplazija i hiperfunkcija organa za razliku od ostalih autoimunih bolesti gde dominira destrukcija i gubitak funkcije tkiva i organa (25, 26). Grejvsova bolest predstavlja najčešći oblik hipertiroidizma sa zastupljenošću od 70 do 80% u bolestima tiroideje praćenih njenom hiperfunkcijom i sa prevalencom u opštoj populaciji do 2%. Najčešće se ispoljava kod osoba starosti između 40 i 60 godina, i ima 5 do 10 puta veću zastupljenost kod žena u odnosu na muškarce (87).

Patogeneza Grejvsove bolesti je multifaktorska i podrazumeva kompleksnu interakciju između specifičnih tiroidnih i imunoregulatornih gena i faktora rizika okruženja. Glavno biohemijsko obeležje Grejvsove bolesti predstavlja prisustvo TRAt u serumu obolelih zbog čega je polimorfizam TSHR gena u opštoj populaciji bitan u postojanju predispozicije za njen nastanak (31-33). Takođe, zbog genskog polimorfizma i nastanka aberantne

aktivnosti specifičnih imunoregulatornih gena (FOXP3, CD25, CTLA-4, CD40, HLA familija gena i drugih) uključenih u progresiji centralne i periferne tolerancije dolazi do poremećaja imunološke autotolerancije, koja u interakciji sa aberantnom aktivnošću gena za TSHR omogućava da Grejvsova bolest nastane, razvije se i perzistira pojedinačno ili udruženo sa drugim autoimunim bolestima, kao i da se ispolji među srodnicima prvog reda (36, 42-46). Studije ukazuju da je kod 70 do 80% obolelih od autoimune bolesti tiroideje osnovni i jedini uzrok postojanje genetske predispozicije i polimorfizam tiroidnih i imunoregulatornih gena, a da kod 20 do 30% obolelih faktori rizika okruženja imaju ulogu inicijatora autoimunog procesa u tiroideji osoba sa genetskom predispozicijom. Direktna veza između pojedinačnih faktora rizika okruženja i autoimunog procesa u tiroideji ne može se uspostaviti s obzirom da je bolest često udružena sa istovremenim delovanjem više ovih faktora koji predisponiranu osobu eksponiraju u dužem vremenskom periodu pre njenog ispoljavanja (50, 51).

Grejvsova bolest se manifestuje pojavom jednog ili više vidova bolesti koji se mogu javiti pojedinačno ili udruženo: hipertiroidizam, oftalmopatija i dermopatija. Hipertiroidizam predstavlja dominantan vid ispoljavanja bolesti. S obzirom da je kod GH normalno funkcionisanje osovine HHT poremećeno zbog fenomena mimikrije TRAt sa TSH i kontinuirane stimulacije TSH receptora prisutnim autoantitelima (74) nastaje i kontinuirana povećana produkcija i sekrecije tiroidnih hormona i pojava hipermetaboličkog stanja organizma sa poremećajem funkcije drugih organa i sistema (79).

Idealan način lečenja Grejvsovog hipertiroidizma bi se sastojao u lečenju uzroka bolesti, odnosno, u sprečavanju produkcije i delovanja TRAt imunosupresivnom terapijom. S obzirom da je ovaj vid terapije pokazao nesigificantnu efikasnost i potencijalne rizike lečenje je usmereno ka kontrolisanju simptoma bolesti supresijom produkcije tiroidnih hormona. Ovaj efekat se može postići primenom medikamentozne terapije sa antitiroidnim lekovima, terapijom sa radioaktivnim jodom ili hirurškom terapijom, u vidu totalne ili subtotalne tiroidektomije. Sva tri terapijska modela imaju za cilj redukciju hiperfunkcijskog stanja tiroideje i uvođenje pacijenta u stanje permanentnog eutiroidizma ili hipotiroidizma (121).

Terapija sa antitiroidnim lekovima se kao inicijalni terapijski postupak primenjuje u Evropi kod većine pacijenata (101). Njihov antitiroidni efekat se sastoji u inhibiciji sinteze

hormona blokiranjem aktivnosti tiroidne peroksidaze u jodiranju tirozinskih rezidua u tiroglobulinu, što predstavlja važan korak u sintezi tiroksina i trijodotironina. Takođe, propiltiouracil, za razliku od metimazola, dovodi do inhibicije konvertovanja tiroksina u trijodotironin na periferiji što njegovu upotrebu čini klinički značajnom (102). Ovi lekovi poseduju i dodatno, klinički bitno, imunosupresivno dejstvo koje tokom duže upotrebe rezultira u smanjenju serumskog nivoa TRAt (91). Međutim, u skladu sa globalnim konsenzusom lečenje Grejvsovog hipertiroidizma sa antitiroidnim lekovima ne treba da traje duže od 18 meseci jer se trajna remisija i izlečenje bolesti postiže kod manje od 50% obolelih, a i pored alergijskih reakcija izazivaju i hematopoetske promene u vidu agranulocitoze i pancitopenije (104-108, 120, 121). Relativno visoka stopa ponovnog javljanja hipertiroidizma nakon prestanka terapije antitiroidnim lekovima povezana ja sa visokim nivoom TRAt, većom strumom, mladim životnim dobom, vuškim polom i težinom hipertiroidizma. U skladu sa ovim činjenicama, antitiroidni lekovi se koriste na dva načina: za inicijalno lečenje GH ili u pripremi pacijenta za radiojodnu terapiju ili hirurško lečenje. S obzirom da bolest često recidivira nakon prestanka uzimanja ATL, obično se predlaže primena radioaktivnog joda u daljem terapijskom postupku za definitivno lečenje hipertiroidizma.

Radioaktivni ^{131}I je radionuklid prosečne energije od 0,192 MeV sa vremenom radioaktivnog poluraspada od 8,1 dana koji emisijom γ fotona energije od 364 KeV i β^- čestica maksimalne energije od 608 KeV prelazi u ^{131}Xe (113). Radijacioni efekat β^- čestičnog jonizujućeg zračenja sa dometom u tkivu od 0,40- 2,00 mm i relativno duže vreme radioaktivnog poluraspada čini ga pogodnim za primenu u lečenju Grejvsovog hipertiroidizma (109,112, 113). Radioaktivni jod se aplikuje oralno u obliku kapsule ili rastvora. Selektivno se akumulira u tiroideji gde svojom β^- emisijom dovodi do iradijacije tiroidnog tkiva. Usled kontinuirane iradijacije dolazi do ekstenzivne lokalne nekroza tirocita i inflamatorne reakcije, čiji je krajnji efekat delimična ili potpuna ablacija funkcijski aktivnog tkiva tiroideje, koje biva zamenjeno fibroznim tkivom (115). Ovaj proces se uglavnom odvija tokom tri do dvanaest meseci. Zbog mogućeg većeg oslobađanja tiroidnih hormona iz žlezde koja je oštećena iradijacijom, bolest se tranzitorno može pogoršati, obično tokom prvih sedam dana od aplikacije radioaktivnog joda. Ukoliko je ablacija tkiva tiroideje kod Grejvsovog hipertiroidizma nepotpuna, dalja kontinuirana stimulacija TSH receptora autoantitelima u neablatiranom tkivu dovodi do recidiva bolesti što zahteva ponavljanje

terapijske doze ^{131}I (109, 126).

Stepen destrukcije tiroideje proporcionalan je postignutoj radijacionoj dozi koja direktno zavisi od stepena fiksacije ^{131}I iz cirkulacije, efektivnog poluživota ^{131}I i brzine recirkulacije (turnover) joda u žlezdi. S obzirom da su studije (117, 118) pokazale da ključnu ulogu na efikasnost ove terapijske metode u lečenju hipertiroidizma imaju stepen preuzimanja ^{131}I iz cirkulacije i efektivni poluživot ^{131}I u žlezdi, produžavanje efektivnog poluživota ^{131}I vodi ka povećanju radijacione doze i većeg jonizacionog efekta β^- čestica (119).

Primarni cilj ove studije je bio da se tretmanom pacijenata sa Litijum karbonatom u dnevnoj dozi od 900 mg u periodu od 7 dana, odnosno jedan dan pre, na dan aplikacije i pet dana nakon aplikacije terapijske doze $^{131}\text{I-NaI}$, prati njegov uticaj na ishod radiojodne terapije u periodu od 12 meseci u komparaciji sa ishodom radiojodne terapije sprovedene u vidu monoterapije kod obolelih od Grejvsovog hipertiroidizma. Takođe, izvršena je i procena efekta Litijum karbonatom na stepen oslobađanja tiroidnih hormona iz tiroideje izložene iradijaciji nakon sedam dana od aplikacije radioaktivnog joda. S obzirom da precizan mehanizam delovanja ovog medikamenta u nivou neurona i tiroidnih ćelija nije u dovoljnoj meri razjašnjen i zbog relativnog potencijala da dovede do neženjenih nuspojava i toksičnih efekata, praćena je i bezbednost njegove sedmodnevne primene. Takođe, opservirani su i relevantni faktori i njihov uticaj na ispoljavanje nepovoljnog ishoda lečenja Grejvsovog hipertiroidizma samo radioaktivnim jodom i radioaktivnim jodom u kombinaciji sa Litijum karbonatom.

Pacijenti lečeni samo sa $^{131}\text{I-NaI}$ i oni koji su lečeni sa $^{131}\text{I-NaI}$ i LiCO_3 bili su približno iste starosne dobi i imali su približno isti serumski nivo tiroidnih hormona, TSH i TRAt, kao i vrednosti TcTU u vreme radiojodne terapije. Takođe, imali su sličnu dužinu trajanja hipertiroidizma i trajanja kontinuirane terapija sa anti-tiroidnim lekovima za uspostavljanje remisije bolesti pre radiojodne terapije i lečeni su približno jednakom dozom $^{131}\text{I-NaI}$.

1. Uticaj Litijum karbonata na ishod radiojodne terapije kod pacijenata sa Grejvsovim hipertiroidizmom

Lečenje Grejvsovog hipertiroidizma sa radioaktivnim jodom predstavlja efikasan, bezbedan i ekonomski isplativ terapijski postupak. Radijacioni efekat β^- čestičnog jonizujućeg zračenja sa dometom u tkivu od 0,40-2,00 mm i relativno duže vreme radioaktivnog poluraspada čini ga pogodnim za iradijaciju tiroidnih ćelija u kojima se ekskluzivno akumulira bez kolateralnog iradijacionog efekta u netiroidnom tkivu (109,112, 113). U nivou folikularnih ćelija tiroideje β^- čestice linearnim transferom energije dovode do direktnog i indirektnog radijacionog efekta i destrukcije i nekroze tiroidnog tkiva koje biva postepeno zamenjeno fibroznim tkivom. Krajnji efekat iradijacije tiroideje radioaktivnim jodom predstavlja redukcija hiperfunkcijskog stanja žlezde (112-116). Razvoj hipotiroidizma u kraćem ili dužem vremenskom periodu je neminovna posledica lečenja bolesti sa radioaktivnim jodom bilo da su aplikovane niske ili visoke terapijske doze zbog čega je definitivno prihvaćeno da se uspostavljeno stanje hipotiroidizma poput eutiroidizma smatra uspešnim ishodom radiojodne terapije. Ovaj uspešan terapijski ishod kod Grejvsovog hipertiroidizma se očekuje u periodu od 3 do 12 meseci kod 70 do 90% lečenih pacijenata (109, 126).

Litijum karbonat se primarno koristi u lečenju obolelih sa bipolarnim afektivnim poremećajima. Zapaženo je da tokom tokom dugotrajne upotrebe ispoljava efekat na različite aspekte tiroidne funkcije, odnosno, da inhibira unos jodida u tiroideju, spajanje jodotironina u tiroksin i trijodotironin, kao i da inhibira oslobađanje tiroidnih hormona iz žlezde (127-129). Meta analiza studija je pokazala da je prisutna veća zastupljenost pojave hipotiroidizma kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem koji su lečeni sa Litijum karbonatom (121 od 869 pacijenata) u odnosu na kontrolnu grupu (10 od 578 pacijenata) (129). S obzirom da i kartkotrajni tretman ovim medikamentom dovodi do antitiroidnog efekta sličnog onom koje izaziva stabilni jod u početku je korišćen u lečenju tirotoksikoza (135-137).

Studije su pokazale (117, 118) da ključnu ulogu na efikasnost primene radioaktivnog joda u lečenju hipertiroidizma imaju stepen preuzimanja ^{131}I iz cirkulacije i efektivni poluživot ^{131}I u tiroideji, zbog čega svaki pokušaj produžavanja efektivnog poluživota ^{131}I vodi ka povećanju radijacione doze i većeg jonizacionog efekta β^- čestica čime se postiže i

bolji terapijski efekat (119). S druge strane, studija Dunkelmana i sar. (138) je pokazala da dvonedeljni tretman pacijenata sa dnevnom dozom Litijum karbonata od 885 mg dovodi do produžavanja efektivnog poluživota ^{131}I u žlezdi za 60% i povećanja radijacione doze u tiroideji za 39% sa izostankom uticaja na stepen preuzimanja radioaktivnog joda iz cirkulacije. Ovi rezultati ukazuju na njegov potencijal da istovremenom primenom sa ^{131}I , tokom kratkotrajnog tretmana neposredno pre i nakon aplikacije terapijske doze radiojoda, poboljša efekat radiojodne terapije u lečenju Grejvsovog hipertiroidizma (139-141).

Litijum karbonat se do sada retko koristio za poboljšanje efekta radiojodne terapije, a preporuke za njegov istovremeni tretman sa radiojodom su se odnosile na upotrebu kod pacijenata sa Grejvsovim hipertiroidizmom kod kojih je kvantitativno izmeren vrlo kratak efektivni poluživota radiojoda u tiroideji što bi zahtevalo primenu visokih doza radionuklida u lečenju hipertiroidizma (138). Takođe, preporuke su se odnosile i za uspostavljanje brže kontrole tirotoksikoze i sprečavanje prolaznog pogoršanja bolesti nakon prekida terapije sa antitiroidnim lekovima pre aplikacije radiojoda (161), kao i kod pacijenata kod kojih se ispolje neželjena dejstva medikamentozne terapije ili ne reaguju na njihovu primenu (162).

