

Nebojša Paunković
Džejn Paunković

TIREOLOGIJA

kroz poglavlja i vreme

II

YU ISSN 0350-2899

Glasilo zaječarske podružnice Srpskog lekarskog društva
The Bulletin of the Zaječar branch of the Serbian Medical Association

Izlazi od 1976.
has been published since 1976.

UREDNIŠTVO/ EDITORIAL

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK/ EDITOR-IN-CHIEF & RESPONSIBLE EDITOR

Prim Dr Sc med Dušan Bastać /MD, MSc, PhD, FESC/, Zaječar

POMOĆNIK GLAVNOG I ODGOVORNOG UREDNIKA/ ASSISTANT EDITOR

Prim Dr sci med Biserka Tirmeštajn-Janković /MD, MSc, PhD/, Zaječar
Dr med Zoran Jelenković /MD/, Zaječar

ČLANOVI UREDNIŠTVA TMG

Prim Mr Sc Dr med Bratimirka Jelenković /MD, MSc, PhD/, Zaječar
Mr Sc Dr med Zoran Joksimović /MD, MSc, /, Bor
Dr med Marija Ilić /MD/, Zaječar

SEKRETARI UREDNIŠTVA/ EDITORIAL SECRETARIES

Dr med Anastasija Raščanin /MD/, Zaječar
Dr med Ivana Arandelović /MD/, Zaječar

TEHNIČKI UREDNIK/ TECHNICAL EDITOR

Petar Basić, Zaječar

UREĐIVAČKI ODBOR/EDITORIAL BOARD

Akademik Prof. Dr Dragan Micić /MD, PhD/, Beograd
Prof. Dr Nebojša Paunković /MD, MSc, PhD/, Zaječar,
Prim Dr Radoš Žikić (MD), Zaječar,
Prim Dr Sc med Dušan Bastać /MD, MSc, PhD/, Zaječar
Prof. Dr Biljana Kocić /MD, PhD/, Niš
Prof. Dr. Goran Bjelaković /MD, PhD/, Niš
Doc. Dr Bojana Stamenković /assist. prof, MD, PhD/, Niš
Prim Dr sci. med. Petar Paunović /MD, PhD/, Rajac
Prim Mr Sc Dr med Bratimirka Jelenković /MD, MSc, PhD/, Zaječar
Prim Dr sci med Biserka Tirmeštajn-Janković /MD, MSc, PhD/, Zaječar
Prim Dr sci. med. Aleksandar Aleksić, /MD, MSc, PhD/, Zaječar
Prim Dr sci. med. Vladimir Mitov, /MD, MSc, PhD/, Zaječar
Prim Mr. sci. med. Dr Predrag Marušić /MD, MSc/, Zaječar
Prim Mr. sci. med. Dr Olica Radovanović /MD, MSc/, Zaječar
Prim Dr sci. med Željka Aleksić /MD, MSc, PhD/, Zaječar
Dr Emil Vlajić /MD/, Zaječar

LEKTORI/PROOFREADERS

Srpski jezik/Serbian language:

Prof srpskog jezika Violeta Simić, philologist, Zaječar

Engleski jezik/English language:

Prof engleskog jezika Slobodanka Stanković Petrović, philologist Zaječar
Milan Jovanović, stručni prevodilac za engleski jezik

VLASNIK I IZDAVAČ/OWNER AND PUBLISHER

Srpsko lekarsko društvo, podružnica Zaječar/
Serbian Medical Society, Branch of Zaječar
web adresa/web address: www.sldzajecar.org.rs

ADRESA REDAKCIJE/EDITORIAL OFFICE

Timočki medicinski glasnik
Zdravstveni centar Zaječar
Pedijatrijska služba
Rasadnička bb, 19000 Zaječar

ADRESA ELEKTRONSKE POŠTE/E-MAIL

tmglasnik@gmail.com
dusanbastac@gmail.com

WEB ADRESA/WEB ADDRESS

www.tmg.org.rs

Časopis izlazi četiri puta godišnje./The Journal is published four times per year.

TEKUĆI RAČUN/ CURRENT ACCOUNT

Srpsko lekarsko društvo, podružnica Zaječar 205-167929-22

ŠTAMPA/PRINTED BY

Spasa, Knjaževac

TIRAŽ/CIRCULATION 500 primeraka/500 copies

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

61

TIMOČKI medicinski glasnik /
glavni i odgovorni urednik Prim Dr Sc med
Dušan Bastać; - God. 1, br. 1 (1976)-
- Zaječar : Srpsko lekarsko društvo,
podružnica Zaječar, 1976- (Knjaževac :
Spasa). - 30 cm

Dostupno i na: <http://www.tmg.org.rs>. -
Tromesečno
ISSN 0350-2899 = Timočki medicinski glasnik
COBISS.SR-ID 5508610



REČ GLAVNOG UREDNIKA ČASOPISA TIMOČKI MEDICINSKI GLASNIK

o autorima teksta za knjigu "TIREOLOGIJA KROZ POGLAVLJA I VREME II" Nebojše i Džejn Paunković

Pred vama je knjiga koja nije nastala preko noći. „Tireologija kroz poglavlja i vreme – drugi deo“ predstavlja nastavak rada započetog pre više od dvadeset godina, kao svojevrsni hronološki i tematski prikaz razvoja znanja i iskustava u oblasti tireologije.

Autori, Prof Dr sci Prim Dr med Nebojša Paunković, internista endokrinolog i specijalista nuklearne medicine, član Medicinske akademije nauka i Prof Dr Sci Džejn Paunković, molekularni biolog i specijalista medicinske biohemije, predano su beležili kliničke uvide, naučne dileme, odgovore koje su nalazili kroz praksu, ali i pitanja koja su otvarali u hodu. Ovo izdanje objedinjuje njihove publikacije iz perioda 2004–2024. godine, sa željom da se znanje učini dostupnim, upotrebljivim i inspirativnim za kolege koje svakodnevno rade sa pacijentima sa bolestima štitaste žlezde. Struktura knjige prati logiku kliničke prakse: od dijagnostike, preko praćenja morbiditeta, razumevanja autoimunih procesa i preispitivanja zabluda, pa do uvođenja savremenih tehnoloških rešenja. Ipak, u svemu tome prisutan je i ljudski element – pitanja koja su postavljana u doba pandemije, refleksije o društvenim fenomenima kao što je mobing, kao i osvrt na istorijske temelje tireologije kroz priču o dr Hakaru Hashimotu.

Knjiga je, istovremeno, i naučni dokument i lično svedočanstvo. Napisana je iz perspektive lekara koji su decenijama živeli svoj poziv u punom smislu – kao terapeuti, istraživači, nastavnici i ljudi. Njihov rad prožet je strašću, znatiželjom i velikom posvećenošću, ali i retkom sposobnošću da se i kompleksne teme predstave jasno i precizno. Posebno želim da istaknem ulogu dr Nebojše Paunkovića – kao mentora, učitelja i uzora brojnim mladim kolegama. Njegovo profesionalno nasleđe ne meri se samo u objavljenim radovima, već i u ljudima koje je oblikovao svojim znanjem, pristupom i nesebičnim zalaganjem.

Profesor dr Borislav Karanfilski, recenzent "Tireologija kroz poglavlja i vreme I", izdanja iz 2004. godine, tada je zapisao: „Autori nisu samo bili promotori nuklearne medicine i tireologije u svom regionu, već i kreatori razvoja ove oblasti na prostoru bivše Jugoslavije. Njihov rad podseća nas na 'zlatno doba' jugoslovenske tireologije i poziva da stvaramo sopstvenu, još bolju stvarnost.“

U vremenu brzih promena i površnih informacija, ova knjiga nas podseća na vrednost temeljnog, timskog i posvećenog rada. I na činjenicu da se i van velikih medicinskih centara može stvarati medicina najvišeg nivoa. Zato ovu knjigu ne čitamo samo kao zbornik naučnih radova, već i kao poziv – da ne prestajemo da tragamo, sumnjamo, povezujemo, učimo i delimo.

Autorima, kojima ovo nije prva, a sigurno ni poslednja publikacija, upućujem iskrene čestitke i želje za dalji uspeh i inspiraciju i zahvaljujem im se na ovom briljantnom izdanju, sa željom da nastave putem koji su započeli – istom snagom, istom strašću i istom željom da ostave trag.

27. maj 2025. u Zaječaru

Glavni i odgovorni urednik Timočkog medicinskog glasnika
Prim dr Sci Dr Med Dušan Bastać

Sadržaj

PREDGOVOR - ŠTA SU POGLAVLJA I ŠTA JE VREME U NASLOVU OVE KNJIGE.....	6
0.1. Mobing u našem okruženju	7
PRVO POGLAVLJE - FUNKCIONALNA DIJAGNOSTIKA TIREOIDNIH OBOLJENJA	8
1.1. Hormoni tireoidnog statusa kod eutireoidnih osoba – „normalne vrednosti”.....	9
DRUGO POGLAVLJE - TIREOIDNI MORBIDITET	12
2.1. Parametri tireoidnog morbiditeta – uporedni podaci za period 1970 -2000 i 2006-2012....	13
2.2. Adekvatnost supstitucije tiroksinom kod bolesnika od hipotireoze	17
2.3. Tranzitorna hipertireoza kao posledica hemoragičnog tireoidnog infarkta SAT i COVID-19	20
2.4. Subakutni tireoiditis (De Quervain) u toku pandemije COVID-19	22
TREĆE POGLAVLJE - AUTOIMUNITET I ŠTITASTA ŽLEZDA	25
3.1. Autoimuna tireoidna stimulacija – povodom 60 godina otkrića LATS-a	26
3.2. Klinička upotrebljivost određivanja TSH receptorskih antitela	32
3.3. TRAb negativni entiteti hipertireoidnog sindroma – naša iskustva u toku poslednjih 5 godina	35
3.4. Udružena pojava Graves-ove i Plummer-ove bolesti – prikaz bolesnika	39
3.5. Određivanje antitela na tireocitnu peroksidazu - metodološki aspekti i priprema za kliničku primenu	42
3.6. Određivanje antitela na tireoidnu peroksidazu – dalja iskustva	45
ČETVRTO POGLAVLJE - ZABLUDJE ILI DILEME	47
4.1. Da li orah ima ulogu u suplementaciji organizma jodom?	48
4.2. Zabludje u vezi sadržaja joda u mladim orasima	52
PETO POGLAVLJE - IZ BUDUĆNOSTI ILI ZA BUDUĆNOST	54
5.1. Information technology for improvement of patient referral system from primary care to secondary and tertiary care in serbia: "THYRONET" - Electronic thyroid consultation network	55
5.2. Primena informacione tehnologije u poboljšanju sistema upućivanja pacijenata iz primarne zdravstvene zaštite u sekundarnu i tercijarnu zdravstvenu zaštitu u srbiji : "THYRONET" - elektronska mreža konsultacija o tiroideji	63
ŠESTO POGLAVLJE - IZ ISTORIJE MEDICINE	64
6.1. Život i delo dr Hakaru Hashimota	65

