



УДРУЖЕЊЕ ЕНДОКРИНОЛОГА И  
ДИЈАБЕТОЛОГА РЕПУБЛИКЕ СРПСКЕ  
ASSOCIATION OF ENDOCRINOLOGISTS AND  
DIABETOLOGISTS OF REPUBLIC OF SRPSKA



АКАДЕМИЈА НАУКА И УМЈЕТНОСТИ  
РЕПУБЛИКЕ СРПСКЕ  
Одељење медицинских наука  
Одбор за хроничне незаразне болести



Универзитетски клинички  
центар Републике Српске  
UNIVERSITY CLINICAL CENTRE OF THE REPUBLIC OF SRPSKA

# Симпозијум о штитастој жлијезди са међународним учешћем

## „НОВИНЕ У ТИРЕОЛОГИЈИ“

27-28. мај 2022.  
**АНУРС**  
**Бања Лука**

Удружење ендокринолога и дијабетолога Републике Српске

у сарадњи са

Одбором за хроничне незаразне болести

Одељења медицинских наука АНУРС-а

и

Универзитетским клиничким центром Републике Српске

27. и 28. маја 2022. године организује

Симпозијум о штитастој жлијезди  
са међународним учешћем

**„Новине у тиреологији“**



## **Организациони одбор:**

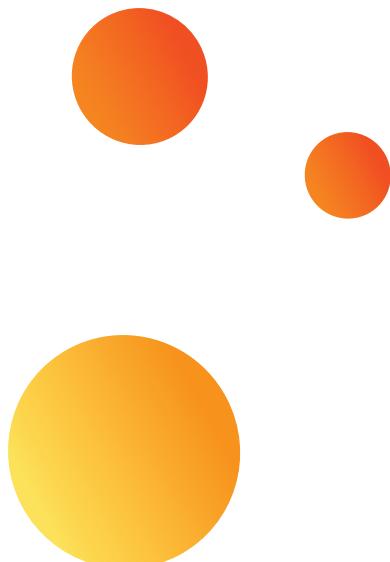
- Проф. др Сњежана Поповић-Пејичић, дописни члан АНУРС-а, предсједник
- Проф. др Александра Марковић
- Доц. др Милена Бркић
- Доц. др Габријела Малешевић
- Др sc. мед. Валентина Солдат-Станковић
- Прим. др Весна Јелача
- Прим. mr sc. мед. Снежана Малиш
- Прим. др Радмила Ного

## **Програмски одбор:**

- Проф. др Сњежана Поповић-Пејичић, дописни члан АНУРС-а
- Проф. др Милош Жарковић
- Проф. др Јасмина Ђирић
- Проф. др Биљана Недељковић Белеслин
- Проф. др Ђуро Маџут
- Проф. др Светозар Дамјановић
- Проф. др Мирјана Шумарац Думановић
- Проф. др Сандра Пекић
- Проф. др Александра Марковић
- Проф. др Владан Живаљевић
- Проф. др Звездана Рајковача
- Доц. др Милена Бркић
- Доц. др Габријела Малешевић
- Доц. др Бојана Џарић
- Др sc. мед. Валентина Солдат-Станковић
- Доц. др Душан Јаничић
- Доц. др Синиша Станковић
- Прим. mr sc. мед. Снежана Малиш
- Прим. др Драги Станимировић
- Др Марко Кантар
- Др Соња Бобић

## **Научни одбор:**

- Проф. др Сњежана Поповић-Пејичић, дописни члан АНУРС-а, предсједник
- Академик Душко Вулић
- Академик Драган Данелишен
- Проф. др Ранко Шкрбић, дописни члан АНУРС-а
- Проф. др Радослав Гајанин
- Проф. др Владо Ђајић
- Проф. др Милан Скробић
- Проф. др Александра Марковић
- Проф. др Светозар Дамјановић
- Проф. др Милош Жарковић
- Проф. др Ђуро Маџут



# ПРОГРАМ

**ПЕТАК, 27. мај 2022. год.**

12:00–12:30 Регистрација учесника

12:30–13:00 Отварање симпозијума и поздравни говори

**Радно предсједништво:**

Академик Драган Данелишен, академик Душко Вулић,  
проф. др Сњежана Поповић-Пејичић, дописни члан АНУРС-а,  
проф. др Милош Жарковић

## **СЕСИЈА I Поремећаји тиреоидне и секундарна тиреоидна дисфункција**

**Радно предсједништво:**

Проф. др Милош Жарковић, проф. др Ђуро Маџут

13:00–13:20 **Нове терапије Грејвсове болести**

Проф. др Милош Жарковић

Медицински факултет Универзитета у Београду, Клиника за ендокринологију,  
дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије

13:20–13:40 **Клинички приступ ТСХ секретујућим аденонима хипофизе**

Проф. др Ђуро Маџут

Медицински факултет Универзитета у Београду, Клиника за ендокринологију,  
дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије

13:40–14:00 **Оптимизација тиреосупресивне терапије**

Проф. др Јасмина Ђирић

Медицински факултет Универзитета у Београду, Клиника за ендокринологију,  
дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије

14:00–14:20 **Нове препоруке за лечење Грејвсове орбитопатије**

Проф. др Биљана Недељковић Белеслин

Медицински факултет Универзитета у Београду, Клиника за ендокринологију,  
дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије

14:20–14:30 **Дискусија**

14:30–15:10 **ПАУЗА**

## **СЕСИЈА II Интеракција тироидних поремећаја и других оболења**

### **Радно предсједништво:**

Проф. др Сњежана Поповић-Пејичић, проф. др Сандра Пекић

15:10–15:30 **Централна хипотиреоза**

Проф. др Сандра Пекић

Медицински факултет Универзитета у Београду, Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије

15:30–15:50 **Поремећаји функције штитасте жлијезде  
и кардиоваскуларни систем**

Проф. др Сњежана Поповић-Пејичић

Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци, Академија наука и умјетности РС

15:50–16:10 **Дијабетес и оболења штитасте жлијезде**

Доц. др Габријела Малешевић

Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци,  
Универзитетски клинички центар Републике Српске

16:10–16:20 **Дискусија**

16:20–17:00 **Сателитски симпозијум**

17:00–17:15 **ПАУЗА**

## **СЕСИЈА III Штитаста жлијезда и трудноћа**

### **Радно предсједништво:**

Доц. др Бојана Џарић, доц. др Милена Бркић

17:15–17:35 **Поремећаји функције штитасте жлијезде  
у преконцепцији и током трудноће**

Доц. др Бојана Џарић

Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци, Универзитетски клинички центар РС

17:35–17:55 **Ефекат метформина и миоинозитола на функцију и болести штитасте жлијезде**  
Доц. др Милена Бркић  
Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци, ЗУ „Talimma Medic”, Бања Лука

17:55–18:10 **ANCA-vasculitis након терапије пропилтиоурацилом**  
Прим. mr sc. др Снежана Малиш  
Медицински факултет, Универзитет у Источном Сарајеву, КЦ Фоча

18:10–18:20 **Дискусија**

**СУБОТА, 28. мај 2022. год.**

**СЕСИЈА IV Тумори штитасте жлијезде  
и нежељени ефекти терапије**

**Радно предсједништво:**

Проф. др Светозар Дамјановић, проф. др Александра Марковић

8:30–8:50 **Карцином тиреоидне жлезде: молекулске основе онкогенезе и лечења**

Проф. др Светозар С. Дамјановић

Медицински факултет Универзитета у Београду

8:50–9:10 **Медуларни тироидни карцином у клиничкој пракси**

Проф. др Александра Марковић

Универзитетски клинички центар РС, Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци

9:10–9:30 **Нежељени ефекти тиреосупресивне терапије**

Проф. др Мирјана Шумарац-Думановић

Медицински факултет Универзитета у Београду, Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије

9:30–9:50 **Утицај амиодарона на функцију штитасте жлијезде**

Др sc. мед. Валентина Солдат-Станковић

Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци, Универзитетски клинички центар РС

9:50–10:00 **Дискусија**

10:00–10:35 **Сателитски симпозијум**

## **СЕСИЈА V Дијагностичке могућности у тиреологији**

### **Радно предсједништво:**

Проф. др Звездана Рајковача, доц. др Синиша Станковић

- 10:35–10:55 ***Да ли размишљамо о присуству макро ТСХ током дијагностике и терапије супклиничке хипотиреозе?***

Проф. др Звездана Рајковача, доц. др sc. Боса Мирјанић-Азарић

Универзитетски клинички центар РС, Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци

- 10:55–11:15 ***Савремена сликовна дијагностика медуларног карцинома штитне жлијезде***

