

UDK 617.7:616.441-008.61

ISSN 035-2899, 39(2014) br.4 p.184-192

**VELIČINA STRUME KAO PARAMETAR ZA PREDVIĐANJE REMISIJE KOD PACIJENATA SA GREJVSOVOM BOLEŠĆU LEČENIH MEDIKAMENTNOM TIROSUPRESIVNOM TERAPIJOM****GOITER SIZE AS A PARAMETER FOR PREDICTING REMISSION IN PATIENTS SUFFERING FROM GRAVES DISEASE TREATED BY THYROSUPPRESSIVE DRUG THERAPY**

*Aleksandar Aleksić (1), Željka Aleksić (2), Saška Manić (3), Vladimir Mitov (1), Aleksandar Jolić (1), Kosta Zdravković (4)*

(1) ODELJENJE INTERNE MEDICINE, ZDRAVSTVENI CENTAR ZAJEČAR, (2) SLUŽBA NUKLEARNE MEDICINE, ZDRAVSTVENI CENTAR ZAJEČAR, (3) ODELJENJE NEUROLOGIJE, ZDRAVSTVENI CENTAR ZAJEČAR, (4) DNEVNA BOLNICA ZA HEMIOTERAPIJU, ZDRAVSTVENI CENTAR VRANJE

**Sažetak:** Grejvsova bolest definiše se kao hipertireoidizam sa difuznom strumom nastalom zbog imunskih poremećaja. Napori da se identifikuju činioci koji bi mogli da ukažu na verovatnoću postizanja remisije, odnosno pojave recidiva po prekidu medikamentne tirosupresivne terapije neprekidno traju. Izveštaji o postignutoj dugotrajnoj remisiji kreću se od 14 do 80% lečenih, a ukupna stopa recidiva po prekidu lečenja je 30-50%. Utvrđivanje ranih prognostičkih faktora za ishod medikamentne tirosupresivne terapije moglo bi da omogući razlikovanje pacijenata koji reaguju i koji ne reaguju na terapiju, i pravovremeni izbor ablativne terapije. Cilj istraživanja je bio da se utvrdi uticaj veličine strume na predviđanje nastanka remisije tokom medikamentne tirosupresivne terapije. Istraživanje je sprovedeno u vidu prospektivne studije uključivši 106 uzastopnih pacijenata sa novootkrivenim autoimunim hipertireoidizmom, kojima je započeta medikamentna tirosupresivna terapija. Po postavljanju dijagnoze bolesti, nakon anamnestičke, kliničke i biohemijske obrade na početku bolesti i 12 meseci po započinjanju medikamentne tirosupresivne terapije, praćeni su prisustvo i veličina strume, palpatorno i volumetrijski. Kod većine naših ispitanika (oko 90%), na početku bolesti struma je mala ili odsutna (gradus 0A, 0B, 0-I). Tokom MTT struktura ispitanika prema prisustvu i veličini strume se bitno ne menja. Prosečan volumen tireoidee na početku bolesti, kod naših ispitanika je oko 21 ml. Tokom MTT i dvanaest meseci po započinjanju MTT, nije primećena bitna promena u veličini tireoidee. Nije primećeno da postoji značajna razlika u prisustvu i veličini strume, bilo da je određivana palpacijom, bilo da je merena ehosonografski, između pacijenata u remisiji i onih koji nisu postigli remisiju. Rezultati ukazuju da prisustvo i veličina strume na početku bolesti, nemaju značaja za predviđanje remisije kod pacijenata sa Grejvsomovom bolešću lečenih medikamentnom tirosupresivnom terapijom.

**Ključne reči:** veličina strume, volumen, remisija, Grejvsova bolest, hipertireoidizam.

**Summary:** Graves' disease is defined as hyperthyroidism with diffuse goiter caused by immune disorders. Efforts to identify factors that may indicate the likelihood of achieving remission or relapse upon cessation of thyrosuppressive drug therapy are continuously ongoing. Reports on the achievement of long-term remission range between 14-80% in the treated, and the overall rate of recurrence after withdrawal of treatment is about 30-50%. Determination of the early prognostic factors for the outcome of thyrosuppressive drug therapy could allow the differentiation between patients who respond and do not respond to therapy and timely selection of ablative therapy. The aim of this study was to determine the effect of goiter size as a predictor of remission during thyrosuppressive drug therapy. The study was conducted in a prospective manner including 106 consecutive patients with newly diagnosed autoimmune hyperthyroidism who were given thyrosuppressive drug therapy. After the diagnosis of the disease by anamnestic, clinical and biochemical examination at the beginning and 12 months after the initiation of thyrosuppressive drug therapy, the presence and goiter size were followed by palpation and by echosonographic volumetry. In the majority of the patients (90%) at the beginning of the disease goiter was small or absent (grade 0A, 0B, 0-I). During the MTT the presence and goiter size did not change significantly. The average thyroid volume at the beginning of the disease in our patients was about 21 ml. During MTT and twelve months after the start of MTT, significant changes in the size of thyroid were not observed. It was observed that there was no significant difference in the presence and goiter site, whether it was

determined by palpation, or measured echosonographically among patients in remission, and in those who had no remission. The results indicate that the presence and goiter size at the onset of the disease are not relevant for the prediction of remission in patients with Graves' disease treated by the thyrosuppressive drug therapy.

**Keywords:** goiter size, volume, remission, Graves' disease, hyperthyroidism

### UVOD

Grejvs-Bazedovljeva bolest (GB) definiše se kao hipertireoidizam sa difuznom strumom nastalom zbog imunskih poremećaja. Incidenca ove bolesti u opštoj populaciji može biti i do 1%, a četiri do pet puta je češća u žena, što važi i za većinu autoimunih bolesti [1, 2].