Ova studija je pokazala da postoji značajan povoljan uticaj kratkotrajnog tretmana Litijum karbonatom, u dnevnoj dozi od 900 mg, na ishod radiojodne terapije kod pacijenata sa dugim trajanjem Grejvsovog hipertiroidizma koji su lečeni antitiroidnim lekovima pre RIT. Pacijenti koji su tretirani $^{131}\text{I-NaI}$ i Litijum karbonatom bili su brže izlečeni (27 od 30 pacijenata izlečeno je već nakon meseca dana), u odnosu na one koji su lečeni samo $^{131}\text{I-NaI}$ (12 od 30 pacijenata izlečeno je nakon mesec dana, a 22 nakon šest meseci). Ovi nalazi su u skladu sa nalazima Bogazzija i sar. (139). U njihovoj studiji, pacijenti su tretirani sa Litijum karbonatom 12 dana (dnevna doza 900 mg) sa početkom tretmana na dan prekida terapije sa Metimazolom (5 dana pre radiojodne terapije) i narednih sedam dana nakon radiojodne terapije. Uspešan ishod terapije nakon 12 meseci praćenja postignut je kod 85,0% pacijenata lečenih samo radioaktivnim jodom i kod 91,0% ($p=0,03$) pacijenata tretiranih sa Litijum karbonatom. Pacijenti lečeni $^{131}\text{I-NaI}$ i LiCO_3 bili su brže izlečeni (medijana vremena izlečenja 60 dana) u odnosu na one koji su lečeni samo $^{131}\text{I-NaI}$ (90 dana, $p=0,0001$), pri čemu je polovina pacijenata koji su primili litijum bila izlečena nakon dva meseca, a polovina pacijenata koji su lečeni samo radiojodom nakon tri meseca. Prema mišljenju ovih autora (139), brz kontrola hipertiroidizma je zaista važna kod nekih kategorija pacijenata, kao što su starije osobe ili osobe sa kardiološkim problemima, kod kojih je potrebno brzo uspostavljanje

eutiroidizma ili permanentnog hipotiroidizma.

Takođe, u ovoj studiji, hipotiroidizam je dostignut ranije kod pacijenata lečenih ^{131}I -NaI i LiCO_3 (nakon mesec dana, kod pet pacijenata) u odnosu na pacijente koji su lečeni samo radioaktivnim jodom (nakon 3 meseca, kod osam pacijenata). Značajan nalaz ovog istraživanja predstavlja i to da broj izlečenih eutiroidnih pacijenata koji su tretirani Litijum karbonatom postepeno opada tokom 12 meseci praćenja ishoda terapije pri čemu se nije kod svih razvilo stanje hipotiroidizma na kraju studije (dva eutiroidna pacijenata). Nasuprot tome, kod svih izlečenih pacijenata koji su lečeni samo radioaktivnim jodom permanentni hipotiroidizam se razvio nakon šest meseci od radiojodne terapije. Ovaj nalaz bi mogao da ukaže da primena Litijum karbonata ima protektivni efekat u smislu sprečavanja rane indukcije hipotiroidizma kod pacijenata lečenih radiojodom zbog Grejvsovog hipertiroidizma.

Kada su analizirani rezultati svih 60 pacijenata sa Grejvsovim hipertiroidizmom u ovoj studiji, pokazano je da je kod značajno većeg broja ispitanika postignut uspešan u odnosu na neuspešan odgovor na radiojodnu terapiju u svim posmatranim vremenskim intervalima (nakon 1, 3, 6, 9 i 12 meseci). Na kraju studije izlečeno je 49 od 60 (81,7%) osoba, što je u saglasnosti sa nalazom Houa i sar. (100) koji su pokazali izlečenje kod 71,2% osobe. Kada se posebno posmatra RI grupa, uspešan odgovor na radiojodnu terapiju se ispoljio kod značajno većeg broja pacijenata tek nakon šest meseci. Međutim, u RI-Li grupi je bilo značajno više izlečenih nego neizlečenih pacijenata u svim posmatranim vremenskim intervalima tokom 12 meseci praćenja. Pokazana je i značajna razlika u broju eutiroidnih, hipertiroidnih i hipotiroidnih pacijenata između posmatranih grupa posle mesec dana, tri, šest i devet meseci od RIT. Međutim, nakon 12 meseci od terapije radioaktivnim jodom nije ispoljena ova razlika.

Studije koje su pratile ishod lečenja Grejvsovog hipertiroidizma sa ^{131}I -NaI u kombinaciji sa LiCO_3 međusobno se razlikuju isključivo u relaciji prema odabranoj veličini dnevne doze Litijum karbonata, trajanju tretmana ovim medikamentom, vremenskom intervalu od započinjanja ovog tretmana do trenutka aplikacije radioaktivnog joda, kao i u načinu određivanja terapijske doze radioaktivnog joda (139, 140, 161, 163, 164-166). I pored navedenih razlika u dizajnu koje postoje između navedenih studija i ove studije, prikazani rezultati koji ukazuju da Litijum karbonat znatno poboljšava efikasnost radiojodne terapije

kod pacijenata sa Grejvsovim hipertiroidizmom u skladu su sa rezultatima drugih studija (139, 140, 161, 163, 167), bez obzira da li su u navedene studije uključeni pacijenti sa novo dijagnostikovanim i kratkim trajanjem Grejvsovog hipertiroidizma (139, 161, 163, 167), ili sa dugim trajanjem bolesti (140). Bogazzi i sar. (163) su pacijente sa novo dijagnostikovanim Grejvsovim hipertiroidizmom, posle 5 dana prekida terapije sa Metimazolom, tretirali sa Litijum karbonatom 6 dana (dnevna doza 900 mg) sa početkom uvođenja leka na dan aplikacije terapijske doze $^{131}\text{I-NaI}$, a koja je bila 7 MBq po gramu tiroidnog tkiva, korigovana za vrednost 24-og satne fiksacije radiojoda u tiroideji. Uspešan ishod radiojodne terapije je nakon 12 meseci praćenja postignut kod 72,0% pacijenata lečenih samo radioaktivnim jodom i 83,0% kod lečenih radioaktivnim jodom u kombinaciji sa Litijum karbonatom ($p=0,02$). U studiji Martina i sar. (140) svi pacijenti sa Grejvsovim hipertiroidizmom su lečeni fiksnom dozom radiojoda od 500 MBq, pri čemu je uspešan ishod terapije postignut kod 93,1% pacijenta koji su tretirani sa Litijum karbonatom tokom 10 dana (dnevna doza 800 mg, početak tretmana 3 dana pre RIT) i kod 83,5% pacijenata koji su lečeni samo radioaktivnim jodom ($p=0,049$). Meta analiza dve retrospektivne studije (167) u kojima je opserviran 851 pacijent sa Grejvsovim hipertiroidizmom lečen $^{131}\text{I-NaI}$ i LiCO_3 ili samo $^{131}\text{I-NaI}$ pokazuje da tretman pacijenata sa Litijum karbonatom značajno poboljšava uspešan ishod radiojodne terapije u odnosu na uobičajen način lečenja bolesti (OR 1,92; 95%CI 1,24-2,96; $p<0,05$).

I pored činjenice da je precizan mehanizam delovanja Litijim karbonata na ćelijskom nivou još uvek nedovoljno razjašnjen, smatra se da poboljšanje efekta radiojodne terapije dodatkom ovog medikamenta prvenstveno nastaje kao posledica njegovog evidentnog uticaja na produžavanje efektivnog poluzivota ^{131}I u tiroideji sa istovremenim nenarušavanjem procesa preuzimanja radioaktivnog joda iz cirkulacije (138, 168-170). U skladu sa navedenim, tretman sa Litijum karbonatom u toku lečenja radioaktivnim jodom dovodi do povećanja radijacione doze u tiroideji (163) čime se ostvaruje veći stepen destrukcije funkcijski hiperaktivnog tkiva i ranije postiže uspešan ishod radiojodne terapije, uključujući i hipotiroidizam, kod oblelih od Grejvsovog hipertiroidizma.

Sa druge strane, neke studije nisu pokazale značajan uticaj Litijum karbonata na efikasnost radiojodne terapije (137, 164-166). Tako, nesignifikantnu razliku u postizanju uspešnog ishoda radiojodne terapije kod pacijenata lečenih sa $^{131}\text{I-NaI}$ i LiCO_3 i onih koji su lečeni samo radioaktivnim jodom, Braunli i sar. (137), kao i Ahmed i sar. (165) objašnjavaju visokim procentom izlečenja u obe grupe pacijenata sa Grejvsovim hipertiroidizmom i malim

brojem tretiranih ispitanika (17 ispitanika u prvoj i 21 u drugoj studiji). Bal i sar. (164) takođe ukazuju na nesignifikantnu razliku u ishodu lečenja radioaktivnim jodom u kombinaciji Litijum karbonatom (71,6%) u odnosu na kontrolnu grupu pacijenata (70,5%) nakon 12 meseci od RIT. Međutim, u navedenoj studiji terapija sa antitiroidnim lekovima je prekinuta 72 do 96 sati pre RIT, tretman sa Litijum karbonatom je započet na dan aplikacije $^{131}\text{I-NaI}$ i trajao je 21 dan (dnevna doza 900 mg) i aplikovane su niže doze radioaktivnog joda kod obe grupe pacijenata ($196,1 \pm 55,5$ MBq u RI-Li grupi i $210,9 \pm 59,2$ MBq u kontrolnoj grupi). Upoređujući dizajne i rezultate svih navedenih studija proizilazi pretpostavka da do nesignifikantnog uticaja Litijum karbonata dolazi u slučaju davanja niskih doza radioaktivnog joda (164), kao i da početak njegove primene na dan radiojodne terapije umanjuje njegovog efekat u nivou folikularnih ćelija zbog sporije farmakokinetike i neadekvatne distribucije i akumulacije u tiroidnom tkivu pre aplikacije $^{131}\text{I-NaI}$ (139).

U ovoj studiji nije pokazana povezanost uticaja vrednosti serumskog nivoa litijuma sa ishodom radiojodne terapije (OR=0,0; 95%CI: 0,0-0,0; p=0,995). Razlog za ovakav nalaz verovatno je posledica relativno ujednačenih koncentracija litijuma u serumu kod tretiranih pacijenata, s odzirom da čak 76,7% pacijenata imalo vrednosti u opsegu od 0,500 do 0,600 $\mu\text{mol/l}$, kao i velika zastupljenost uspešnog odgovora u posmatranom periodu. Studija Bogazzija i sar. (139), koja je uključila 298 ispitanika tretiranih radiojodom i Litijum karbonatom (u dnevnoj dozi od 900 mg u toku 12 dana), pokazala je da je 93,3% pacijenata izlečeno sa serumskim koncentracijama litijuma $\geq 0,45 \mu\text{mol/l}$, a 82,3% kada je njegova koncentracija u serumu bila $< 0,45 \mu\text{mol/l}$. Međutim, koncentracija litijuma $\geq 0,70 \mu\text{mol/l}$ nije bila povezana sa dodatnim povećanjem stope izlečenja u odnosu na koncentraciju $< 0,45 \mu\text{mol/l}$.

2. Efekat Litijum karbonata na promenu serumskog nivoa tiroidnih hormona i tirotropina sedam dana nakon aplikacije terapijske doze $^{131}\text{I-NaI}$

Lečenje Grejvsovog hipertiroidizma sa radioaktivnim jodom predstavlja bezbedan terapijski postupak koji dovodi do postepene destrukcije tiroidnog tkiva i redukcije njene funkcije (109, 126, 152) sa mogućim varijacijama nivoa tiroidnih hormona i TSH u serumu sve do postizanja uspešnog ishoda terapije i započinjanja suplementacije sa L-tiroksinom

(153). Do značajne promene nivoa tiroidnih hormona u serumu može doći u toku prvih nekoliko dana nakon aplikacije terapijske doze radioaktivnog joda kao posledica povećanog oslobađanja hormona iz žlezde koja je oštećena iradijacijom što može dovesti do postterapijskog tranzitornog pogoršanja hipertiroidnog stanja i nastanka tiroidne oluje kod bolesnika sa teškim oblikom hipertiroidizma (126). Zbog toga se u kliničkoj praksi preduzima tretman sa antitiroidnim lekovima sve do uvođenja pacijenta u stanje remisije bolesti pre radijodne terapije. S obzirom da Propiltiouracil ima potencijalno veći radioprotektivni efekat u odnosu na Metimazol zbog prisustva sulfidnih grupa u svom molekulu, postoji preporuka da se obustavi terapija sa Propiltiouracilom 2 do 3 nedelje, a sa Metimazolom 2 dana pre aplikacije radiojoda (120). U studiji Imseisa i sar. (147) prekid terapije sa Propiltiouracilom u periodu od 5 do 55 dana doveo je do značajno manje zastupljenosti uspešnog ishoda radiojodne terapije (24%) u odnosu na grupu sa istim trajanjem prekida koja je lečena sa Metimazolom (61%), kao i u odnosu na grupu ispitanika kod kojih nije primenjena terapija sa antitiroidnim lekom (66%). Studije ukazuju da Metimazol dovodi do redukcije akumulacije ^{131}I u tiroideji i skraćenja njegovog efektivnog poluživota, kao i do heterogene distribucije radijacione doze, pri čemu ovaj efekat izostaje ukoliko se lek isključi tri dana pre RIT (148, 149).