Contents

FOREWORD – WHAT ARE CHAPTERS AND WHAT IS TIME IN THE TITLE OF THIS BOOK	6
0.1. Mobbing in Our Environment	7
CHAPTER ONE – FUNCTIONAL DIAGNOSTICS OF THYROID DISORDERS.....	8
1.1. Thyroid Status Hormones in Euthyroid Individuals – “Normal Values”	9
CHAPTER TWO – THYROID MORBIDITY	12
2.1. Thyroid Morbidity Parameters – Comparative Data for the Periods 1970–2000 and 2006–2012.....	13
2.2. Adequacy of Thyroxine Substitution in Patients with Hypothyroidism.....	17
2.3. Transient Hyperthyroidism as a Consequence of Hemorrhagic Thyroid Infarction, SAT and COVID-19.....	20
2.4. Subacute Thyroiditis (De Quervain) During the COVID-19 Pandemic.....	22
CHAPTER THREE – AUTOIMMUNITY AND THE THYROID GLAND	25
3.1 Autoimmune Thyroid Stimulation – On the Occasion of 60 Years Since the Discovery of LATS	26
3.2. Clinical Usefulness of Determining TSH Receptor Antibodies	32
3.3. TRAb-Negative Entities of the Hyperthyroid Syndrome – Our Experience in the Last 5 Years.....	35
3.4. Co-occurrence of Graves’ and Plummer’s Disease – Case Report.....	39
3.5. Determination of Anti-Thyroid Peroxidase Antibodies – Methodological Aspects and Preparation for Clinical Use.....	42
3.6. Further Experience with the Determination of Anti-Thyroid Peroxidase Antibodies	45
CHAPTER FOUR – MYTHS OR DILEMMAS.....	47
4.1. Does the Walnut Play a Role in Iodine Supplementation?	48
4.2. Myths Regarding the Iodine Content in Young Walnuts.....	52
CHAPTER FIVE – FROM THE FUTURE OR FOR THE FUTURE	54
5.1. Information technology for improvement of patient referral system from primary care to secondary and tertiary care in serbia: "THYRONET" - Electronic thyroid consultation network	55
5.2. Use of Information Technology to Improve the Referral System from Primary to Secondary and Tertiary Healthcare in Serbia: “THYRONET” – Electronic Thyroid Consultation Network.....	63
CHAPTER SIX – FROM THE HISTORY OF MEDICINE	64
6.1. The Life and Work of Dr. Hakaru Hashimoto	65

PREDGOVOR

ŠTA SU POGLAVLJA I ŠTA JE VREME U NASLOVU OVE KNJIGE

Ovi prilično rogovatni izrazi koji su korišćeni u prvom delu knjige preuzeti su i za ovaj Drugi deo, bez promene. Ipak bih hteo da se u neku ruku „ogradim“ od njih. Prvo da li je tireologija ili tireoidologija, odnosno tiroidologija kako bi većina stručnjaka danas govorila. Da li je tireoidna ili tiroidna žlezda? Ja sam pre nego što sam završio medicinski fakultet bio demonstrator na anatomiji. Tada je u svim knjigama u kojima se učio *larynx*, odnosno grkljan pisalo da je prvo opisana tireoidna rskavica larinksa koja liči na krstaški štit, i da je po njemu nazvana i štitasta žlezda – *grandula thyreoidea*. Možda u novijim anatomskim užbenicima sada stoji *thyroidea*.

Drugo, u prvoj knjizi o kojoj je reč, bilo je 5 poglavlja a u ovoj koja je pred vama 6. Neka poglavlja imaju po jedan rad, npr. Funkcionalna dijagnostika tireoidnih oboljenja, Istorija medicine, Zablude ili dileme, Iz budućnosti za budućnost. Jednostavno, ovih poslednjih dvadeset godina radili smo i pisali o puno različitih stvari koje imaju vezu sa štitastom žlezdom, a hteli smo da poštujemo način prezentacije koji je bio u prvom delu ove knjige.

I treće: vreme ostaje vreme, kada su rađeni i objavljivani radovi čiji „remake“ sada publikujemo – važno je samo da su pisani posle 2004. godine pošto bi bili štampani u **Tireologija kroz poglavlja i vreme** (Nebojša i Jane Paunkvić, 2004, izdanje Megatrend Univ).

Poslednja ideja koju mislim da primenim u ovoj knjizi: na kraju svakog poglavlja neće biti „Završne napomene“.

I na kraju ovog Predgovora, članak "Mobing u našem okruženju", učinilo mi se pogodno da prethodi Poglavljima.

0.1. Mobing u našem okruženju, TMG, vol. 40 (2019), broj 1, str 43.

0.1. MOBING U NAŠEM OKRUŽENJU

Nebojša Paunković

Mobing je pojava u životinjskom svetu u kojoj čopor izbaci najslabije jedinke [1]. Izopštene životinje su na taj način osuđene na propast, odnosno na smrt. Poslednjih godina se sve više govori i piše o mobingu u ljudskom društvu [2,3]. Primer takve pojave, onemogućavanje našim kolegama da se bave poslom za koji su se kvalifikovali, predmet je ovog saopštenja.

Pre aktuelnog Zakona o zdravstvenoj zaštiti, donetom 2005. godine, sa nama su radile i dve koleginice, molekularni biolozi po primarnoj edukaciji, koje su završile specijalizacije medicinske biohemije. Radi se o poznatoj zaječarskog službi za nuklearnu medicinu koja je nedavno proslavila jubilej 45 godina postojanja [4,5]. U to vreme, tzv. „zdravstveni saradnici“ (biolozi, farmaceuti) mogli su da specijaliziraju neke medicinske oblasti, npr. medicinsku biohemiju. Zakon donet 2005. godine, uveo je bitne promene. Farmaceuti su prebačeni u zdravstvene radnike, a biolozi (i molekularci) su ostali u kategoriji zdravstvenih saradnika. Tada je otpočeo pravi mobing ove grupe ljudi.

Molekularci su mala grupa stručnjaka, visoko edukovanih i najčešće jako sposobnih, pogotovu što je ovde reč o ljudima koji su na osnovu važećih zakona i propisa, završili specijalizaciju i položili specijalistički ispit na medicinskom ili farmaceutskom fakultetu. Nekoliko godina su uspešno radili, često rukovodili laboratorijama. Mnogi od njih su položili i magistarski ispit ili čak odbranili doktorsku tezu (doktorat medicinskih nauka). Novi Zakon o zdravstvenoj zaštiti, praćen Zakonom o komorama, nije predvideo ovakav slučaj. Za rad u zdravstvenoj službi predviđene su licence. Licencu za rad izdaje nadležna Komora biohemičara. U uvodnim pasusima se kaže da članovi komore mogu biti samo lekari i farmaceuti!? Znači, kolege po struci, medicinski biohemičari, ne mogu da dobiju licencu od svoje komore (mobing od strane kolega biohemičara). Zakon o zdravstvenoj zaštiti je pokušao da izmenama i dopunama ispravi ovu nelogičnost, ali članovi 198a i 198b, predviđeni za izmenu nikada nisu izmenjeni (odnosno „nisu urađena prateća akta“). Drugim rečima, mobingu se pridružuju i članovi lekarske profesije.

Ja lično ne priхватam da učestvujem u ovoj raboti. Radio sam godinama sa dve koleginice koje su sada žrtve bespoštednog mobinga. Jedna je radila u službi kojom sam rukovodio a druga je i sama više godina bila na njenom čelu. Želim da kada vidim na Googlu preko 140 citata radova u kojima je ona autor a ja saradnik (ili obrnuto) da se bar postidim u ime profesije koje je imala većinu u čoporu.

Prim. Dr med sci Nebojša Paunković

Post scriptum: ovaj tekst sam ponudio za štampu Glasniku Lekarske komore Srbije i Medicinskom glasniku sa Čigote. Prvi nisu odgovorili ni da su primili tekst, a drugi, (mada su rekli da saučestvuju sa osobom o kojoj je reč) nisu ga štampali.

LITERATURA:

1. Baltazarević Vesna: Tuđi ljudi, (200 str.), Prosveta, Beograd, 2013.
2. Baltazarević Vesna: Maska u koferu (127 str.), Mali Nemo, Pančevo, 2006.
3. Baltazarević Vesna: Mobing – komunikacija na četiri noge (207 str.), Mali Nemo, Pančevo, 2007.
4. Paunković Nebojša. Moja sećanja. Timočki medicinski glasnik 2014;4(39):157-160.
5. Slobodan Ilić, Nuklearna priča. Timočki medicinski glasnik 2014;4(39):161-163.

POGLAVLJA

PRVO POGLAVLJE - FUNKCIONALNA DIJAGNOSTIKA TIREOIDNIH OBOLJENJA

UVODNE NAPOMENE

Moram da priznam da sam nekada najviše bio ponosan kada sam pripremao i radio lično metode kojima smo tada, pre 50 godina, postavljali funkcionalnu dijagnozu tireoidnih bolesti. U vreme kada nije postojala mogućnost da se sve radi gotovim dijagnostičkim kompletima („kitovima“), kada je trebalo da se konstruišu improvizovani pomoćni uređaji (rotatori, mikseri itd) pa tek tada da analiziraju uzorci krvi od svojih pacijenata. U vreme kada sam kao referent po pozivu iznosio šta je racionalna dijagnoza Bazedovljeve bolesti, Simpozijum Racionalna dijagnostika u tireoidnim oboljenjima, Portorož, 1979.

A danas kada na svakom ćošku i malih mesta postoje laboratorije koje rade određivanje „svih hormona“ mi smo objavili jedan rad koji se odnosi na određivanje "normalnih vrednosti". Učili su nas da svaka laboratorija mora da napravi sopstvene referentne vrednosti, a da se iste iz prospekta koriste samo dok se sopstvene ne urade na velikom broju ispitivanih osoba.

Rad u ovom poglavlju:

- 1.1. Hormoni tireoidnog statusa kod eutireoidnih osoba – normalne vrednosti.

1.1. HORMONI TIREOIDNOG STATUSA KOD EUTIREOIDNIH OSOBA – „NORMALNE VREDNOSTI”

Džejn Paunković, Milijana Jakovljević, Nebojša Paunković
Poliklinika „Paunković”, Zaječar

Sažetak: Autori su prikazali vrednosti „normalnih nalaza” za tireoidne in vitro parametre, „ultrasenzitivni” TSH, slobodni tiroksin (FT4) i ukupni tirojotironin (T3). Parametre su radili u fazi uvođenja metoda za testiranje štitaste žlezde. Ukupno je ispitano 431 osoba, koje su na osnovu kliničkih i ultrasonografskih metoda svrstane u grupu eutireoidnih osoba bez strume. Određena je koncentracija TSH (TSH ultra, Wallac, Finland) i vrednost slobodnog tiroksina i ukupnog tirojotironina istog proizvođača. Vrednosti su prikazane grafički i obrađene statistički, izračunata je aritmetička sredina i standard devijacija. Vrednosti su u opsegu: TSH 0,29-3,66mU/l; FT4 8,8-20pmol/l i T3 1,1-3,26nmol/l (srednja vrednost +2SD).

Ključne reči: eutireoidne osobe, hormonalni status, TSH, FT4, T3.

Summary: The authors have presented normal values of thyroid “in vitro” parameters: ultra sensitive TSH, free thyroxine (FT4) and total tryiodothyronine (T3). These parameters were done in the phase of introductory method for thyroid testing. The total of 431 people were examined and, on the basis of clinical and ultrasonographic methods, were classified in the group “euthyroid people without goiter”. The concentration of TSH (TSH ultra, Wallac, Finland) and values of free thyroxine and total tryiodothyronine of the same manufacturer were determined. The values were graphically presented and statistically processed, mean values and standard deviation were calculated. The values were in the interval: TSH 0.29-3.66 mU/l; FT4 8.8-20 pmol/l and T3 1.1-3.26 nmol/l (mean + 2SD).

Key words: euthyroid people, hormonal status, TSH, FT4, T3

UVOD

Za ispitivanje funkcionog stanja štitaste žlezde potrebno je odrediti hormone u cirkulaciji – tireotropni hormon (TSH), tiroksin (T4) i trijodotironin (T3). Nekada, pored ukupnih tireoidnih hormona, mogu da se odrede i njihove „slobodne” frakcije, tj. nevezane na plazmatske transportere (FT4 i FT3). Danas su na raspolaganju savremene metode za ta određivanja: radioimunološke (RIA), fluoroimunološke (FIA), luminoimunološke (LIA) enzimimunološke (EIA) za tireoidne hormona, odnosno imunometrijske za TSH. Mada u svim uputstvima za reagense piše da svaka laboratorija treba da ima sopstvene normalne vrednosti, u praksi je to veoma retko.

Cilj ovog našeg istraživanja je da na većem broju zdravih ispitanika odredimo vrednosti ovih parametara, i da usvojimo sopstvene „normalne vrednosti”.

METOD RADA

a) Ispitivane osobe

Pacijenti upućeni na ispitivanje tireoidne funkcije odabrani su per exclusionem, tj. ako su imali negativne (normalne) sledeće nalaze: normalan klinički status, nisu imali palpabilnu strumu, nisu ranije imali neko tireoidno oboljenje, nisu uzimali lekove koji utiču na metabolizam tireoidnih hormona (amiodaron, jodidi) i ako su imali sasvim uredan ehosonogram štitaste žlezde.

b) Metode

Korišćene su fluoroimunološke metode (DELFIJA firme Perkin Elmer, originalno proizvedene od strane Wallac iz Finske), za određivanje tireoidnih hormona (ukupnih i nevezanih), odnosno imunofluorescentna za TSH ultra.