Доц. др Синиша Станковић

Клинички завод за нуклеарну медицину и болести штитне жлијезде,

Универзитетски клинички центар РС, Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци

- 11:15–11:35 ***Клинички значај ПЕТ-ЦТА код карцинома штитне жлијезде***

Прим. др Драги Станимировић

Клинички завод за нуклеарну медицину и болести штитне жлијезде,

Универзитетски клинички центар РС

- 11:35–11:45 ***Дедиферентовани папиларни карцином штитне жлијезде – приказ случаја***

Др Соња Бобић

Клинички завод за нуклеарну медицину и болести штитне жлијезде,

Универзитетски клинички центар РС

- 11:45–11:55 ***Дискусија***

- 11:55–12:10 ***Пауза***

## **СЕСИЈА VI Хирургија штитасте жлијезде**

### **Радно предсједништво:**

Проф. др Владан Живаљевић, доц. др Душан Јаничић

#### **12:10–12:30 *Хирургија штитасте жлезде – некад и сад***

Проф. др Владан Живаљевић

Центар за ендокрину хирургију, Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије

#### **12:30–12:50 *Минимално инвазивна тироидна и паратироидна хирургија у УКЦ РС***

Др Марко Кантар

Клиника за торакалну хирургију, Универзитетски клинички центар РС

#### **12:50–13:10 *Хируршки третман интраторакалних струма***

Доц. др Душан Јаничић

Клиника за торакалну хирургију, Универзитетски клинички центар РС,  
Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци

#### **13:10–13:20 *Дискусија***

#### **13:20–13:30 *Затварање симпозијума и завршна ријеч***



УДРУЖЕЊЕ ЕНДОКРИНОЛОГА И  
ДИЈАБЕТОЛОГА РЕПУБЛИКЕ СРПСКЕ  
ASSOCIATION OF ENDOCRINOLOGISTS AND  
DIABETOLOGISTS OF REPUBLIC OF SRPSKA



АКАДЕМИЈА НАУКА И УМЈЕТНОСТИ  
РЕПУБЛИКЕ СРПСКЕ

Одјељење медицинских наука  
Одбор за хроничне незаразне болести



**Универзитетски клинички  
центар Републике Српске**

UNIVERSITY CLINICAL CENTRE OF THE REPUBLIC OF SRPSKA

Технички организатор: Sky2Travel, Бања Лука

## **KNJIGA SAŽETAKA**

**Simpozijum o štitastoj žljezdi  
sa međunarodnim učešćem  
„Novine u tireologiji“**



**Poštovane koleginice i kolege,**

**U**ime glavnog organizatora, Udruženje endokrinologa i dijabetologa Republike Srpske u saradnji sa Odjeljenjem medicinskih nauka, Akademije nauka i umjetnosti Republike Srpske i Univerzitetsko kliničkim centrom Republike Srpske, zadovoljstvo mi je i čast da vas pozovem da uzmete učešće u radu Simpozijuma o štitastoj žljezdi sa međunarodnim učešćem „Novine u tireologiji“ koji se održava u Akademiji nauka i umjetnosti Republike Srpske u Banjoj Luci, 27. i 28. maja 2022. godine.

Oblast tireologije je velika i značajna oblast endokrinologije koja svojom dinamikom nameće potrebu za kontinuiranom medicinskom edukacijom. Cilj Simpozijuma je upoznavanje učesnika sa novinama u oblasti tireologije koji će iznijeti eksperti i renomirani predavači, na Medicinskim fakultetima iz Republike Srbije i Republike Srpske.

Želja nam je da na jednom mjestu okupimo kliničke i bazične eksperte, kao i ljekare različitih specijalnosti: interniste-endokrinologe, interniste, torakalne hirurge, specijaliste nuklearne medicine, specijaliste porodične medicine i ostale zdravstvene profesionalce koji su zainteresovani za unapredjenje svakodnevnog rada u oblasti tireologije.

Međunarodni i multidisciplinarni karakter Simpozijuma predstavlja dodatno bogatstvo i vjerujemo da će Simpozijum doprinijeti širenju znanja iz oblasti tireologije, te biti snažan podsticaj za daljnji razvoj tireologije u Republici Srpskoj, kao i unaprijediti saradnju u regionu!

Dobro došli na Simpozijum o štitastoj žljezdi sa međunarodnim učešćem! „Novine u tireologiji“ i u naš prelijepi grad Banja Luku, univerzitetski i kulturni centar Republike Srpske.

Predsjednik Udruženja endokrinologa i dijabetologa Republike Srpske  
Predsjednik Naučnog odbora i Organizacionog odbora Simpozijuma



*Prof. dr Snježana Popović Pejičić  
Dopisni član Akademije nauka i umjetnosti Republike Srpske*



# NOVE TERAPIJE GREJVSOVE BOLESTI

Miloš Žarković

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, KC Srbije, Beograd

Grejvsova (Graves) bolest (GB) je najčešći uzrok hipertireoze. U GB najčešće su udruženi hipertireoza, difuzna struma i orbitopatija, mada se orbitopatija može videti i kod osoba sa normalnom tiroidnom funkcijom. GB je autoimuna bolest, a osnovna antitela su imunoglobulini koji se vezuju za TSH receptor (TSHr). Obzorom na nesavršenost terapije GB u poslednjih nekoliko godina došlo je do velikog razvoja novih terapija za lečenje GB.

Rituksimab je antitelo koje blokira aktivaciju i diferencijaciju B limfocita. Ovaj lek se pokazao korisnim u lečenju hipertireoze i povećava učestalost remisije kod mlađih osoba. Rituksimab bi mogao da bude efikasan u terapiji Grejvsove orbitopatije (GO), ali su literaturni podaci kontradiktorni.

Iskalimab (iscalimab) je humanizovano anti-CD40 monoklonsko antitelo. Primenom iskalimaba bez primene tireosupresivnih lekova eutiroidizam je postignut u 47% pacijenata. Koncentracija TSH receptorskih antitela (TRAt) se značajno smanjila kod svih pacijenata.

Monoklonsko antitelo K1-70 vezuje se za TSHr i sprečava stimulaciju TSHr. U predkliničkim istraživanjima K1-70 dovodi do pada koncentracija T3 i T4, uz porast koncentracije TSH. Primena ovog leka kod pacijentkinje obolele od GB, Grejvsove orbitopatije (GO) i metastatskog karcinoma štitaste žlezde dovele je do normalizacije nivoa TRAt, poboljšanja proptoze i pada koncentracije tireoglobulina. Faza 1 kliničkog istraživanja sa ovim lekom je pokazala terapijsku efikasnost u lečenju hipertireoze.

Antigen specifična imunoterapija je metoda gde se unošenjem malih količina antiga indukuje imunotoleranciju. Koriste se apitopi – nezavisni antigen epitopi. Primena apitopa u terapiji GB je dovele do normalizacije tiroidnih hormona u značajnom broju pacijenata.

Mikofenolat inhibira proliferativni odgovor T i B limfocita što sprečava sintezu antitela u B limfocitima. Kod pacijenata sa GO kombinacija mikofenolata i glukokortikoida je pokazala bolji efekat od primene samih glukokortikoida.

Tocilizumab je monoklonsko antitelo koje je usmereno na receptor za interleukin 6 (IL6r). Primena tocilizumaba kod pacijenata GO dovodi do smanjenja koncentracije TRAt. Terapijska uspešnost tocilizumaba je oko 90%.

Teprotumumab je prvi lek koje je registrovan za lečenje GO (Tepezza). Teprotumumab je monoklonsko antitelo koje blokira IGF1 receptor (IGF1r). Primena teprotumumaba kod ljudi je dovela do značajnog poboljšanja GO. Najznačajnije je da je kod 68% pacijenata došlo do poboljšanja diplopija, i smanjenje proptoze. Međutim postavlja se pitanje neželjenih efekata, naročito oštećenja sluha.

Skorašnja meta-analiza je pokazala da je u lečenju GO najefikasnija kombinacija orbitalne radio-terapije i intravenskih kortikosteroida a da slede mikofenolat, kombinacije glukokortikoida i imunosupresiva i teprotumumab. Teprotumumab (Tepezza) je veoma skup. Stoga će, od novih lekova mikofenolat, rituksimab i tocilizumab biti prvi kandidati za rutinsku primenu.