U ovoj studiji dužina trajanja bolesti i dužina kontinuirane terapije sa antitiroidnim lekom pre radiojodne terapije se nisu razlikovale između RI i RI-Li grupe. Kod svih ispitanika terapija sa antitiroidnim lekom prekinuta je 7 dana pre aplikacije radioaktivnog joda, pri čemu, komparacijom srednjih vrednosti serumskog nivoa tiroidnih hormona i TSH nije utvrđena značajna razlika između RI i RI-Li grupe ispitanika na dan radiojodne terapije. Međutim, nakon sedam dana od aplikacije terapijske doze radioaktivnog joda zabeležena je značajno veća porast srednja vrednost nivoa FT_4 u serumu u RI grupi u odnosu na RI-Li grupu ispitanika, dok je razlika između srednjih vrednosti ostalih formi tiroidnih hormona i TSH između grupa bila nesignifikantna. Ovaj nalaz je u skladu sa studijom Bogazzija u sar. (139) koji su pokazali da se nivo FT_4 u serumu pacijenata lečenih samo radioaktivnim jodom značajno povećao dostižući svoj maksimum trećeg i petog dana od radiojodne terapije (3. i 5. dana, $p < 0,0001$), dok se nivo FT_3 u serumu nije značajno razlikovao između grupe lečene samo radiojodom i radiojodom+litijumom. Pokazana komparabilnost u pogledu nivoa serumskih koncentracija slobodnih formi tiroksina i trijodotironina između njihove i ove studije postoji i pored toga što je navedena studija uključila znatno veći broj ispitanika sa

novo dijagnostikovanim Grejvsovim hipertiroidizmom (N=298), kao i razlike koja se odnosi u dužem trajanju tretmana pacijenata sa Litijum karbonatom (900 mg dnevno u toku 12 dana).

Poređenjem srednjih vrednosti serumskog nivoa tiroidnih hormona i TSH na dan radiojodne terapije i sedam dana nakon nje pokazano je, u ovoj studiji, da u grupi pacijenata lečenih samo radioaktivnim jodom postoji značajan porast serumskog nivoa TT₄ i FT₄, kao i posledično značajno smanjenje serumskog nivoa TSH. Ovaj nalaz koji je često prisutan nekoliko dana nakon terapije sa radioaktivnim jodom kao posledica iradijacije tiroideje i pojačanog oslobađanja hormona u cirkulaciju iz oštećene žlezde nije se ispoljio kod pacijenata lečenih radioaktivnim jodom uz dodatak Litijum karbonata.

Rani protektivni efekat Litijum karbonata u smislu prevencije porasta vrednosti serumskog nivoa tiroidnih hormona nakon prekida terapije sa antitiroidnim lekovima uočen je i u drugim studijama u kojima je Gejvsovo hipertiroidizam lečen radioaktivnim jodom u kombinaciji sa Litijum karbonatom (139, 163, 170) ili je Litijum karbonat primenjen kao monotretman u lečenju tirotoksikoza (135-137). Studija Bogazzija i sar. (139) je pokazala da nivo FT₄ u serumu ostaje nepromenjen (prekid terapije sa Metimazolom od 5 dana pre RIT) nakon radiojodne terapije kod pacijenata sa novo dijagnostikovanim Grejvsovim hipertiroidizmom lečenih radioaktivnim jodom uz dodatak Litijum karbonata (dnevna doza 900 mg u toku 12 dana) i postignutom koncentracijom litijuma u serumu od 0,56±0,23 mEq/l. Studija Karlsona i sar. (171) ukazuje na značajnu inhibiciju oslobađanja ukupnog tiroksina iz tiroideje za 26,0% do 45,0% nakon 10 dana tretmana hipertiroidnih pacijenata samo sa Litijum karbonatom (dnevna doza od 1200 do 1800 mg) i postignutom koncentracijom litijuma u serumu do 1,00 mEq/l, kao i da je ova inhibicija izostala kod eutiroidnih ispitanika tretiranih ovim medikamentom.

Značajan efekat Litijum karbonata u inhibiciji oslobađanja tiroidnih hormona iz žlezde nekoliko dana nakon radiojodne terapije, sa kliničkog stanovišta, čini ovaj lek korisnom u prevenciji pogoršanja hipertiroidnog stanja. Precizan mehanizam kojim Litijum karbonat ostvaruje ovaj efekat do sada nije razjašnjen. Dodatni dokaz da ovaj medikament dovodi do inhibicije oslobađanja tiroidnih hormona iz žlezde u cirkulaciju predstavlja i animalna studija Singha i sar. (134) koja je histomorfometrijskom metodom pokazala da tridesetodnevni tretman sa Litijum karbonatom dovodi u nivou tiroideje do značajnog

uvećanja folikula i povećanja količine koloida u njima, kao i da značajno smanjuje veličinu folikularnih ćelija.

Prezentovana studija pokazuje da je kod pacijenata lečenih radioaktivnim jodom u kombinaciji sa Litijum karbonatom prisutno značajno smanjenje nivoa ukupnog T_3 u serumu sedam dana nakon radiojodne terapije. Ovaj nalaz je u saglasnosti sa studijom Templar i sar. (135) koja je pokazala da kratkotrajni tretman hipertiroidnih pacijenata sa Litijum karbonatom dovodi do značajne inhibicije oslobađanja tiroidnih hormona nakon aplikacije radioaktivnog joda pri čemu vrednost ukupnog T_3 ima značajniji pad nivoa u serumu u odnosu na ukupni T_4 . Autori pretpostavljaju da Litijum karbonat ima i dodatni inhibicioni efekat u konverziji tiroksina u trijodotironin ekstratiroidno u nivou perifernih ćelija. U navedenoj studiji (135), postignuta je serumska koncentracija litijuma od 0,500 do 1,00 mEq/l što je uporedivo sa postignutim koncentracijama litijuma od 0,400 do 0,990 $\mu\text{mol/l}$ kod pacijenata tekuće studije. Takođe, navedena studija (135) ukazuje da ovaj inhibicioni efekat Litijum karbonata na oslobađanje tiroidnih hormona iz tiroideje ostaje nepromenjen i onda kada je aktivnost tiroidne peroksidaze u jodiranju tirozinskih rezidua u tiroglobulinu bila blokirana sa Metimazolom, kao i da Litijum karbonat smanjuje hidrolizu tiroglobulina.

3. Procena bezbednosti kratkotrajnog tretmana pacijenata sa Litijum karbonatom

Nakon višedecenijske primene Litijum karbonata u profilaksi i stabilizaciji bipolarnih afektivnih poremećaja evidentan je njegov klinički značaj (172-175), ali njegovu upotrebu prate kontradikcije koje se odnose na potrebu doživotnog monitoringa doziranja leka i praćenje njegove koncentracije u serumu za ispoljavanje optimalnog terapijskog efekta, kao i one koje se odnose na pojavu akutnih i hroničnih toksičnih efekata (173). Dodatnu nedoumicu za njegovu primenu predstavlja i činjenica da je mehanizam kojim ostvaruje svoj efekat u nivou neurona i tiroidnih ćelija još uvek u nedovoljnoj meri razjašnjen (130-133). Međuti, svi medikamenti tokom kratkotrajne ili dugotrajne upotrebe nose sa sobom i rizik za ispoljavanje neželjenih efekata pri čemu se uvek sagledava odnos između rizika i koristi koje lek postiže i u toj relaciji Litijum karbonat ne treba da bude izuzet i njegova upotreba kontradiktorna (172). Litijum karbonat je medikament jednostavne farmakokinetike. Nakon oralne aplikacije apsorbuje se u gornjem delu gastrointestinalnog trakta i dostiže maksimalnu koncentraciju u

serumu u narednih 4 do 12 sati, a maksimalnu koncentraciju u mozgu postiže tek nakon 24 sata zbog relativno slabije propustljivosti hematocerebralne barijere za ovaj medikament (175). Litijum se izlučuje isključivo putem bubrega i ne podleže metabolisanju u jetri. Katjon litijuma se u slobodnom obliku filtrira u glomerulima pri čemu se 80% reapsorbije u proksimalnim tubulima. Za permanentno održavanje njegove serumske koncentracije u vrednostima koje su optimalne za ispoljavanje terapijskog efekta (0,300- 1,30 $\mu\text{mol/l}$) neophodano je ponavljanje doze leka na 6 do 8 sati u toku dana. Svaki akutni ili hronični poremećaj njegove eliminacije putem bubrega ili prekoračenje dozvoljene dnevne doze leka dramatično povećava i njegovu koncentraciju u serumu i neminovno dovodi do pojave akutnih neželjenih efekata koje se mogu manifestovati počevši od blagih u vidu nauzeje, dijareje, polidipsije, poliurije i tremora, do težih toksičnih efekata sa pojavom konfuzije i srčanih aritmija (172-175). Hronični toksični efekti se ispoljavaju tokom njegove dugotrajne primene u lečenju pacijenata sa bipolarnim afektivnim poremećajem i prvenstveno se odnose na poremećaje bubrežne funkcije, funkciju paratiroidnih žlezda i tiroideje pri čemu patofiziološki mehanizmi nastanka nisu do sada razjašnjeni (127-129).

U grupi ispitanika koji su bili tretirani Litijum karbonatom lek se uvodio 24 sata pre aplikacije terapijske doze $^{131}\text{I-NaI}$, a neposredno nakon izvođenja testa fiksacije i scintigrafije tiroideje, u dozi 300 mg na svakih 8 sati. Ovaj tretman se nastavljao i na dan aplikacije radioaktivnog joda, kao i narednih 5 dana u istoj dnevnoj dozi. U toku tretmana planirano je da se postigne nivoa litijuma u serumu u opsegu od 0,300 do 1,30 $\mu\text{mol/l}$ koji je optimalan za postizanje terapijskog efekta kod bipolarnih afektivnih poremećaja i nije povezan sa ispoljavanjem neželjenih toksičnih efekata leka tokom kratkotrajne upotrebe (129). Provera nivoa litijuma u serumu izvršena 24 sata nakon započetog tretmana, odnosno neposredno pre aplikacije terapijske doze radioaktivnog joda, bila je u opsegu planiranih vrednosti.

U ovoj studiji od strane ispitanika tretiranih Litijum karbonatom nisu prijavljeni simptom i znaci koji bi ukazali na potencijalnu intoksikaciju, kao što su: tremor, mučnina, dijareja, zamagljen vid, vrtoglavica, konfuzija ili bilo koji druga nepredviđena tegoba. Srednje vrednosti serumskih koncentracija elektrolita, kao i ureje i kreatinina, su bile u granicama normalnih vrednosti jedan dan pre započinjanja tretmana i nisu se signifikantno promenile poslednjeg dana tretmana Litijum karbonatom. Navedene činjenice pokazuju da je sedmodnevni tretman Litijum karbonatom u dnevnoj dozi od 900 mg i postignutom koncentracijom litijuma u serumu od 0,400 do 0,990 $\mu\text{mol/l}$, bezbedan kod pacijenata sa

očuvanom bubrežnom funkcijom i serumskim koncentracijama elektrolita.

Ne postoji dovoljan broj studija koje su pratile ispoljavanje njegovih potencijalnih neželjenih efekata i time ukazale ili potvrdile da je kratkotrajna primena Litijum karbonata u kombinaciji sa radioaktivnim jodom bezbedna nakon prekida terapije sa antitiroidnim lekovima pre radiojodne terapije Grejvsovog hipertiroidizma. U studiji Tarnera i sar. (170) kod 16 pacijenata tretiranih Litijum karbonatom i radioaktivnim jodom nije primećena pojava neželjenog efekta leka, a u studiji Bogazzija i sar. (139) kod 298 tretiranih pacijenata nisu zabeležene relevantne nuspojave u toku tretmana pacijenata sa ovim medikamentom koje bi se značajno razlikovale od onih koje mogu da nastanu nakon aplikacije samo radioaktivnog joda. U studiji Bogazzija i sar. (163) samo jedan od 54 pacijenata je imao blagu mučninu, a u drugoj studiji istih autora notifikovano je nesignifikantno prisustvo mučnine i izraženija palpatorna osetljivost u predelu prednje strane vrata (161).

4. Uticaj faktora rizika na ishod radiojodne terapije kod pacijenata sa Grejvsovim hipertiroidizmom lečenih radiojodom u kombinaciji sa Litijum karbonatom ili samo radiojodom

U toku višedecenijske primene radioaktivnog joda u lečenju Grejvsovog hipertiroidizma zapaženo je da brojni faktori koji se odnose na genetsku predispoziciju bolesti, kao i faktori okruženja koji mogu da iniciraju pokretanje autoimunog procesa u tiroideji, mogu da imaju uticaj i na ishod radiojodne terapije. Na osnovu dosadašnjih saznanja sasvim je evidentno da ni jedan od ovih potencijalnih faktora modulacije terapijskog odgovora ne može da ima pouzdan niti prediktorni niti protektivni uticaj u ispoljavanju nepovoljnog ishoda radiojodne terapije (142-145).

U ovoj studiji opservirani su relevantni faktori i njihov aproksimativni relativni uticaj na ispoljavanje permanentnog hipertiroidizma kod lečenja bolesti samo radioaktivnim jodom, kao i radioaktivnim jodom u kombinaciji sa Litijum karbonatom. Multivarijantnom logističkom regresinom analizom posmatrani su sledeći faktori: pol i starost pacijenta, postojanje autoimune tiroidne bolesti kod srodnika prvog reda, udruženo prisustvo Grejvsovog hipertiroidizma sa drugom autoimunom bolešću, prisustvo oftalmopatije,

pozitivne vrednosti autoantitela u vreme aplikacije $^{131}\text{I-NaI}$, veličina aplikovane doze $^{131}\text{I-NaI}$, stepen fiksacije $^{99\text{m}}\text{Tc-pertehnetata}$ u tiroideji, vrednost TSH u vreme radiojodne terapije, dužina trajanja bolesti i kontinuirane premedikacije sa antitiroidnim lekovima do uspostavljanja remisije bolesti pre radiojodne terapije, kao i pušenje cigareta i prisustvo intenzivnog stresnog događaja pre nastanka bolesti.

