

UDK 616.441-008.61-085.357

ISSN 035-2899, 38(2013) br.4 p.162-169

KLINIČKI PARAMETRI KAO PREDIKTORI ISHODA MEDIKAMENTNE TIROSUPRESIVNE TERAPIJE KOD PACIJENATA SA GREJVSOM BOLEŠĆU

CLINICAL PARAMETERS AS PREDICTORS OF THYROSUPPRESSIVE DRUG THERAPY OUTCOME IN GRAVES DISEASE PATIENTS

Aleksandar Aleksić (1), Željka Aleksić (2), Saška Manić (3), Vladimir Mitov (1), Aleksandar Jolić (1), Dušan Vešović (4)

(1) ZDRAVSTVENI CENTAR ZAJEČAR, ODELJENJE INTERNE MEDICINE, (2) ZDRAVSTVENI CENTAR ZAJEČAR, SLUŽBA ZA NUKLEARNU MEDICINU, (3) ZDRAVSTVENI CENTAR ZAJEČAR, ODELJENJE NEUROLOGIJE, (4) DOM ZDRAVLJA BEL MEDIC, BEOGRAD

Sažetak: Grejvsova bolest (GB) je organ specifična autoimuna bolest koju karakteriše hipertiroidizam sa difuznom strumom i prisustvo ekstratiroidnih manifestacija, kao što je tiroidna oftalmopatija. Medikamentna tirosupresivna terapija (MTT) je inicijalna terapija GB. Po prekidu terapije tionamidima, recidivi bolesti se najčešće ispoljavaju u toku 6 meseci po prekidu terapije. Nprekidno traju naponi da se identifikuju činioci koji bi mogli da ukažu na verovatnoću postizanja remisije, odnosno pojave recidiva po prekidu MTT, a u cilju pravovremenog donošenja odluke o ablativnoj terapiji. Cilj našeg rada je bio da se utvrdi značaj jednostavnih kliničkih parametara kao što su pol, starost, pozitivna porodična anamneza tiroidnih oboljenja, prisustvo i težina oftalmopatije i težina kliničke slike na početku bolesti, za predviđanje nastanka remisije tokom medikamentne tirosupresivne terapije. Istraživanje je sprovedeno u vidu prospektivne studije na 106 uzastopnih pacijenata sa novootkrivenom GB, 21 muškog pola (19,81%) i 85 ženskog pola (18,19%), kojima je započeta MTT i na početku bolesti registrovani klinički podaci od interesa. Prosečna starost muškaraca iznosila je 50,47 godina, a žena 42,74 godine. 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. Nije nađena statistički značajna razlika između polova po ishodu MTT ($\chi^2=1,275$; $p=0,259$). Takođe, nije nađena statistički značajna razlika u starosti pacijenata koji su ušli u remisiju i onih koji nisu ($t=0,731$; $p=0,467$). Nije utvrđena statistički značajna razlika između pacijenata sa pozitivnom porodičnom anamnezom i onih sa negativnom porodičnom anamnezom prema ishodu MTT ($\chi^2=0,526$; $p=0,468$). Nije nađena statistički značajna razlika u ishodu terapije između grupa sa različitim težinom kliničke slike na početku bolesti ($Z=-0,383$; $p=0,702$ Mann-Whitney U test). Nema statistički značajne razlike između pacijenata u remisiji i non-respondera prema nivou FT4 i FT3 na početku bolesti ($p=0,405$ i $p=0,404$ redom). Nije nađena statistički značajna razlika između non-respondera i pacijenata u remisiji prema prisustvu i težini oftalmopatije na početku bolesti ($\chi^2=0,482$; $p=0,487$). Zaključujemo da jednostavni klinički parametri utvrđeni na početku Grejvsove bolesti, kao što su pol, starost, pozitivna porodična anamneza, težina kliničke slike i prisustvo i težina oftalmopatije, nemaju značaj kao prediktori ishoda medikamentne tirosupresivne terapije.

Gljučne reči: Grejvsova bolest, medikamentna tirosupresivna terapija, remisija, prediktivni faktori

Summery: Graves' disease (GD) is an organ specific autoimmune disease, characterized by hyperthyroidism with the presence of diffuse goiter and the extrathyroid manifestations, such as a thyroid ophthalmopathy. Thyrosuppressive drug therapy is the initial therapy for GD. Upon cessation of drug therapy, recurrence of disease is usually manifested during the 6 months after discontinuation of therapy in some patients. There is continuous lasting efforts to identify factors that may indicate the likelihood of achieving remission, or relapse after cessation of drug therapy, which could facilitate the timely decision for ablative therapy. The aim of our study was to determine the significance of simple clinical parameters such as gender, age, family history of thyroid disease, the presence and severity of ophthalmopathy, and the severity of the clinical picture of the disease as predictors of remission during thyrosuppressive drug therapy. The study was conducted in a prospective manner in 106 consecutive patients with newly diagnosed GD, 21 males (19.81 %) and 85 females (18.19 %), in which thyrosuppressive drug therapy was started and clinical data of interest were collected. The average age of men was 50.47 years and women 42.74 years. After the follow-up period of 12 months, patients were divided into two groups according to the response to thyrosuppressive drug therapy: group A - patients who achieved