# **KLINIČKI PRISTUP TSH SEKRETUJUĆIM ADENOMIMA HIPOFIZE**

**Duro Macut**

*Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma KCS,  
Medicinski fakultet u Beogradu*

TSH sekretujući adenomi hipofize (TSHomi) predstavljaju dijagnostički i terapijski izazov u endokrinologiji. Ovi tumori spadaju u retke tumore hipofize (0.3-3%) koji se u hormonskom profilu prezentuju visokim slobodnim T3 (FT3) i slobodnim T4 (FT4) u prisustvu merljivih nivoa TSH. Učestalost TSHoma iznosi 1 na 1.000.000 osoba i najčešće se ispoljavaju u 5. i 6. dečeniji života. TSH sekretujući adenomi su monoklonalni i smatra se da postoji transformišući događaj koji u kombinaciji sa mogućom mutacijom inicira dalju ćelijsku proliferaciju što pospešuje progresiju tumora. Bolesnici sa TSHomom se karakterišu dugotraјnom anamnezom hipertiroidizma i često se zamenjuju kliničkom slikom Gravesove bolesti. U dijagnostici TSHoma se pored određivanja FT3, FT4 i TSH koristi stimulacioni test sa TRH i supresioni test sa T3. Kod 90% bolesnika sa TSHomima se ispoljava izostanak ili oslabljen odgovor TSH tokom stimulacionog testa, i potpuna supresija TSH tokom supresionog testa. Takođe, postoji visok nivo cirkulišućeg aGSU i visok molarni odnos aGSU/TSH. Bolesnici sa TSHomom se u prvom redu leče neurohirurški i potpuno odstranjenje tumora se postiže u većine bolesnika sa mikroadenomom i u oko 60% bolesnika sa makroadenomom. U slučaju perzistentne bolesti posle operacije, medikamentno lečenje podrazumeva primenu dugodelujućih somatostatinskih analoga, a moguća je primena SMS analoga u kombinaciji sa dopaminskim agonistima. Ukoliko se medikamentnim pristupom ne postigne poboljšanje ili je operacija kontraindikovana, preporučuje se primena konvencionalne radioterapije ili stereotaksičnog zračenja. Izlečenje podrazumeva kliničku remisiju hipertiroidizma, nestanak neuroloških simptoma, normalizaciju tiroidnih hormona, TSH ili odnosa aGSU/TSH. Nedetektibilan TSH ukazuje na verovatnu kompletну adenektomiju. Najsenzitivniji postoperativni test za procenu uspešnosti je test supresije sa T3 kojim se postiže potpuna supresija TSH kod uspešnog hirurškog lečenja. U praćenju lečenih bolesnika sa TSHomom koristi se određivanje TSH, FT3, FT4 i pregled hipofize magnetnom rezonanciom.

# OPTIMIZACIJA TIREOSUPRESIVNE TERAPIJE

Jasmina Ćirić

*Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije*

Medikamentna terapija je najčešći početni način lečenja Grejvsove bolesti (GB) sa najvećom verovatnoćom za remisiju kod žena, osoba sa malom strumom, blagom kliničkom prezentacijom bolesti i niskim TRAb. Daje se i u pripremi za bezbedno sprovоđenje hiruškog lečenja, ređe pre i nakon radiojodne terapije. Metimazol je prvi izbor u lečenju GB jer propiltiouracil (PTU) češće dovodi do težih hepatotoksičnih neželjenih efekata, specijalno kod mlađih osoba. Izveštaji o sporadičnoj pojavi pankreatitisa na metimazolu se još uvek nisu odrazili na poziciju ovog leka. PTU je glavni izbor za lečenje teških formi hipertireoze, jer ima dodatno svojstvo da smanjuje produkciju T3. Preporučuje se i u prvom trimestru trudnoće obzirom da metimazol češće uzrokuje embriopatije. Poslednjih godina se više podržava prekid upotrebe oba tionamida u prvom trimestru trudnoće kad god je to bezbedno. Remisija GB se očekuje nakon 12-18 meseci. U slučaju održavanja hipertiroidizma kod nekomplikovane bolesti daje se šansa tionamidima još 12 meseci pre odluke o radikalnom lečenju. Remisija se ostvaruje u 50-60% slučajeva. Ozbiljna neželjena dejstva terapije su agranulocitoza i hepatotoksičnost. Metimazol češće uzrokuje holestaznu žuticu, a PTU toksični hepatitis. PTU može uzrokovati ANCA pozitivan vaskulitis i lupus-like sindrom. U slučaju težih neželjenih reakcija ne savetuje se zamena jednog tionamida drugim zbog ukrštenih reakcija. Koriste se dva načina doziranja lekova: titriranje i blok-supstitucija terapija. Drugi se uglavnom koristi u nestabilnom toku bolesti i u GB sa orbitopatijom. Novije studije nisu potvrđili prednosti bilo kog od ova dva režima, te izbor ostaje baziran na iskustvu endokrinologa.

# CENTRALNA HIPOTIREOZA

Sandra Pekić

*Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma UKCS Beograd  
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija*

Centralna hipotireoza kao izolovani hipotalamo-hipofizni poremećaj predstavlja retko oboljenje koje se karakteriše smanjenom sekrecijom tireoidnih hormona kao posledica nedovoljne TSH stimulacije inače normalne tireoidee. Nastaje kao posledica anatomske ili funkcionalne poremećaja na nivou hipofize i/ili hipotalamus. Centralna hipotireoza može biti izolovana ili kombinovana sa deficitima drugih hipofiznih hormona. Češće se javlja kao stečeno oboljenje nego kongenitalno (usled genetskih mutacija pojedinih hipofiznih transkripcionih faktora). Stečena centralna hipotireoza može se javiti kao posledica postojanja tumora selarne/supraselarne regije i njegovog operativnog lečenja, traume glave, kranijalne radioterapije, ili kao posledica drugih poremećaja (vaskularnih, inflamatornih, infektivnih, infiltrativnih) hipotalamo-hipofizne regije. Klinička slika centralne hipotireoze je najčešće blaža u poređenju sa primarnom hipotireozom. Dijagnoza centralne hipotireoze zasniva se na niskim koncentracijama FT4 i normalnim ili niskim koncentracijama TSH. Teža sistemska oboljenja mogu da se takođe karakterišu sličnim biohemijskim rezultatima. Terapija levotiroksinom se primenjuje u centralnoj hipotireozi, a adekvatnost doze se procenjuje na osnovu koncentracije FT4, koja treba da bude u srednje-gornjim opsezima referentnih vrednosti.

# **BOLESTI ŠTITASTE ŽLIJEZDE I KARDIOVASKULARNI SISTEM**

**Snježana Popović-Pejičić**

*Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci*

Oboljenja štitaste žlijezde su danas veoma učestala, posebno kod žena, i njihova incidencija neprekidno raste. Većina simptoma i znakova tiroidne disfunkcije manifestuje se promjenama na srcu i kardiovaskularnom sistemu. Supklinički hipotiroidizam kod starijih osoba, može biti povezan sa neželjenim srčanim ishodima, ako je  $TSH > 10 \text{ mIU/L}$ , dok je supklinički hipertiroidizam povezan sa povećanom incidentom srčane insuficijencije, atrijalnom fibrilacijom, ishemijskom bolešću srca i mortalitetom, naročito ako je  $TSH < 0,1 \text{ mIU/L}$ . U hipertiroidizmu minutni volumen srca raste za 50% do 300%, raste produkcija eritropoetina, ali su nivoi hematokrita i hemoglobina nepromjenjeni, jer raste i volumen krvи. U hipotiroidizmu smanjen je nivo eritropoetina i dolazi do razvoja normocitne, normohromne anemije kod oko 35% pacijenata. U hipertiroidizmu raste sistolni krvni pritisak i pulsni pritisak što može biti poseban problem kod starijih osoba sa izraženom aterosklerozom. Endotelna disfunkcija i smanjena relaksacija glatkih mišićnih ćelija u hipotiroidizmu dovode do porasta perifernog otpora i dijastolne hipertenzije kod oko 30% pacijentata. Plućnu hipertenziju razvije čak 65% pacijenata sa hipertiroidizmom, ali je uočena i kod hipotiroidizma. Među pacijentima sa hipertiroidizmom, gotovo 20% ima atrijalnu fibrilaciju, dok hipotiroidizam može uzrokovati produženje QT intervala, električnu nestabilnost komora, komorske poremećaje ritma i nastanak Torsade de pointes kod ovih pacijenata. Kod pacijenata sa tiroidnom disfunkcijom povećan je rizik i od srčane insuficijencije. Međutim, i bolesti srca mogu uticati na funkciju štitaste žlijezde: 30% pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom ima nizak T3, a smanjivanje T3 proporcionalno je težini srčane insuficijencije. Pokazano je da je nivo T3 jači prediktor ukupnog i kardiovaskularnog mortaliteta od ejekcione frakcije ili dislipidemije. Pravovremeno prepoznavanje i efikasno lijeчењe srčanih simptoma kod pacijenata sa disfunkcijom štitaste žlijezde je izuzetno značajno, jer se prognoza srčane insuficijencije može poboljšati odgovarajućim liječeњem disfunkcije štitaste žlijezde. Važnost prepoznavanja uticaja oboljenja štitaste žlijezde na srce potiče i iz zapažanja da ponovno uspostavljanje normalne funkcije štitaste žlijezde najčešće ima pozitivan efekat na patološku kardiovaskularnu hemodinamiku.