U ovoj studiji, logističkom regresionom analizom nije utvrđena prediktivna vrednost muškog pola, kao i starosti pacijenta u ispoljavanju nepovoljnog ishoda radiojodne terapije kod pacijenata koji su lečeni samo radioaktivnim jodom, kao i kod onih koji su lečeni radioaktivnim jodom u kombinaciji sa Litijum karbonatom u periodu od 12 meseci. Dobijen nalaz je u saglasnosti sa nalazima retrospektivne studija Vijayakumara i sar. (144) u kojoj nije pokazan prediktivni uticaj godina starosti i pola na ishod radiojodne terapije. U njihovoj studiji, veličine aplikovane doze radioaktivnog joda, vrednosti serumskog nivoa TSH i 24-satne fiksacije radioaktivnog joda, kao i dužine trajanja Grejvsove hipertiroidizma i lečenja sa antitiroidnim lekovima nisu uticali na ranije ispoljavanje hipotiroidizma nakon radiojodne terapije. Nasuprot tome, studija Boelerta i sar. (142), kao i studija Šfiligoja i sar. (145) ukazuju da prediktivnu vrednost u bržem razvoju hipotiroidizma u periodu do godinu dana od radiojodne terapije imaju ženski pol, manji broj godina starosti i manji volumen tiroideje. Retrospektivna studija Zhenga i sar. (143) ukazuje da starije osobe i osobe ženskog pola sa pozitivnim vrednostima TRAt pre aplikacije terapijske doze radiojoda imaju manju verovatnoću za izlečenje bolesti u periodu od 12 meseci.

Veoma je teško uspostaviti direktnu vezu između pojedinačnih faktora rizika okruženja i autoimunog procesa u tiroideji s obzirom da je bolest često udružena sa istovremenim prisustvom više ovih faktora koji predisponiranu osobu eksponiraju u dužem vremenskom periodu pre ispoljavanja bolesti (50, 51). S obzirom da verovatno postoji interakcija između ovih faktora u modulisanju ishoda radiojodne terapije, izvođenje randomizovanih kontrolisanih studija velikog uzorka postaje imperativ kako bi se verodostojno mogao da sagleda svaki od ovih faktor pojedinačno. Treba uzeti u obzir i činjenicu da je radiosenzitivnosti individualno svojstvo zavisno od osetljivosti pojedinaca na jonizujuće zračenje zbog postojanja individualnih razlika u ćelijskom ciklusu, intraćelijskih zaštitnih mehanizama, kao i sposobnosti ćelijskog oporavka nakon oštećenja izazvanih iradijacijom tiroideje (109).

U ovoj studiji veličina aplikovane aktivnosti $^{131}\text{I-NaI}$ je određena u skladu sa palpatorno procenjenom veličinom žlezde, odnosno: za žlezde sa normalnom veličinom i inspeksijski nevidljive 296 MBq; za žlezde sa blagim uvećanjem i vidljive 370 MBq; i za umereno i veoma uvećane vidljive žlezde 444 MBq. Komparacijom veličina aplikovanih aktivnosti $^{131}\text{I-NaI}$ nije pokazana značajna razlika između RI i RI-Li grupe ispitanika. Takođe, korelacionom analizom nije uočen značajan stepen zavisnosti između veličine aplikovane terapijske doze radioaktivnog joda i vrednosti 20-o minutne fiksacije $^{99\text{m}}\text{Tc-pertehnetata}$ jedan dan pre radiojodne terapije i vrednosti TRAt na dan aplikacije $^{131}\text{I-NaI}$ u obe grupe ispitanika. Međutim, logističkom regresionom analizom utvrđena je prediktivna vrednost aplikovane aktivnosti $^{131}\text{I-NaI}$ u ispoljavanju nepovoljnog ishoda radijodne terapije kod pacijenata koji su lečeni samo $^{131}\text{I-NaI}$, a koja ukazuje da pacijenti sa umereno ili veoma uvećanom žlezdom koji su lečeni sa dozom $^{131}\text{I-NaI}$ od 444 MBq imaju 3,17 puta puta veću verovatnoću za ispoljavanje perzistentnog hipertireoidizam nakon 6, 9 i 12 meseci od radiojodne terapije u odnosu na one sa normalnom veličinom ili blagim uvećanjem žlezde kod kojih je data i niža terapijska doza radioaktivnog joda. Nasuprot tome, u grupi pacijenata lečenih $^{131}\text{I-NaI}$ u kombinaciji sa LiCO_3 veličina aplikovane doze radioaktivnog joda, kao i vrednost 20-o minutne fiksacije $^{99\text{m}}\text{Tc-pertehnetata}$ jedan dan pre RIT i nivo TSH u serumu na dan RIT nisu imali udruženo ni pojedinačno značajnu prediktivnu vrednost na ispoljavanje nepovoljnog ishoda terapije.

Ovaj nalaz ukazuje da se uspešan ishod lečenja Grejvsovog hipertiroidizma sa radioaktivnim jodom uz dodatak Litijum karbonata može postići primenom nižih terapijskih doza radioaktivnog joda jer se ovim terapijskim modelom povećava radijaciona doza i veći stepen iradijacije tiroidnog tkiva, a koji se ne može ostvariti primenom istih veličina terapijskih doza u lečenju bolesti sa radioaktivnim jodom kao monoterapijom. Prema dostupnoj literaturi, jedino studija Martina i sar. (140) ukazuje na povezanost veličine aplikovane doze radioaktivnog joda, kao i pola i godina starosti sa većom verovatnoćom uspešnog lečenja bolesti $^{131}\text{I-NaI}$ u kombinaciji sa LiCO_3 , ali su u pomenutoj studiji za razliku od ove studije, aplikovane veće doze radioaktivnog joda (od 510 do 597 MBq u RI grupi i od 537 do 595 MBq u RI-Li grupi).

Radiofarmak $^{99\text{m}}\text{Tc-pertehnetat}$ se transportuje u folikularne ćelije tiroideje istim transportnim mehanizmom kao i jod pomoću natrijum-jodne pumpe, ali se njegova dalja kinetika razlikuje od kinetike joda jer ne podleže procesu organifikacije u žlezdi. Studije

pokazuju da je njegova vrednost izmerena nakon 20 minuta od aplikacije relativno niska u tiroideji sa normalnom funkcijom i iznosi od 0,30 do 3,00% i da se veoma visoke vrednosti mogu naći kod obolelih od Grejvsovog hipertiroidizma (više od 20%), kao i da može da predstavlja važan prognostički faktor u ishodu radiojodne terapije ove bolesti (100, 176). U ovoj studiji srednje vrednosti TcTU, određene 24 sata pre aplikacije radiojoda, nisu se značajno razlikovale između RI i RI-Li grupe. Utvrđeno je da ne postoji značajna korelacija između TcTU i godina starosti, dužine trajanja hipertiroidizma i kontinuirane terapije sa antitiroidnim lekovima, kao i vrednostima serumskog nivoa TSH pre aplikacije terapijske doze radiojoda u obe posmatrane grupe ispitanika. Međutim, vrednost TcTU je značajno korelirala sa serumskom koncentracijom TRAt na dan radiojodne terapije u RI grupi. Takođe, logistička regresiona analiza je pokazala značajnu prediktivnu vrednost povišene 20-o minutne fiksacije ^{99m}Tc -pertehnetat u tiroideji jedan dan pre aplikacije terapijske doze radioaktivnog joda na ispoljavanje nepovoljnog ishoda terapije nakon mesec dana kod obolelih od hipertiroidizma koji su lečenih samo $^{131}\text{I-NaI}$. Hou i sar. (100) su sagledali prognostičku vrednost TcTU za predikciju ishoda RIT primenom niske fiksne doze (5 mCi) radiojoda kod pacijenata sa GB. Srednja vrednost TcTU u toj studije bila je viša nego srednja vrednost u tekućoj studiji dobijena kod svih ispitanika ($15,23 \pm 7,59\%$ prema $8,59 \pm 5,12\%$). Ovi autori su pokazali uspešan treatment kod pacijenata koji su imali TcTU 'threshold' od 15,2% sa senzitivnošću od 82,4% i specifičnošću od 69,0%. Logistickom regresionom analizom su pokazali statističku razliku kada su poredili uspeh (eutiroidizam i hipotiroidizam) sa neuspehom (hipertiroidizam) tretmana u odnosu na masu tiroideje ($p < 0,001$) i TcTU ($p < 0,001$). Takođe su pokazali da pacijenti sa tiroidnom masom $\leq 40,1$ g imaju 6,35 puta, a pacijenti sa TcTU $\leq 15,2\%$ imaju 4,77 (OR = 4,77; $p = 0,007$; 95% CI = 1,53–14,91) puta veću verovatnoću za uspeh RIT.

Glavno obeležje Grejvsove bolesti predstavlja prisustvo anti TSHR autoantitela u serumu obolelih zbog čega je polimorfizam TSHR gena bitan u postojanju predispozicije za ovu bolest. Sveobuhvatne uzastopne sekvencijalne analize varijante 40-kb regiona unutar introna 1 TSHR gena identifikovale su pet SNP povezanih sa Grejvsovom bolešću (rs179247, rs2284720, rs12101255, rs12101261, rs2268458), kao i direktnu povezanost mehanizama centralne tolerancije i SNP introna 1 TSHR gena (34, 35). Nakon aplikacije radioaktivnog joda i iradijacije tiroideje može da dođe do pogoršanja imunoreaktivnosti i dalje stimulacije autoimunog procesa kod obolelih od Grejvsove bolesti. Uzrok ove pojave je povećano

prisustvu ekstracelularnih α subjedinica TSH receptora visokog autoimunogenog kapaciteta u cirkulaciji, a koje se zbog nestabilne povezanosti sa membranom tirocita lako odvajaju od ćelija oštećenih iradijacijom (91). Studija Laurberga i saradnika (91) je pokazala da je nakon radiojodne terapije serumski nivo TRAt značajno viši i njihovo nestajanje iz cirkulacije značajno sporije u odnosu na isti efekat koji postižu antitiroidni lekovi ili hirurška terapija. Indirektni dokaz za objašnjenje ovog fenomena je činjenica da RIT dovodi do tranzitornog porasta proinflamatornih i antiinflamatornih citokina i dugotrajne produkcije IFN γ koji imaju značajnu ulogu u održavanju autoimunog procesa u tiroideji (153).

U ovoj studiji, vrednost nivoa TRAt u serumu nije značajno korelirala sa dužinom trajanja Grejvsovog hipertiroidizma i kontinuirane terapije sa antitiroidnim lekovima, godinama starosti ispitanika, veličinom aplikovane doze radioaktivnog joda i serumskom koncentracijom TSH kod obe grupe ispitanika. Logističkom regresionom analizom nije utvrđena prediktivna vrednost povišenog nivoa TRAt, drugih antitiroidnih autoantitela i tiroglobulina u serumu na ispoljavanje nepovoljnog ishoda radiojodne terapije kod pacijenata koji su lečeni samo radioaktivnim jodom, kao i kod onih koji su lečeni radioaktivnim jodom uz aplikaciju Litijum karbonata u periodu od 12 meseci. Moguće objašnjenje za izostanak dalje stimulacije tiroideje sa TRAt kod pacijenata lečenih sa radioaktivnim jodom i Litijum karbonatom je da se sa povećanjem radijacione doze u tiroideji postigao i veći stepen ablacije tkiva i time redukovao prostor za dalju aktivnost autoantitela u nivou folikularnih ćelija (90, 91). U studiji Bogazzija i sar. (139), niža koncentracija TRAb bila je udružena sa većom verovatnoćom za izlečenje Grejvsove bolesti.

U ovoj studiji, nivo TSH u serumu na dan RIT nije imao značajnu prediktivnu vrednost na ispoljavanje nepovoljnog ishoda terapije u obe grupe ispitanika. Međutim, u studiji Bogazzija i sar. (139), viša koncentracija TSH u vreme RIT bila je udružena sa većom verovatnoćom za izlečenje hipertiroidizma uzrokovanog Grejvsovom bolešću.

Na značaj uloge osetljivih gena u razvoju autoimunih bolesti tiroideje ukazale su epidemiološke studije u skladu sa kojima približno 50% srodnika prvog reda sa Grejvsovom bolešću ima prisutna antitiroidna autoantitela u serumu, pri čemu 33% njih ima dijagnostikovanu istu vrstu AITB. Studije izvedene među blizancima su još upečatljivije jer ukazuju da veća učestalost autoimunih bolesti tiroideje postoji između monozigotnih blizanaca posmatrano u odnosu na dizigotne blizance, kao i da je učešće genetske

predispozicije u razvoju Grejvsove bolesti približno 75% (28-30). S obzirom da autoimune bolesti mogu da se razviju i egzistiraju pojedinačno ili udruženo, kao i da budu prisutne u okviru jedne porodice (42-46), studije ukazuju da kod 9,67% obolelih od Grejvsove bolesti postoji istovremeno prisustvo i neke druge autoimune bolesti, pri čemu je hipertiroidizam najčešće udružen sa reumatoidnim artritisom i sa relativnim rizikom za istovremeni razvoj perniciozne anemije, sistemskog eritematodnog lupusa, Adisonove bolesti, celijačne bolesti i vitiliga (47), kao i da postoji značajna povezanost ove bolesti sa diabetes mellitusom tip 1 (43, 48).

U ovoj studiji zastupljenost GH kod srodnika prvog reda bila je visoka i nije se značajno razlikovala između RI i RI-Li grupe. Prisustvo druge autoimune bolesti (posebno diabetes mellitus tip 1) bilo je značajno zastupljenije kod pacijenata lečenih samo radioaktivnim jodom u odnosu na one koji su lečeni radioaktivnim jodom i Litijum karbonatom. Međutim, logističkom regresionom analizom nije uvrđeno da veća zastupljenost druge autoimune bolesti kod obe grupe pacijenata ima prediktivnu vrednost u ispoljavanju nepovoljnog ishoda radiojodne terapije u periodu od 12 meseci. Visoka udruženost Grejvsove bolesti sa drugim autoimunim bolestima saopštena je i u drugim studijama (30, 43, 48). U studiji Hemminki i sar. (43), Grejvsova bolest je bila udružena sa 19 autoimunih i drugih bolesti, posebno sa Adisonovom bolešću, diabetes mellitusom tip 1, pernicioznom anemijom, polimiozitisom/dermatomiozitisom, miastenijom gravis, eritematodnim lupusom i lokalizovanom sklerodermom.