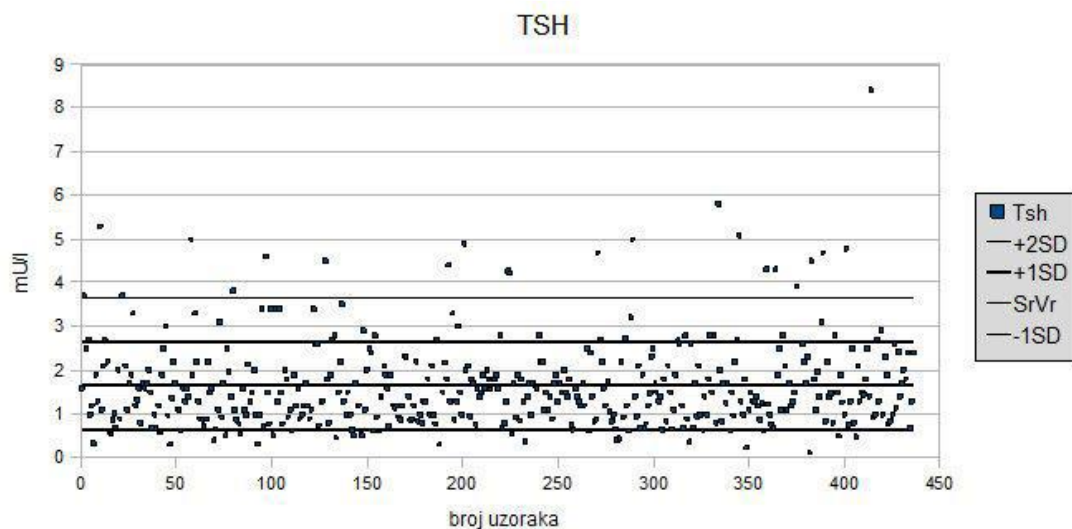
Mada se radi o privatnoj poliklinici, odnosno laboratoriji, određivani su samo parametri na osnovu kojih može da se postavi funkcionalna dijagnoza – najčešće samo „ultrasenzitivni” TSH i FT4, nikada i ukupni i slobodni hormoni, a ređe UTSH, FT4 i T3.

REZULTATI

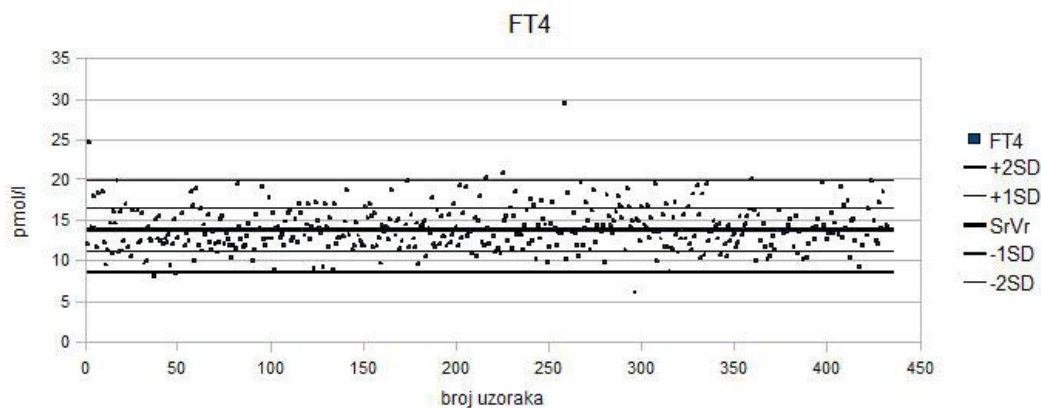
Vrednosti su predstavljene na grafikonima. Urađena je osnovna statistička obrada, tj. izračunate su aritmetička sredina i standardna devijacija. Budući da smo imali dovoljno veliki uzorak za određivanje TSH, FT4 i T3, to smo mogli da utvrdimo sopstvene normalne vrednosti za ova tri parametra. Nešto niži

brojevi su onemogućili da vrednost normalnih rezultata T4 bude relativno zadovoljavajuća, dok vrlo mali broj određivanja FT3 nije bio dovoljan za ovu namenu.

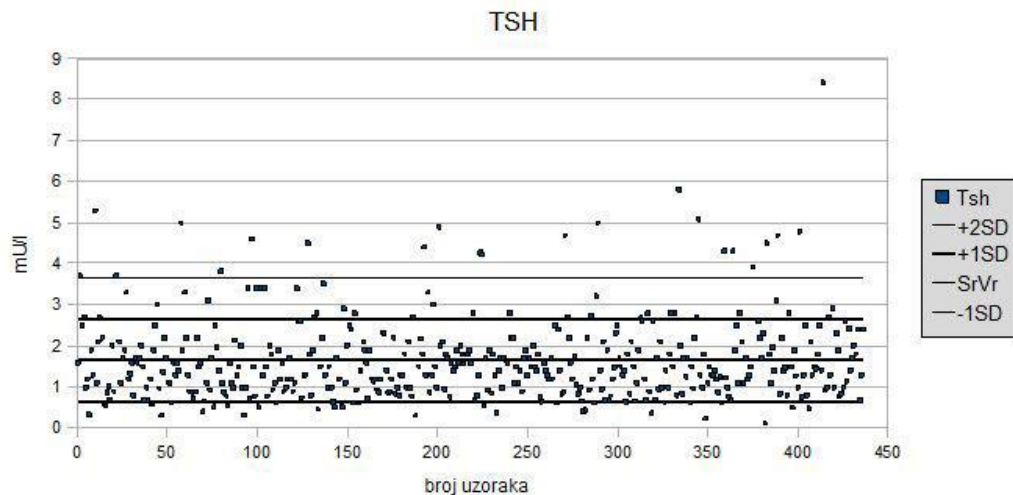
Grafikon 1. Nalazi ultrasenzitivnog TSH kod 431 eutireoidne osobe bez strume.



Grafikon 2. Nalazi „slobodnog” tiroksina (FT4) u serumu kod 412 eutireoidnih osoba bez strume.



Grafikon 3. Nalazi ukupnog trijodotironina kod 90 eutireoidnih osoba bez strume.



DISKUSIJA

Mada je određivanje „normalnih vrednosti” u endokrinologiji vrlo komplikovan zahvat, koji podrazumeva ispitivanje na apsolutno zdravim osobama u populaciji, i zahteva korekciju za svaku situaciju (pol, uzrast, prisustvo drugih bolesti, uticaj pojedinih sastojaka ishrane, itd. [1], svaka laboratorija bi trebalo da ima svoje sopstvene „normale”. Ovo se, naravno, odnosi i na funkcionalne parametre štitaste žlezde.

Murphy i Pattee su prvi primenili radiokompetitivnu metodu za određivanje tiroksina, 1964. godine [2]. U našoj zemlji, sa uvođenjem primene radioaktivnih izotopa u medicini i biohemiji, počelo je i određivanje ovog tireoidnog parametra (P. Milutinović i Danica Nastić-Mirić, 1971.) [3].

Mada smo među prvima u Jugoslaviji (1971. godine) [4] određivali tiroksin u serumu, a kasnije i mnoge druge funkcione tireoidne parametre [5,6,7], otvaranje nove laboratorije zahtevalo je novi početak. Između ostalog, bilo je potrebno primeniti postupak kao kod svakog uvođenja nove metode. U tom postupku treba početi od normalnih vrednosti svih određivanih parametara, što je bio i cilj ovog saopštenja. Otežavajuća je okolnost što se radi o davno uvedenim metodama (nijedan proizvođač reagensa nije zainteresovan da nam donira reagense), što u privatnoj laboratoriji bolesnici plaćaju analize, odnosno, mogu da se rade samo ako su bolesnici upućeni u interesu sopstvenog zdravlja. Relativno povoljna okolnost je bila ta što je poliklinika vođena od strane iskusnog tireoideologa i veoma sposobnog biohemičara koji su godinama uvodili slične metode. Povoljna okolnost je i dolazak novog biohemičara u naš tim, sa velikim iskustvom u „klasičnoj biohemiji” i skromnijim u određivanju hormona.

U ovom radu, koji je imao za cilj utvrđivanje naših „normalnih vrednosti”, odabrali smo 431 osobu koja je na osnovu unapred definisanih kriterijuma svrstana u „eutireoidne osobe bez strume”. Za sve smo odredili srednju vrednost i referentni opseg za TSH ultra. Ista grupa, za nešto manji broj osoba (412), korišćena je i za FT4, a znatno manja, 90 osoba, za T3.

LITERATURA

1. Benson ES. The concept of the normal range. Human Pathol 1972;3:152-155.
2. Murphy BEP, Pattee CJ. Determination of thyroxine utilizing the property of protein-binding. J Clin Endocrinol 1964;24:187.
3. P. Milutinović, D. Mirić, D. Gorkić: Određivanje ukupnog tiroksina u serumu metodom kompetitivne analize, laboratorijska i dijagnostička ispitivanja. Drugi jugoslovenski simpozijum o štitastoj žlezdi, Zlatibor, 1971;59-66.
4. G. Milutinović, N. Paunković. Klinička vrednost određivanja ukupnog tiroksina u serumu kod oboljenja štitaste žlezde. Drugi jugoslovenski simpozijum o štitastoj žlezdi, Zlatibor, 1971;382-386.
5. N. Paunković: Indeks slobodnog tiroksina u funkcijom ispitivanju štitaste žlezde. Srpski arhiv 1972;100(10):1191-1194.
6. S. Vučković, R. Paunović, N. Paunković. Određivanje ukupnog tiroksina u serumu radioimunološkim kompletom IBK-Vinča. Radiol Jugosl 1983;17(3):355-358.
7. Džejn Paunković i Nebojša Paunković. Određivanje koncentracije TSH senzitivnim i ultrasenzitivnim metodama, Sastanak podružnice SLD, Piroć, 1996. Predavanje po pozivu.

Timočki medicinski glasnik Vol. 39 (2014) br. 4 str. 210-212.

DRUGO POGLAVLJE - TIREOIDNI MORBIDITET

UVODNE NAPOMENE

Epidemiologija se kroz vekove bavila zaraznim bolestima. Poslednjih decenija svoju izvanrednu metodologiju proširila je i na proučavanje hroničnih nezaraznih bolesti. Cilj ovog saopštenja je da prikaže i uporedi parametre tireoidnog morbiditeta iz vremena kada je počinjala sa radom Služba za nuklearnu medicinu (u čijem sklopu je bila i tireoidna ambulanta i laboratorija), i da ih uporedi sa podacima Poliklinike „Paunković”.

U ovo poglavlje smo svrstali i rad koji govori o supstituciji tiroksinom kod hipotireoze, jedan interesantan slučaj hipertireoze izazvane hemoragičnim infarktom štitaste žlezde i jedan skorašnji rad, o ispoljavanju subakutnog tireoiditisa kod bolesnika sa COVID-19.

Radovi u ovom poglavlju:

- 2.1. Parametri tireoidnog morbiditeta – uporedni podaci za period 1970.-2000. i 2006.-2012.
- 2.2. Adekvatnost supstitucije tiroksinom kod bolesnika od hipotireoze
- 2.3. Tranzitorna hipertireoza kao posledica hemoragičnog tireoidnog infarkta SAT i COVID-19

2.1. PARAMETRI TIREOIDNOG MORBIDITETA – UPOREDNI PODACI ZA PERIOD 1970.– 2000. I 2006.–2012.

Nebojša Paunković, Džejn Paunković

Služba za nuklearnu medicinu Zdravstvenog centra Zaječar; Poliklinika „Paunković”, Zaječar

Sažetak: Epidemiologija se kroz vekove bavila zaraznim bolestima. Poslednjih decenija svoju izvanrednu metodologiju ustupila je i proučavanju hroničnih nezaraznih bolesti. Cilj ovog saopštenja je da prikaže parametre tireoidnog morbiditeta iz vremena kada je počinjala sa radom Služba za nuklearnu medicinu (u čijem sklopu je bila i tireoidna ambulanta i laboratorija), i da ih uporedi sa podacima Poliklinike „Paunković”.