# DIJABETES I OBOLJENJA ŠTITNE ŽLIJEZDE

Gabrijela Malešević

Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci, UKC Republike Srpske

Dijabetes melitus (DM) i disfunkcija štitne žlijezde (TD) često imaju tendenciju da koegzistiraju kod pacijenata. Incidencija hipotireoze i hipertireoze kod oboljelih od DM je veća u odnosu na opštu populaciju. Neprepoznata disfunkcija štitne žlijezde može narušiti metaboličku kontrolu i povećati rizik od kardiovaskularnih oboljenja kod pacijenata sa dijabetesom. Postoje pleiotropni efekti tiroidnih hormona na različite metaboličke procese. Ne-kontrolisana hipertireoza kod oboljelih od DM može izazvati akutna hiper-glikemijska stanja, dok su ponavljane hipoglikemijske epizode registrovane kod oboljelih od dijabetesa s hipotireozom. Nadalje, disfunkcija štitne žlijezde može povećati rizik od kardiovaskularnih bolesti kod oboljelih od DM kroz međusobnu povezanost s dislipidemijom, inzulinskom rezistencijom i vaskularnom endotelnom disfunkcijom. Međutim, ostaje da se razjasni značaj subkliničkih stepena disfunkcije štitne žlijezde. Iako ovi razvoji imaju implikacije na oboljele od dijabetesa, konsenzus tek treba postići o optimalnim strategijama skrininga tireoidne disfunkcije u liječenju DM.

Zaključak: Povećana učestalost TD kod osoba oboljelih od DM i njeni štetni efekti na kardiovaskularnu i metaboličku funkciju zahtijevaju sistematski pristup skriningu TD kod osoba oboljelih od DM. Rutinsko godišnje testiranje TD trebalo bi biti usmjereno na oboljele od DM, a poseban rizik od TD imaju pacijenti oboljni od DM sa pozitivnim autoantitijelima na štitnu žlijezdu ili sa visoko-normalnim koncentracijama TSH.

# POREMEĆAJI FUNKCIJE ŠTITASTE ŽLIJEZDE U PREKONCEPCIJI I TOKOM TRUDNOĆE

**Bojana Carić**

*Klinika za unutrašnje bolesti, Univerzitetski klinicki centar Republike Srpske,  
Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci*

Štitasta žlijezda podliježe različitim fiziološkim promjenama tokom trudnoće. Povećava se produkcija tiroidnih hormona za gotovo 50% uz povećanje potreba za unosom jodaizražen je stimulativni efekat placentalnog hCG-a na štitastu žlijezdu i povećana je produkcija TBG. S druge strane tiroidna disfunkcija tokom trudnoće može biti posljedica različitih patoloških procesa, koji često datiraju iz perioda prekonceptcije. Važnost tiroidnog balansa je posebno izražena u prvom trimestru trudnoće, zbog efekta tiroidnih hormona na razvoj fetusa. Istovremeno, tačna procjena nivoa tiroidnih hormona tokom cijele trunoće ostaje kontroverzna.

Blaga tireotoksikoza u sklopu Grejsove bolesti ne predstavljaju opasnost ni za majku, ni za fetus, dok umjerena i teska tireotoksikoza mogu značajno ugroziti tok trudnoće sa štetnim posljedicama za oboje.

Autoimuni tireoiditis je najčešći razlog hipotireoze tokom trudnoće, a TPO i/ili Tg antitijela se registruju kod 2%-17% trudnica. TPO antitijela prolaze placentalnu barijeru, ali ne mogu uzrokovati fetalnu tiroidnu disfunkciju. Trudnice sa pozitivnim TPO ili Tg antitijelima trebaju određivati TSH svake 4 nedelje tokom trudnoće. Kod trudnica sa pozitivnim TPO antitijelima terapiju levotiroksinom treba uvesti u slučaju kada je TSH preko 4.0 mU/L. Ne postoji dovoljno dokaza za ili protiv rutinske upotrebe levotiroksina kod trudnica sa subkliničkom hipotireozom, kod kojih su TPO antitijela negativna.

# EFEKAT METFORMINA I MIOINOZITOLA NA FUNKCIJU I BOLESTI ŠTITASTE ŽLIJEZDE

Milena Brkić

Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci, ZU „Talmma Medic“ Banja Luka

Hormoni štitnjače imaju agonističko i antagonističko djelovanje na različite organe. Međutim, to se događa u finoj ravnoteži neophodnoj za normalan metabolizam glukoze. Nedostatak ili višak hormona štitnjače može prekinuti ovu ravnotežu dovodeći do izmjene metabolizma ugljikohidrata. Efekti hormona štitnjače mogu biti agonistički na inzulin, kao što je to dokazano u mišićima ili antagonistički, kao što je primijećeno u jetri. Intrigantno područje istraživanja u tiroidologiji je nedavno otkrivena povezanost inzulinske rezistencije s funkcionalnim i morfološkim abnormalnostima štitnjače. Osobe s hiperinzulinemijom imaju veću štitnu žlijezdu i veću prevalenciju tiroidnih čvorova i raka. Shodno tome, pacijenti liječeni metforminom imaju manji volumen štitne žlijezde i manji rizik od incidentne gušavosti, tiroidnih čvorova i raka. Višestruke studije in vitro i in vivo pokazali da metformin može inhibirati rast ćelija štitnjače i različitih tipova stanica raka štitnjače utječući na puteve inzulina/IGF1 i mTOR. Osim toga, liječenje metforminom je bilo povezano sa smanjenjem nivoa tireostimulirajućeg hormona (TSH) u serumu kod dijabetičara, vjerovatno pojačavanjem djelovanja tiroidnih hormona u hipofizi i aktivacijom protein kinaze aktivirane adenozin monofosfatom (AMPK). Mio inozitol ima ulogu prenosioča signala hormona TSH sa površine ćelije u njenu unutrašnjost te na taj način reguliše njegovo lučenje. U štitnoj žlezdi neravnoteže u metabolizmu inozitola mogu narušiti biosintetu, skladištenje i izlučivanje hormona štitnjače. Mio-inozitol reguliše jodiranje posredovano H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> putem inositol-fosfata Ca<sup>2+</sup> + diacilglicerola zavisnog od fosfolipaze C, što rezultuje pojačanim stvaranjem H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> i omogućava organizifikaciju joda. Na osnovu dosadašnjih dokaza, čini se da je metformin i mio-inozitol obećavajuća terapeutska sredstva kod pacijenata sa bolestima štitnjače.

# **ANCA-VASKULITIS NAKON TERAPIJE PROPILTIOURACILOM**

**Snežana Mališ, Olivera Čančar,  
Vesna Stanojević, Dragana Puhalo-Sladoje**

*Univerzetska bolnica Foča*

Hipertireoidizam se definiše kao hipermetabolično stanje nastalo zbog djelovanja viška tireoidnih hormona porjeklom iz tiroidnog tkiva. Na raspolaganju su tri osnovna postupka u liječenju hipertireoidizma: medikamentni /tireosupresivna terapija/, aplikacija radiojoda i operativno liječenje.

Tireosupresivna terapija ima veliki broj relativno blagih neželjenih efekata, ali i manji broj opasnih čak i fatalnih posljedica. Vaskulitis je značajna toksična reakcija tionamida skoro isključivo povezana sa primjenom propiltiouracila. i pored visoke pozitivnosti p-ANCA kod pacijenata na antitiroidnoj terapiji, mali broj razvije kliničke i laboratorijske manifestacije vaskulitisa.

Prikazali smo pacijentu koja je prvi put liječena od hipertireoze od 1994. do 1996. Bila na terapiji propiltiouracilom jer je na terapiju metimazola imala kožne manifestacije. Recidiv imala 1997.g te ordiniran PTU koji je pila godinu dana. Do ponovnog recidiva bolesti dolazi u u oktobru 2015.g. Desetak dana po uključenju propiltiouracila dolazi do pada leukocita, porasta jetrenih transaminaza uz pojavu promjena na koži nadlaktica sa nekrotičnim tkivom i okolnom hiperemijom. Na ordinirane visoke doze kortikosteroida dolazi do značajnog oporavka pacijentice ,a kao definitivna terapija se na kraju odabere aplikacija radiojoda.