Napori da se identifikuju činioci koji bi mogli da ukažu na verovatnoću postizanja remisije, odnosno pojave recidiva po prekidu medikamentne tirosupresivne terapije (MTT) neprekidno traju. Izveštaji o postignutoj dugotrajnoj remisiji kreću se od 14 do 80% lečenih, a ukupna stopa recidiva po prekidu lečenja je 30-50% [1, 3-13].

Utvrdjivanje ranih prognostičkih faktora za ishod medikamentne tirosupresivne terapije moglo bi da omogući razlikovanje pacijenata koji reaguju i koji ne reaguju na terapiju, i pravovremeni izbor ablativne terapije. Ultrazvuk omogućava objektivnu procenu dimenzija tireoidne žlezde i može se ponavljati bez štetnih efekata po pacijenta.

U brojnim istraživanjima prethodnih decenija, primećeno je da prisustvo velike strume, na početku MTT može predstavljati loš prognostički znak za ishod terapije. S druge strane, smanjenje strume tokom lečenja predstavlja povoljan prognostički znak za ishod MTT [4, 14].

Cilj ovog rada je bio da utvrdi uticaj veličine strume na predviđanje nastanka remisije tokom medikamentne tirosupresivne terapije.

### MATERIJAL I METODE

Istraživanje je sprovedeno u vidu prospektivne studije uključivši 106 uzastopnih pacijenata sa novootkrivenom GB, kojima je započeta medikamentna tirosupresivna terapija u ambulanti za bolesti štitaste žlezde Službe za nuklearnu medicinu Zdravstvenog centra Zaječar.

Nakon postavljanja dijagnoze hipertireoidizma pacijentima upućenim ambulanti za bolesti štitaste žlezde, a na osnovu anamnestičnih podataka, kliničkog pregleda, utvrđivanja znakova hipermetabolizma, te utvrđivanjem suprimiranog nivoa TSH i povišenih nivoa slobodnih frakcija tireoidnih hormona u serumu, svim pacijentima urađena je ehosonografska volumetrija i, u nejasnim slučajevima, rađena je scintigrafija štitne žlezde tehnecijum pertehnetatom u cilju potvrde autoimunog hipertireoidizma.

Postavljanje dijagnoze i sprovođenje terapije oslanjalo se na važeći *Vodič o dijagnozi i lečenju bolesti štitaste žlezde* [15].

Svim ispitanicima uzeta je detaljna lična i porodična anamneza i započeto je lečenje medikamentnom tirosupresivnom terapijom. Klinički pregled je obuhvatao inspekciju i palpaciju tireoidne žlezde, merenje pulsa, utvrđivanje prisustva ili odsustva tremora, procenu kvaliteta kože, merenje telesne mase, kao i inspekciju očnih jabučica i očnih kapaka u cilju utvrđivanja prisustva tireoidne oftalmopatije.

Palpatorni nalaz na tireoidei gradiran je sa: 0 – bez strume; 0A – palpabilna tireoidea; 0B – palpabilna i vidljiva pri ekstenziji vrata; I – lako difuzno uvećana i vidljiva pri normalnom položaju vrata; II – umereno difuzno uvećana; III – izrazito difuzno uvećana.

Nivo slobodnih frakcija tireoidnih hormona određivao se metodom LIA (LIA FT4 Brahms Diagnostica GmbH), DELFIA (DELFIA FT3 Wallac Oy, Turku, Finland) i ACCESS imunoesej sistemom. Opseg normalnih vrednosti slobodnih frakcija tireoidnih hormona su 9,25-22 pmol/L za FT4, i 3,8-6,0 pmol/L za FT3. TSH meren ultrasenzitivnom ILMA metodom (ILMA ultrasensitive TSH Brahms Diagnostica GmbH), sa referentnim opsegom 0,3-4 mIU/L i ACCESS imunoesej sistemom, sa referentnim opsegom 0,3-4,0 mIU/L.

Ehosonografija štitaste žlezde rađena je na Toshiba Justvision 200 ultrazvučnom aparatu sa linearnom sondom 8 MHz. Volumen se izračunavao metodom Brunn i saradnika, kao zbir volumena pojedinačnih režnjeva, a volumen pojedinačnog režnja izračunavao se po formuli: širina režnja (cm) x debljina režnja (cm) x visina režnja (cm) x 0,479 [16].

Scintigrafija štitaste žlezde rađena je nakon 15-20 minuta po intravenskoj primeni oko 2 mCi (74 MBq) tehnecijum-pertehnetata (99mTcO<sub>4</sub>), na gama kameri Simens Diacam. Svi *in vivo* i *in vitro* testovi rađeni se u Službi za nuklearnu medicinu Zdravstvenog centra Zaječar.

Kontrolni pregledi, koji su obuhvatali klinički pregled i određivanje nivoa TSH, FT4 i FT3, vršeni su u periodu jednog do tri meseca tokom medikamentne tirosupresivne terapije, pri čemu je titrirana doza leka. Ehosonografska

volumetrija rađena je na početku tirosupresivne terapije i nakon 12 meseci terapije.

Nakon perioda praćenja od 12 meseci, pacijenti su podeljeni u dve grupe, prema odgovoru na medikamentnu tirosupresivnu terapiju: grupa A – pacijenti koji su postigli remisiju i grupa B – pacijenti koji nisu postigli remisiju. Remisijom se smatralo odsustvo simptoma i znakova bolesti, klinički i biohemijski eutireoidno stanje, sa normalnim, ili povišenim nivoom TSH i normalnim, ili sniženim nivoom tireoidnih hormona na terapiji dozom održavanja (za metimazol 5mg dnevno, za propiltiouracil 50mg dnevno), 12 meseci po započinjanju medikamentne tirosupresivne terapije, i odsustvo recidiva tokom narednih 12 meseci praćenja.