Ključne reči: tireoidni morbiditet, hipertireosis, hipotireosis.

Summary: Epidemiology was over the centuries focused on the study of infectious diseases. It is only over the past decades that this methodology is also being applied to the study of chronic, non-infectious diseases. The aim of this research is to compare the parameters of thyroid morbidity from the early days of the Nuclear Medicine Service, including the Thyroid Clinic with the associated laboratory, to those of The Paunkovic Polyclinic.

Key words: thyroid morbidity, hyperthyroidism, hypothyroidism

UVOD

Učestalost tireoidnih oboljenja je pretrpela uticaj vrlo mnogo faktora: korekcija jednog deficita, vrlo veliki napredak u dijagnostici, nova saznanja o etiopatogenezi itd. Mi smo analizirali neke parametre tireoidnog morbiditeta – kumulativnu incidencu nekih tireoidnih oboljenja, strukturu tireoidnog morbiditeta, itd. Kao izvori služili su podaci Službe za nuklearnu Zdravstvenog centra Zaječar (za period 1970.–2000. godine) i podaci Poliklinike „Paunković”, za period 2006.–2013. godine.

METODE ISPITIVANJA

Analizirali smo kartoteku tireoidnih bolesnika koja je vođena u Službi za nuklearnu medicinu (period 1970.–2000. godine). Podatke smo dopunili i uporedili sa izveštajem Poliklinike „Paunković” za period 2006.–2013. godine.

REZULTATI

Tabela 1. Podaci o prevalenci tireoidnih oboljenja za period 1970.–1999. (30 god).

1. Diffuse non toxic goiter	160
2. Non toxic nodular goiter	3000
3. Graves' disease	1400
4. Toxic nodular goiter	300
5. Hashimoto's thyroiditis	280
6. Atrophic hypothyroidism	320
7. Painfull thyroiditis	170
8. Thyroid carcinoma	120

Tabela 2. Podaci o incidenci nekih tireoidnih oboljenja (godišnja nova pojava) za period 1970.–1999. (incidenca računata samo za autohtono stanovništvo – nisu obrađeni rezultati za imigraciju)

God	Graves	TNG	STA	Hashimoto
1970	7			
1971	13	7	7	
1972	6	5		
1973	11	8		
1974	13	7		
1975	15	7		
1976	14	8	2	1
1977	18	8	2	1
1978	26	4	5	2
1979	26	3	8	3

1980	33	9	8	2
1981	32	8	6	1
1982	28	11	5	6
1983	30	8	7	7
1984	39	4	8	11
1985	45	7	10	11
1986	43	13	11	10
1987	41	10	4	5
1988	58	15	10	3
1989	54	9	10	1
1990	60	8	7	3
1991	50	7	5	2
1992	36	6	6	2
1993	60	3	8	4
1994	83	8	11	3
1995	103	11	15	12
1996	145	11	10	6
1997	111	9	13	9
1998	69	8	17	9
1999	77	11	12	6
Ukupno	1346	209	178	120

Graves – Gravesova bolest; TNG – toksična nodozna struma; STA – spontana tiroidna atrofija

Grafikon 1. Novodijagnostikovana tireoidna oboljenja u Timoćkom regionu za period 1978.–1999. godine.

Newly diagnosed patients with Graves' disease,
Plummer' disease, Hashimoto's thyroiditis and
hypothyroidism prim. in Timok Region

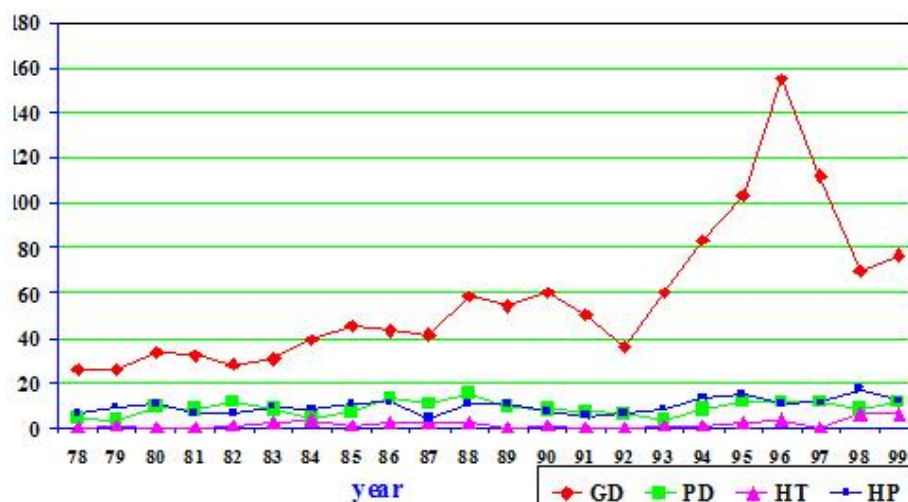


Tabela 3. Podaci iz Poliklinike „Paunković” za poslednjih 7 godina (septembar 2006.–septembar 2013.)

Tablica 5.1. Podaci iz ankiranja „Izazivanje za poslađnjim“ goveda (septembar 2000. – septembar 2001.)						
Hipertireoze						
Graves	TNG	AT	TT	AIT	Ukupno	
144		2	4	4	5	159
Hipotireoze						
STA	Hashimoto	Jatrogena RAI	Jatrogena Tiroide-ktomija	Jatrogena AIH	SK	Ukupno
168(cong 5)	77	35	21	10	77	388
Strume						
SN	SPN		SD		Ukupno	
462	131		44		637	
Ostalo						
SAT	PT		TCa		Ukupno	
29	10		53		92	

Graves – Gravesova bolest; TNG – toksična nodozna struma; AT – toksični adenom; TT – tranzitorna tirotoksikoza; AIT – amiodaronom indukovana tirotoksikoza; STA – spontana tiroidna atrofija; cong – kongenitalne; RAI – radiojodna terapija; AIH – amiodaronom indukovana hipotireoza; SK – subklinička hipotireoza; SN – uninodozna struma; SPN – polinodozna struma; SD – difuzna struma; SAT – subakutni tiroiditis; PT – „painless” tiroiditis; TCa – tiroidni karcinom.

DISKUSIJA

Znanja o oboljenjima štitne žlezde evoluirala su kroz vreme. Uvećanje štitnjače, struma, prvo je bila poznata. Najčešće je bila uzrokovana nedostatkom joda u zemljištu, odnosno u vodi i hrani. U pojedinim regionima sa teškim nedostatkom joda veći deo populacije imao je strumu, difuznu i polinodoznu. Ovako strumozno uvećana štitasta žlezda često je imala i smanjenu funkciju (endemska hipotireoza). Teška karenca joda bila je uzrok i poremećaja inteligencije (mozga), odnosno javljao se tzv. endemski kretinizam [1,2].

Odluka ljudskog roda da ispravi nedostatak joda dovela je najveće akcije na korekciji unosa jedne materije neophodne za organizam [3,4,5]. I u našoj zemlji je korekcija jednog deficita (1953, 1954, 1993) praktično iskorenila endemski kretinizam, endemsku hipotireozu i endemsku strumu [1,2,6]. Ipak, ovaj problem je još uvek prisutan [7,8].

Povećana funkcija štitnjače, hipertireoza, javljala se u vidu dva entiteta koja su dobila nazive po lekarima koji su je prvi opisali – Gravesova ili von Basedowljeva bolest, i Plummerova bolest. Ove bolesti nisu bile izazvane nedostatkom joda, mada je nedostatak, kao i njegova korekcija, imala znatan uticaj na njihovo ispoljavanje.

Najzad, kombinacija male, difuzne strume i, najčešće, blage hipotireoze, dobila je naziv po japanskom lekaru Hashimotou, tzv. limfomatozna struma, odnosno Hashimoto tireoiditis [9].

Ma kako, sa današnjeg aspekta, izgledalo neobično, mi smo krajem šesdesetih, odnosno početkom sedamdesetih godina prošlog veka, imali uglavnom tri dijagnoze: 1. struma (difuzna i nodozna), 2. hipertireoza (Bazedovljeva ili Grejvsova, odnosno Plamerova bolest, koja se najčešće manifestovala u vidu jednog hiperfunkcionalnog čvora, „toksični adenom”). Ovde ne treba poklanjati suviše pažnje što je sam Plummer u opisima bolesti, koja će nositi ime po njemu, mislio na multinodoznu toksičnu formu hipertireoze. I najzad, 3. hipotireoza (sa podvrstama kongenitalne hipotireoze). Naravno, pojavljivao se i bolni tireoiditis (de Quervaine), i tireoidni karcinomi.

Verovatno da će ovi podaci začuditi sada mlade lekare: jako česte su bile nodozne strume (eutireoidne i „toksične”), kao i Bazedovljeva hipertireoze. Razlog za ovu pojavu je uglavnom što su: za neke bolesti nedostajale dijagnostičke metode – npr. za hipotireozu i Hashimotov tireoiditis. Mi smo dijagnozu hipotireoze postavljali retko, npr. za celu prvu dekadu (1970.–1979.) registrovali smo 149 bolesnika sa M. Basedowim, 57 sa toksičnim adenomom, a samo 23 sa hipotireozom i 7 sa Hashimoto tireoiditisom.

Glavne dijagnostičke metode su bile klinika, fiksacija I-131 i tireoidna scintigrafija, koje su bile karakteristične za prethodnu dekadu, i određivanje ukupnog tiroksina, koje smo mi uveli početkom 1971. godine [10,11]. Ovim metodama moglo je jasno da se dijagnostikuju samo manifestni oblici hiper i hipotireoze. Prvi put se pojavljuje jedna bolesnica sa Hashimoto tireoiditisom 1976. godine. Dijagnoza ovog oboljenja se postavljala citološki, operativno (slučajno) i vršenjem perhloratskog testa. Prvi put smo 1983. godine primenili metodu određivanja tireoglobulinskih antitela [12].

Sledeća dekada nas je zatekla sa gotovo svim dijagnostičkim metodama kao i danas. Stoga smo u toj dekadi (1980.–1989. godine) imali: 401 bolesnika sa M. Basedowim, 94 sa toksičnim adenomom, 79 sa hipotireozom i 57 sa Hashimoto tireoiditisom.

Treća dekada (1990.–1999.) nas je iznenadila pojavom epidemije imunogene hipertireoze: 794 bolesnika sa M. Basedowim, 82 sa toksičnim adenomom, 104 sa hipotireozom i 56 sa Hashimoto tireoiditisom. Svi ovi brojevi su se odnosili samo na stanovništvo koje je živelo tu i ranije (nije bilo izazvano doseljenicima u vreme ratnih sukoba i ekonomskih nedaća). Takođe, svi podaci su se odnosili samo na stanovnike sedam opština, bez Sokobanje [13,14].

Poslednji period koji smo radili u „državnoj službi” bio je kraći (pet godina), ali je počela da se ispoljava tendencija porasta hipotireoze. U 2003. godini imali smo 52 bolesnika sa imunogenom hipertireozom, 58 sa hipotireozom, 36 sa Hashimoto tireoiditisom.

Rezimirajući prvi izveštajni period (1970.–2000.), treba da navedemo nekoliko činjenica. U to vreme u Timočkom regionu (današnji Zaječarski i Borski okrug), sem naše Službe za nuklearnu medicinu, nije bilo drugih institucija osposobljenih za dijagnostiku (in vivo i in vitro dijagnostički testovi, aspiraciona

citologija štitnjače) i terapiju (radioaktivni jod, operacije uz PH nalaz ex tempore) tireoidnih oboljenja. Jedva da je bio neki bolesnik od tireoidne patologije koji bar jedanput nije došao kod nas. Ovo je omogućilo da se kartoni koji su se vodili od prvog dana (jun 1969. godine) iskoriste za izradu kvalitetnog tireoidnog registra. Izvanredna saradnja koja je to vreme postojala među tireoidolozima u Srbiji omogućavala je da se čak i bolesnici, koji nisu bili naši pacijenti, kod nas upišu u registar. Pred kraj ovog perioda, zbog činjenice da su počele da se uvode neizotopske metode (određivanje hormona i antitela imunoluminescentom metodom) došlo je do formiranja laboratorija i ambulant u skoro svakom zdravstvenom centru ili čak u domu zdravlja, što je imalo za posledicu i gubljenje smisla u vođenju regionalnog tireoidnog registra.