Vaskulitis je rijetka i ozbiljna komplikacija tireosupresivne terapije.

Ključne riječi: hipertireoidizam, tireosupresivi, vaskulitis.

# KARCINOM TIREOIDNE ŽLEZDE: MOLEKULSKE OSNOVE ONKOGENEZE I LEČENJA

Svetozar S. Damjanović

Medicinski fakultet u Beogradu, Beograd, Srbija

Poslednih 40 godina učestalost kacinoma tireoidne žlezde (TC) raste. To je najčešći karcinom endokrinog sistema, ali i dalje čini samo do 3,4% od ukupnog broja novootkrivenih karcinoma na godišnjem nivou u svetu. Histološki postoje tri grupe tumora. Oko 90% svih TC čine dobro diferentovani tumori (papilarni i folikularni) po 5% čine nediferentovani (slabo diferentovani i anaplastični) i karcinom porekla C ćelija – medularni karcinom (MTC). Transformacija folikularnih ćelija u dobro diferentovane tumore, papilarni (PTC) i folikularni TC (FTC) kao i njihova progresija u slabo diferentovane TC (PDTC) i anaplastični karcinom (ATC) odvija se kroz različite faze onkogeneze koje karakterišu specifične genetičke alteracije.

U većini TC mutacije koje iniciraju tumor dovode do povećane aktivnosti mitogen aktivirajuće protein kinaze (MAPK) i fosfatidilinozitol-3 kinaznog (PI3K)/AKT puta. Kod PTC aktivacija MAPK nastaje kao posledica tačkastih mutacija u genima koji kodiraju adapterske proteine tirozinkinaznih receptora (*BRAF* i *RAS*) ili rearnžmanima u kojima nastaju fuzioni, himerični geni *RET/PTC* ili *TRK*. U FTC aktivacija PI3K/AKT posledica je aktivirajućih mutacija u *RAS*, *PIK3CA* i *AKT1* genima ili inaktivirajućim mutacijama u *PTEN* genu. Progresija u nediferentovane kacinome, PDTC i ATC, praćena je dodatnim genetičkim alteracijama u *p53* i promotoru *TERT* gena ili aktivacijom Wnt/β-katenin puta. Mutacije u *RET* protonkogenu dovode do pojave MTC, sporadičnog i naslednog (MEN2A i MEN2B). Mali broj sporadičnih MTC je iniciran somatskim mutacijama u *H*, *K* i *NRAS* genima i još ređe u *MET* i *ESR2*.

Kod PDTC, mutacije u *BRAF* i *RAS* genima isključuju jedna drugu u tumoru i koreliraju sa različitim biološkim efektima. Tumori sa *BRAF* mutacijama češće daju metastaze u limfne žlezde, a oni sa *RAS* mutacijama udaljene metastaze. Ekspresija gena koja određuje osetljivost na jod je smanjena u tumorima sa *BRAF* mutacijama. U progresiji malog broja PDTC participiraju somatske mutacije u *TERT* i *EIF1AX* genima. Mutacija u *TERT* promotoru javlja se subklonalno u PTC dok se u uznapredovalom PDTC i ATC javlja klonalno.

Najčešće somatske mutacije u ATC nalaze se u *TERT* i *p53* genima i prema nekim studima detektuju se u do 73% tumora (ponaosob). Česte su i mutacije u *PTEN* i *PI3KCA*, dok su mutacije u *BRAF* i *RAS* genima relativno ređe u odnosu na dobro differentovane TC. Postoje četri grupe ATC. Tumori koji nose *BRAF* mutaciju potiču od PTC; sa *NRAS* mutacijama potiču od FTC; oni koji uz *RAS* mutacije nose i somatske alteracije u *PTEN*, *NF1* i *RB1* genima verovatno potiču od Hurthle čelijskog karcinoma. Postoji i mešovita forma ATC sa alteracijama u *CDKN2A* i *CDKN2B* genima.

Prema stepenu infiltracije tumora T limfocitima (CD3+ i CD8+) postoje najmanje četri grupe tumora: difuzno infiltrirani, tumori kod kojih postoji infiltracija samo na marginama širenja tumora, oskudno infiltrirani i tumori bez bristustva T CD3+ i T CD8+ ćelija. Ekspresija gena koji učestvuju u regulaciji imunološkog odgovora razlikuje se između ATC i PDTC. Kod prvih je pojačana ekspresija PDL1, PDL2, PD1, LAG-3, TIM-3, PVR i TIGIT u odnosu na zdravo tireoidno tkivo za razliku od PDTC kod kojih je ekspresija ovih gena slična tkivu normalne žlezde.

Individualni terapijski pristup zasniva se na prepoznavanju kliničkog stadijuma bolesti i poznavanju molekulskih i imunoloških karakteristika tumora.

# MEDULARNI TIROIDNI KARCINOM U KLINIČKOJ PRAKSI

Aleksandra Marković

*Univerzitetski klinički centar RS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci*

Medularni tiroidni karcinom (MTC) je maligni tumor koji potiče od parafolikularnih (C) ćelija štitne žlijezde. Obuhvata oko 4% svih tiroidnih karcinoma. U oko 75% slučajeva se ispoljava kao nenasljedna, sporadična forma (bez udruženih endokrinopatija) a 25% slučajeva su nasljedni oblici: MEN 2a i MEN2b i familijarni MTC (FMTC). U MEN2a, MTC je udružen sa feohromocitomom, paratiroidnom hiperplazijom i adenomima a ponekad i sa kožnom lihen amiloidozom, Hirschsprungovom bolešću i većom incidentom drugih malignih bolesti. U MEN 2b (5%), MTC je udružen sa obostranim feohromocitomom, mukoznim ganglioneuronima a ponekad i sa „cafe au lait“ mrljama i mogućim Gardnerovim sy (mukokutani pigmentovani nevusi i mali intestinalni polipi). Urođeni MTC može da se pojavi u bilo kom uzrastu ali se obično nalazi u mlađih (MEN 2a u 3. deceniji, MEN2b u djetinjstvu, obično kao „de novo“ mutacija), osim familijarnog oblika koji se javlja uglavnom u 4. deceniji. MEN2 oblici MTC se nasljeđuju autozomno dominantno. MEN 2a penetracija je nekompletna i proporcionalna starosti. 30% pacijentata nema kliničku ekspresiju bolesti do svoje 70 godine. Feohromocitomi i hiperparatiroidizam se razvijaju u približno 10-30% pacijenata sa MEN2a genom a MTC se uobičajeno javlja prije feohromocitoma i hiperplazije. Feohromocitom se razvija približno u 50% slučajeva pacijenata sa MEN 2b. Liječenje podrazumijeva totalnu tireidektomiju sa disekcijom limfnih čvorova vrata i gornjeg mediastinuma. U postoperativnom praćenju tumorskih rest i meta promjena koriste se tumorski markeri (kalcitonin i CEA), kao i vizualizacione metode. Može se primjeniti i radioterapija udaljenih metastaza. Hemoterapija se primjenjuje rijetko, kada nema odgovora na do tada primjenjenu terapiju. Prognoza zavisi od pola, starosti, funkcionalnog statusa i veličine tumora. Za sve tipove MTC, petogodišnje preživljavanje je između 78% i 91% a desetogodišnje između 61% i 75%. Od nasljednih formi MTC, preživljavanje je najveće u FMTC a najmanje u MEN2b.