Podaci su uneti u bazu podataka formiranu u Microsoft Excel 2010. Starost pacijenata, veličina strume, dužina medikamentnog tirosupresivnog lečenja i volumen tireoidee izraženi su kao srednja vrednost, SD, medijana, te minimalna i maksimalna vrednost. Za testiranje razlika korišćeni su parametarski (Studentov t-test, ANOVA) i

neparametarski testovi ( $\chi^2$  test, Friedmanov test, Mann – Whitney U test, Cochran,s Q test). Podaci su prikazani tabelarno i grafički.

#### REZULTATI

Od ukupno 106 ispitanika, 21 je bilo muškog pola (19,81%) i 85 ženskog pola (80,19%). Prosečna starost svih ispitanika bila je  $44,27 \pm 15,35$  godina (opseg 14-74). Ukupno praćenje pacijenata bilo je 45 meseci. Prosečno trajanje MTT iznosilo je  $21,20 \pm 14,01$  (medijana 17 meseci), a prosečno praćenje nakon ukidanja terapije bilo je  $28,38 \pm 27,21$  (medijana 24 meseca), što je prikazano u tabeli 1, dijagramu 1.

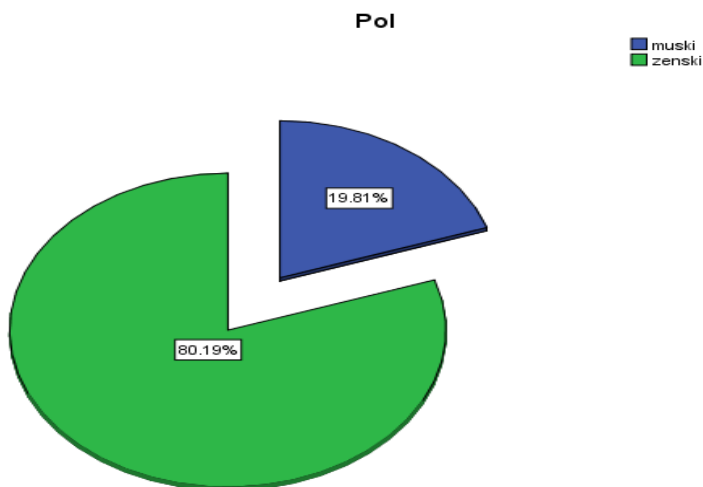
Kod svih naših ispitanika je po postavljanju dijagnoze započeta MTT titracijskim režimom. Većina pacijenata lečena je metimazolom (79%), dok je propiltiouracilom lečeno (18%). Kod preostalih, oko (3%) ispitanika, terapija je započeta metimazolom, a potom nastavljena propiltiouracilom, uglavnom zbog alergijskih manifestacija na metiamozol (dijagram 2).

Tabela 1. Struktura ispitanika.

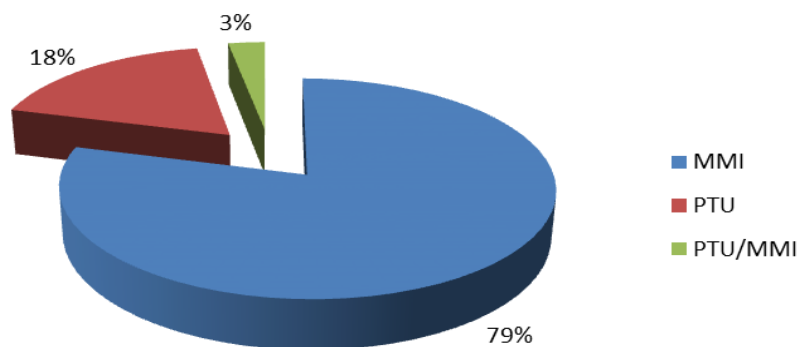
|            | N   | Starost (g)                                     | Ukupno praćenje (m)              | Trajanje Th (m)                  | Praćenje nakon Th                | Vreme 2 (m)                   | Vreme 3 (m)                     |
|------------|-----|---|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| Ispitanici | 106 | $44,27 \pm 15,35$<br>Opseg 14-74<br>Medijana 46 | $49,57 \pm 27,53$<br>Medijana 45 | $21,20 \pm 14,01$<br>Medijana 17 | $28,38 \pm 27,21$<br>Medijana 24 | $5,55 \pm 1,98$<br>Medijana 6 | $12,86 \pm 3,15$<br>Medijana 12 |
| Muškarci   | 21  | $50,47 \pm 15,23$                               |                                  |                                  |                                  |                               |                                 |
| Žene       | 85  | $42,74 \pm 15,08$                               |                                  |                                  |                                  |                               |                                 |

N – broj; g – godine; m – meseci; Th – terapija; Vreme 2 – vreme do prve kontrole; Vreme 3 – vreme do druge kontrole.

Dijagram 1. Struktura ispitanika prema polu.



Dijagram 2. Struktura ispitanika prema vrsti primenjene medikamentne tirosupresivne terapije.  
MMI – metimazol; PTU – propiltiouracil.