Adresa autora: Aleksandar Aleksić, Nikole Pašića 83A 2/2, 19 000 Zajecar, Srbija;

E-mail: lukaal@ptt.rs

Rad primljen: 5. 11. 2013. Rad prihvaćen: 3. 12. 2013. Elektronska verzija objavljena: 14. 3. 2014.

remission and group B - patients who did not achieve remission. There was no statistically significant difference between the gender on the outcome of the therapy ($\chi^2=1.275$, $p = 0.259$). Also, there was no statistically significant difference in the age of the patients who entered remission and those who did not ($t=-0.731$, $p=0.467$). There was no statistically significant difference between patients with a positive family history and those with a negative family history according to the outcome of the therapy ($\chi^2=0.526$, $p=0.468$). There was no statistically significant difference in outcome between treatment groups with different severity of the clinical picture at the beginning of the disease ($Z = -0.383$, $p=0.702$ Mann-Whitney U test). There were no significant differences between patients in remission and non-responders according to the level of FT4 and FT3 at the beginning of the disease ($p=0.405$ and $p=0.404$ respectively). There was no statistically significant difference between non-responders and patients in remission according to the presence and severity of ophthalmopathy at the onset of illness ($\chi^2=0.482$, $p=0.487$). We conclude that simple clinical parameters determined at the beginning of the disease, such as gender, age, family history, clinical picture and the presence and severity of ophthalmopathy, have no significance as predictors of outcome of thyrostatic drug therapy.

Keywords: Graves' disease, thyrostatic drug therapy, remission, predictive factors

UVOD

Grejvsova bolest (GB) je organ specifična autoimuna bolest koju karakteriše hipertiroidizam sa difuznom strumom i mogućim prisustvom ekstratiroidnih manifestacija, kao što su promene na očima (tiroidna oftalmopatija), koži (dermatopatija) i vrhovima prstiju (akropahija) [1,2]. Incidencija ove bolesti u opštoj populaciji može biti i do 1% i četiri do pet puta je češća kod žena, što važi i za većinu autoimunih bolesti [1,2]. Etiologija je multifaktorska. Spoljašnji uticaji, imunske aberacije i verovatno minimalne promene u ciljnom organu, međusobno reaguju u okviru genetske predispozicije. Pretpostavljeni spoljašnji činioci koji imaju ulogu u nastanku ove bolesti su neki infektivni agensi (npr. virusi), količina joda uneta hranom, stres, pušenje [1,2].

Medikamentna tirostativna terapija (MTT) je inicijalna terapija GB. Osnovni anti-tiroidni lekovi pripadaju grupi tionamida. Dužina lečenja tirostativima obično je 12 do 18 meseci [3]. Prema do sada objavljenim istraživanjima stopa postignute remisije na MTT kreće se od 14 do 80% [1,4-14]. Po prekidu terapije tionamidima, recidivi bolesti se najčešće ispoljavaju u toku 6 meseci po prekidu terapije, ali se mogu zapaziti i posle jedne i više godina. Ukupna stopa recidiva kod pacijenata sa GB lečenih sa MTT po prekidu lečenja je najčešće 30-50% [15,16]. U pacijenata kod kojih dođe do recidiva bolesti po prekidu terapije tionamidima, treba razmotriti mogućnost upućivanja na operativno lečenje, ili na terapiju radioaktivnim jodom [3].

Neprekidno traju napori da se identifikuju činioci koji bi mogli da ukažu na verovatnoću postizanja remisije, odnosno pojave recidiva po prekidu MTT. Po nekom autorima, velika struma, težak hipertiroidizam, oftalmopatija, mladi uzrast i dugo trajanje simptoma, ukazuju na malu

verovatnoću za remisiju [16,17]. Drugi autori nalaze slabiji odgovor na MTT kod pacijenata muškog pola, starijeg životnog doba, viših nivoa T3 i T4 pre početka lečenja [18]. U tom smislu ispitivan je pojedinačni, ili udruženi uticaj pola, starosti, veličine strume, oftalmopatije, porodične anamneze, težine kliničke slike, nivoa tiroidnih hormona, TSH receptorskih antitela (TRAb) i drugih imunskih, biohemijskih i kliničkih parametara. Međutim, do danas nisu utvrđeni pouzdani rani prognostički parametri koji bi ukazivali na ishod MTT [4].