Kod približno 25 do 50% obolelih sa klinički manifestnim Grejvsovim hipertiroidizmom može doći do razvoja oftalmopatije sa načešćim ispoljavanjem kod osoba starosti između 40. i 50. godina (82). Kod približno jedne trećine obolelih od Grejvsove bolesti oftalmopatija se može ispoljiti istovremeno sa kliničkim hipertiroidizmom, dok kod 10% obolelih od GB prethodi hipertiroidizmu (82, 83). Nastaje kao rezultat delovanja TRAt na fibroblaste retrobulbarnog tkiva jer cirkulišuća TRAt imaju potencijal i afinitet prepoznavanja i vezivanja za receptore fibroblasta. Nakon vezivanja i stimulacije ovih receptora dolazi do aktivacije fosfoinozitol 3 kinaza signalne kaskade, kao i c-AMP zavisne i drugih c-AMP nezavisnih signalnih kaskada, što dovodi do povećane produkcije hijaluronske kiseline od strane fibroblasta i povećane adipogeneze.

Acharya i sar. (177) su ukazali da radiojodna terapija predstavlja relativni faktor

rizika za pogoršanje oftalmopatije, kao i za nastanak iste kod obolelih od Grejvsove bolesti. Indirektni dokaz za ovu pojavu predstavlja činjenica da radiojodna terapija dovodi do tranzitnog porasta proinflammatoryh i antiinflammatoryh citokina i dugotrajne produkcije IFN γ u oštećenom tiroidnom tkivu, a koji imaju značajnu ulogu u održavanju autoimunog procesa i dužem perzistiranju TRAt u cirkulaciji pacijenata lečenih sa radioaktivnim jodom (154).

U ovoj studiji zastupljenost oftalmopatije između grupe pacijenata lečene samo radioaktivnim jodom (43,3%) i grupe koja je lečena radioaktivnim jodom uz administraciju Litijum karbonata (40,0%) nije se značajno razlikovala, pri čemu nije evidentirano pogoršanje ili razvoj oftalmopatije u obe grupe ispitanika tokom perioda praćenja. Ovo je u sagasnosti sa nalazima dve studije u kojim, takođe, nije pokazano pogoršanje oftalmopatije u periodu od godinu dana praćenja ishoda bez obzira da li su pacijenti lečeni samo radiojodom ili radiojodom+Li (139, 163). Logističkom regresijom analizom, u ovoj studiji, nije utvrđena prediktivna vrednost prisustva oftalmopatije u ispoljavanju nepovoljnog ishoda radiojodne terapije kod pacijenata koji su lečeni samo radioaktivnim jodom, kao i kod onih koji su lečeni radioaktivnim jodom plus Litijum karbonatom u periodu od 12 meseci. .

Uticaj antitiroidnih lekova na efekat RIT nije u potpunosti razjašnjen, iako su sugerisani neki od mogućih mehanizama. Ovi lekovi smanjuju peroksidazom katalizovanu sintezu kiseoničnih slobodnih radikala, što umanjuje oštećenje ćelija izazvano radioaktivnim zračenjem. Osim toga, mogu redukovati ćelijsko preuzimanje radiojoda i njegov efektivni poluživot u štitastoj žlezdi, te tako umanjiti njegovo dejstvo na žlezdani parenhim (148, 149). Propiltiouracil i Metimazol imaju sličan antitiroidni efekat koji se sastoji u supresiji sintetisanja tiroidnih hormona, ali imaju različit radioprotektivni efekat, koji je izraženiji kod Propiltiouracila. Studija Imseisa i sar. (147) ukazuje da Propiltiouracil za razliku od Metimazola redukuje uspešan ishod radiojodne terapije čak i kada se obustavi njegova primena 55 dana pre aplikacije radioaktivnog joda. U drugoj studiji (178) zapažena je rastuća zastupljenost neuspešnog odgovora na radiojodnu terapiju sa produženjem terapije antitiroidnim lekovima iznad dve godine pre RIT.

U ovoj studiji nije bilo značajne razlike u zastupljenosti pacijenata koji su lečeni sa Propiltiouracilom pre radiojodne terapije između RI i RI-Li grupe ispitanika. Logističkom regresijom analizom nije utvrđena prediktivna vrednost premedikacije sa Propiltiouracilom

i njegove sedmodnevne obustave pre aplikacije terapijske doze $^{131}\text{I-NaI}$ u ispoljavanju nepovoljnog ishoda RIT kod pacijenata koji su lečeni samo radioaktivnim jodom, kao i kod onih koji su lečeni radioaktivnim jodom u kombinaciji sa Litijum karbonatom u periodu od 12 meseci, čime se ne može potvrditi njegov veći radioprotektivni efekat u odnosu na Metimazol. Nalaz ove studije je u saglasnosti sa nalazima drugih autora (179, 180).

U ovoj studiji je pokazano da dužina trajanja Grejvsovog hipertiroidizma pre lečenja radioaktivnim jodom nema prediktivnu vrednost na ispoljavanje permanentnog hipertiroidizma u periodu od 12 meseci nakon radiojodne terapije kod ispitanika obe grupe. Za sada nije pokazano da li dužina Grejvsovog hipertiroidizma “per se” može doprineti neuspešnom odgovoru na radiojodnu terapiju, mada su Wang i sar. (181) pokazali da je duže trajanje bolesti protektivni faktor za nastanak ranog hipertiroidizma.

Uticaj pušenja cigareta kao faktora rizika za nastanak Grejvsovog hipertiroidizma je dokumentovan u više studija (67-70), koje su deficitarne kada se odnose na prediktivni uticaj ovog faktora rizika na ispoljavanje nepovoljnog ishoda radiojodne terapije. Pretpostavlja se da je efekat duvanskog dima na tiroidnu funkciju i pokretanje autoimunog procesa zasnovan na delovanju brojnih štetnih komponenti duvanskog dima (više od 4000), kao i na heterogenosti navika pušača (broj cigareta popušanih i u toku dana i u toku života, dužina pušačkog staža, povremeni prekidi pušenja cigareta). Istraživanja koja se odnose na polimorfizam gena koji kodiraju enzime uključene u biotransformaciju ksenobiotika ukazuju da su polimorfizmi gena za GSTP1 ($p < 0,0001$), CYP1A1 ($p < 0,0033$) i Pro/ProTP53 ($p < 0,0035$) značajno prisutniji kod obolelih od Grejvsove bolesti u odnosu na kontrolnu grupu (68), kao i da pušenje cigareta udruženo sa polimorfizmom ovih gena ima značajnu udruženu prediktivnu vrednost za nastanak bolesti, kao i nezavisnu prediktivnu vrednost u razvoju Grejvsove oftalmopatije (70, 71). Moguće objašnjenje za nepovoljan uticaj pušenja cigareta u nastanku oftalmopatije je da parcijalna hipoksija indukovana duvanskim komponentama dovodi do povećane sinteze glukozaminoglikana od strane retrobulbarnih fibroblasta usled čega dolazi do adipogeneze, hipertrofije ekstraokularnih mišića i protruzije očnih jabučica (66, 67).

U studiji Dora i sar. (150) nije nađena značajna razlika u odnosu na pušački status, starost, pol, predtretman metimazolom, tiroidni volumen i nivo tiroidnih hormona kod pacijenata lečenih sa 200 $\mu\text{Ci/ml}$ i sa 250 $\mu\text{Ci/ml}$ radiojoda uz korekciju za 24-og satnu

fiksaciju. Nakon godinu dana, u navedenoj studiji, 9 pušača (47%) i 10 nepušača (53%) je bilo izlečeno. Studija Sekulića i sar. (182), takođe, nije pokazala značajnu razliku u ispoljavanju uspešnog odgovora na radiojodnu terapiju nakon godinu dana kod pušača i nepušača (56,2% prema 66,7%; $>0,05$) koji su doživeli emocionalni stres pre pojave Grejvsove bolesti, ali je ukazala na sporije dostizanje uspešnog odgovora kod pušača u odnosu na nepušače (nakon tri meseca: 31,2% prema 46,7%; $p<0,05$). Bogazzi i sar. (139) nisu pokazali da je pušenje cigareta bilo udruženo sa ishodom radiojodne terapije. U njihovoj studiji, bilo je 39,7% pušača u grupi koja je primila samo radioaktivni jod, a 43,4% pušača ($p=0,419$) u grupi koja je primila radioaktivni jod sa dodatkom litijuma. U tekućoj studiji zastupljenost pušača u RI i RI-Li grupi se nije značajno razlikovala. Logističkom regresijom analizom je utvrđena prediktivna vrednost pušenja cigareta u ispoljavanju nepovoljnog ishoda radiojodne terapije jedino kod ispitanika koji su lečeni samo radioaktivnim jodom u prvom i trećem mesecu nakon aplikovanja terapijske doze.

Smatra se da akutni ili kontinuirani emocionalni stresni događaji igraju značajnu ulogu u nastanku GB kod genetki predisponiranih osoba. Precizan mehanizam interakcije stresnih događaja i specifičnih osetljivih gena za razvoj bolesti nije poznat, ali se polazi od činjenice da emocionalni stres utiče na imuni sistem direktno i indirektno tokom aktivacije simpatičkog nervnog sistema i endokrinog sistema (61-63). Studije ukazuju da tokom dužeg trajanja intenzivnog emocionalnog stresa dolazi do porasta sekrecije glukokortikoida i kateholaminana kao rezultat aktivacije simpato-adrenalnog sistema i osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda. Takođe, glukokortikoidi i kateholamini dovode do selektivne supresije helper 1 T_H1 i usmeravaju imuni sistem ka aktivaciji helper 2 T_H2 koji imaju dominantnu ulogu u razvoju autoimunog procesa i Grejvsove bolesti (61-63). Studija Vitia i sar. (64) ukazuje na signifikantnu povezanost stresnog događaja i nastanka GB, kao i da su recidivi bolesti tokom i nakon prekida terapije antitiroidnim lekovima češći kod obolelih koji imaju učestalije stresne događaje.

U ovoj studiji postoji značajno veća zastupljenost akutnog stresnog događaja pre ispoljavanja hipertiroidizma kod ispitanika u RI-Li grupi u odnosu na RI grupu. Nasuprot ovom nalazu, logističkom regresijom analizom nije utvrđena prediktivna vrednost prisustva stresnog događaja pre nastanka Grejvsove bolesti u ispoljavanju nepovoljnog ishoda radiojodne terapije kod obe grupe ispitanika tokom perioda praćenja.

Prema dostupnoj literaturi jedino je studija Stewarta i sar. (151) pratila uticaj stresa pre nastanka kliničkih simptoma GB na ishod radiojodne terapije. Navedena studija je pokazala da se kod pacijenata kod kojih je postojao stresni događaj pre nastanka Grejvsove bolesti, hipotireoidizam razvija brže nakon radiojodne terapije, odnosno, hipotiroidizam se razvio kod 50% pacijenata u grupi sa stresom u periodu od 12 meseci, ali u manjem procentu u grupi pacijenata koji nisu doživeli stres pre 36 meseci od radiojodne terapije ($p=0,01$). Između posmatranih grupa u navedenoj studiji nije postojala značajna razlika u odnosu na starost i pol, kao i u odnosu na veličinu doze radioaktivnog joda. Nakon deset godina, bilo je samo 5% eutiroidnih pacijenata u grupi sa stresom, dok je u drugoj grupi bilo 17% eutiroidnih pacijenata. Autori pretpostavljaju da povećana autoimuna reakcija u tiroideji kod pacijenata podvrgnutih stresu deluje sinergistički sa efektima koji nastaju nakon iradijacije tiroideje radioaktivnim jodom usled čega dolazi i do ranijeg razvoja hipotiroidizma.

VII ZAKLJUČAK

U ovoj studiji ispitanici sa Grejvsovim hipertiroidizmom tretirani su Litijum karbonatom u dnevnoj dozi od 900 mg u periodu od sedam dana, sa pocetkom jedan dan pre aplikacije terapijske doze radioaktivnog joda, i pratio se uticaj ovog tretmana na ishod radiojodne terapije u periodu od 12 meseci u komparaciji sa ishodom terapije koji se postiže lečenjem bolesti samo radioaktivnim jodom. Razvoj eutiroidnog ili hipotiroidnog stanja u posmatranom periodu smatran je uspešnim ishodom kod oba terapijska modela lečenja Grejvsovog hipertiroidizma radioaktivnim jodom.

Praćen je efekat sedmodnevnog tretmana sa Litijum karbonatom na oslobađanje tiroidnih hormona iz žlezde koja je oštećena iradijacijom u komparaciji sa efektom koji se postiže kod lečenja bolesti samo radioaktivnim jodom.

S obzirom da precizan mehanizam kojim Litijum karbonat u nivou neurona i tiroidnih ćelija ostvaruje terapijski efekat nije razjašnjen, kao i zbog njegovog relativnog potencijala da dovede do akutnih nuspojava i toksičnih efekata, praćena je i bezbednost njegove sedmodnevne primene.

Opservirani su genetski i negenetski faktori rizika za nastanak Grejvsovog hipertiroidizma i njihova prediktivna vrednost u ispoljavanju nepovoljnog ishoda lečenja bolesti samo radioaktivnim jodom i radioaktivnim jodom u kombinaciji sa Litijum karbonatom.