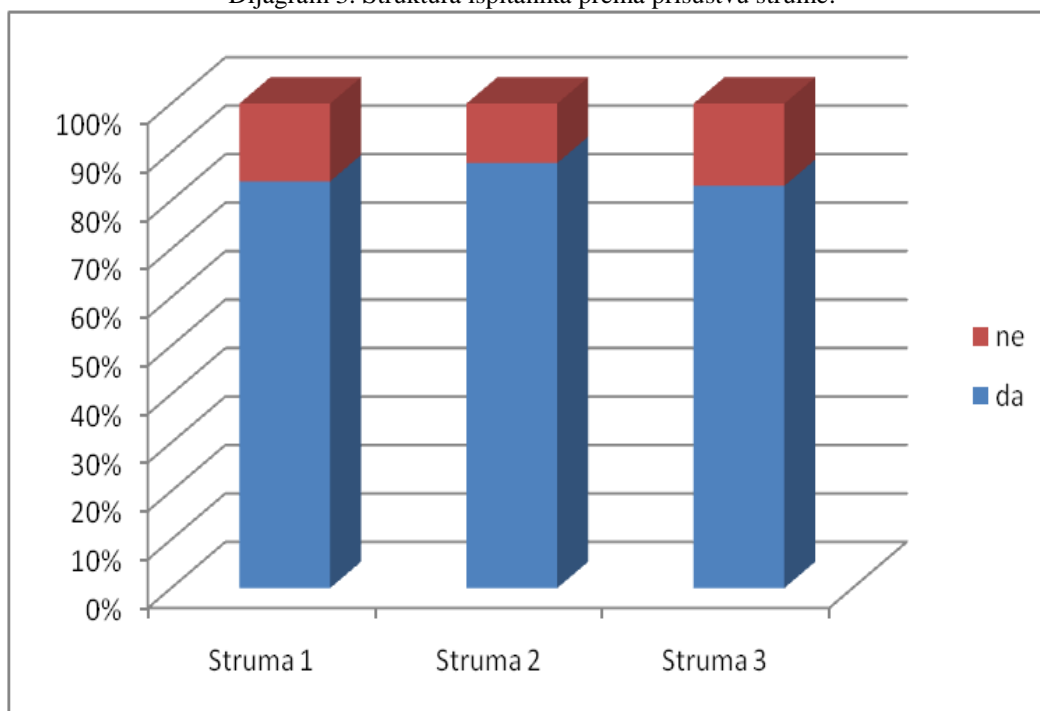


Oko 85% ispitanika na početku bolesti imali su u nekom stepenu uvećanu tireoidnu žlezdu, a struktura ispitanika prema prisustvu strume se tokom praćenja, 6 i 12 meseci po započinjanju MTT bitno ne menja, što je prikazano u dijagramu 3. Najveći broj ispitanika na početku bolesti (73,6%) ima malu difuznu strumu, dok samo 2,8% pacijenata ima znatno uvećanu tireoidnu žlezdu. Struktura ispitanika prema prisustvu i veličini

strume se tokom praćenja, 6 i 12 meseci po započinjanju MTT, ne menja bitno, što je prikazano u tabeli 2.

Prosečan volumen tireoidee kod naših ispitanika na početku bolesti je 21ml i kretao se u opsegu od 11,2 do 47,6ml. Prosečan volumen tireoidee 12 meseci po uvođenju MTT je 20ml, opsega 11,3-47,2ml, što je prikazano u tabeli 3 i dijagramu 4.

Dijagram 3. Struktura ispitanika prema prisustvu strume.



Struma 1 – na početku bolesti; struma 2 – 6 meseci po uvođenju terapije; struma 3 – 12 meseci po uvođenju terapije.

Tabela 2. Struktura ispitanika prema prisustvu i veličini strume.

| Struma   |   | Bez   | 0A    | 0B    | I     | II   | III  | Ukupno |
|----------|---|-------|-------|-------|-------|------|------|--------|
| Struma 1 | N | 17    | 4     | 31    | 43    | 8    | 3    | 106    |
|          | % | 16,0% | 3,8%  | 29,2% | 40,6% | 7,5% | 2,8% | 100%   |
| Struma 2 | N | 13    | 13    | 28    | 40    | 9    | 3    | 106    |
|          | % | 12,3% | 12,3% | 26,4% | 37,7% | 8,5% | 2,8% | 100%   |
| Struma 3 | N | 18    | 7     | 31    | 39    | 8    | 3    | 106    |
|          | % | 17,0% | 6,6%  | 29,2% | 36,8% | 7,5% | 2,8% | 100 %  |

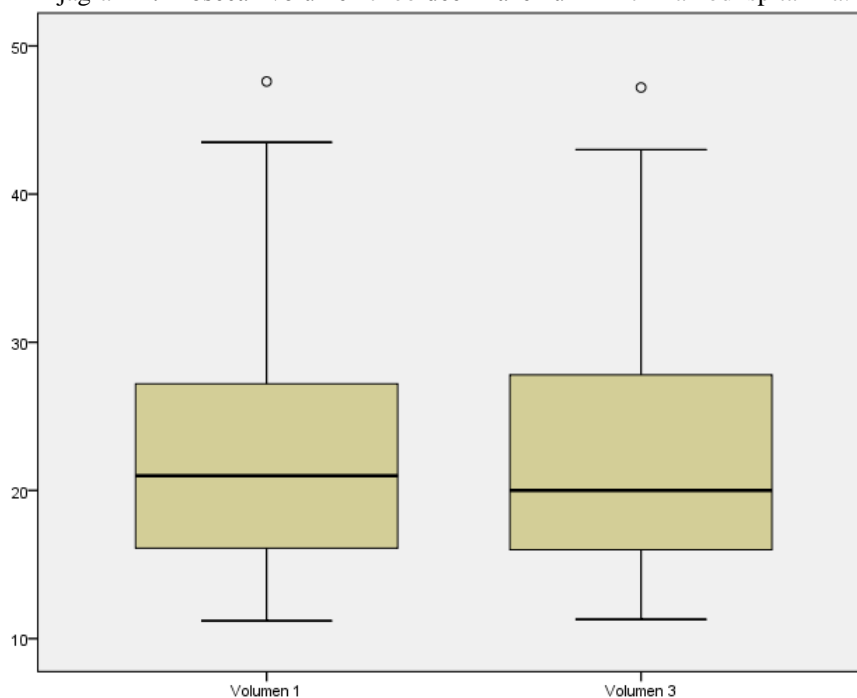
Struma 1 – na početku bolesti; struma 2 – 6 meseci po uvođenju terapije; struma 3 – 12 meseci po uvođenju terapije.