Značaj utvrđivanja parametara koji imaju vrednost za predviđanje nastupanja remisije u bolesnika sa GB na početku i tokom MTT, ogleda se u mogućnosti pravovremenog izbora drugih vidova terapije, kao što su radiojodna terapija ili operativno lečenje.

Cilj našeg rada je bio da se utvrdi značaj jednostavnih kliničkih parametara kao što su pol, starost, pozitivna porodična anamneza tiroidnih oboljenja, prisustvo i težina oftalmopatije i težina kliničke slike na početku bolesti, za predviđanje nastanka remisije tokom medikamentne tirostativne terapije.

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je sprovedeno u vidu prospektivne studije na 106 uzastopnih pacijenata sa novootkrivenom GB, kojima je započeta MTT. Nakon postavljanja dijagnoze hipertiroidizma na osnovu anamnestičnih podataka, kliničkog pregleda, utvrđivanja znakova hipermetabolizma, te utvrđivanjem suprimiranog nivoa TSH i povišenih nivoa slobodnih frakcija tiroidnih hormona u serumu, pacijentima je određivan i nivo TSH-receptorskih antitela, a u nejasnim slučajevima rađena je scintigrafija štitne žlezde tehnicijum pertehnetatom u cilju potvrde autoimunog hipertiroidizma. Svim ispitanicima uzeta je detaljna

lična i porodična anamneza i započeto je lečenje medikamentnom tirosupresivnom terapijom.

Klinički pregled je obuhvatao inspekciju i palpaciju tiroidne 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 tiroidne oftalmopatije. Tipičnom kliničkom slikom smatrano je prisustvo izraženih simptoma i znakova koji su posledica adrenergijske stimulacije, onih koji su posledica hipertiroksinemije i onih koji su posledica imunskih procesa. Umerenom kliničkom slikom smatrano je prisustvo blagih simptoma i znakova, a oligosimptomatskom kliničkom slikom smatrano je prisustvo samo pojedinih simptoma i znakova GB.

Prema prisutvu simptoma i znakova, tiroidnu oftalmopatiju gradirali smo na: laku, prisutni samo znaci kao što je ukočen pogled, retrakcija kapaka, retko treptanje, naglašen tremor zatvorenih očnih kapaka; umerenu, prisutne promene na mekim tkivima oka, crvenilo, otok konjunktiva, lakrimacija, fotofobija, blefarospazam, minimalan ili blag egzoftalmus; i tešku, izražen egzoftalmus, zahvaćenost očnih mišića, nemogućnost konvergencije i pogleda na gore, diplopije, zahvaćenost kornee.

Nivo slobodnih frakcija tiroidnih hormona određivan je metodom LIA (LIA FT4 Brahms Diagnostica GMBH), DELFIA (DELFIA FT3 Wallac Oy, Turku, Finland) i ACCESS imunoesej sistemom, sa opsegom normalnih vrednosti od 9,25 do 22 pmol/L za FT4 i 3,8-6,0 pmol/L za FT3. TSH je meren ultrasenzitivnom ILMA metodom (ILMA ultrasensitive TSH Brahms Diagnostica GMBH) i ACCESS imunoesej sistemom sa referentnim opsegom od 0,3 do 4 mU/L. TRAb je meren radioreceptorskom metodom (DYNO test TRAK human Brahms Diagnostica GMBH) sa normalnim vrednostima do 1,5 IU/L.

Tabela 1. Struktura ispitanika prema ishodu medikamentne tirosupresivne terapije nakon 12 meseci lečenja.

A – pacijenti u remisiji – remisija, B – pacijenti koji nisu u remisiji – non-responderi. N – broj ispitanika.

| Ishod | N | % |
|-------------------|-----|-------|
| A – Remisija | 62 | 58,5 |
| B – Non-responder | 44 | 41,5 |
| Ukupno | 106 | 100,0 |

U Tabeli 2 prikazana je struktura pacijenata po polu u odnosu na ishod MTT nakon 12 meseci. Nije nađena statistički značajna razlika

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

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 eutiroidno stanje, sa normalnim ili povišenim nivoom TSH i normalnim ili sniženim nivoom tiroidnih hormona na terapiji dozom održavanja (za metimazol 5 mg dnevno, za propiltiouracil 50 mg dnevno), 12 meseci po započetju njanju MTT i odsustvo recidiva tokom narednih 12 meseci praćenja.

Podaci su uneti u bazu podataka formiranu u Microsoft Excel 2010. Starost pacijenata i nivoi hormona izraženi su kao srednja vrednost, SD, medijana, te minimalna i maksimalna vrednost. Za testiranje razlika korišćeni su parametarski (Studentov t-test) i neparametarski testovi (χ^2 test, Mann-Whitney U test). Podaci su prikazani tabelarno.