Period septembar 2006.–2013. godine i zdravstvena ustanova Poliklinika „Paunković” čije smo podatke koristili za ovo upoređenje, imali su svoje specifičnosti. Prvo, u pitanju je bila privatna institucija, što znači da su se pregledi i dijagnostičke analize plaćali. Uglavnom su dolazili pacijenti koji su zahtevali „drugo mišljenje”, materijalno bolje stojeći, „internet populacija”, oni kojima je u nekom trenutku bilo pogodno da dođu kod nas iz sredina gde je bilo teže doći do poznatijeg tireoidologa, itd. Naravno da takvi pacijenti ne predstavljaju reprezentativni uzorak, odnosno, iz njih se ne može praviti „specifična epidemiologija,” tj. podaci o broju pojave (incidenca), odnosno preovladavanja u populaciji (prevalenca) pojedine tireoidne bolesti. Ipak, bilo je moguće izvući neke komparativne podatke (ukoliko se prihvati i verovatnoća da će se i greške dešavati komparativno). Konkretno, za isti vremenski period, imali smo 144 bolesnika sa aktivnom imunogenom hipertireozom, i 163 bolesnika sa primarnom hipotireozom (spontana tireoidna atrofija). Svi bolesnici su bili novodijagnostikovani ili pod terapijom. Bolesnici u remisiji hipertireoze nisu ovde prikazani. Takođe nisu prikazani ni bolesnici sa „subkliničkim oblicima” hipotireoze, ni sa Hashimoto tireoiditisom (odnosno sa strumom). Zaključujući ovaj rad istaći ćemo samo nekoliko napomena:

- faktori koji su definisali tireoidna oboljenja u toku poslednjih skoro pola veka bili su: korekcija jednog deficita, usvajanje novih saznanja i osvajanje novih metoda u dijagnostici tireoidnih oboljenja;
- ovo je nesumnjivo uticalo da je nekada česta hipertireoze izjednačena sa ranije vrlo retkom hipotireozom, odnosno daleko prevaziđena od nje, ako se u hipotireozu računaju i bolesnici sa strumom (Hashimoto) i sa subkliničkom fazom.

LITERATURA

1. Ramzin S, Aleković G. Karakteristike endemske strume u epicentrima gušavosti, Higijena VII – radovi II kongresa preventivne medicine, Beograd, 1956; 284–294.
2. Sinadinović J. R, Han R. Deficit joda, endemska gušavost i jedna profilaksa. Politop-P, Beograd, 1995.
3. Pravilnik o kvalitetu kuhinjske soli i soli za prehrambenu industriju, Sl. list SRJ br. 7/93.
4. Kičić M. Problemi hipertireoze u toku uvođenja jodne profilakse endemske tireopatske distrofije. Vojnosanitetski pregled, 1977; 6: 409–421.
5. Delange F, Robertson A, McLoughney E, Gerasimov G. (edd). Elimination of Iodine Deficiency Disorders (IDD) in Central and Eastern Europe, the Commonwealth of Independent States and The Baltic States – Proceedings of a Conference held in Munich, Germany, 3–6 September 1997. WHO/EURO/NUT/98. 1.
6. Karanfilski B, et al. Jodni deficit vo Makedonija, Skopje, 1997, Unicef.
7. Delange F, Onderbergen A, Shabana W, et al. Silent iodine prophylaxis in Western Europe only partly corrects iodine deficiency; the case of Belgium. Europ J Endocrinol 2000;143:189–196.
8. WHO & ICCIDD. Recommended normative values for thyroid volume in children aged 6–15 years. Bulletin of the World Health Organization 1997;75: 95–97.
9. Hashimoto H. Zur Kenntniss der lymphomatosen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa). Archiv für Klinische Chirurgie 1912;97:219–249.
10. Paunković N. Značaj određivanja tiroksinije kod oboljenja štitaste žlezde. U: Nuklearna medicina XI, 123 (Zbornik XI naučnog sastanka za nuklearnu medicinu, Budva, 1971).
11. Paunković N. Indeks slobodnog tiroksina u funkcionalnom ispitivanju štitaste žlezde. Srpski arhiv 1972;100:1191–1194.
12. Paunković N, Pavlović O, Paunović R, Vučković S. Prilog racionalnoj dijagnozi Hashimoto tireoiditisa. Radiol Jugosl 1983;17: 273–276.
13. Paunkovic N, Paunkovic J, Pavlovic O, Paunovic Z. The significant increase in incidence of Graves’ disease in Eastern Serbia during the civil war in the former Yugoslavia (1992 to 1995). Thyroid 1998; 10: 37–41.
14. Paunkovic J, Paunkovic N. Continuous monitoring of the autoimmune thyroid disease during 20 years: epidemic increase in incidence of Graves’ disease in last 25 years, during and after the civil war in former Yugoslavia. J Endocrinol Invest 1998;21 (4):63. (abstr 126).

2.2. ADEKVATNOST SUPSTITUCIJE TIROKSINOM KOD BOLESNIKA OD SPONTANE I JATROGENE HIPOTIREOZE

Nebojša Paunković (1), Džejn Paunković (2)

1) Poliklinika „Paunković”, Zaječar; 2) Fakultet za menadžment, Megatrend univerzitet

Sadržaj: Cilj ovog ispitivanja je procena efi kasnosti supstitucije tiroksinom bolesnika sa spontanom ili jatrogenom hipotireozom. Testirali smo TSH ultrasenzitivnom imunofl uorimetrijskom metodom 174 bolesnika: 71 s autoimunom atrofi čnom hipotireozom, 54 sa hipotireozom usled Hashimoto tireoiditisa, 27 pacijenata sa Gravesovom bolešću ili nodoznom strumom koji su sekundarno postali hipotireoidni posle lečenja radiojodom (22 pacijenta) ili posle operacije (5 bolesnika). Evaluacija je sprovedena samo kod bolesnika sa normalnim nivoom TSH pri kontrolnom pregledu (2–6 meseci prethodno) – prethodno regulisan tireoidni status. Rezultati su bili: oko 50% uzoraka imalo je zadovoljavajuće nalaze (TSH između 0,05 i 5,0 mU/l), 24% je imalo suprimiran TSH, i oko 26% je imalo iznad 5 mU/l (20% iznad 10 mU/l). Ovi rezultati su u saglasnosti sa nekim drugim izveštajima, koji govore da adekvatnost supstitucione terapije nije uvek zadovoljavajuća.

UVOD

U principu, smatra se da je provođenje terapije hipotireoidizma relativno jednostavno [1,2,3]. Ovo je osnova mišljenja da ishod radikalne terapije hipertireoze (hirurgija, radiojod) može da bude eutireoza ili hipotireoza [4,5,6].

Cilj ovog ispitivanja je procena efikasnosti supstitucije tiroksinom bolesnika sa spontanom ili jatrogenom hipotireozom.

METODE

Bolesnici: 71 s autoimunom atrofi čnom hipotireozom, 54 sa hipotireozom usled Hashimoto tireoiditisa, 27 pacijenata sa Gravesovom bolešću ili nodoznom strumom koji su sekundarno postali hipotireoidni posle lečenja radiojodom (22 pacijenta) ili posle operacije (5 bolesnika). Radiojodni tretman je vršen po protokolu „malim dozama” (od oko 7.000 rada akumulirano u štitnjaču).

Metode: Korišćeno je određivanje TSH „ultrasenzitivnom metodom” (DELFI, Wallac) za praćenje stanja, uporedo sa kliničkim statusom i koncentracijom tiroksina u krvi. Normalnim je smatrano 0,5 do 5,0 mU/l.

Protokol: ispitivanje je obavljano kod bolesnika sa normalizovanim kliničkim i laboratorijskim nalazima na poslednjoj kontroli (najviše 2–6 meseci unazad) – pacijenti sa prethodno regulisanim tireoidnim statusom titracionim dozama tiroksina. Kvalitet supstitucione terapije bio je procenjivan kliničkim statusom i nivoima TSH u toku jedne kalendarske godine – (kontrolisane u regularnim intervalima od tri meseca). Svi raspoloživi podaci kategorisani su po grupama: dobra supstitucija, prisustvo hipertireoidnih intervala, prisustvo hipotireoidnih intervala, ili mešoviti tipovi nalaza. Pacijenti sa nezadovoljavajućim nalazima s testirani pomoću upitnika kojim se procenjuje regularnost supstitucione terapije.

REZULTATI

Tabela 1. Kvalifikacija kontrole hipotireoze

Hypothy	Dobra kontrola		Hyperthyroid intervali		Hypothyroid intervali		Loša kontrola Mešani tipovi		Svega
Uzrok	N	%	N	%					N
Atrofična	26	36,6	13	18,3	20	28	12	16,9	71
Hashimoto	22	40,7	6	1,1	18	33	8	15	54
Postoperat.	20	74	2	7,4	3	11	2	7,4	27
Radiojod	9	40	4	18	6	27	4	18	22
Svega	75	44	25	14,3	47	27	26	15	174

Tabela 2. Procena težine hipotireoze pre uvođenja supstitucije (na osnovu koncentracije TSH)

Hypothyreosis	TSH pre supstitucije		Svega
Uzrok	Sr. vr.	st. dev	N
Atrofični	108	51,2	71
Hashimoto	32	8,1	54
Posle operacije	20	7,4	27
Posle radiojoda	29	12,4	22
Ukuno			174

Tabela 3. Režim supstitucije u grupi sa neadekvatnim nalazima

Režim terapije	Regularan	Iregularna	Svega
broj	21	76	97

DISKUSIJA

Hipotireoza je stanje koje se vrlo lako koriguje, na osnovu mišljenja mnogih autora [1,2,3]. Nasuprot tome, lečenje imunogene hipertireoze (Gravesova bolest) se vrlo teško leči. Medikamentno lečenje je često dugotrajno i uspešno je samo u oko 50% obolelih [4,5]. Radikalna terapija (hirurgija, radiojod) može da prouzrokuje određene posledice. Najznačajnija je obično posledica hipotireoza [6,7]. Poslednje decenije, ovaj učinak je izazvan lečenjem radiojodom [6,7,8], a u novije vreme operacijom [5,9,10]. Totalna tireoidektomija se preporučuje umesto uobičajene obostrane suptotalne tireoidektomije [5,9,10].

Glavni razlog za prihvatanje ovog rizika je : „hipotireoza je stanje koje se vrlo lako leči”.

Da li je ovo zaista tačno?

U našoj follow-up studiji (u trajanju od oko godinu dana) od 174 hipotireoidna bolesnika, samo 44% je imalo zadovoljavajuće kliničke i laboratorijske nalaze. Glavni uzrok ovakvog nezadovoljavajućeg ishoda bio je prekidanje supstitucione terapije što je bilo posledica neregularnog snabdevanja tiroksinom. U istom periodu praćenja, nekih 100 pacijenata nije se javilo na zakazani kontrolni pregled. Kakav je kvalitet kontrole kod njih?

Umesto zaključka evo jednog odgovora i jednog pitanja:

– odgovor: hipotireozu nije jednostavno dobro kontrolisati. Slično mišljenje imaju brojni autori [9,11,12];

– novo pitanje: da li je opravdano biti suviše radikalan u lečenju hipertireoze (velike terapijske doze radiojoda ili "near total" tireoidektomija) [5,13]?