Prikazani i diskutovanu rezultati ovog istraživanja omogućuju donošenje sledećih zaključaka:

1. Upotreba Litijum karbonata u dnevnoj dozi od 900 mg jedan dan pre, na dan aplikacije i pet dana nakon aplikacije $^{131}\text{I-NaI}$ u lečenju Grejvsovog hipertiroidizma dovodi do značajno većeg procenta izlečenja bolesti u vremenskom periodu od 12 meseci u odnosu na uobičajeni vid terapije radioaktivnim jodom. Hipertiroidizam je eliminisan kod 90,0% pacijenata tretiranih litijumom, a kod 73,3% pacijenata lečenih samo radioaktivnim jodom;

2. U grupi pacijenata lečenih radioaktivnim jodom uz dodatak litijuma bilo je značajno više izlečenih nego neizlečenih pacijenata u svim posmatranim vremenskim intervalima tokom 12 meseci praćenja (u 1., 3., 6., 9. i 12. mesecu). U grupi pacijenata lečenih samo radioaktivnim jodom bilo je značajno više izlečenih nego neizlečenih pacijenata u 6., 9. i 12. mesecu.
3. Lečenje bolesti radioaktivnim jodom u kombinaciji sa Litijum karbonatom dovodi do bržeg uspostavljanja eutiroidizma/hipotiroidizma u poređenju sa lečenjem bolesti samo radioaktivnim jodom. Izlečenje kod 90% pacijenata RI-LI grupe je postignuto već nakon mesec dana od RIT, dok je u istom periodu izlečenje postignuto kod 40% pacijenata RI grupe. Takođe, zastupljenost eutiroidizma kod pacijenata iz RI-LI grupe postepeno je opadala tokom 12 meseci pri čemu nisu svi pacijenti bili hipotiroidni na kraju studije, dok se kod svih izlečenih pacijenata iz RI grupe hipotiroidizam razvio nakon šest meseci od radiojodne terapije, odnosno, svi pacijenti su bili hipotiroidni na kraju studije. Ovaj nalaz bi mogao da ukaže da primena Litijum karbonata može imati protektivni efekat u sprečavanju rane indukcije postterapijskog hipotiroidizma kod pacijenata lečenih radiojodom zbog Grejvsovog hipertiroidizma;
4. Tretman Litijum karbonatom ne dovodi do značajne promene nivoa tiroidnih hormona i TSH u serumu nakon 7 dana u odnosu na nivo hormona pre aplikacije doze ^{131}I . Ovaj rani protektivni efekat Litijuma, sa kliničkog stanovišta, čini ovaj lek korisnom u prevenciji prolaznog pogoršanja hipertiroidizma nakon prekida terapije sa antitiroidnim lekovima pre radiojodne terapije;
5. Nakon aplikacije terapijske doze radioaktivnog joda dolazi do značajne promene nivoa tiroidnih hormona i TSH u toku prvih sedam dana kod ispitanika koji nisu tretirani Litijum karbonatom;
6. Upotreba Litijum karbonata u dnevnoj dozi od 900 mg u periodu od sedam dana ne dovodi do pojave akutnih toksičnih efekata kod tretiranih pacijenata ako je postignut nivo litijuma u serumu od 0,400 do 0,990 $\mu\text{mol/l}$ i prisutne normalne vredosti elektrolita, ureje i kreatinina u serumu pre početka tretmana ovim lekom;

7. Pol, starost pacijenta, dužina trajanja bolesti i kontinuirane terapije sa antitiroidnim lekovima nemaju prediktivni vrednost na ispoljavanje nepovoljnog ishoda terapije u periodu do 12 meseci kod pacijenata lečenih radioaktivnim jodom u kombinaciji sa Litijum karbonatom, kao i kod onih koji su lečeni samo radioaktivnim jodom;
8. Premedikacija sa Propiltiouracilom nema prediktivni vrednost na ispoljavanje nepovoljnog ishoda terapije u periodu do 12 meseci kod pacijenata lečenih radioaktivnim jodom i Litijum karbonatom, kao i kod onih koji su lečeni samo radioaktivnim jodom;
9. Povišene vredosti TRAt, TPOAt, TgAt i Tg nemaju prediktivnu vrednost na ispoljavanje nepovoljnog ishoda terapije u periodu do 12 meseci kod pacijenata lečenih radioaktivnim jodom u kombinaciji sa Litijum karbonatom, kao i kod onih koji su lečeni samo radioaktivnim jodom;
10. Povišene vednosti 20-o minutne fiksacije ^{99m}Tc -pertehnetat u tiroideji jedan dan pre aplikacije terapijske doze radioaktivnog joda imaa značajnu prediktivnu vrednost na ispoljavanje nepovoljnog ishoda terapije nakon mesec dana kod pacijenata lečenih samo $^{131}\text{I-NaI}$;
11. Prisustvo druge autoimune bolesti, autoimuna bolest tiroideje srodnika prvog reda i prisustvo oftalmopatije nemaju prediktivnu vrednost na ispoljavanje nepovoljnog ishoda terapije u periodu do 12 meseci kod pacijenata lečenih radioaktivnim jodom u kombinaciji sa Litijum karbonatom, kao i kod onih koji su lečeni samo radioaktivnim jodom;
12. Veličina aplikovane aktivnosti $^{131}\text{I-NaI}$ ima prediktivni vrednost u ispoljavanju nepovoljnog ishoda radiojodne terapije nakon 6, 9 i 12 meseci meseci samo ukoliko se lečenje sprovodi radioaktivnim jodom u vidu monoterapije;
13. Pušenje cigareta ima prediktivnu vrednost u ispoljavanju nepovoljnog ishoda radiojodne terapije u prvom i trećem mesecu nakon aplikovanja terapijske doze jedino ako se lečenje sprovodi samo radioaktivnim jodom i

14. Prisustvo intenzivnog stresnog događaja pre nastanka Grejvosvog hipertiroidizma nema prediktivnu vrednost na ispoljavanje nepovoljnog ishoda terapije u periodu do 12 meseci kod pacijenata lečenih radioaktivnim jodom u kombinaciji sa Litijum karbonatom, kao i kod onih koji su lečeni samo radioaktivnim jodom; i

Na osnovu dobijenih rezultata može se preporučiti kratkotrajni tretman Litijum karbonatom kao dodatak radiojodnoj terapiji kod pacijenata sa Grejvsovim hipertiroidizmom koji imaju normalne vrednosti ureje, kreatinina i elektrolita u serumu kada je poželjno brzo eliminisati hipertiroidizam i kada je potrebna prevencija prolaznog pogoršanja hipertiroidizma nakon prekida terapije sa antitiroidnim lekovima pre aplikacije radiojoda.

VII LITERATURA

1. Leoutsakos V. A short history of the thyroid gland. *Hormones* 2004; 3: 268-71.
2. Marketos SG, Eftychiades A, Koutras DA. The first recognition of the association between goiter and exophthalmos. *J Endocrinol Invest* 1983; 6: 401-2.
3. Marketos SG, Eftychiades A, Koutras DA. Thyroid diseases in the Byzantine era. *J Roy Soc Med* 1990; 83: 111-3.
4. Nabipour I. Clinical endocrinology in the Islamic civilization in Iran. *Int J Endocrinol Metab* 2003; 1: 43-5.
5. Ashtiyani SC, Zarei A, Elahipour M. Innovation and discoveries of Jorjani in medicine. *J Med Ethics Hist Med* 2009; 2: 16-20.
6. Parry CH. Enlargement of the thyroid gland in connection with enlargement or palpitation of the heart. Collection from the unpublished medical writings, Underwoods Fleet-Street London 1825; vol. II: 111-9.
7. Graves RJ. Newly observed affection of the thyroid gland in females. *Med Surg J London* 1835; 1: 516.
8. vonBasedow CA. Exophthalmos durch Hypertrophie des Zellgewebes in der Augenhohle. *Wochenschrift fur die gesammte heilkunde* 1840; 13: 197-204.
9. Madariaga AG, Palacios SS, Guillen-Grima F, et al. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 923-31.
10. McLeod DSA, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine* 2012; 42: 252-65.
11. Phillips DI, Barker DJ, Smith B, et al. The geographical distribution of thyrotoxicosis in England according to the presence or absence of TSH-receptor antibodies. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 1985; 23: 283-7.
12. Cox SP, Phillips DI, Osmond C. Does infection initiate Graves' disease? A population based 10 year study. *Autoimmunity* 1989; 4: 43-9.

13. Berglund J, Christensen SB, Hallengern B. Total and age-specific incidence of Graves thyrotoxicosis, toxic nodular goiter and solitary adenoma in Malmo 1970-74. *J Intern Med* 1990; 227: 137-41.
14. Berglund J, Ericsson UB, Hallengern B. Increased incidence of thyrotoxicosis in Malmo during the years 1988-1990 as compared to the years 1970-1974. *J Intern Med* 1996; 239: 57-62.
15. Nordling AM, Topping O, Lantz M, et al. Incidence of hyperthyroidism in Stockholm, Sweden, 2003-2005. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 823-7.
16. Nordling AM, Bystrom K, Topping O, et al. Incidence of hyperthyroidism in Sweden. *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 899-905.
17. Lazarus JH. Epidemiology of Graves' orbitopathy (GO) and relationship with thyroid disease. *Best Pract Res Clinl Endocrinol Metab* 2012; 26: 273-9.
18. Stein JD, Childers D, Gupta S, et al. Risk factors for developing thyroid-associated ophthalmopathy among individuals with Graves disease. *JAMA Ophthalmol* 2015; 133: 290- 6.
19. Fatourechi V. Thyroid dermopathy and acropachy. *Best Pract Res Cl En* 2012; 26: 553- 65.
20. Wong FS, Dayan CM. Regulatory T cells in autoimmune endocrine diseases. *Trends Endocrin Met* 2008; 19: 292-9.
21. Zeitlin AA, Simmonds JM, Gough SCL. Genetic developments in autoimmune thyroid disease: an evolutionary process. *Clin Endocrinol* 2008; 68: 671-82.
22. Pan D, Shin YH, Gopalakrishnan G, et al. Regulatory T cells in Graves' disease. *Clin Endocrinol* 2009; 71: 587-93.
23. Tomer Y, Huber A. The etiology of autoimmune thyroid disease: a story of genes and environment. *J Autoimmun* 2009; 32: 231-9.
24. Tomer Y. Mechanisms of autoimmune thyroid diseases: from genetics to epigenetics. *Annu Rev Pathol* 2014; 9: 147-56.
25. Cogni G, Chiovato L. An overview of the pathogenesis of thyroid autoimmunity. *Hormones* 2013; 12: 19-29.
26. Dong YH, Fu DG. Autoimmune thyroid disease: mechanism, genetics and current knowledge. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18: 3611-8.
27. Orgiazzi J. Thyroid autoimmunity. *Presse Méd* 2012; 41: e611-25.

28. Hemminki K, Sho X, Li X, et al. Familial risks for hospitalized Graves' disease and goiter. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 623-9.
29. Brix TH, Hegedus L. Twin studies as a model for exploring the etiology of autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol* 2012; 76: 457-64.
30. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, et al. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 174-80.
31. Brand OJ, Gough SCL. Genetics of thyroid autoimmunity and the role of the TSHR. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 322: 135-43.
32. Brand OJ, Barrett JC, Simmonds MJ, et al. Association of the thyroid stimulating hormone receptor gene (TSHR) with Graves disease. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 1704-13.
33. Colobran R, del Armengol M, Faner R, et al. Association of an SNP with intrathyroid transcription of TSHR and Graves disease: a role for defective thymic tolerance. *Hum Mol Genet* 2011; 20: 3415-23.
34. Dechairo BM, Zabaneh D, Collins J, et al. Association of the TSHR gene with Graves' disease: the first disease specific locus. *Eur J Hum Genet* 2005; 13: 1223-30.
35. Cooper JD, Simmonds MJ, Walker NM, et al. Seven newly identified loci for autoimmune thyroid disease. *Hum Mol Genet* 2012; 21: 5202-8.
36. Lee HJ, Li CW, Hammerstad SS, et al. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: a comprehensive review. *J Autoimmun* 2015; 64: 82-90.
37. Zheng Y, Josefowicz SZ, Kas A, et al. Genome-wide analysis of Foxp3 target genes in developing and mature regulatory T cells. *Nature* 2007; 445: 936-40.
38. Ban Y, Tozaki T, Tobe T, et al. The regulatory T cell gene FOXP3 and genetic susceptibility to thyroid autoimmunity: an association analysis in Caucasian and Japanese cohorts. *J Autoimmun* 2007; 28: 201-7.
39. Inoue N, Watanabe M, Morita M, et al. Association of functional polymorphisms related to the transcriptional level of FOXP3 with prognosis of autoimmune thyroid diseases. *Clin Exp Immunol* 2010; 162: 402-6.
40. Jacobson EM, Tomer Y. The CD40, CTLA-4, thyroglobulin, TSH receptor, and PTPN22 gene quintet and its contribution to thyroid autoimmunity: back to the future. *J Autoimmun* 2007; 28: 85-98.

41. Davies T, Latif R, Yin X. New genetic insights from autoimmune thyroid disease. *J Thyroid Res* 2012; 2012: 623852.
42. Somers EC, Thomas SL, Smeeth L, et al. Autoimmune diseases co-occurring within individuals and within families. *Epidemiology* 2006; 17: 202-17.
43. Hemminki K, Li X, Sundquist J, et al. The epidemiology of Graves' disease: evidence of a genetic and environmental contribution. *J Autoimmun* 2010; 34: J307-13.
44. Robazzi TCM, Adan LFF. Autoimmune thyroid disease in patients with rheumatic diseases. *Rev Bras Reumatol* 2012; 52: 417-30.
45. Antonelli A, Fallahi P, Mosca M, et al. Prevalence of thyroid dysfunctions in systemic lupus erythematosus. *Metabolism* 2010; 59: 896-900.
46. Milic VD, Radunovic G, Boricic I, et al. High prevalence of autoimmune thyroid disease in subjects with sicca symptoms without Sjögren's syndrome. *Rheumatology* 2013; 52: 754-5.
47. Boelaert K, Newby PR, Simmonds MJ, et al. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. *Amer J Med* 2010; 123: 183.e1-9.
48. Le Moli R, Muscia V, Tumminia A, et al. Type 2 diabetic patients with Graves disease have more frequent and severe Graves orbitopathy. *Nutr Metab Cardiovas* 2015; 25:452-7.
49. Chen HH, Yeh SY, Lin CL, et al. Increased depression, diabetes and diabetic complications in Graves disease patients in Asia. *Q J Med* 2014; 107: 727-33.
50. Brent GA. Environmental exposures and autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 2010; 20: 755-61.
51. Eschler DC, Hasham A, Tomer Y. Cutting Edge: the etiology of autoimmune thyroid diseases. *Clin Rev Allerg Immunol* 2011; 41:190-7.
52. Manji N, Carr-Smith JD, Boelaert K, et al. Influences of age, gender, smoking, and family history on autoimmune thyroid disease phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4873-80.
53. Effraimidis G, Wiersinga WM. Autoimmune thyroid disease: old and new players. *Eur J Endocrinol* 2014; 170: R241-52.