REZULTATI

Od ukupno 106 ispitanika, 21 je bio muškog pola (19,81%) i 85 ženskog pola (18,19%). Prosečna starost svih ispitanika bila je 44,27 godina (opseg 14-74). Prosečna starost muškaraca iznosila je 50,47 godina, a žena 42,74 godine. Ukupno praćenje pacijenata bilo je 45 meseci. Prosečno trajanje MTT iznosilo je 17 meseci, a prosečno praćenje nakon ukidanja terapije bilo je 24 meseca.

Kao što se vidi u Tabeli 1, 12 meseci po započinjanju MTT, 58,5% naših ispitanika ušlo je u remisiju.

između polova po ishodu MTT ($\chi^2=1,275$; $p=0,259$).

Tabela 2. Uticaj pola na ishod terapije.

| | | Broj ispitanika | Ishod | | Ukupno |
|--------|--------|-----------------|----------|---------------|--------|
| | | | Remisija | Non-responder | |
| Pol | Muški | N | 10 | 11 | 21 |
| | | % | 47,6% | 52,4% | 100,0% |
| | Ženski | N | 52 | 33 | 85 |
| | | % | 61,2% | 38,8% | 100,0% |
| Ukupno | | N | 62 | 44 | 106 |
| | | % | 58,5% | 41,5% | 100,0% |

Takođe, nije nađena statistički značajna razlika u starosti pacijenata koji su ušli u remisiju i onih koji nisu ($t=-0,731$; $p=0,467$). Prosečna starost

pacijenata u remisiji i non-respondera prikazana je u Tabeli 3.

Tabela 3. Uticaj starosti na ishod terapije. N – broj ispitanika, SD – standardna devijacija.

| Ishod | N | Aritmetička sredina | SD | Mediana | Minimum | Maksimum |
|---------------|-----|---------------------|--------|---------|---------|----------|
| Remisija | 62 | 45.19 | 14.312 | 47.00 | 19 | 74 |
| Non-responder | 44 | 42.98 | 16.795 | 44.00 | 14 | 70 |
| Ukupno | 106 | 44.27 | 15.353 | 46.00 | 14 | 74 |

Struktura pacijenata koji postižu remisiju i non-respondera tokom 12 meseci MTT prema porodičnoj anamnezi prikazana je u Tabeli 4. Nije utvrđena statistički značajna razlika između

pacijenata sa pozitivnom porodičnom anamnezom i onih sa negativnom porodičnom anamnezom prema ishodu MTT ($\chi^2=0.526$; $p=0.468$).

Tabela 4. Uticaj porodične anamneze na ishod terapije.

| | | Broj ispitanika | Ishod | | Ukupno |
|--------------------|----|-----------------|----------|---------------|--------|
| | | | Remisija | Non-responder | |
| Porodična anamneza | Ne | N | 44 | 34 | 78 |
| | | % | 56.4% | 43.6% | 100.0% |
| | Da | N | 18 | 10 | 28 |
| | | % | 64.3% | 35.7% | 100.0% |
| Ukupno | | N | 62 | 44 | 106 |
| | | % | 58.5% | 41.5% | 100.0% |

U Tabeli 5 prikazana je struktura pacijenata prema težini kliničke slike na početku bolesti u odnosu na ishod MTT. Nije nađena statistički značajna razlika

u ishodu terapije između grupa sa različitom težinom kliničke slike na početku bolesti ($Z=-0.383$; $p=0.702$ Mann-Whitney U test).

Tabela 5. Uticaj težine kliničke slike na ishod terapije.

| | | Broj ispitanika | Ishod | | Ukupno |
|----------------|-------------------|-----------------|----------|---------------|--------|
| | | | Remisija | Non-responder | |
| Klinička slika | Oligosimptomatska | N | 4 | 4 | 8 |
| | | % | 50.0% | 50.0% | 100.0% |
| | Umereno izražena | N | 3 | 2 | 5 |
| | | % | 60.0% | 40.0% | 100.0% |
| | Tipična | N | 55 | 38 | 93 |
| | | % | 59.1% | 40.9% | 100.0% |
| Ukupno | | N | 62 | 44 | 106 |
| | | % | 58.5% | 41.5% | 100.0% |

Tabela 6. Uticaj nivoa FT4 na ishod terapije.