# NEŽELJENI EFEKTI ANTITIREOIDNE TERAPIJE

Mirjana Šumarac-Dumanović

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, UKC Srbije,  
Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma

Antitiroidni lekovi su povezani sa različitim blagim neželjenim efektima, kao i potencijalno opasnim po život ili čak smrtonosnim komplikacijama. Neželjeni efekti metimazola zavise od doze, dok su oni od propiltiouracila manje jasno povezani sa dozom. U pregledu literature, otkriveno je da su se „manji“ neželjeni efekti javljali kao kožne reakcije (obično urtikarija ili makularni osip), artralgija i gastrointestinalni poremećaji i javljali su se kod otprilike 5 procenata pacijenata, sa jednakom učestalosti za oba leka. Manje kožne reakcije se mogu povući na dodavanje antihistaminičkih lekova dok se terapija lekovima nastavlja. Kao alternativa, pacijent može biti preveden sa jednog antitiroidnog leka na drugi. Međutim, unakrsna reaktivnost između dva agensa može biti i do 50%. Prekid antitireoidnih lekova je treća opcija, nakon koje će uslediti konačna terapija radiojodom. Razvoj artralgija, iako se može klasifikovati kao „manja“ reakcija, trebalo bi da podstakne prekid leka, pošto ovaj simptom može biti predznak teškog prolaznog migratornog poliartritisa koji je poznat kao „sindrom antitiroidnog artritisa.“ Agranulocitoza je najobiljniji neželjeni efekat terapije antitiroidnim lekovima. U velikoj seriji, agranulocitoza (apsolutni broj granulocita manji od 500/mm<sup>3</sup>) se javlja u 0,37% pacijenata koji primaju propiltiouracil i kod 0,35% onih na metimazolu. Agranulocitoza se mora razlikovati od prolazne, blage granulocitopenije (manji broj granulocita od 1500/mm<sup>3</sup>) koja može da se povremeno da se javi kod pacijenata sa Graves-Basedowljevom bolešću, kao I kod pacijenata lečenih antitiroidnim lekovima. Većina slučajeva agranulocitoze se javlja unutar prvih 90 dana lečenja, ali ova komplikacija može da se javi čak godinu dana ili duže nakon početka terapije. Neke, ali ne sve, studije sugerisu da je rizik od agranulocitoze veći kod starijih pacijenata i da imaju veću stopu smrtnosti. Važno je napomenuti da se agranulocitoza može da razvije i tokom lečenja recidiva, tj. kada se podvrgnu se drugom kursu antitiroidne terapije. Rutinsko praćenje broja granulocita kod pacijenata na antitiroidnim lekovima se ne smatra isplativim. Međutim, svim pacijentima treba dati uputstva da prestanu da uzimaju antitireoidni lek i kontaktiraju lekara ako se razvije grozna ili bol u grlu. Lek treba odmah prekinuti ako

je broj granulocita manji od 1000/mm<sup>3</sup>, pažljivo pratiti broj granulocita ako je veći od 1000, ali manji od 1500/mm<sup>3</sup>. Groznica i bol u grlu su najčešći simptomi agranulocitoze, ali na sepsu treba posumnjati ako postoji veoma brz početak groznice i prostracija, antitiroidne lekove treba odmah prekinuti a bolesnika treba hospitalizovati. Primena G-CSF može skratiti vreme do oporavka i dužinu hospitalizacije u pacijenata sa agranulocitozom. Unakrsna reaktivnost između propiltiouracila i metimazola za agranulocitozu je dobro dokumentovana, tako da je upotreba alternativnog antitiroidnog leka kontraindikovana. Hepatotoksičnost je još jedan ozbiljan neželjeni efekat antitiroidnih lekova. Procene o učestalosti ovog stanja su neprecizne, ali verovatno se kreću se od 0,1 do 0,2%. Prepoznavanje hepatotoksičnosti na propiltiouracilu može da bude teško, jer kod do 30% pacijenata sa normalnim početnim nivoom aminotransferaza koji se leče propiltiouracilom, prolazno se razvijaju akutna povećanja tih nivoa, u rasponu od 1,1 do 6 puta iznad gornje granice normale —nivoi se povlače kako se terapija nastavlja. Takođe, asimptomatsko povišenje nivoa aminotransferaze u serumu se često javlja kod nelečenih pacijenata. Prosečno trajanje terapije propiltiouracilom pre pojave hepatotoksičnosti je približno tri meseca. Hepatotoksičnost poprima oblik alergijskog hepatitisa praćenog laboratorijskim dokazima hepatocelularnog oštećenja — značajno povišeni nivoi aminotransferaze i submasivna ili masivna hepatična nekroza na biopsiji. Terapija se sastoji od trenutnog prestanka uzimanja propiltiouracila uz lečenje potencijalnih komplikacija insuficijencije jetre. Literatura sugerije stopu smrtnosti od 25 do 50%, dok se blaži slučajevi rešavaju i ne prijavljuju se. Medjutim nekada je potrebna i transplantacija jetre, a svakako je potrebno upućivanje u specijalizovani centar. Rutinsko praćenje testova funkcije jetre kod pacijenata koji se leče propiltiouracilom se generalno ne preporučuje, s obzirom na česte benigne ranije zabeležene abnormalnosti funkcije jetre. Retke abnormalnosti jetre na terapiji metimazolom i karbimazolom se javlaju kao holestaza. Biopsijski uzorci pokazuju očuvanu hepatocelularnu arhitekturu, zajedno sa intrakanalikularnom holestazom i blagom periportalnom inflamacijom. Potpun, ali spor oporavak je pravilo posle ukidanja leka. Pošto se mehanizmi nastanka hepatotoksičnosti za dva antitiroidna leka koja se koriste razlikuju, alternativni agent bi mogao oprezno da se koristiti za lečenje hipertireoze kod pacijenata sa komplikovanom tireotoksikozom i neželjenim efektima na jetru izazvanim lekovima. Vaskulitis je treća toksična reakcija na terapiji antitiroidnim lekovima, češće se sreće na propiltiouracilu nego na metimazolu. Serološki dokazi se nalaze kao u lupusu izazvanom lekovima. Takođe se

javlja vaskulitis sa pozitivnim citoplazmatskim antineutrofilnim antitelima posebno kod pacijenata lečenih propiltiouracilom. Većina pacijenata ima perinuklearna antineutrofilna citoplazmatska antitela, a većina njih ima antimijeloperoksidazna antineutrofilna citoplazmatska antitela (MPO ANCA i PR3 ANCA). Pretpostavlja se da antitiroroidni lekovi, posebno propiltiouracil, reaguju sa mijeloperoksidazom i formiraju reaktivne intermedijere koji promovišu autoimunu upalu. Kliničke karakteristike vaskulitisa pozitivnog na antineutrofilna citoplazmatska antitela izazvanog lekovima uključuju akutnu bubrežnu disfunkciju, artritis, ulceracije na koži, vaskulički osip i simptome gornjih i donjih respiratornih organa, uključujući sinusitis i hemoptizu. Iako se ovaj sindrom generalno rešava nakon prestanka uzimanja leka, može biti potrebna terapija visokim dozama glukokortikoida ili ciklofosfamida u teškim slučajevima, a nekim pacijentima je bila potrebna kratkoročna hemodializa. Neki pacijenti sa Graves-Basedowljevom bolešću mogu imati pozitivne testove na antineutrofilna citoplazmatska antitela pre terapije. U velikoj studiji poprečnog preseka iz UK, pozitivnost antineutrofilnih citoplazmatskih antitela je nadjena kod 5% od 649 eutireoidnih kontrolnih subjekata, 4% nelečenih pacijenata sa Graves-Basedowljevom bolešću, 33% pacijenata primalo propiltiouracil, a 16% pacijenata uzimalo karbimazol. Trideset posto pacijenata koji su prethodno primali antitiroroidne lekove, su bili pozitivni. Klinički značaj ovih intrigantnih nalaza nije jasan.

# UTICAJ AMIODARONA NA FUNCKIJU ŠTITASTE ŽLIJEZDE

Valentina Soldat Stanković

Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci, Univerzitetski klinički centar RS

Zbog svoje efikasnosti amiodaron je jedan od najpropisivanijih antiatritmiskih lijekova u kliničkoj praksi. Visok sadržaj joda i dugo poluvrijeme života lijeka mogu dovesti do poremećaja rada štitaste žljezde kod velikog broja pacijenta tretiranih amiodaronom, čak i nakon prekida terapije. Amiodaronom indukovana tiroidna disfunkcija uključuje amiodaronom indukovani tireotoksikozu (AIT) i amiodaronom indukovani hipotkreozu (AIH). AIH se dijagnostikuje i liječi na isti način kao i hipotireoza zbog drugih uzroka. Međutim, diferencijalna dijagnoza i kliničko liječenje AIT može biti izazov.

Postoje dva tipa AIT: tip 1 AIT, oblik jodom indukovane hipertireoze koja se pojavljuje u nodoznoj strumi ili latentnoj Graves-ovojo bolesti, i tip 2 AIT, koji nastaje u normalnoj štitastoj žljezdi i rezultat je destruktivnog tiroiditisa zbog unutrašnjeg efekta samog lijeka. Postoje i mješovite forme koje mogu biti dijagnostički i terapijski izazov. AIT 1 se liječi tionamidima, a AIT 2 sa glukokortikoidima. Mješovite forme se liječe tionamidima. Oralni glukokortikoidi se mogu dodati se mogu dodati u početku liječenja, ako dijagnoza nije dovoljno jasna, ili nakon nekoliko nedelj a ako je odgovor na liječenje tionamidima slab. Odluka da se prekine ili nastavi sa upotrebom amiodarona u AIT treba bilti individualno donijeta u odnosu na kardiovaskularni rizik, zajedno od strane endokrinologa i kardiologa. U slučaju rapidnog pogoršanja kardijalnog statusa, može biti potrebna hitna tiroidektomija.