54. Stagnaro-Green A, Schwartz A, Gismondi R, et al. High rate of persistent hypothyroidism in a large-scale prospective study of postpartum thyroiditis in Southern Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 652-7.
55. Rotondi M, Pirali B, Lodigiani S, et al. The post partum period and the onset of Graves' disease: an overestimated risk factor. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 161-5.
56. Simmonds MJ, Kovvoura FK, Brand O, et al. Skewed X chromosome inactivation and female preponderance in autoimmune thyroid disease: an association study and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: E127-31.
57. Prummel MF, Strieder T, Wiersinga WM. The environmental and autoimmune thyroid diseases. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 605-18.
58. Papanastasiou L, Vatalas IA, Koutras, et al. Thyroid autoimmunity in the current iodine environment. *Thyroid* 2007; 17: 729-39.
59. Mostbeck A, Galvan G, Bauer P, et al. The incidence of hyperthyroidism in Austria from 1987 to 1995 before and after increase in salt iodization in 1990. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 367-74.
60. Zaletel K, Gaberscek, Pirnat E, et al. Ten year follow-up of thyroid epidemiology in Slovenia after increase in salt iodization. *Croat Med J* 2011; 52: 615-21.
61. Falgarone G, Heshmati HM, Cohen R, et al. Role of emotional stress in pathophysiology of Graves's disease. *Eur J Endocrinol* 2013; 168: R13-8.
62. Pruet SB. Stress and the immune system. *Pathophysiology* 2003; 9: 133-53.
63. Helmreich DL, Parfitt DB, Lu XY, et al. Relation between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis during repeated stress. *Neuroendocrinology* 2005; 81: 183-92.
64. Vita R, Lapa D, Trimarchi F, et al. Stress triggers the onset and the recurrences of hyperthyroidism in patients with Graves' disease. *Endocrine* 2015; 48: 254-63.
65. Paunkovic N, Paunkovic J, Pavlovic O, et al. The significant increase in incidence of Graves's disease in Eastern Serbia during the civil war in the former Yugoslavia (1992 to 1995). *Thyroid* 1998; 8: 37-41.
66. Wiersinga WM. Smoking and thyroid. *Clin Endocrinol* 2013; 79: 145-51.
67. Vestergaard P. Smoking and thyroid disorders- a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 153-61.
68. Miller MC, Mohrenweiser HW, Bell DA. Genetic variability in susceptibility and response to toxicants. *Toxicol Lett* 2001; 120: 269- 80.

69. Strange RC, Jones PW, Fryer AA. Glutathione S-transferase: genetics and role in toxicology. *Toxicol Lett* 2000; 112-113: 357-63.
70. Bufalo NE, Santos RB, Cury A, et al. Genetic polymorphisms associated with cigarette smoking and the risk of Graves' disease. *J Clin Endocrinol* 2008; 68: 982-7.
71. Cawood TJ, Moriarty P, O'Farrelly C, et al. Smoking and thyroid-associated ophthalmopathy: a novel explanation of the biological link. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 59-64.
72. Schott M, Scherbaum WA, Morgenthaler NG. Thyropropin receptor autoantibodies in Graves' disease. *Trends Endocrin Met* 2005; 16: 243-8.
73. Kamath C, Adlan MA, Premawardhana LD. The role of thyrotropin receptor antibody assays in Graves disease. *J Thyroid Res* 2012; 2012: 525936.
74. Rapoport B, McLachlan SM. TSH receptor cleavage into subunits and shedding of the A-subunit; a molecular and clinical perspective. *Endocr Rev* 2016; er2015-1098.
75. Chiamorela MI, Wondisford FE. Minireview: Thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanism. *Endocrinology* 2009; 150: 1091-6.
76. Brent GA. Mechanisms of the thyroid hormone action. *J Clin Invest* 2012; 122: 3035-43.
77. Weitzel JM, Iwen KA. Coordination of mitochondrial biogenesis by thyroid hormone. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 342: 1-7.
78. Wojcicka A, Bassett JHD, Williams GR. Mechanisms of action of thyroid hormones in the skeleton. *Biochi Biophys Acta* 2013; 1830: 3979-86.
79. Muller R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev* 2014; 94: 355-82.
80. Faber J, Selmer C. Cardiovascular disease and thyroid function. *Front Horm Res (Basel)* 2014; 45-56.
81. Danzi S, Klien I. Thyroid disease and the cardiovascular system. *Endocrin Metab Clin N Am* 2014; 43: 517-28.
82. Khoo TK, Bahn RS. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: the role of autoantibodies. *Thyroid* 2007; 17: 1013- 8.
83. Iyer S, Bahn R. Immunopathogenesis of Graves's ophthalmopathy: the role of the TSH receptor. *Best Pract Res Cl En* 2012; 26: 281-9.

84. Wang Y, Smith TJ. Current concepts in the molecular pathogenesis of thyroid associated ophthalmopathy. *Inves Ophth Vis Sci* 2014; 55: 1735-48.
85. Bartalena L, Fatourechi V. Extrathyroidal manifestations of Graves' disease: a 2014 update. *J Endocrinol Invest* 2014; 37: 691-700.
86. Biondi B, Bartalena L, Cooper, et al. The 2015 European thyroid association guidelines on diagnosis and treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2015; 4: 149-63.
87. Menconi F, Marcocci C, Marino M. Diagnosis and classification of Graves's disease. *Autoimmun Rev* 2014; 398-402.
88. Bartalena L. Diagnosis and management of Graves' disease: a global overview. *Nat Rev Endocr* 2013; 9: 724-34.
89. Laurberg P, Nygaard B, Andersen S, et al. Association between TSH-receptor autoimmunity, hyperthyroidism, goiter, and orbitopathy in 208 patients included in the remission induction and sustenance in Graves disease study. *J Thyroid Research* 2014; 2114: 165487.
90. Barbesino G, Tomer Y. Clinical utility of TSH receptor antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 2247-55.
91. Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, et al. TSH receptor autoimmunity in Graves disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery or radioiodine: a 5 year prospective randomized study. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 69-75.
92. Girgis C, Champion BL, Wall JR. Current concept in Graves' disease. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2011; 2: 135-44.
93. Trimboli P, Rossi F, Thorel F, et al. One in five subjects with normal thyroid ultrasonography has altered thyroid tests. *Endocr J* 2012; 59: 137-43.
94. Chio SH, Kim EKK, Kwak JY. Thyroid ultrasonography: pitfalls and techniques. *Korean J Radiol* 2014; 15: 267-75.
95. Okosieme OE, Chan D, Price SA, et al. The utility of radioiodine uptake and thyroid scintigraphy in the diagnosis and management of hyperthyroidism. *Clin Endocrinol* 2010; 72: 122-7.
96. Ito Y, Amino N, Miyauchi A. Thyroid ultrasonography. *World J Surg* 2010; 34: 1171-80.

97. Sekulic V, Rajic M, Vlajkovic M, et al. Thyroid blood flow and uptake of technetium 99m-pertechnetate in Graves disease. *Hell H Nucl Med* 2006; 9: 173-6.
98. Javadi H, Pashazadeh AM, Mogharrabi M, et al. Comparison of thyroid blood flow and uptake indices using technetium 99m-pertechnetate in patients with Graves disease and euthyroid subjects. *Mol Imag Radionucl Ther* 2014; 23: 96-100.
99. Prasek K, Plazinska MT, Krolicki L. Diagnosis and treatment of Graves's disease with particular emphasis on appropriate techniques in nuclear medicine- general state of knowledge. *Nuc Med Rev* 2015; 18: 110-6.
100. Hou H, Hu SH, Fan R, et al. Prognostic value of 99mTc-pertechnetate thyroid scintigraphy in radioiodine therapy in a cohort of Chinese Graves disease patients: a pilot clinical study. *Bio Med Reseach Inter* 2015; 2015: 974689.
101. Bartalena L, Burch HB, Burman KD, et al. A 2013 European survey of clinical practice patterns in the management of Graves disease. *Clin Endocrinol* 2016; 84: 115-20.
102. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Eng J Med* 2005; 352: 905-17.
103. Mallela MK, Strobl M, Poulsen RR, et al. Evaluation of developmental toxicity of propylthiouracil and methimazole. *Birth Defects Res (part B)* 2014; 101:300-7.
104. Hegedus L. Optimizing remission rates using antithyroid drugs for Graves' disease. *Clin Endocrinol* 2010; 72: 729-30.
105. Laurberg P, Krejbjerg A, Andersen SL. Relapse following antithyroid drug therapy for Graves' hyperthyroidism. *Curr Opin Endocrinol* 2014; 21: 415-21.
106. Mohlin E, Nystrom HF, Eliasson M. Long-term prognosis after medical treatment of Graves' disease in a northern Swedish population 2000-2010. *Eur J Endocrinol* 2014; 170: 419-27.
107. Vos XG, Endert E, Zwinderman K, et al. Predicting the risk of recurrence before the start of antithyroid drug therapy in patients with Graves hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 1381-9.
108. Watanabe N, Narimatsu H, Noh JY, et al. Antithyroid drug induced hematopoietic damage: a retrospective cohort study of agranulocytosis and pancytopenia involving 50385 patients with Graves's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E49-53.
109. Bonnema SP, Hegedus L. Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: effect, side effects and factors affecting therapeutic outcome. *Endocr Rev* 2012; 33: 920-80.

110. Hevesy G. The absorption and translocation of lead by plants. A contribution to the application of the method of radioactive indicators in the investigation of the change of substance in plants. *Biochem J* 1923; 17: 439-45.
111. Hertz S, Roberts A. Application of radioactive iodine in the differential diagnosis of two types of Graves's disease. *J Clin Invest* 1942; 21: 654.
112. Siberstein EB. Radioiodine: the classic theranostic agent. *Semin Nucl Med* 2012; 42: 164-70.
113. Ambade RN, Shinde SN, Khan MSA, et al. Development of a dry distillation technology for the production of ^{131}I using medium flux reactor for radiopharmaceutical application. *J Radioanal Nucl Chem* 2015; 303: 451- 67.
114. Kramer GH, Hauck BM, Chamberlain MJ. Biological half-life of iodine in adults with intact thyroid function and in athyreotic persons. *Radiat Prot Dosim* 2002; 102: 129-35.
115. Erselcan T, Sungu S, Ozdemir S, et al. Iodine-131 treatment and chromosomal damage: in vivo dose-effect relationship. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 676-84.
116. Grzesiuk W, Neimiuszwy J, Kruszewski M, et al. DNA damage and its repair in Lymphocytes and thyroid nodule cells during radioiodine therapy in patients with hyperthyroidism. *J Mol Endocrinol* 2006; 37: 527-32.
117. Berg GEB, Michanek AMK, Holmberg ECV, et al. Iodine-131 treatment of hyperthyroidism: significance of effective half-life measurements. *J Nucl Med* 1996; 37: 228- 32.
118. vanIsselt JW, De Klerk JMH, Koppeschaar HPF, et al. Iodine-131 uptake and turnover rate vary over short intervals in Graves disease. *Nucl Med Commun* 2000; 21: 609: 16.
119. vanIsselt JW, Broekhuizen-de Gast HS. The radioiodine turnover rate as a determinant of radioiodine treatment outcome in Graves' disease. *Hell J Nucl Med* 2010; 13: 2-5.
120. Stokkel MPM, Junak DH, Lassmann M, et al. EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 2218-28.

121. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American thyroid association and American association of Clinical endocrinologists. *Thyroid* 2011; 21: 593-641.
122. Yua JS, Chu KS, Li JKY, et al. Usage of a fixed dose of radioactive iodine for the treatment of hyperthyroidism: one year outcome in a regional hospital in Hong Kong. *Hong Kong Med J* 2009; 15: 267: 73.
123. Khalid Y, Barton DM, Baskar V, et al. Efficacy of fixed high dose radioiodine therapy for hyperthyroidism- a 14 year experience: a focus on influence of pretreatment factors on outcome. *B J M P* 2011; 4: 7-10.
124. Santos RB, Romaldini JH, Ward LS. A randomized controlled trial to evaluate the effectiveness of 2 regimens of fixed Iodine (¹³¹I) doses for Graves' disease treatment. *Clin Nucl Med* 2012; 37: 241-4.
125. de Rooij A, Vandenbroucke JP, Smit JWA, et al. Clinical outcomes after estimated versus calculated activity of radioiodine for the treatment of hyperthyroidism: systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 771-7.
126. Ross DS. Radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 2011; 364: 542-50.
127. Livingston C. Lithium: a review of its metabolic adverse effects. *J Psychopharmacol* 2006; 20: 347-55.
128. Shine B, McKnight RF, Leaver L, Geddes JR. Long-term effects of lithium on renal, thyroid, and parathyroid function: a retrospective analysis of laboratory data. *Lancet* 2015; 386: 461-8.
129. McKnight RF, Adida M, Budge K, et al. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379: 721-8.
130. Brown MK, Tracy KD. Lithium: the pharmacodynamic actions of the amazing ion. *Ther Adv Psychopharmacol* 2013; 3: 163-76.
131. Sarkar S, Floto RA, Berger Z, et al. Lithium induces autophagy by inhibiting inositol monophosphatase. *J Cell Biol* 2005; 1101-11.
132. Ryves WJ, Harwood AJ. Lithium inhibits glycogen synthase kinase-3 by competition for magnesium. *Biochem Bioph Res Commun* 2001; 280: 720-5.
133. Dudev T, Lim C. Competition between Li and Mg in metalloproteins. Implications for Lithium therapy. *J Am Chem Soc* 2011; 133: 9506-15.