FT4 1 – nivo FT4 na početku bolesti; FT4 2 – nivo FT4 6 meseci po započinjanju terapije; FT4 3 – nivo FT4 12 meseci po započinjanju terapije. SD – standardna devijacija.

| Ishod | | Aritmetička sredina | SD | Mediana | Minimum | Maksimum |
|---------------|-------|---------------------|---------|---------|---------|----------|
| Remisija | FT4 1 | 69,730 | 36,3317 | 66,100 | 19,2 | 200,0 |
| | FT4 2 | 19,580 | 20,1261 | 9,700 | 1,6 | 83,0 |
| | FT4 3 | 17,619 | 10,9526 | 13,700 | 2,0 | 50,4 |
| Non-responder | FT4 1 | 78,706 | 37,9609 | 71,400 | 15,1 | 184,0 |
| | FT4 2 | 20,394 | 21,2261 | 12,400 | 0,8 | 85,0 |
| | FT4 3 | 27,588 | 27,3579 | 19,145 | 6,7 | 112,0 |
| Ukupno | FT4 1 | 73,641 | 37,1328 | 68,800 | 15,1 | 200,0 |
| | FT4 2 | 20,017 | 20,4691 | 10,300 | 0,8 | 85,0 |
| | FT4 3 | 22,176 | 20,6302 | 15,400 | 2,0 | 112,0 |

Analiza je rađena na transformisanim podacima dobijenim logaritmovanjem izvornih podataka. Na osnovu rezultata analize varijanse ponovljenih merenja, utvrđeno je da postoji visoko statistički značajna razlika između sva tri merenja zajedno ($F=33,633$; $p<0,001$; $Eta2part=0,574$), ali nema statistički značajne razlike između pacijenata u remisiji i non-respondera u promeni ovog parametra ($F=0,150$; $p=0,825$; $Eta2part=0,006$). Nivo FT4 se značajno menja kroz vreme, ali

pacijenti koji su u remisiji i non-responderi imaju sličnu promenu navedenog parametra.

Nema statistički značajne razlike između pacijenata u remisiji i non-respondera prema nivou FT4 na početku bolesti ($p=0,405$), te šest meseci nakon započinjanja terapije ($p=0,86$). Nivo FT4 je statistički značajno viši kod non-respondera u odnosu na pacijente u remisiji dvanaest meseci po započinjanju terapije ($p=0,03$).

Tabela 7. Uticaj nivoa FT3 na ishod terapije.

FT3 1 – nivo FT3 na početku bolesti; FT3 2 – nivo FT3 6 meseci po započinjanju terapije; FT3 3 – nivo FT3 12 meseci po započinjanju terapije; SD – standardna devijacija.

| Ishod | | Aritmetička sredina | SD | Mediana | Minimum | Maksimum |
|---------------|-------|---------------------|---------|---------|---------|----------|
| Remisija | FT3 1 | 47,345 | 32,0167 | 42,000 | 6,4 | 121,0 |
| | FT3 2 | 20,946 | 19,0625 | 18,645 | 2,9 | 62,0 |
| | FT3 3 | 9,431 | 10,9112 | 5,900 | 3,6 | 46,2 |
| Non-responder | FT3 1 | 54,746 | 30,8488 | 52,100 | 7,8 | 113,0 |
| | FT3 2 | 13,690 | 14,0412 | 9,000 | 2,9 | 47,0 |
| | FT3 3 | 17,137 | 18,4598 | 9,250 | 4,8 | 63,2 |
| Ukupno | FT3 1 | 50,381 | 31,3482 | 45,400 | 6,4 | 121,0 |
| | FT3 2 | 17,145 | 16,6098 | 9,500 | 2,9 | 62,0 |
| | FT3 3 | 12,988 | 15,0728 | 7,385 | 3,6 | 63,2 |

Mann-Whitney U testom je utvrđeno da nema statistički značajne razlike između pacijenata u remisiji i non-respondera prema nivou FT3 na početku bolesti ($p=0,404$) i nivoa FT3 šest meseci po započinjanju terapije ($p=0,512$), ali je nivo FT3 dvanaest meseci po započinjanju terapije značajno viši kod non-respondera u odnosu na pacijente u remisiji ($p=0,036$).

Struktura ispitanika prema prisustvu i težini oftalmopatije na početku bolesti u odnosu na ishod MTT prikazana je u Tabeli 8. Nije nađena statistički značajna razlika između non-respondera i pacijenata u remisiji prema prisustvu i težini oftalmopatije na početku bolesti ($\chi^2=0,482$; $p=0,487$).