LITERATURA

1. Wartofsky L. Disease of the Thyroid in: Harison's Principles of Internal Medicine, Volume 2, 2012–2035, Ed 14.
2. Fabrizio Monaco, Maria A. Satta, Brahm Shapiro - 1993 - 664 Surks, MI, Treatment of hypothyroidism. In Werner's and Ingbar's. The Thyroid A Clinical and Fundamental Text, 6th ed.. Braverman. LE and Utiger. RD.
3. DeGroot LJ, Stanbury JB. Graves' disease: diagnosis and treatment. In: DeGroot LJ, Stanbury JB, editors. The thyroid and its diseases, 4th edn. New York: Wiley; 1975;314–67.
4. Bron LP, O'Brien CJ. Total thyroidectomy for clinically benign disease of the thyroid gland. British Journal of S Head Neck. 2004; 26(4):331–7.
5. Diklić A. Hirurško lečenje Gravesove bolesti, totalna tiroidektomija ili ne? Glasnik Instituta za štitastu žlezdu i metabolizam „Zlatibor”, 2004,6(12):44–63.
6. Sisson JC, Avram AM, Rubello D, Gross MD. Radioiodine treatment of hyperthyroidism: fixed or calculated doses; intelligent design or science? Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007;34:1129–30.
7. Allahabadia A, Daykin J, Sheppard MC, Gouch SCL, Franklyn JA. Radioiodine treatment of hyperthyroidism–prognostic factors for outcome. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:3611–7.
8. Howarth D, Epstein M, Lan L, Tan P, Booker J. Determination of the optimal minimum radioiodine dose in patients with Graves' disease: a clinical outcome study. Eur J Nucl Med 2001;28:1489–95.
9. Grosso M, Traino A, Boni G, Banti E, Della Porta M, Manca G, et al. Comparison of different thyroid committed doses in radioiodine therapy for Graves' hyperthyroidism. Cancer Biother Radiopharm 2005;20:218–23.

-
10. Dralle H, Sekulla C. Morbidity after subtotal and total thyroidectomy in patients with Graves disease: the basis for decision-making regarding surgical indication and extent of resection. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich.* 2004;98(5):45–53.
 11. Efremidou E, Papageorgiou M, Liratzopoulos N, Manolas K. The efficacy and safety of total thyroidectomy in the management of benign thyroid disease: a review of 932 cases. *Can J Surg* 52(1):39–44.
 12. Verga U, Bergamaschi S, Cortelazzi D, Ronzoni S, Marconi A. M, Beck-Peccoz P. Adjustment of L-T4 substitutive therapy in pregnant women with subclinical, overt or postablative hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 2009;70:798–802.
 13. Hallengren B., Lantz M., Andreasson B., Grennert L. Pregnant women on thyroxine substitution are often dysregulated in early pregnancy. *Thyroid* 2009;19(4):391–394.

Medicinski glasnik Specijalne bolnice za bolesti štitaste žlezde i bolesti metabolizma 'Zlatibor', 2010, vol. 15, br. 33, str. 36-39.

2.3. TRANZITORNA TIREOTOKSIKOZA KAO POSLEDICA HEMORAGIČNOG TIREOIDNOG INFARKTA U TOKU TROMBOEMBOLIJSKE BOLESTI - prikaz bolesnika

Nebojša Paunković, Džejn Paunković

Sažetak: Starija bolesnica sa bolnim tireoidnim čvorom i tireotoksikozom javila se u našu polikliniku. Nekoliko dana pre toga bila je lečena u Opštoj bolnici od akutne embolije leve radijalne arterije a nekoliko dana posle tireoidnih događaja dobila je ishemični moždani udar. Bolesnica je predhodno bolovala od dilatacione kardiomiopatije sa apsolutnom aritmijom i konsekvntni događaji bili su shvaćeni kao tromboembolična opstrukcija arterija odgovarajućih organa (ruka, štitasta žlezda, mozak). Rezultati dijagnostičkih procedura i klinički tok bolesti su predstavljeni kao prikaz bolesnika. Autori podvlače da je autentični okluzivni infarkt štitaste žleze retko prikazan u medicinskoj literaturi.

Ključne reči: Tranzitorna tireotoksikoza, tromboembolijska bolest, hemoragični infarkt

Summary. An elderly female patient with a painful thyroid nodule and thyrotoxicosis was referred the Out-patient thyroid clinic. Few days before referral patient was treated in the General hospital for an acute embolic obstruction of left radial artery, and few days after recorded thyroid events she suffered an ischemic cerebral stroke. Patient previously had a dilatative cardiomyopathy with absolute arrhythmia and consecutive events were considered as tromboembolic obstructions of arteries corresponding organs (arm, thyroid, brain). The results of diagnostic procedures and the clinical course of disease are presented as a case report. Authors highlight that authentic occlusive thyroid infarctions are seldom reported in the medical literature.

UVOD

Hemoragični infarkt štitaste žlezde je fokalni nekrotični proces uzrokovan neadekvatnim snabdevanjem krvi. Uzrok ove arterijske okluzije mogu biti tromboembolijske mase. Kao posledica ove nekroze dospevaju tireoidni hormoni u krvnu cirkulaciju i mogu da prouzrokuju hipertireoidno stanje.

Mi smo imali priliku da posmatramo slučaj jedne bolesice sa predhodno postojećom polinodoznom eutireoidnom strumom. Pre dolaska u našu polikliniku imala je akutni tromboembolični atak leve radijalne arterije sa skoro kompletnom opstrukcijom. Nekoliko dana posle toga pojavio se novi tireoidni čvor praćen porastom tireoidnih hormona u krvnoj cirkulaciji.

PRIKAZ BOLESNIKA

Bolesnica stara 67 godina upućena nam je na konsultaciju iz bolnice gde je bila lečena od okluzije leve radijalne arterije. Bila je predhodno registrovana u našoj poliklinici zbog eutireoidne polinodozne strume. U toku lečenja od arterijske okluzije i bolnici, pojavio se nov nodus na štitnjačastoj žlezdi praćen porastom tireoidnih hormona u krvi.

Na prvom pregledu bolesnica je bila blago hipermetabolična, sa apsolutnom aritmijom. Puls na levoj radijalnoj arteriji bio je jedva pipljiv. Sveže manifestovan čvor u levom tireoidnom lobusu bio je bolan. Mi smo dovršili ispitivanje ehosonografijom i scintigrafijom štitaste žlezde. Nodus je bio hipoehogen i hladan (slika 1 i 2). Urađena je aspiraciona punkcija i dobijeno je nekoliko mililitara destruiranog tkiva i hematinizovane krvi. Mi smo takođe dovršili hormonske i imunološke testove: FT4 bio je povišen, «ultrasezitivni» TSH bio je suprimiran a hTRAb negativan. Praćenje FT4 koncentracije u cirkulaciji je predstavljeno na grafikonu 1. Posle dovršetka dijagnostičkih procedura mi smo pretpostavili da bolesnica verovatno ima krvavljanje u tireoidno tkivo izazvano antokoagulantnom terapijom primenjenom u bolnici zbog embolije radijalne arterije. Zbog blage hipertireoze uzrokovane destrikcijom tireoidnog tkiva prepisali smo samo simptomatsku terapiju.

Nekoliko dana kasnije bolesnica je dobila cerebralni ishemični atak, sa desnom hemiplegijom. Antikoagulantna sa striktno kontrolisanim parametrima koagulacije bila je nastavljena u jedinici intenzivne nege i očekivan je oporavak sa blagom hemiparezom.

Bolesnica je bila pod kontrolom našeg specijaliste u toku sledećih nedelja. Aspiraciona punkcija čvora bila je dva puta obnavljana, i koncentracija tireoidnih hormona i TSH (grafikon 1) regularno je praćena. Nekoliko nedelja kasnije nodus je skoro kompletno iščezao (slika 3).

Hemoragični infarkt tireoidne žlezde bio je često opisan u literature [1-7]. Mnogi od tih slučajeva bili su posledica hemoragične nekroze uzrokovane traumom [1], antokoagulantnom terapijom [3,4] ili aspiracionom biopsijom [5,6,7]. Prikaz pravog infarkta štitaste žlezde (nekroza izazvana opstrukcijom nutritivne arterije) je retka.

DISKUSIJA

Tireotoksični sindrom (uvećanje koncentracije tireoidnih hormona sa konsekvativnim hipermetabolizmom) je najčešće posledica tireoidne hiperfunkcije (hipertireoza), a retko je uzrokovana destrukcijom tireoidnog tkiva (najčešće subakutni de Quervaine-ov tireoiditis). Mi smo prikazali slučaj bolesnice sa predhodno postojećom eutireoidnom polinodoznom strumom, sa pojavom «de novo» tireoidnog čvora i tireotoksikozom u toku akutne tremboemolijske bolesti.

Prikazali smo bolesnicu sa predhodo srčanim i tireoidnim oboljenjem i multipnim tromboemboličnim komplikacijama na levim granama luka aorte. Konsekvativne kliničke manifestacije koje se se odnosile na štitastu žlezdu uključujući novi tireoidni čvor i tireotoksikozu.

Post-festum smo zaključili da je naša bolesnica sa predhodo postojećom polinodoznom eutireoidnom strumom i dilatacijom leve srčane komore i aritmijom, imala tromboembolični proces sa embolijskim komplikacijama na levoj radijalnoj arteriji, levom tireoidnom lobusu i levoj cerebralnog hemisferi. Konsekvativna patološka stanja uključivala su ishemičnu bolest leve ruke, tireoidni hemoragični infarkt i ishemični cerebralni infarkt. Kliničke manifestacije bile su ishemični bol u levoj ruci, pojava novog bolnog tireoidnog čvora i desna hemiplegija. Bolesnica se oporavila posle nekoliko meseci. Šes meseci kasnije naša bolesnica apolutnu aritmiju, polinodoznu eutireidnu strmu i blagu desnu hemiparezu i ona je na kontinuiranoj antikoagulantnoj terapiji.

LITERATURA

1. Kobayashi K, Fukata S, Miyauchi A. Clinical course of acute hemorrhagic infarction of a thyroid nodule. *Journal of Medical Ultrasonics* 2004;31(4):159-162.
2. Kodama T, Yashiro T, Ito Y, Obara T, Fujimoto Y, Kusakabe K, Hirayama T. Transient thyrotoxicosis associated with infarction of a large thyroid adenoma. *Endocrinol Jpn.* 1987; 4(5):779-784.
3. Önal IK, Dagdelen S, Atmaca A, Karadag Ö, Adalar N. Hemorrhage into a thyroid nodule as a cause of thyrotoxicosis, *Endocrine Practice* 2006;12(3):299-301.
4. Tsilchorozidou T, Vagropoulos I, Karagianidou Ch, Grigoriadis N. Huge Intrathyroidal Hematoma Causing Airway Obstruction: A Multidisciplinary Challenge. *Thyroid.* 2006;16(8):795-799.
5. Kini S.R. Post-fine-needle biopsy infarction of thyroid neoplasms : A review of 28 cases. *Diagn. Cytopathol* 1996;15(3):211/220.
6. Bolat F, Kayaselcuk F, Nursal TZ, Reyhan M, Bal N, Yildirim S, Tuncer I. Histopathological changes in thyroid tissue after fine needle aspiration biopsy. *Pathology - Research and Practice* 2007;203(9):641-645.
7. Pandit AA, Vaideeswar P, Mohite JD. Infarction of a thyroid nodule after fine needle aspiration biopsy. *Acta Cytologica* 1998;42(5):1307.
8. Štampan in extenso u Glasniku instituta za štitastu žlezdu, ...,Volumen 14, broj 30, 7-10, 2009.

Medicinski glasnik Specijalne bolnice za bolesti štitaste žlezde i bolesti metabolizma "Zlatibor" 2009. vol. 14. br. 30, str. 7-10.