Tabela 3. Prosečan volumen tireoidee izražen u mililitrima kod ispitanika.

| Volumen (ml) | Aritmetička sredina | SD     | Medijana | Minimum | Maksimum |
|--------------|---------------------|--------|----------|---------|----------|
| Volumen 1    | 21,848              | 7,4655 | 21,000   | 11,2    | 47,6     |
| Volumen 3    | 21,663              | 7,2858 | 20,000   | 11,3    | 47,2     |

Volumen 1 – na početku bolesti; volumen 3 – 12 meseci po uvođenju terapije; SD – standardna devijacija.

Dijagram 4. Prosečan volumen tireoidee izražen u mililitrima kod ispitanika.



Volumen 1 – na početku bolesti; volumen 3 – 12 meseci po uvođenju terapije; y osa na dijagramu – mililitri.

Učestalost prisustva strume na početku bolesti i šest i dvanaest meseci nakon započinjanja MTT kod pacijenata u remisiji i onih koji nisu postigli remisiju je slična, a razlike su statistički nesigifikantne, što je prikazano u tabeli 4. Kada se grupe uporede prema veličini strume, kako na početku bolesti, tako i šest i dvanaest meseci po započinjanju MTT, ne nalazi se statistički značajna razlika u učestalosti, što je prikazano u tabeli 5.

Kada se volumetrijski prikaže zapremina žlezde, prosečna zapremina kod pacijenata u remisiji i onih koji ne ulaze u remisiju, kako na početku bolesti, tako i dvanaest meseci po započinjanju MTT, se ne razlikuje značajno, što je prikazano u tabeli 6 i dijagramu 4. Najveći broj pacijenata i u jednoj i u drugoj grupi ima malu difuznu strumu, dok su pacijenti sa velikom strumom retki.

Tabela 4. Uticaj prisustva strume na ishod terapije.

|          |    | Ishod    |       |              |       |
|----------|----|----------|-------|--------------|-------|
|          |    | Remisija |       | Bez remisije |       |
|          |    | N        | %     | N            | %     |
| Struma 1 | Ne | 8        | 47,1% | 9            | 52,9% |
|          | Da | 54       | 60,7% | 35           | 39,3% |
| Struma 2 | Ne | 6        | 46,2% | 7            | 53,8% |
|          | Da | 56       | 60,2% | 37           | 39,8% |
| Struma 3 | Ne | 10       | 55,6% | 8            | 44,4% |
|          | Da | 52       | 59,1% | 36           | 40,9% |

Struma 1 – na početku bolesti; struma 2 – 6 meseci po započinjanju terapije; struma 3 – 12 meseci po započinjanju terapije.

Nema statistički značajne razlike između pacijenata u remisiji i onih koji nisu postigli remisiju prema prisustvu strume na početku bolesti, ( $\chi^2=1,090$ ;  $p=0,297$ ), šest meseci po započinjanju terapije, ( $\chi^2=0,929$ ;  $p=0,335$ ) i dvanaest meseci po započinjanju terapije ( $\chi^2=0,077$ ;  $p=0,782$ ).

Analizirajući ove podatke po grupama, prema ishodu terapije Cochran's Q testom, utvrđeno je da nema statistički značajne razlike u prisustvu strume u grupi pacijenata sa remisijom ( $Q=4,000$ ;  $p=0,135$ ), kao ni kod pacijenata koji nisu postigli remisiju ( $Q=2,000$ ;  $p=0,368$ ).

Tabela 5. Uticaj prisustva i veličine strume na ishod terapije.

| Struma   |     | Ishod    |       |              |       |
|----------|-----|----------|-------|--------------|-------|
|          |     | Remisija |       | Bez remisije |       |
|          |     | N        | %     | N            | %     |
| Struma 1 | Bez | 8        | 12,9% | 9            | 20,5% |
|          | 0A  | 1        | 1,6%  | 3            | 6,8%  |
|          | 0B  | 18       | 29,0% | 13           | 29,5% |
|          | I   | 31       | 50,0% | 12           | 27,3% |
|          | II  | 3        | 4,8%  | 5            | 11,4% |
|          | III | 1        | 1,6%  | 2            | 4,5%  |
| Struma 2 | Bez | 6        | 9,7%  | 7            | 15,9% |
|          | 0A  | 8        | 12,9% | 5            | 11,4% |
|          | 0B  | 16       | 25,8% | 12           | 27,3% |
|          | I   | 27       | 43,5% | 13           | 29,5% |
|          | II  | 4        | 6,5%  | 5            | 11,4% |
|          | III | 1        | 1,6%  | 2            | 4,5%  |
| Struma 3 | Bez | 10       | 16,1% | 8            | 18,2% |
|          | 0A  | 3        | 4,8%  | 4            | 9,1%  |
|          | 0B  | 19       | 30,6% | 12           | 27,3% |
|          | I   | 26       | 41,9% | 13           | 29,5% |
|          | II  | 2        | 3,2%  | 6            | 13,6% |
|          | III | 2        | 3,2%  | 1            | 2,3%  |

Struma 1 – na početku bolesti; struma 2 – 6 meseci po započinjanju terapije; struma 3 – 12 meseci po započinjanju terapije.

Nema statistički značajne razlike između pacijenata u remisiji i pacijenata koji nisu postigli remisiju prema prisustvu i veličini strume na početku bolesti ( $Z=-0,931$ ;  $p=0,352$ ), šest meseci po započinjanju terapije, ( $Z=-0,304$ ;  $p=0,761$ ) i dvanaest meseci po započinjanju terapije ( $Z=-0,053$ ;  $p=0,957$ ).

Na osnovu Friedmanovog testa utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između

ispitanika bez obzira na ishod, prema prisustvu i veličini strume u sva tri merenja ( $\chi^2=1,089$ ;  $p=0,580$ ).