Tabela 8. Uticaj prisustva i težine oftalmopatije na početku bolesti na ishod terapije.

| | | | Ishod | | Ukupno |
|---------------|---------|---|----------|---------------|--------|
| | | | Remisija | Non-responder | |
| Oftalmopatija | Bez | N | 38 | 24 | 62 |
| | | % | 61,3% | 38,7% | 100,0% |
| | Laka | N | 18 | 15 | 33 |
| | | % | 54,5% | 45,5% | 100,0% |
| | Umerena | N | 5 | 4 | 9 |
| | | % | 55,6% | 44,4% | 100,0% |
| | Teška | N | 1 | 1 | 2 |
| | | % | 50,0% | 50,0% | 100,0% |
| Ukupno | | N | 62 | 44 | 106 |
| | | % | 58,5% | 41,5% | 100,0% |

DISKUSIJA

Mnogim studijama cilj je bio da utvrde prediktivne faktore za ishod MTT kod GB, jer skoro polovina pacijenata ne ulazi u stabilnu kliničku remisiju i ima recidiv bolesti po prekidu MTT. Zaključak većine autora je da svaki pojedinačni parametar tiroidnog 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 [4,19,20].

U traganju za jednostavnim kliničkim karakteristikama pacijenata na početku GB, koje bi predvidele odgovor na MTT, Allahabadia i saradnici nalaze da su muški pol i starost pacijenata, ispod četrdeset godina, značajno udruženi sa nižom stopom remisije [21]. Iranski autori, za razliku od Allahabadijevih rezultata, nalaze da je stopa recidiva bila veća kod starijih pacijenata [8]. Isti autori u petnaestogodišnjoj studiji na 439 pacijenata u južnom Iranu, gde je ukupna stopa recidiva GB bila 62%, pronalaze češće recidive kod muškaraca (76%), nego kod žena (58%) [18]. Slično ovim dvema studijama, Cinemre i saradnici kod 134 ispitanika sa GB nalaze da je muški pol udružen sa nepovoljnim ishodom medikamentnog lečenja i da je vreme do postizanje remisije kod starijih pacijenata duže, odnosno da stariji pacijenti teže postižu remisiju [22]. Međutim, u istraživanju kod dece na MTT, nađen je veći rizik recidiva kod mlade dece [13].

Za razliku od prethodnih autora, u retrospektivnoj studiji koja je obuhvatala 80 pacijenata praćenih najmanje 12 meseci po prekidu medikamentne tirosupresivne terapije, čak 82,5% pacijenata imalo je recidiv bolesti tokom perioda praćenja, a autori nalaze da životna dob, kao ni pol, nisu bili korisni prediktivni faktori za predviđanje

remisije. U ovoj studiji velika stopa recidiva je tumačena povećanim unosom joda i lošom terapijskom komplijansom [9]. Cappelli i saradnici u svom istraživanju kod 216 pacijenata zaključuju da pol i starost, na početku bolesti, nemaju prognostički značaj za predviđanje ishoda terapije [4]. Do sličnih rezultata dolazi i Quadbeck sa svojim saradnicima [10].

Struktura naših ispitanika po starosti i polu u skladu je sa podacima iz literature o učestalosti i zastupljenosti GB po polu i uzrastu [1]. Trajanje MTT kod ispitanika je bilo oko 17 meseci, a praćenje nakon terapije oko 24 meseca. Trajanje i sprovođenje MTT je bilo u skladu sa važećim preporukama aktuelnih vodiča o terapiji GB.

U našem istraživanju nalazimo da oko 48% muškaraca ulazi u remisiju, a oko 52% ne. Odnos pacijentkinja koje ulaze u remisiju i onih koje ne ulaze u remisiju je 61% prema 39%. Statističkom analizom nije, međutim, nađen značajan uticaj pola na ishod MTT.

Prosečna starost naših pacijenata koji ulaze u remisiju je oko 45 godina, a onih koji ne ulaze u remisiju je oko 43 godine i nema značajnog uticaja starosti na ishod terapije.

Za razliku od prethodnih, malo je istraživanja sa podacima o povezanosti pozitivne porodične anamneze za tiroidna oboljenja i ishoda MTT.

U izveštaju o 196 pacijenata lečenih medikamentno i praćenih 1-10 godina, Stenszky i sar. pokušali su da utvrde individualne osobenosti pacijenata koje su u vezi sa sklonošću ka recidivima posle isključenja lekova. Između ostalog, upadljiva karakteristika, koja je bila udružena sa sklonošću ka recidivu, bila je pozitivna porodična anamneza autoimunske tiroidne bolesti [23]. Prema nekim podacima, srodnici pacijenata sa GB koji imaju izrazitije kliničke manifestacije, u značajnom procentu (31%) oboljevaju od GB, dok

pozitivna porodična anamneza nije dovedena u vezu sa ishodom MTT [1,24].