2.4. SUBAKUTNI TIREOIDITIS (De QUERVAIN) U TOKU PANDEMIJE COVID-19

Nebojša Paunković, Džejn Paunković

Specijalistička ordinacija „Dr Paunković“, Zaječar

Sažetak: UVOD. Subakutni (bolni) tireoiditis je inflamatorna bolest štitaste žlezde. Karakteriše se migratornim bolom u štitnjači, bolnim nodusima, često jako ubrzanom sedimentacijom eritrocita, produženim trajanjem (subakutni) i najčešće bez recidiva bolesti. Etiologija bolesti je virusne prirode: javlja se u toku epidemije zauški, malih boginja, rubeole itd. Pojavom pandemije COVIDA-19 pojavila su se brojna saopštenja o pojavi tireoiditisa kod bolesnika koji su болоvali (ili preboleli) ovu bolest. Mi smo prikazali sedam bolesnika koji su pokazali jasne simptome i znake SAT u toku ili posle COVID-19. METODE: Prikazali smo 7 bolesnika koji su preboleli subakutni tireoiditis u toku 2021 godine. Dijagnozu smo postavili na osnovu kliničke slike (migratornog bola u najčešće nodozno izmenjenoj štitnjači, visoke temperature), jako ubrzane SE, promena na ehosonografiji, i ređe aspiracionom punkcijom i citologijom. Kod skoro svih obolelih primenom kortiko terapije, potvrdili smo dijagnozu. REZULTATI: Od 2007.-2024. godine ukupno je bilo 67 obolelih od SAT. Od toga njih sedmoro je bilo 2021 godine. Godinu dana pre (2020.) i godinu dana kasnije (2022.) nismo imali ni jednog bolesnika sa SAT. Sa ublažavanjem ili nestankom pandemije COVID-19 ponovo imamo po neki slučaj subakutnog tireoiditisa. ZAKLJUČAK: Simultana ili sukcesivna pojava COVID-19 i SAT zapažena je i publikovana i od drugih autora.

Ključne reči: Subakutni tireoiditis, COVID-19, istovremena ili sukcesivna pojava, prikaz 7 bolesnika

UVOD

Subakutni tireoiditis (SAT) je zapaljenjski poremećaj štitaste žlezde čija je etiologija povezana sa virusnim infekcijama (bilo direktnom virusnom toksičnošću ili inflamatornim odgovorom na virus): mumpsa, morbila, rubeole, koksaki i adenovirusa [1-6]. Najranija publikacija ove bolesti potekla od Holger Mygind-a 1895 [7] ali Fritze De Quervain [8,9] ima čast da se ova bolest pored vremenske odrednice (subakutni), glavnog osećaja u toku bolesti (bolni), uglavnom koristi uz ime ovog autora. Kasnije su publikovani brojni radovi koji i druge viruse (HIV, hepatitis E), povezuju sa de Quervain-ovim tireoiditisom [10,11].

Sve je više dokaza da se i SARS-CoV-2 može smatrati odgovornim za izazivanje subakutnog i atipičnog tireoiditisa.

Disfunkcija štitne žlezde, obično tranzitorna, primećena je kod približno 15% pacijenata sa blagim do umerenim simptomima COVID-19 [16]. Štitna žlezda je osetljiva na efekte virusa SARS-CoV-2 jer je receptor za angiotenzin konvertujući enzim 2 (ACE2), koji koristi virion SARS-CoV-2 za ulaz u ćelije, visoko zastupljen u tkivu štitne žlezde.

Ovaj rad smo pripremili kao saopštenje odnosno prikaz sedam bolesnika koji su posle COVID-19 razvili subakutni bolni tireoiditis.

BOLESNICI I METODE

U periodu od 2006.-2024. godine od SAT je lečeno ukupno 67 bolesnika, (7 u toku pandemije COVID-19). Dijagnoza je postavljana na osnovu anamneze (bol u vratu i štitnoj žlezdi), povišene sedimentacije eritrocita i CRP, ultrazvučnog nalaza, i znatno ređe aspiracionom citologijom štitnjače (nalaz epitelioidnih ćelija i džinovskih ćelija).

REZULTATI

Tabela 1. Broj obolelih od SAT u poliklinici „Paunković“ od 2007. do 2024. godine

2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
5	3	5	4	5	4	4	4	4	5	7	4	4	0	7	0	1	1

Tabela 2. Opis anagrafskih karakteristika i klinička prezentacija COVIDA-19 i SAT u sedam pacijenata

god	pol	predh. tir.bol	covid-19 dg	klin prezent covid-19	pojava posle covid19 (dani)	opšte teg	bol u vratu	temp	Th
38	ž	ne	ne	ne	ne	da	da	da	kort
75	m	ne	ne	kard	99	da	da	?	kort
41	ž	da	ne	ne	ne	da	da	?	kort
49	ž	ne	ne	ne	ne	da	da	?	kort
72	ž	da	Ag	?	14	da	da	da	kort
54	ž	da	Ag	?	60	da	da	da	simp
46	ž	ne	PCR	d-dim	?	da	da	?	kort

*znaci pitanja su stavljeni kada nije mogao da se od pacijenta dobije pouzdan podatak

Prikaz toka bolesti, kliničke i laboratorijske parametre u jedne bolesnice (iz elektronskog kartona)

Anamneza: Prebolela kovid decembra 2020, lečila se kod kuće. Lečila se i od hipotireoze, pije Letrox od 100 µg. Pojavio se otok na vratu, imala i temperaturu. Pila antibiotik. Imala visok CRP. Ovo sve se dešavalo u toku poslednjih 15 dana. Danas se dobro oseća.

Status praesens: Bolesnica deluje hipometabolično. Frekvenca pulsa 68/min, tremor prstiju nema, koža suva, hladna. Štitasta žlezda se ne palpira. TT 110 kg

Laboratorijske analize

SE 85 mm/1h

CRP 42 ng/ml

LDH 511 U/l

UTSH 1.26 mU/l

T4 135 nmol/l

Er 4 mil u cmm

Le 10.6

Seg. Neutr 55 %

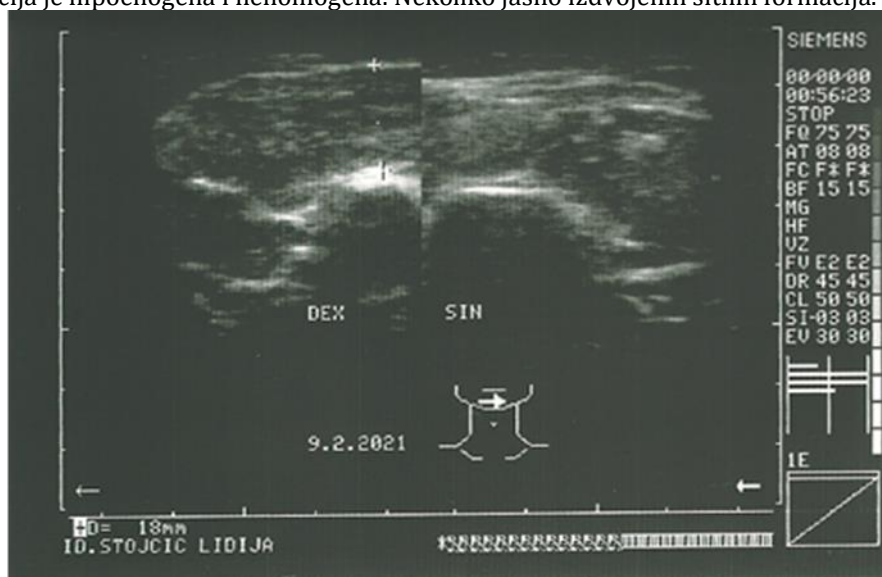
Lymph. 43 %

Imunohromatografski brzi test za otkrivanje

IgM i IgG antitela na virus SARS-CoV-2

Nalaz POZITIVAN na IgG antitela. Na IgM je negativan

Ehsonografija štitnjače: jasno prikazana oba tireoidna lobusa i izražen istmus (debljina 18 mm). Transparencija je hipoehogena i nehomogena. Nekoliko jasno izdvojenih sitnih formacija.



Zaključak i terapija:

Dg: Thyreoiditis subacuta (De Quervain). Hypothyreosis prim.

Th: Letrox od 100 µg, Pronison 20 mg posle doručka. Kontrola za 7 dana.

DISKUSIJA

Subakutni (bolni, De Quervain-ov) tireoiditis je inflamatorna bolest štitaste žlezde. Povezana je sa epidemijama koje su izazvane raznim virusima.

Epidemija COVID-19 bila je izazov da se vidi da li i ovaj korona virus može da pored ostalih organa zahvati i štitastu žlezdu.

Naša grupa obolelih (sedam bolesnika) nije velika iz brojnih razloga: ovo je izveštaj iz jedne manje privatne institucije. Nemamo podatke iz neke „državne“ firme, npr. iz Zdravstvenog centra Zaječar, po logici trebalo bi da su brojevi znatno veći.

Ima puno saopštenja (navedena u poglavlju Literatura) da je virus SARS-CoV-2 zahvatio i štitastu žlezdu pored organa za koje se već znalo (pluća, krvni sistem) i koji su imali znatno teži ishod [12-17].

ZAKLJUČAK

Prikazali smo jednu manju grupu obolelih od Subakutnog (de Quervain-ovog) tireoiditisa koji su se javljali poliklinici uglavnom po uputu lekara iz Timočkog regiona. Mada su ukupni brojevi mali, zapazili smo da je po jenjavanju pandemije bilo samo 3 bolesnika za dve godine. Na kraju samo nekoliko ograničenja: teško je reći da pojava ove dve bolesti zajedno nije bila slučajna. Najzad, zašto nema više (uobičajeno) obolelih od SAT po povlačenju pandemije kovida?

LITERATURA

1. Volpé R, Row VV, Ezrin C. Circulating Viral and Thyroid Antibodies in Subacute Thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1967; 27(9):1275-84.
2. Eylan E, Zmucky R, Sheba C. Mumps Virus and Subacute Thyroiditis; Evidence of a Causal Association. *Lancet* 1957; 272(6978):1062-3.
3. Volta C, Carano N, Street ME, Bernasconi S. Atypical Subacute Thyroiditis Caused by Epstein-Barr Virus Infection in a Three-Year-Old Girl. *Thyroid* 2005;15(10):1189-91.
4. Maawali A, Yaarubi S, Futaisi A. An Infant With Cytomegalovirus-Induced Subacute Thyroiditis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008;21(2):191-3.
5. Dimos G, Pappas G, Akritidis N. Subacute Thyroiditis in the Course of Novel H1N1 Influenza Infection. *Endocrine* 2010; 37(3):440-1. Desailoud R, Hober D. Viruses and Thyroiditis: An Update. *Virol J* 2009;6:5.
6. Nishihara E, Ohye H, Amino N, et al. Clinical characteristics of 852 patients with subacute thyroiditis before treatment. *Intern Med* 2008;47(8):725-729.
7. Mygind, Holger (1895). "Thyroiditis Acuta Simplex". *The Journal of Laryngology, Rhinology, and Otology*. 9(3). Cambridge University Press (CUP): 1895;181-193.
8. Quervain, F. de (2024-07-02). "Die akute, nicht eiterige Thyreoiditis: und die Beteiligung der Schilddrüse an akuten Intoxikationen und Infektionen überhaupt"
9. Quervain, F; Giordanengo, G "Die akute und subakute nicht eiterige Thyreoiditis". *Mitt Grenzgeb Med Chir*. 1936;44: 538-590.
10. Bouillet B, Petit JM, Piroth L, Duong M, Bourg JB A case of subacute thyroiditis associated with primary HIV infection. *Am J Med*. 2009;122(4):5-6.
11. Martínez-Artola Y, Poncino D, García ML, Munné MS, González J, García DS. Acute hepatitis E virus infection and association with a subacute thyroiditis. *Ann Hepatol*. 2015;14(1):141-142.
12. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *Lancet*. 2020;395(10231):1225-1228.
13. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al.. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708-1720.
14. Trimboli P, Cappelli C, Croce Laura, Scappaticco L, Chiovato L and Rotondi M. COVID-19 – Associated subacute thyroiditis: Evidence-based data from a systematic review. *Frontiers in Endocrinology*, 2021;(12):1-11.
15. Alessandro Brancatella, Debora Ricci, Nicola Viola, Daniele Sgrò, Ferruccio Santini, and Francesco Latrofa Subacute Thyroiditis After Sars-CoV-2 Infection, *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:2367-2370.
16. Leonidas H. Duntas and Jacqueline Jonklaas. COVID-19 and Thyroid Diseases: A Bidirectional Impact, *Journal of the Endocrine Society*, 2021: 5(8):1-11
17. Mirjana Puškarević, Borislava Radmilo, Vesna Vuletić Stanojević et al. Prikaz slučaja subakutnog tireoiditisa nakon infekcije virusom SARS CoV-2. *Tim. Med. Glas*. 49 2024;49(1-2):32-35.

Usmeno izložen na 1. forumu Akademije SLD, 24. marta 2023.

Timočki medicinski glasnik, 2024, vol 49, br 3 i 4, str. 74-77.