Na osnovu Friedmanovog testa utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između ova tri merenja kod pacijenata u remisiji ( $\chi^2=3,265$ ;  $p=0,195$ ) u odnosu na pacijente koji nisu postigli remisiju ( $\chi^2=0,255$ ;  $p=0,880$ ).

Tabela 6. Uticaj volumena tireoidee na ishod terapije.

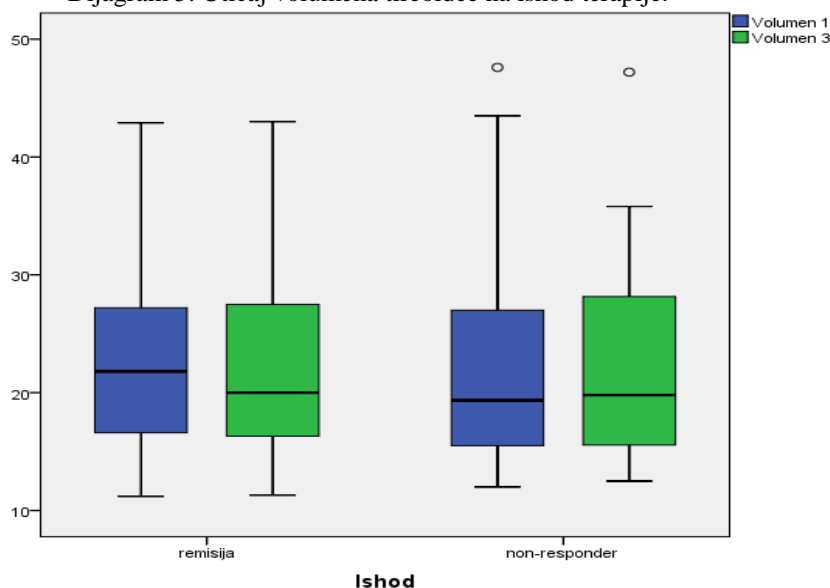
| Ishod        |                | Aritmetička sredina | SD     | Medijana | Minimum | Maksimum |
|--------------|----------------|---------------------|--------|----------|---------|----------|
| Remisija     | Volumen 1 (ml) | 21,932              | 6,7553 | 21,800   | 11,2    | 42,9     |
|              | Volumen 3 (ml) | 21,577              | 6,8695 | 20,000   | 11,3    | 43,0     |
| Bez remisije | Volumen 1 (ml) | 21,730              | 8,4459 | 19,350   | 12,0    | 47,6     |
|              | Volumen 3 (ml) | 21,784              | 7,9152 | 19,800   | 12,5    | 47,2     |
| Ukupno       | Volumen 1 (ml) | 21,848              | 7,4655 | 21,000   | 11,2    | 47,6     |
|              | Volumen 3 (ml) | 21,663              | 7,2858 | 20,000   | 11,3    | 47,2     |

Volumen 1 – na početku bolesti; volumen 3 – 12 meseci po započinjanju terapije. SD – standardna devijacija.

Statistička analiza podataka rađena je na transformisanim podacima koji su dobijeni logaritmovanjem izvornih. Na osnovu rezultata analize varijanse ponovljenih merenja, utvrđeno je da nema statistički značajne razlike u prosečnom volumenu na početku bolesti i dvanaest meseci po započinjanju terapije kod svih ispitanika zajedno ( $F=0,202$ ;  $p=0,654$ ;  $\text{Eta}^2_{\text{part}}=0,002$ ). Takođe, nema ni statistički značajnog uticaja volumena na ishod

( $F=1,517$ ;  $p=0,221$ ;  $\text{Eta}^2_{\text{part}}=0,014$ ), odnosno promena volumena kod pacijenta u remisiji ne razlikuje se od promena volumena kod pacijenata koji nisu postigli remisiju. Ne postoji statistički značajna razlika u volumenu tireoidee na početku bolesti ( $p=0,678$ ) i volumenu tireoidee dvanaest meseci po započinjanju terapije ( $p=0,992$ ), između pacijenata u remisiji i onih koji nisu postigli remisiju (dijagram 5).

Dijagram 5. Uticaj volumena tireoidee na ishod terapije.



Volumen 1 – na početku bolesti; volumen 3 – 12 meseci po započinjanju terapije; y osa mililitri.

#### DISKUSIJA

U brojnim istraživanjima prethodnih decenija intenzivno se tragalo za faktorima koji bi mogli predvideti ishod MTT. U tom smislu ispitivan je pojedinačni ili udruženi uticaj pola, starosti, veličine strume, oftalmopatije, nivoa tireoidnih hormona, TRAb i drugih imunskih, biohemijskih i kliničkih parametara. Međutim, do danas nisu utvrđeni pouzdani rani prognostički parametri koji bi ukazivali na ishod MTT [3].

Primećeno je da prisustvo velike strume na početku MTT može predstavljati loš prognostički

znak za ishod terapije. S druge strane, smanjenje strume tokom lečenja predstavlja povoljan prognostički znak za ishod MTT [4, 14].

Tireoidna žlezda je jedan od prvih organa istraživanih ultrazvukom. Prvi izveštaji ultrazvučnog pregleda štitaste žlezde potiču iz kasnih 1960-tih. Između 1965. i 1970. bilo je sedam publikovanih članaka posvećenih tireoidnom ultrazvuku. U poslednjih 5 godina, samo na engleskom jeziku objavljeno je više od 1300 članaka sa ovom temom. (Saopštenje prof. B. Trbojevića, Škola ultrazvuka, Zlatibor, 2014)