Većina naših pacijenata (oko $\frac{3}{4}$) nema pozitivnu porodičnu anamnezu u smislu tiroidnih oboljenja, dok je kod ostalih pacijenata sa pozitivnom porodičnom anamnezom, najčešće prisutno tiroidno oboljenje kod ženskog srodnika (79%), a od oboljenja, najčešće hipertiroidizam (36%). Kod naših pacijenata koji ulaze u remisiju tokom MTT, oko 64% ima pozitivnu porodičnu anamnezu tiroidnih oboljenja, dok je ona pozitivna kod oko 36% non-respondera. Vidimo da je veći udeo pacijenata u remisiji sa pozitivnom porodičnom anamnezom. Ova razlika u odnosu, međutim, nije statistički značajna i ne može se reći da pozitivna porodična anamneza u smislu tiroidnih oboljenja utiče na ishod MTT.

Primećeno je da težak hipertiroidizam i dugo trajanje simptoma može ukazivati na manju verovatnoću nastupanja remisije [5]. U studiji Iglesias-a i saradnika upoređivane su karakteristike 107 pacijenata u odnosu na težinu hipertiroidizma. Grupa sa FT4 preko 100 pmol/L, kvalifikovana je kao teški hipertiroidizam, grupa sa FT4 51-100 pmol/L kao umereni, a grupa sa FT4 23-50 pmol/L kao blagi hipertiroidizam. Pacijenti sa teškim hipertiroidizmom su bili prosečno mlađi u odnosu na druge dve grupe i imali su najviši nivo TRAb i izrazitiju tahikardiju i veću strumu. Takođe su češće imali atrijalnu fibrilaciju. Međutim, ishod terapije i stopa remisije nije bila pod uticajem težine hipertiroidizma na početku bolesti [25]. I u drugim studijama nije nađena povezanost nivoa tiroidnih hormona i težine kliničke slike na početku bolesti i ishoda MTT [11,22].

Najveći broj naših ispitanika se javio sa tipičnom kliničkom slikom GB (oko 88%), dok su ostali imali umereno izraženu kliničku sliku ili su bili oligosimptomastki. Pacijenti koji ulaze u remisiju i non-responderi se ne razlikuju među sobom prema težini kliničke slike na početku bolesti.

Prosečan nivo FT4 kod naših ispitanika u remisiji na početku bolesti je oko 70 pmol/L, a kod non-respondera nešto viši, oko 79 pmol/L, međutim bez statističke značajnosti u razlici. Tokom MTT nivo FT4 postepeno pada kod svih ispitanika i oko šest meseci po započinjanju terapije se bitno ne razlikuje između pacijenata u remisiji i non-respondera. Međutim, kod non-respondera, nivo FT4 je značajno viši dvanaest meseci po započinjanju terapije, nego kod pacijenata u remisiji (Tabela 6).

Prosečan nivo FT3 kod naših ispitanika u remisiji na početku bolesti je oko 47 pmol/L, a kod

non-respondera nešto viši oko 55 pmol/L, međutim bez statističke značajnosti u razlici. Tokom MTT nivo FT3 teži normalizaciji kod svih ispitanika i oko šest meseci po započinjanju terapije se bitno ne razlikuje između pacijenata u remisiji i non-respondera. Međutim, slično nivou FT4 kod non-respondera, nivo FT3 je značajno viši dvanaest meseci po započinjanju terapije, nego kod pacijenata u remisiji (Tabela 7).

Nivo tiroidnih hormona i klinička slika kod naših ispitanika na početku bolesti nisu bili značajan prediktor ishoda MTT.

Prema podacima iz literature, tiroidna oftalmopatija je prisutna kod oko 30-70% pacijenata sa GB [1,26,27]. Obično je blaga do umerena, a teški oblici, koji ugrožavaju vid, su ređi [28].

Cilj istraživanja Eckstein-a i saradnika bio je da se utvrdi veza između težine oftalmopatije i stope remisije i recidiva kod pacijenata sa GB. 158 pacijenata sa GB praćeno je najmanje 18 meseci, a težina oftalmopatije je klasifikovana kao blag ili težak oblik. Pacijenti su lećeni godinu dana sa MTT, a kod pacijenata kod kojih je došlo do recidiva bolesti ponovo je uključena MTT ili RJ terapijom. Nakon prvog ciklusa MTT, 42% pacijenata sa blagom tiroidnom oftalmopatijom je ušlo u remisiju, dok je samo 8% pacijenata sa teškim oblikom tiroidne oftalmopatije postiglo remisiju. Među pacijentima sa teškom tiroidnom oftalmopatijom, čak 84% je upućeno na hirušku terapiju, za razliku od 49% pacijenata sa blagim oblikom tiroidne orbitopatije. Autori zaključuju da je verovatnoća remisije kod pacijenata sa teškom tiroidnom orbitopatijom mala [29]. Neki rezultati dosadašnjih istraživanja pokazuju da prisustvo tiroidne oftalmopatije može ukazivati na sklonost ka recidivima nakon MTT [20], ali u većini istraživanja nije nađena veza između prisustva tiroidne oftalmopatije i ishoda MTT [9,10,20].