134. Singh D, Nagar M, Prakash R. Histomorphometry of the thyroid gland in rat after lithium administration. *Asian J Pharm Clin Res* 2015; 8: 339-41.
135. Temple R, Berman M, Robbins J, Wolff J. The use of lithium in the treatment of thyrotoxicosis. *J Clin Invest* 1972; 51: 2746-56.
136. Lazarus JH, Richards AR, Addison GM, Owen GM. Treatment of thyrotoxicosis with lithium carbonate. *Lancet* 1974; 304: 1160-2.
137. Brownlie BE, Turner JG, Ovenden BM, Rogers TG. Results of lithium ¹³¹I treatment of thyrotoxicosis. *J Endocrinol Invest* 1979; 2: 303-4.
138. Dunkelmann S, Kuenstner H, Nabovi E, et al. Lithium as an adjunct to radioiodine therapy in Graves' disease for prolonging the intrathyroidal effective half-life of radioiodine - Useful or not? *Nuklearmedizin* 2006; 45: 213-8.
139. Bogazzi F, Giovannetti C, Fessehatsion R, et al. Impact of lithium on efficacy of radioactive iodine therapy for Graves' disease: a cohort study on cure rate, time to cure, and frequency of increased serum thyroxine after antithyroid drug withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 201-8.
140. Martin NM, Patel M, Nijher GMK, et al. Adjuvant lithium improves the efficacy of radioactive iodine treatment in Graves' and toxic nodular disease. *Clin Endocrinol* 2012; 77: 621-7.
141. Sekulic V, Rajic M, Vlajkovic M, et al. Short term treatment with Lithium carbonate as adjunct to radioiodine treatment for long-lasting Graves' hyperthyroidism. *Hell J Nucl Med* 2015; 18: 186-8.
142. Boelaert K, Syed AA, Manji N, et al. Prediction of cure and risk of hypothyroidism in patients receiving ¹³¹I for hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 2009; 70: 129-38.
143. Zheng W, Jian T, Guizhi Z, et al. Analysis of ¹³¹I therapy and correlation factors of Graves' disease patients: a 4-year retrospective study. *Nucl Med Commun* 2012; 33: 97-101.
144. Vijayakumar V, Ali S, Nishino T, et al. What influences early hypothyroidism after radioiodine treatment for Graves hyperthyroidism? *Clin Nucl Med* 2006; 31: 688- 9.
145. Sfiligoj D, Gaberscek S, Mekjavic PJ, et al. Factors influencing the success of radioiodine therapy in patients with Graves disease. *Nucl Med Commun* 2015; 36: 560-65.

146. Sundaresh V, Brito JP, Wang Z, et al. Comparative effectiveness of therapies for Graves' hyperthyroidism: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 3671-7.
147. Imseis RE, Vanmiddlesworth L, Massie JD, et al. Pretreatment with propylthiouracil but not methimazole reduces the therapeutic efficacy of Iodine-131 in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 685-7.
148. Dunkelmann S, Kuenstner H, Nabavi E, et al. Change in the intrathyroidal kinetics of radioiodine under continued and discontinued antithyroid medication in Graves disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 228-36.
149. Walter MA, Christ-Crain M, Schindler C, et al. Outcome of radioiodine therapy without, on or 3 days off carbimazole: a prospective interventional three-group comparison. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 730-7.
150. Dora JM, Escouto Machado W, Andrade VA, et al. Increasing the radioiodine dose does not improve cure rates in severe Graves' hyperthyroidism: a clinical trial with historical control. *J Thyroid Res* 2013; 2013: 958276.
151. Stewart T, Rochon J, Lenfestey R, Wise P. Correlation of stress with outcome of radioiodine therapy for Graves' disease. *J Nucl Med* 1985; 26: 592-9.
152. Abraham P, Acharya S. Current and emerging treatment options for Graves hyperthyroidism. *Ther Clin Risk Manag* 2010; 6: 29-40.
153. Nakajo M, Tsuchimochi S, Tanabe H, et al. Three basic patterns of changes in serum hormone levels in Graves disease during the one year period after radioiodine therapy. *Ann Nucl Med* 2005; 19: 297-308.
154. Jones BM, Kwok CCH, Kung AWC. Effect of radioactive iodine therapy on cytokine production in Graves' disease: transient increases in Interleukin-4 (IL-4), IL-6, IL10, and tumor necrosis factor- α , with longer term increases in interferon- γ production. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4106-10.
155. Yip J, Lang BHHL, Lo CYL. Changing trend in surgical indication and management for Graves's disease. *Am J Surg* 2012; 203: 162-7.
156. Breuer C, Solomon D, Donovan P, et al. Effect of patient age on surgical outcomes for Graves's disease: a case-control study of 100 consecutive patients at a high volume thyroid surgical center. *Inter J Ped Endocrinol* 2013; 2013: 1-4.

157. Stathopoulos P, Gangidi S, Kotrotsos D. Graves disease: a review of surgical indications, management and complications in a cohort of 59 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2015; 44: 713-7.
158. Sebastian M, Rudnicki J, Jakubasyko W, et al. Clinical and biochemical factors affecting postoperative hypocalcemia after near-total thyroidectomy. *Adv Clin Exp Med* 2013; 22: 675-82.
159. Bojic T, Paunovic I, Diklic A, et al. Total thyroidectomy as a method of choice in the treatment of Graves disease – analysis of 1432 patients. *BMC Surgery* 2015; 15:39.
160. Liu J, Bargren A, Schaefer S, et al. Total thyroidectomy: a safe and effective treatment for Graves' disease. *J Surg Res* 2011; 168: 1-4.
161. Bogazzi F, Bartalena L, Campomori A, et al. Treatment with lithium prevents serum thyroid hormone increase after thionamide withdrawal and radioiodine therapy in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4490-5.
162. Akin F, Yaylali GF, Bastemir M. The use of Lithium carbonate in the preparation for definitive therapy in hyperthyroid patients. *Med Prin Pract* 2008; 17: 167-70.
163. Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S, et al. Comparison of radioiodine with radioiodine plus lithium in the treatment in of Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 499-503.
164. Bal CS, Kumar A, Pandey RM. A randomized controlled trial to evaluate the adjuvant effect of lithium on radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Thyroid* 2002; 12: 399-405.
165. Ahmed K, Nijher GMK, Bannerjee A, et al. Comparison of radioiodine with radioiodine plus lithium in the treatment of hyperthyroidism. *Nucl Med Commun* 2006; 27: 299.
166. Oszukowska L, Knapska-Kucharska M, Makarewicz J, Lewiński A. The influence of thiamazole, lithium carbonate, or prednisone administration on the efficacy of radioiodine treatment (¹³¹I) on hyperthyroid patients. *Pol J Endocrinol* 2010; 61: 56-61.
167. Kessler L, Palla J, Baru JS, et al. Lithium as an adjunct to radioactive iodine for the treatment of hyperthyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract* 2014; 20: 737-45.

168. Burrow GN, Burke WR, Himmelhoch JM, et al. Effect of lithium on thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; 32: 647-52.
169. Spaulding SW, Burrow GN, Bermudez F, Himmelhoch JM. The inhibitory effect of lithium on thyroid hormone release in both euthyroid and thyrotoxic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 35: 905-11.
170. Turner JG, Brownlie BEW, Rogers TGH. Lithium as adjunct to radioiodine therapy for thyrotoxicosis. *Lancet* 1976; 307: 614-5.
171. Carlson HE, Temple R, Robbins J. Effect of Lithium on thyroxine disappearance in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 36: 1251-4.
172. Malhi GS, Tanious M, Das P, Berk M. The science and practice of lithium therapy. *Aust N Z J Psychiatry* 2012; 46: 192-211.
173. Gershon S, Chengappa KNR, Malhi GS. Lithium specificity in bipolar illness: a classic agent for the classic disorder. *Bipolar Disord* 2009; 11(suppl. 2): 34-44.
174. Malhi GS, Tanious M, Gershon S. The lithiumeter: a measured approach. *Bipolar disord* 2011; 13: 219-26.
175. Malhi GS, Tanious M. Optimal frequency of lithium administration in the treatment of bipolar disorder. *CNS Drugs* 2011; 25: 289-98.
176. Zantut-Wittmann DE, Ramos CD, Santos AO, et al. High pre therapy ^{99m}Tc-pertechnetate thyroid uptake, thyroid size and thyrostatic drugs: predictive factors of failure in ¹³¹I iodine therapy in Graves disease. *Nucl Med Commun* 2005; 26: 957- 63.
177. Acharya SH, Avenell A, Philip S, et al. Radioiodine therapy (RIT) for Graves disease (GD) and effect on ophthalmopathy: a systematic review. *Clin Endocrinol* 2008; 69: 943- 50.
178. Rajić M, Vlajković M, Ilić S, et al. Nepovoljan uticaj produženog lečenja antitiroidnim lekovima na ishod terapije radioaktivnim jodom kod pacijenata sa Grejvsovim hipertiroidizmom. *Timočki Medicinski Glasnik* 2014; 39: 164-70.
179. Alexander EK, Larsen PR. High dose ¹³¹I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1073-7.
180. Kobe C, Weber I, Eschner W, et al. Graves' disease and radioiodine therapy: is success of ablation dependent on the choice of thyrostatic medication? *Nuklearmedizin* 2008; 47: 153-66.

181. Wang RF, Tan J, Zhang GZ, et al. A comparative study of influential factors correlating with early and late hypothyroidism after ¹³¹I therapy for Graves' disease. *Chin Med J* 2010; 123: 1528-32.
182. Sekulić V, Rajić N, Vlajković M, et al. Cigarette smoking has no impact on the effect of radioiodine therapy in patients with Graves disease. *Acta Fac Med Naiss* 2015; 32: 67-75.

IX SKRAĆENICE

A	
AIB AITB cAMP ATL	autoimuna bolest autoimuna bolest tiroideje ciklični adenzin monofosfat antitiroidni lekovi
B	
Bic BLy	bikarbonati B limfociti
C	
cAMP Ca CD Cl CTLA4	ciklični adenzin monofosfat kalcijum klaster diferencijacije hlor faktor 4 citotoksičnih T limfocita
D	
DIT DNK	dijodtironin dezoksiribonukleinska kiselina
E	
EUT	eutiroidizam
F	
FT ₃ FT ₄	slobodni tijodtironin slobodni tiroksin
G	
GB GH GO GST GWAS	Grejvsova bolest Grejvsov hipertiroidizam Grejvsova oftalmopatija glutation S transferaze genomske široko udružene studije
H	
HT HHT Hipo Hiper HLA	Hašimoto tiroiditis osovina hipotalamus-hipofiza-tiroideja hipotiroidizam hipertiroidizam humani leukocitni antigen
I	
¹³¹ I ¹³¹ I-NaI I IFN γ IL-2	jod-131 jod-131 natrijum jodid jod interferon γ interleukin 2
K	
K KeV	kalijum kiloelektron volt

Uticaj tretmana Litijum karbonatom na ishod terapije radioaktivnim jodom
kod Grejvsovog hipertiroidizma

L	
Li LiCO ₃	Litijum Litijum karbonat
M	
MBq Mg MeV MCT	megabekerel magnezijum megaelektron volt monokarboksilatni transporter
N	
Na NIP	natrijum natrijum-jodna pumpa
P	
PTU	propiltiouracil
R	
RI RIT RNK ROI	radioaktivni jod radiojodna terapija ribonukleinska kiselina region od interesa
S	
SNP	polimorfizam pojedinačnih nukleotida
T	
T _{1/2} T ₃ T ₄ TBF TBG ^{99m} TcO ₄ ⁻ Te TH Th-ATL Tg TgAt Tly TNF TPO TPOAt Treg TRAt TR TRH TSH TSHR TT ₃ TT ₄	vreme radioaktivnog poluraspada trijodtironin tiroksin protok krvi u tiroideji tiroksin vezujući globulin 99 metastabilni tehnecijum pertehnetat telur tiroidni hormoni terapija antitireoidnim lekovima tiroglobulin anti tiroglobulinska antitela T limfociti faktor tumorske nekroze tiroidna preoksidaza antitela na tiroidnu preoksidazu T regulatorne ćelije antitela na tiotropinske receptore receptor za tireoidne hormone hipotalamusni tireotropni oslobađajući hormon tireostimulišući hormon receptori za tireostimulišući hormon ukupni tiroksin ukupni trijodtironin
U	
UZ	ultrazvuk

Biografija

Vladan Sekulić je rođen 16. marta 1964. godine u Prokuplju, živi u Nišu. Diplomirao je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Nišu 13. februara 1990. godine sa prosečnom ocenom u toku studija 8,50. Na Medicinskom fakultetu u Nišu, 25. juna 2007. godine odbranio je magistarsku tezu sa temom "Značaj kvantitativne scintigrafije tireoideje sa ^{99m}Tc-pertehnetatom u evaluaciji hipertireoze".

Na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu položio je 13. marta 1996. godine specijalistički ispit iz nuklearne medicine.

Od 1991. godine do 1998. godine radio je u Jedinici za nuklearnu medicinu Kliničko-bolničkog centra u Prištini. Od jula 2001. godine radi kao izabrani lekar u Službi za zdravstvenu zaštitu radnika Doma zdravlja u Prokuplju.

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом
Утицај третмана Литијум карбонатом на исход терапије радиоактивним јодом
код Грејвсовог хипертироидизма

која је одбрањена на Медицинском факултету Универзитета у Нишу:

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да ову дисертацију, ни у целини, нити у деловима, нисам пријављивао/ла на другим факултетима, нити универзитетима;
- да нисам повредио/ла ауторска права, нити злоупотребио/ла интелектуалну својину других лица.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са ауторством и добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, _____

Потпис аутора дисертације:

(Име, средње слово и презиме)

**ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ЕЛЕКТРОНСКОГ И ШТАМПАНОГ ОБЛИКА
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Наслов дисертациј _____ Утицај третмана Литијум карбонатом на исход терапије
_____ радиоактивним јодом код Грејвсовог хипертироидизма

Изјављујем да је електронски облик моје докторске дисертације, коју сам предао/ла за уношење у **Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу**, истоветан штампаном облику.

У Нишу, _____

Потпис аутора дисертације:

(Име, средње слово и презиме)

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу унесе моју докторску дисертацију, под насловом:

Утицај третмана Литијум карбонатом на исход терапије радиоактивним јодом код Грејвсовог хипертироидизма

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском облику, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прераде (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

У Нишу, _____

Потпис аутора дисертације:

(Име, средње слово и презиме)