Kod pacijenata sa srčanim bolestima na terapiji amiodaronom treba pratiti pojavu znakova tiridne disfunkcije, koji se često manifestuju kao pogoršanje ranije srčane bolesti. U monitoringu pacijenata inicijalni testovi trebaju uključiti odteđivanje tiroksina, trijodtironina, TSH i antitiroidnih antitijela.

# DA LI RAZMIŠLJAMO O PRISUSTVU MACRO TSH TOKOM DIJAGNOSTIKE I TERAPIJE SUBKLINIČKE HIPOTIREOZE?

Zvezdana Rajkovača, Bosa Mirjanić-Azarić

*Univerzitetski klinički centar Republike Srpske,*

*Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci*

Subklinička hipotireoza (SH) je stanje koje karakteriše povišena vrijednost TSH sa vrijednostima hormona štitne žlijezde u fiziološkim granicama. Najčešće je SH prisutna kod pacijenata sa hroničnim tireoiditisom. Prevalencija SH po literaturnim podacima je između 4-10% u adultnoj populaciji, zavisno od granične vrijednosti TSH i metode njegovog određivanja. Macro TSH ima molekulsku masu  $>150$  kDa, veliki je molekul i zbog toga je njegov klirens usporen, nakupulja se u cirkulaciji dovodeći do povećanja vrijednosti TSH. Metoda za njegovo određivanje je gel-filtracijska hromatografija koja je veoma kompleksna i samo mali broj laboratorija u svijetu je u mogućnosti da odredi njegovu vrijednost.

Prikazali smo jednu našu pacijentiku kod koje nismo bili u mogućnosti da direktno odredimo macro TSH ali po kliničkoj slici, dijagnostičkim procedurama i dostupnim laboratorijskim testovima smatramo da se radi o prisustvu macro TSH.

Koristili smo metodu taloženja s 25% otopinom polietilen glikola (PEG 6000) koji ima sposobnost taloženja imunih kompleksa. Analizirali smo omjer izmјerenog TSH u supernatantu nakon taloženja PEG-om u odnosu na inicijalno izmјereni TSH u serumu prije taloženja. Vrijednost TSH prije taloženja je bila 19,53 mikroIU/mL, a nakon taloženja 6,0 mikroIU/mL.

Kada klinički podaci ne odgovaraju dobijenim vrijednostima TSH kod SH, treba posumnjati na prisustvo macro TSH.

**Ključne riječi:** subklinička hipotireoza, macro TSH, gel-filtracijska hromatografija

# SAVREMENA SLIKOVNA DIJAGNOSTIKA MEDULARNOG TIROIDNOG KARCINOMA

**Siniša Stanković**

*Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, Banja Luka,  
Republika Srpska, Bosna i Hercegovina*

Klinički zavod za nuklearnu medicinu i bolesti štitne žlijezde, Univerziteti klinički centar Republike Srpske, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Slikovna dijagnostika ima značajnu ulogu u ranom otkrivanju i stejdžingu medularnog tiroidnog karcinoma (MTC), kao i praćenju bolesnika, te lokalizaciji perzistentne i rekurentne bolesti. MTC je rijedak, kalcitonin-sekretujući maligni tumor, koji se često dijagnostikuje ultrazvukom i skriningom kalcitonina pri rutinskoj evaluaciji tiroidnih nodusa. Ako je serumski kalcitonin povišen i pozitivna biopsija tankom iglom, slikovna dijagnostika je neophodna za preoperativni stejdžing, koji diktira dalji hirurški tretman. Ovo se može uraditi ultrazvučnim pregledom, ako je bolest lokalizovana samo u predjelu vrata, tj. ako nivo kalcitonina ne prelazi 500 pg/ml. Ako je kalcitonin preko 500 pg/ml i sumnja se na postojanje udaljenih metastaza koristi se kompjuterizovana tomografija (CT), magnetna rezonanca (MRI) i klasične nuklearnomedicinske metode, kao što su scintigrafija skeleta, scintigrafija sa alkalnim DMSA, te tehnecijumom ili indijumom obilježenim analogima somatostatina ( $^{111}\text{In}$ -octreoscen i  $^{99}\text{mTc}$ -tektrotyd). Savremene nuklearnomedicinske slikovne dijagnostičke metode, kao što je PET/CT sa  $^{18}\text{F}$ -FDG,  $^{18}\text{F}$ -DOPA i  $^{68}\text{Ga}$  obilježenim analogima somatostatina se ne koriste rutinski u preoperativnom stejdžingu ali mogu dati značajan doprinost u dvojbenim slučajevima. Postoperativno povišeni nivo kalcitonina je znak prisustva perzistentnog ili rekurentnog MTC. Pored ultrazvuka, CT, MRI i klasičnih nuklearnomedicinskih slikovnih dijagnostičkih metoda, kod ovih bolesnika se znatno češće koristi PET/CT, jer je i učestalost udaljenih metastaza veća. Ipak, PET/CT treba pažljivo koristiti, jer su rezultati liječenja ograničeni, a čak i bolesnici sa perzistentnom i rekurentnom bolešću, veoma često imaju vrijeme preživljavanja dovoljno dugo da prime značajne kumulativne radiacione doze.

**Ključne riječi:** medularni tiroidni karcinom, slikovna dijagnostika

# **KLINIČKI ZNAČAJ PET/CT-A KOD OBOLJELIH OD KARCINOMA ŠTITNE ŽLIJEZDE**

**Dragi Stanimirović**

*Univerzitetski klinički centar Republike Srpske,*

*Klinički zavod za nuklearnu medicinu i bolesti štitne žlijezde*

**Uvod:** Karcinom štitne žlijezde predstavlja najčešću malignu bolest endokrinog sistema. Cilj ovog rada je pregled postojećih studija i kliničke prakse u upotrebi  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT-a kod oboljelih od papilarnog, folikularnog, Hürthle cell i anaplastičnog karcinoma štitne žlijezde. Najveću kliničku ulogu PET-CT ima kod diferentovanih karcinoma štitne žlijezde koji su refraktorni na radiojodnu terapiju, jer se FDG često nakuplja u tumorskim lezijama koje se ne prikazuju na scintigrafiji sa  $^{131}\text{I}$ .  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT pruža značajne podatke u pogledu prognoze bolesti i često predstavlja odlučujući faktor u donošenju odluke o daljem liječenju kod oboljelih od diferentovanog karcinoma štitne žlijezde.

$^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT je od značaja i kod agresivnijih histoloških podtipova bolesti, kao što je slučaj kod Hürthle cell karcinoma. Incidentalno fokalno nakupljanje FDG-a u štitnoj žlijezdi predstavlja visok rizik za postojanje maligne bolesti (24-36%), te se preporučuje dalja dijagnostička obrada, uključujući biopsiju čvora.

Razmotrena je uloga i drugih pozitronskih radiofarmaka, uključujući primjenu  $^{124}\text{I}$  i  $^{68}\text{Ga}$  somatostatinskih analoga.

**Zaključak:** PET/CT je dragocjena dijagnostička metoda u odgovarajućem kliničkom kontekstu u dijagnostici i praćenju oboljelih od karcinoma štitne žlijezde.

**Ključne riječi:**  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT,  $^{124}\text{I}$ , karcinom štitne žlijezde.

# PRIKAZ SLUČAJA DEDIFERENTOVANOG PAPILARNOG KARCINOMA ŠITNE ŽLJEZDE

**Sonja Bobić**

*Univerzitetski klinički centar Republike Srpske Banja Luka,  
Zavod za nuklearnu medicinu i bolesti štitne žljezde*

Karcinomi štitne žljezde su najčešći endokrini tumori, od kojih je papilarni karcinom sa najboljom prognozom, koju ne mijenja čak i eventualna pojava metastaza na vratu. Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničkog pregleda, UZV pregleda, punkcije i scintigrafije štitne žljezde i u izuzetnim slučajevima PET/CT. Postop. je obavezna sups. – supres. terapija hormonima, često i terapija sa RA I-131.