Više od polovine naših ispitanika na početku bolesti nema klinički uočljive znake tiroidne oftalmopatije, dok su kod oko 30% ispitanika ovi znaci blagi. Oko 8% ispitanika ima znake umerene tiroidne oftalmopatije, a samo dva ispitanika (1,9%) na početku bolesti ima tešku tiroidnu oftalmopatiju. Kod naših ispitanika nije nađena statistički značajna razlika u učestalosti i težini oftalmopatije u odnosu na ishod MTT.

ZAKLJUČAK

Zaključujemo da jednostavni klinički parametri utvrđeni na početku Grejsove bolesti, kao što su pol, starost, pozitivna porodična anamneza,

težina kliničke slike i prisustvo i težina oftalmopatije, nemaju značaj kao prediktori ishoda medikamentne tirosupresivne terapije.

LITERATURA

- Trbojević B. Tiroidna žlezda. Čip štampa Beograd, 1998.
- Fountoulakis S. And Tsatsoulis A. On the pathogenesis of autoimmune thyroid disease: a unifying hypothesis. *Clinical. Endocrinology.* 2004; 60: 397-409
- 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.
- 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
- Leslie J. DeGroot, M.D. Graves' Disease and the Manifestations of Thyrotoxicosis. In: *Thyroid disease manager.* Last Revised 20 December 2008. <http://www.Thyroidmanager.org>
- 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
- Paunković N, Paunković J, Pavlović O. Values of TSH receptor autoantibodies in patients with treated Graves' disease. *Radiol Jugosl* 1991; 25: 319-23
- 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.
- Bolanos F, González-Ortiz M, Durón H, Sánchez C. Remission of Graves' hyperthyroidism treated with methimazole. *Rev Invest Clin.* 2002; 54(4): 307-10.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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
- Paunković N, Paunković J, Pavlović O. Values of TSH receptor autoantibodies in patients with treated Graves' disease. *Radiol Jugosl* 1991; 25: 319-23
- 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.
- Ishtiaq O, Waseem S, Haque MN, Islam N, Jabbar A. Remission of Grave's disease after oral anti-thyroid. drug treatment. *Jour Coll Phys Surg Pakistan* 2009; 19(11): 690-693
- Kamath C, Adlan MA, and Premawardhana L.D. The role of thyrothrophinreceptor antibody assays in Graves disease. *Jour Thyroid Res.* 2012; 2012: 1-8.
- Alfadda A, Malabu U, El-Desouki M, Al-Rubeaan K, Fouda M, Al-Maatoug M, Sulimani R. Tretman of Graves hyperthyroidism – prognostic factors for outcome. *Saudi Med J*, 2007; Vol. 28(2): 225-230.
- Allahabadi A, Daykin J, Holder R, Michael C, et all. Age and Gender Predict the Outcome of Treatment for Graves' Hyperthyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2000; 85(3): 1038-1042.
- Cineme H, Bilir C, Gokosmanoglu F, Akdemir N, Erdogmus B, Buyukkaya R. Predictors of time to remission and treatment failure in patients with Graves' disease treated with propylthiouracil. *Clin Invest Med.* 2009; 32(3): 199-205.
- Stenszky V, Balázs CS, Kozma L, Rochlitz SZ, Bear JC, Farid NR. identification of subsets of patients with graves' disease by cluster analysis. *Clinical Endocrinology* 1983; 18(4): 335-345
- Leslie J. DeGroot, M.D. Graves' Disease and the Manifestations of Thyrotoxicosis. Last Updated: November, 2012. Available at: <http://www.thyroidmanager.org/chapter/graves-disease-and-the-manifestations-of-thyrotoxicosis/>
- Iglesias P, Dévora O, García J, Tajada P, García-Arévalo C, Díez JJ. Severe hyperthyroidism: aetiology, clinical features and treatment outcome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010; 72(4): 551-7.
- Aleksic A, Aleksic Z, Mitov V, Jovic M. Klinicke manifestacije tirotoksikozе - pregled literature. *Timocki medicinski glasnik* 2007; 32 (2-3): 117-123
- Larsen PR, Davies TF, Schlumberger MJ, Hay D. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. *Williams Textbook of Endocrinology.* 11th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008, 299-332.
- Bartalena L. The dilemma of how to manage Graves' hyperthyroidism in patients with associated orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(3): 592-9.
- Eckstein AK, Lax H, Losch C, Glowacka D, Plicht M, Mann K, Esser J, Morgenthaler NG. Patient with severe Graves ophthalmopathy have a higher risk of relapsing hyperthyroidism and are unlikely to remain in remission. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 2007; 67(4): 607-12.