U dugogodišnjem praćenju više stotina pacijenata Soveid i saradnici uočavaju da je stopa recidiva nakon ukidanja MTT kod pacijenata sa GB, veća kod pacijenata koji imaju veću strumu, kako na početku bolesti, tako i na ukidanju MTT [7]. U studiji japanskih autora iz devedesetih godina, tragano je za vezom između tireoidnog volumena i prognoze GB lečene medikamentnom tiro-supresivnom terapijom kod 60 pacijenata. Tirodni volumen kod zdravih osoba iznosio je 5,6-20,2ml, prosečno 12,0±4,0ml. Kod pacijenata sa nelečenom GB, opseg tireoidnog volumena bio je od 13,3-190,7ml, prosečno 40,2±27,8ml. Tirodni volumen je značajno korelirao sa serumskom koncentracijom Tg i TRAb. Tokom medikamentne tiro-supresivne terapije, tireoidni volumen se postepeno smanjivao kod većine pacijenata. Kod pacijenata koji su ušli u remisiju po prekidu terapije, tireoidni volumen je bio značajno manji nego pre lečenja. Kod pacijenata kod kojih je tokom terapije došlo do jatrogenog hipotireoidizma (zbog prekomerne doze leka), došlo je do povećanja volumena tireoidee. Nivo Tg je uvek pratio tireoidni volumen. Nakon 12 meseci lečenja, tireoidni volumen, izražen kao procenat volumena pre lečenja, bio je značajno manji kod pacijenata u remisiji (77,6±8,9%), nego kod onih koji nisu ušli u remisiju (92,4±11,6%). Podaci sugerišu da je serijsko ultrazvučno merenje tireoidnog volumena koristan metod u predviđanju toka hipertireoidizma kod medikamentno lečenih pacijenata [17].

Slično ovome, Yamaguchi i saradnici u istraživanju na 140 pacijenata otkrivaju da tireoidni volumen značajno korelira sa nivoom Tg i imunoglobulini MA koji blokiraju vezivanje TSH na TSH receptor (TBII), ali ne i sa TSH, TPOAb i TgAb. Tokom terapije, smanjenje tireoidnog volumena bilo je praćeno smanjenjem nivoa TBII. Autori, na osnovu rezultata svog istraživanja, sugerišu da TSH receptorska antitela mogu imati stimulišući efekat na rast tireoidee [18].

Retrospektivna studija brazilskih autora, koja je obuhvatala 80 pacijenata, a koji su praćeni najmanje 12 meseci po prekidu medikamentne tiro-supresivne terapije, sem što pokazuje veoma visok procenat recidiva bolesti (čak 82,5%), ukazuje i na veličinu strume kao jedini statistički signifikantan parametar za predviđanje remisije. Autori visoku stopu recidiva tumače povećanim unosom joda i lošom terapijskom komplijansom [8].

Brojne kontrolisane prospektivne studije sprovedene u različitim delovima sveta, sa različitim unosom joda, potvrdile su da je jedna od odlika na početku GB, udružena sa rizikom

recidiva, struma veća od 40ml. Međutim, prediktivna vrednost ovog pojedinačnog parametra je veća ukoliko se gleda udruženi uticaj i drugih parametara na početku bolesti [19].

U istraživanju Nadreba i saradnika, primećeno je da je recidiv GB nakon prekida MTT unutar dve godine češći kod ispitanika sa većom strumom, te se zaključuje da veličina strume na kraju tiro-supresivne terapije može biti prediktor recidiva bolesti [11].

Bojarska i saradnici su takođe istraživali vrednost određivanja veličine tireoidee kao markera u predviđanju ishoda medikamentne tiro-supresivne terapije kod 100 pacijenata. Veličina tireoidee bila je značajno veća u grupi pacijenata koji nisu imali adekvatan odgovor na medikamentnu terapiju [20].

Nasuprot ovome, u studiji na 216 uzastopnih ispitanika sa novodijagnostikovanom GB, kod kojih je uključena MTT, Cappelli i saradnici nisu našli da veličina strume na početku bolesti ima prognostički značaj za predviđanje ishoda MTT [3]. Takođe, i Jonas sa saradnicima ne nalazi vezu između volumena tireoidee i ishoda MTT u svom istraživanju [10].

Četiri nedelje nakon prekida medikamentne tiro-supresivne terapije utvrđivan je tireoidni status kod 96 pacijenata. Stopa recidiva procenjivana je tokom ukupnog postterapijskog praćenja od 2 godine. Autori ovog istraživanja ne nalaze da volumen tireoidee ima uticaj na stopu recidiva bolesti [9].

Kod većine naših ispitanika (oko 90%), na početku bolesti struma je mala ili odsutna (gradus 0A, 0B, 0-I). Tokom MTT, struktura ispitanika, prema prisustvu i veličini strume, bitno se ne menja. Prosečan volumen tireoidee na početku bolesti kod naših ispitanika je oko 21ml. Tokom MTT i dvanaest meseci po započinjanju MTT, nije primećena bitna promena u veličini tireoidee. Nije primećeno da postoji značajna razlika u prisustvu i veličini strume, bilo da je određivana palpacijom, bilo da je merena ehosonografski, između pacijenata u remisiji i onih koji nisu postigli remisiju.

Mada mnoga dosadašnja istraživanja nalaze da veličina strume može biti prediktivni faktor za ishod MTT, ipak ima i onih koja ne nalaze vezu između veličine strume i ishoda MTT. Jedno od tih je i naše istraživanje. U našoj grupi od 106 uzastopnih ispitanika sa novootkrivenom GB, samo tri pacijenta imaju volumen tireoidee preko 43ml i samo osam volumen 32-42ml.

Skoro svim do sada pomenutim studijama cilj je bio utvrditi prediktivne faktore za ishod MTT kod GB, jer skoro polovina pacijenata ne ulazi u



stabilnu kliničku remisiju i ima recidiv bolesti po prekidu MTT. U većini studija, kao najznačajniji parametri za predviđanje ishoda MTT, ističu se veličina strume i nivo TRAb na početku i na ukidanju terapije. Međutim, zaključak većine autora je da svaki pojedinačni parametar tireoidnog statusa na početku bolesti nije dovoljan prediktor ishoda, da se kombinacijom parametara postiže bolja predikcija ishoda, ali i da nema konsenzusa oko ranih prognostičkih parametara koji bi ukazivali na verovatnoću dugoročne stabilne remisije GB nakon MTT [3, 21, 22].