Pacijentkinja starosti 68.god. je operisala štitnu žljezdu 2012. god. zbog papilarnog karcinoma. Primila je ablativnu dozu RA I-131. U redovnim kontrolama i praćenju, uz uredan nalaz Tg (0,1 – 1,65) i negativna Tg-at, pojavljivali su joj se patološki limfatici na vratu, koje je operisala u 2 navrata i primila još dvije dodatne terapijske doze RA –131. Nakon ponovnog javljanja novih patoloških limfatika na vratu, urađena je scintigrafija cijelog tijela sa RA I-131, na kojoj se ne uočava patološka akumulacija radiojoda. Urađen je PET/CT na kojem su se prikazali metabolički aktivni limfatici vrata, te je izvršena reoperacija. Dalje praćenje je planirano uz pomoć UZV vrata i kontrolnog PET/CT.

Pacijentima sa papilarnim karcinomom štitne žljezde, uz uredan nalaz Tg i Tg-at i negativan jodni sken, a uz pojavljivanje patoloških limfatika na vratu, potrebno je uraditi PET/CT jer je moguće da se radi o dediferentovanom karcinomu štitne žljezde. Iako se većina pacijenata sa papilarnim karcinomom štitne žljezde može uspješno liječiti, to ipak zavisi od biološkog ponašanja samog tumora, te je u nekim slučajevima presudno dobro UZV praćenje i dijagnostika novih patoloških promjena pomoću PET/CT, od čega naravno zavisi i prognoza pacijenta.

# HIRURGIJA ŠTITASTE ŽLEZDE – NEKAD I SAD

Vladan Živaljević

*Centar za endokrinu hirurgiju, Klinika za endokirnologiju,  
dijabetes i bolesti metabolizma, KCS, Beograd*

Hirurgija štitaste žlezde na kraju druge decenije XXI nije više ista kao u XX veku. Savremeni pacijent zahteva savremenu hirurgiju, koja prati ne samo savremenog čoveka i njegove zahteve, već i napredak medicine, nauke i tehnike. I savremena hirurgija međutim zahteva savremenog pacijenta ali i savremenu anestezilogiju, patologiju, radiologiju, endokrinologiju i molekularnu medicinu.

Cilj savremene hirurgije je da se dijagnoza bolesti postavlja preoperativno i na osnovu toga planitra adekvatna operacija. Genetske analize omogućavaju sprovedene profilaktičke operacije kod nosioca određenih mutacija sa genetski determinisanim tumorima u štitastoj žlezdi. Savremeno hirurško lečenje podrazumeva prijemu savremenih metoda hemostaze (harmonijskog skalpela) i tehničkih pomagala koja nisu zamena za edukovanog hirurga, ali koja omogućavaju bezbedniju operaciju praćenu manjom učetstalošću komplikacija. Savremena hirurgija podrazumeva koncepte minimalno invazivne i jednodnevne hirurgije štitaste žlezde, uvek kada je to izvodljivo. Kod minimalno invazivne hirurgije je najmanje važna dužina incizije na koži, već se njen značaj ogleda pre svega u manjoj traumi tkiva, unošenju uveličanja i izvora svetla direktno u operativno polje, što omogućava bolju vizualizaciju struktura u vratu koje treba identifikovati i prezervirati na operaciji štitaste žlezde. Savremena hirurgija štitaste žlezde se u velikom procentu može sprovoditi kroz dnevnu bolnicu ili kao jednodnevna hirurgija. Savremenu hirurgiju prati i savremena anestezija koja je individualno prilagođena pacijentu.

Savremena hirurgija je jeftinija od klasične hirurgije jer smanjuje dužinu hospitalizacije, smanjuje upotrebu lekova, a pacijent se brže vraća svojim svakodnevnim životnim i radnim obavezama.

# MINIMALNO-INVAZIVNA TIROIDNA I PARATIROIDNA HIRURGIJA U UKC RS

**Marko Kantar**

*Univerzitetski klinički centar RS, Klinika za torakalnu hirurgiju*

Minimalno-invazivna tiroidna hirurgija podrazumjeva niz različitih tehniki i hirurških pristupa, sa ciljem da se smanji postoperativni bol, poboljša kozmetski efekat i potencijalno redukuje dužina hospitalizacije. Najčešći cervicalni pristupi su minimalno-invazivna ne-endoskopska tireoidektomija i minimalno-invazivna video-asistirana tireoidektomija; a ekstracervikalni pristupi su transoralni, transaksilarni i retroaurikularni i oni se uglavnom realizuju uz asistenciju robotske tehnologije.

Predstavljamo rezultate minimalno-invazivne tiroidne i paratiroidne hirurgije u Univerzitetском kliničkom centru Republike Srbije u poslednje četiri godine. Korištena je MINET (Minimally-invasive Non Endoscopic Thyreoidectomy) tehnika sa dužinom reza od 15 do 40mm uz minimalnu disekciju tkiva. Ova tehnika je slična konvencionalnoj tehnici u tiroidnoj hirurgiji, ali bez potrebe za eksternom drenažom uz kraću dužinu hospitalizacije. U odnosu na RATS (Robotic-assisted Thyroid Surgery) tehnike ima komparabilne rezultate ali uz značajno kraće vrijeme operacije. Radi se o tehnici koja je bezbjedna, lako izvodljiva i relativno lako se uči, naročito u centrima koji imaju velike serije u tiroidnoj hirurgiji. Smatramo da je MINET tehnika idealan kompromis između konvencionalnih hirurških tehnika i robotske tehnike ekstracervikalnim pristupima koje su skupe, teško se uče i imaju značajno duže vrijeme trajanja operacije.

# HIRURŠKI TRETMAN INTRATORAKALNIH STRUMA

Dušan Janićić<sup>1</sup>, Grbić S<sup>1</sup>, Krupljanin Lj<sup>1</sup>, Grahovac LJ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>UKC Srpske – Klinika za torakalnu hirurgiju

<sup>2</sup>UKC Srpske – Zavod za nuklearnu medicinu

**Uvod.** Intratorakalne (retrosternalne, medijastinalne) strume podrazumijevaju strumu čijih je, najmanje, 50% mase smješteno u grudnom košu (sekundarne) ili postojanje izolovanog tiroidnog tkiva u medijastinumu (primarne). Retrosternalni smještaj traži zahtijevniji dijagnostički i terapeutski pristup. Zbog čestog pomaka anatomskih struktura i veće mogućnosti intraoperativnog krvarenja, hirurški zahvat je složeniji i zahtijevniji. Cilj savremenog hirurškog liječenja je skraćenje dužine hospitalizacije, kao i minimalna trauma tkiva.

**Ciljevi rada.** Prikaz operisanih pacijenata u osmogodišnjem periodu i novine u hirurškom pristupu intratorakalnim strumama.

**Metode i materijal.** Retrospektivnom studijom analizirani su podaci iz istorija bolesti i operativnih i dijagnostičkih protokola za 15 pacijenata od avgusta 2012. g do februara 2020. godine sa dijagnozom intratorakalne strume. Većina pacijenata su preoperativno imala CT dijagnostiku grudnog koša.

**Rezultati.** U proteklom osmogodišnjem periodu hirurški je liječeno ukupno 15 bolesnika od intratorakalne strume (benigna struma kod četrnaest pacijenata i kod jedne bolesnice anaplastični karcinom). Proširena hirurška intrevencija u cilju rješavanja intratorakalne strume podrazumijevala je šest parcijalnih sternotomija, tri kompletne sternotomije i jednu Hemiclamshell inciziju. Pet intratorakalnih struma su riješene kroz cervikotomiju uz primjenu VATS tehnike.

**Diskusija.** Hirurški pristup intratorakalnim strumama je višestruk. Najčešće korišten pristup je cervicalna incizija u kombinaciji sa parcijalnom sternotomijom. Takođe, se koriste i kompletne medijalne sternotomije, hemiclamshel incizija ili neka od torakotomija (anterolateralna, posterolateralna). Poštedan hirurški pristup podrazumijeva tiroidektomiju cervicalnim pristupom uz korištenje videomedijatinoskopa ili VATS tehnika, uz primjenu ligashura. Ovakav pristup skraćuje hospitalizaciju, a i postiže se bolji kozmetički efekat.

**Zaključak.** Za uspješan hirurški tretman intratorakalnih struma potrebna je CT dijagnostika vrata i grudnog koša, VATS oprema, primjena ligasur-a te učešće hirurga familijarnih sa rješavanjem intratorakalnih patoloških stanja. I pored napretka u tehnologiji koja se primjenjuje u hirurgiji štitne žljezde ništa ne može zamijeniti iskustvo hirurga u odabiru adekvatnog hirurškog pristupa.

**Ključne riječi:** intratorakalna struma, CT vrata i grudnog koša, cervicalni pristup,VATS