### ZAKLJUČAK

Većina naših ispitanika na početku bolesti ima malu strumu, a prisustvo i veličina strume na početku bolesti i tokom medikamentne tirosupresivne terapije nisu imali značaja za predviđanje remisije.

### LITERATURA

1. Trbojević B. Tireoidna žlezda. Čip štampa Beograd, 1998.
2. Fountoulakis S. and Tsatsoulis A. On the pathogenesis of autoimmune thyroid disease: a unifying hypothesis. *Clinical Endocrinology*. 2004; 60: 397-409.
3. Cappelli C, Gandossi E, Castellano M, Pizzocaro C, A gosti B, Delbarba A, Pirola I, Martino ED, Rosei EA. Prognostic value of thyrotropin receptor antibodies (TRAb) in Graves' disease: a 120 months prospective study. *Endocr J* 2007; 54: 713-720.
4. Leslie J, DeGroot M. D. Graves' Disease and the Manifestations of Thyrotoxicosis. In: *Thyroid disease manager*. Last Revised 20 December 2012. <http://www.Thyroidmanager.org>
5. Glinoe D; de Nayer P; Bex M. Effects of l-thyroxine administration, TSH-receptor antibodies and smoking on the risk of recurrence in Graves' hyperthyroidism treated with antithyroid drugs: a double-blind prospective randomized study. *Eur J Endocrinol* 2001; 144 (5): 475-83.
6. Paunković N, Paunković J, Pavlović O. Values of TSH receptor autoantibodies in patients with treated Graves' disease. *Radiol Jugosl* 1991; 25: 319-23.
7. Soveid M, Shaabani A, Ghaedi GH. H, Jafari SM. and Omrani GH. Prognostic factors in the relapse of Graves disease following treatment with antithyroid drugs. *Iran J. Med. Sci* 2003; 28 (3): 106-110.
8. Bolanos F, González-Ortiz M, Durón H, Sánchez C. Remission of Graves' hyperthyroidism treated with methimazole. *Rev Invest Clin*. 2002; 54(4): 307-10.
9. Quadbeck B, Hoermann R, Roggenbuck U, Hahn S, Mann K, Janssen OE; Basedow Study Group. Sensitive thyrotropin and thyrotropin-receptor antibody determinations one month after discontinuation of antithyroid drug treatment as predictors of relapse in Graves' disease. *Thyroid*. 2005; 15 (9): 1047-54.
10. Jonas M, Ambroziak U, Bednarczuk T, Nauman J. Predicting a relapse of Graves' hyperthyroidism in adults during the early phase of treatment with anti-thyroid drugs. *Endokrynol Pol*. 2006; 57 (6): 596-604.
11. Nedrebo BG, Holm PI, Uhlving S, Sorheim JI, Skeie S, Eide GE, Husebye ES, Lien EA, Aanderud S. Predictors of outcome and comparison of different drug regimens for the prevention of relapse in patients with Graves' disease. *Eur J Endocrinol*. 2002; 147 (5): 583-9.
12. Kaguelidou F, Alberti C, Castanet M, Guitteny MA, Czernichow P, Léger J; French Childhood Graves' Disease Study Group. Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93 (10): 3817-26.
13. Okamoto Y, Tanigawa S, Ishikawa K, Hamada N. TSH receptor antibody measurements and prediction of remission in Graves' disease patients treated with minimum maintenance doses of antithyroid drugs. *Endocr J*. 2006; 53 (4): 467-72.
14. Balasz CS, Leovey A, Szabo M, Bako G: Stimulating effect of triiodothyronine on cell mediated immunity. *Eur J Clin Pharmacol* 1980; 17: 19.
15. Trbojević B, Žarković M, Artiko V, Beleslin B, Ćirić J, Ćirić S. i ostali, za radnu grupu za izradu vodiča. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za poremećaj rada štitaste žlezde. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Republička stručna komisija za izradu vodiča dobre kliničke prakse. 2011.
16. Brunn J, Block U, Ruf G, Kumze WP and Scriba PC. Volumetrie der Schilddrüsenlappen mittels Real-time-Sonographie. *Deutch Medizinische Wochenschrift* 1981; 106: 1338-1340
17. Sakane S. The prognostic application of thyroid volume determination in patients with Graves' disease. *Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi* 1990; 66 (5): 543-56.
18. Yamaguchi Y, Inukai T, Iwashita A, Nishino M, Sholda Y, Shimomura Y, Ohshima K, Kobayashi S, Kobayashi I. Changes in thyroid volume during antithyroid drug therapy for Graves' disease and its relationship to TSH receptor antibodies, TSH and Tg. *Acta Endocrinol* 1990; 123 (4): 411-5.
19. Orgiazzi J, Madec AM. Reduction of the risk of relapse after withdrawal of medical therapy for Graves' disease. *Thyroid*. 2002; 12 (10): 849-53.
20. Bojarska-Szmygin A, Janicki K, Pietura R, Janicka L. The usefulness of thyroid size and TSH receptor antibody (TRAb) determinations in predicting the effectiveness of tiamazole and I-131 treatment for Graves-Basedow's disease. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med*. 2003; 58 (1): 242-7.
21. Kamath C, Adlan MA, and Premawardhana L.D. The role of thyrotrophinreceptor antibody assays in Graves disease. *Jour Thyroid Res*. Vol 2012 (2012); 1-8.
22. Alfadda A, Malabu U, El-Desouki M, Al-Rubeaan K, Fouda M, Al-Maatoug M, Sulimani R. Treatment of Graves hyperthyroidism – prognostic factors for outcome. *Saudi Med J*, 2007; Vol. 28 (2): 225-230.