TREĆE POGLAVLJE - AUTOIMUNITET I ŠTITASTA ŽLEZDA

UVODNE NAPOMENE

Ovo poglavlje posvećujemo prof. Borislavu Karanfilskom, iz Instituta za patofiziologiju i nuklearnu medicinu u Skoplju. On je između ostalog prvi u SFRJ razvio metodu za određivanje LATS-a.

Listajući prvi deo ove knjige, u Zaključnim napomenama Četvrtog poglavlja (Autoimunitet i štitasta žlezda), kao odgovor šta dalje, napisali smo: raditi na promovisanju korišćenja metode određivanja TRAb. Naravno TRAb smo tada prvi a često i jedini, u SFRJ određivali mi. Sada se radi na „svakom ćošku“ - u privatnim laboratorijama, vrlo kvalitetnim metodama. Tražili ste, gledajte. U ovoj knjizi pisali smo mnogo o kliničkom korišćenju tog parametra, o istorijatu otkrića LATS-a, ali i o antitelima na tireoidnu peroksidazu, Hashimotova bolest danas daleko prevazilazi učestalost Graves-ove bolesti.

Radovi u ovom poglavlju:

- 3.1 Autoimuna tireoidna stimulacija – povodom 60 godina otkrića LATS-a
- 3.2 Klinička upotrebljivost određivanja TSH receptorskih antitela
- 3.3 TRAb negativni entiteti hipertireoidnog sindroma – naša iskustva u toku poslednjih 5 godina
- 3.4 Udružena pojava Graves-ove i Plummer-ove bolesti – prikaz bolesnika
- 3.5 Određivanje antitela na tireocitnu peroksidazu - metodološki aspekti i priprema za kliničku primenu
- 3.6 Određivanje antitela na tireoidnu peroksidazu – dalja iskustva

3.1. AUTOIMUNA TIREOIDNA STIMULACIJA – POVODOM 60 GODINA OTKRIĆA LATS-a

Nebojša Paunković, Džejn Paunković
Poliklinika „Paunković”, Zaječar

Sažetak: Prikazali smo aktivnosti koje su obavljali mnogi istraživači a koje su se odnosile na autoimunu tireoidnu stimulaciju. Iste su počele pre 60-ak godina i traju i danas. Prikazali smo i naše rezultate na ovom planu, od ranih pokušaja testiranja LATS-a, preko razvoja TBI testova, razvoja testa za merenje generacije cAMP u suspenziji tireocita, pa do kliničke primene.

Abstract: Authors are presenting activities of numerous investigators in the field of autoimmune thyroid stimulation. Although, interest in this field commenced some 60 years ago, it is still enthusiastic and challenging. We have presented some of our results, from the early attempts in LATS testing, through development of TBI tests, introduction of method for measurement of cAMP generation in thyrocytes suspension, including the clinical application.

UVOD

U fiziološkim uslovima, štitasta žlezda stimulisana je tireotropnim hormonom adenohipofize. Intaktnost funkcionisanja hipotalamo-hipofizo-tireoidne osovine najbolji je dokaz eutireoidnog stanja.

U autoimunoj hipertireozii (Graves-Bazedovljeva bolest) štitasta žlezda je pod uticajem „patoloških stimulatora”. Otkrićem humoralnog stimulatora „dugog dejstva” (Long Acting Thyroid Stimulator – LATS) od strane Adamsa i Purvesa, 1956. godine [1] započeta je era razumevanja etiologije autoimune hipertireoze. Identifikovanje prirode LATS-a [2], razumevanje njegovog delovanja na receptore za TSH tireocita [3], povezivanje ove „humoralne” stimulacije sa celularnim imunitetom [4,5], dovelo je do značajnog razjašnjenja etiopatogeneze ove bolesti, ali i do razvoja niza metoda i postupaka za detekciju ove stimulacije [6-10].

U načelu, testovi za procenu autoimune tireoidne stimulacije mogli bi da se svrstaju u dve grupe:

1. direktno dokazivanje ove stimulacije u serumu obolelih merenjem efekata in vivo ili in vitro koje ona izaziva:

- a) testiranje LATS-a,
- b) merenje generacije cAMP u tireocitima;

2. indirektno dokazivanje tireostimulantnih autoantitela (TSAb) radioreceptorskim testom.

METODE I REZULTATI

1. Merenje stimulatornog učinka antitela na TSH receptore (biološki testovi)

a) Testiranje LATS-a

Ranih sedamdesetih godina i mi smo pokušali da razvijemo metodu za dokazivanje LATS-a [11]. U to vreme, a i kasnije, u našoj zemlji metodu su primenjivali samo istraživači iz jedne institucije [12]. Isti autor (Karanfilski) je vrlo lepo izložio istorijat otkrića LATS-a (Beograd, 2006.). Metodu smo izvodili na osnovu McKenzie-evog oglada na miševima [6], uz maksimalne improvizacije (zamena komercijalne niskojudne dijetе hranjenjem eksperimentalnih životinja ječmom iz jodoprivnih terena, korišćenje rastvorenih tableta tiroksina za injekcionu aplikaciju miševima, merenje radioaktivnosti u improvizovanom brojaču itd.). Mada je metoda bila vrlo zametna a mi neiskusni eksperimentatori, dobili smo zadovoljavajuće i reproducibilne rezultate. Metodu iz brojnih organizacionih i tehničkih razloga nismo dalje primenjivali, a rezultate u to vreme nismo nigde publikovali smatrajući da je broj testiranih bolesnika mali.

b) Stimulacija generisanja cAMP u tireocitima in vitro

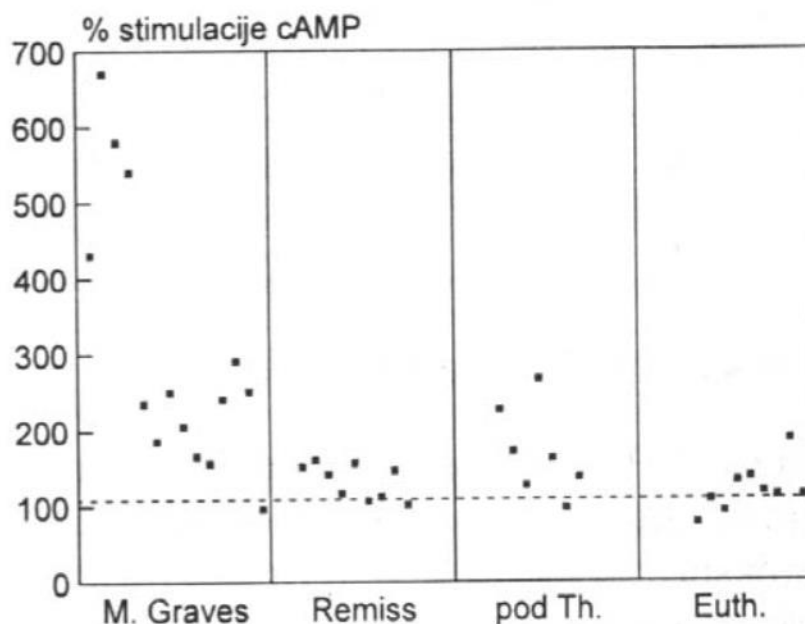
Kao i kod većine drugih membranskih receptora, nakon stimulacije agonističkim hormonom, generiše se kao „second messenger” ciklični AMP. Na ovom efektu zasniva se testiranje delovanja tireostimulantnih autoantitela (TSAb) na isečke tireoidnog tkiva ili, još bolje, na izolovanje tireocita u in vitro sistemu [13-15].

Poslednje decade dvadesetog veka razvili smo metodu koja se ukratko sastoji u sledećem: iz tek zaklanih svinja vadi se tireoideja i iz nje se kolagenaznom digestijom izdvajaju tireociti u suspenziji (u modifikovanom Henkovom puferu). Tireostimulantna antitela se određuju iz globulinske frakcije

ispitivanog seruma bolesnika (dobijene taloženjem PEG-om) koja se inkubira sa prethodno pripremljenom tireocitnom suspenzijom. Odgovarajućim RIA određuje se novonastala koncentracija cAMP, koja je merilo tireostimulirajuće aktivnosti. Detalji metode se mogu naći na drugom mestu [13,16]. Ovaj sistem reaguje na dodate „tireostimulantne supstance“ (bovini TSH, B.65/122 standard), ali i na prisutna TSAb u serumu.

Rezultate naših prvih ispitivanja prikazali smo na donjoj tabeli (slika 1).

Slika 1. Uticaj seruma obolelih od Graves-ove bolesti i zdravih osoba na stvaranje cAMP



Razvoj metode za dokazivanje generacije cAMP u suspenziji tireocita (Jane Paunkovic, 1993.) dovela je do posle doktorskog usavršavanja u Univerzitetskoj klinici u Kyotu, odnosno do vrlo plodne saradnje sa Kasagijem, Konichi-jem i drugim kolegama. U toku kraćeg boravka u kompaniji Otsuka u Tokushimi demonstrirana nam je metoda Kasagija za produkciju kulture tkiva, odnosno ćelija iz svinjske tireoideje, na industrijski način, za više hiljada uzoraka.

Nekoliko poslednjih dana boravka u Kyotu posvetili smo uhodavanju iste metode, ali na FRTL5 ćelijama [17]. Imali smo priliku da upoznamo Leonarda Kohn-a, i da lično od njega dobijemo klon pomenutih ćelija, koje smo uspeali da prenesemo do Srbije.

2. Dokazivanje autoantitela na TSH receptore radioreceptorskim testom

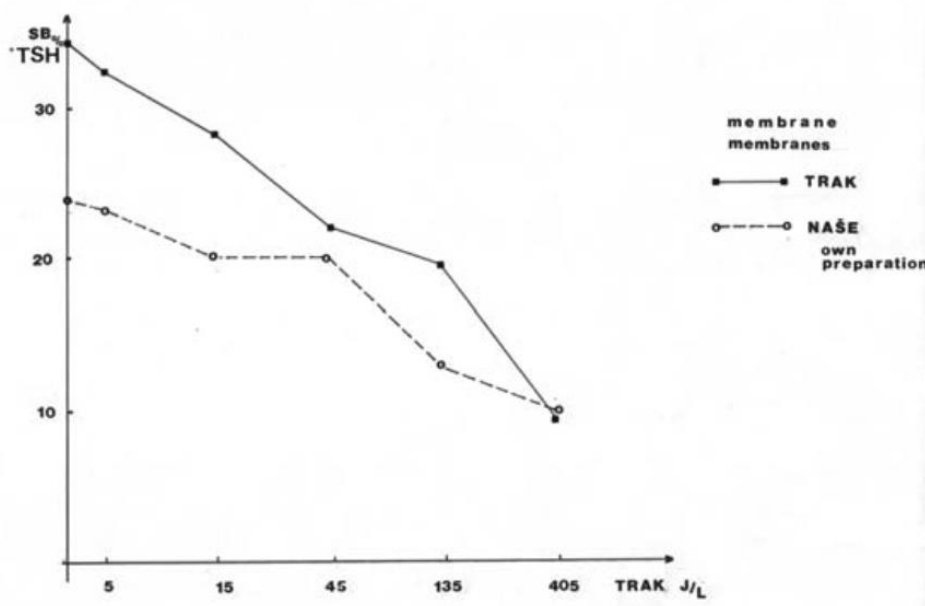
Smith i Hall 1974. godine osmislili su in vitro test (kompetitivni radioreceptorski test) – TBI (thyrotropin binding inhibition) [7]. Njime se dokazivao imunoglobulin koji ometa vezivanje „obeženi“ TSH na receptorsku frakciju tireocita (animalnih ili humanih) in vitro – TBII (thyrotropin binding inhibition imunoglobulin).

Membranska frakcija tireocita (čoveka ili nekih životinja) može da posluži kao bogat izvor receptora za tireotropin (TSH-R). Ako se ovoj frakciji doda specifičan „obeženi“ ligand (^{125}I TSH), njegovo vezivanje može da se inhibira neobeženim ligandom (endogenim ili egzogeno dodatim TSH), ali i autoantitelima koja se vezuju na TSH-R. Ova inhibicija biće u srazmeri sa koncentracijom autoantitela koja se na taj način mogu detektovati.

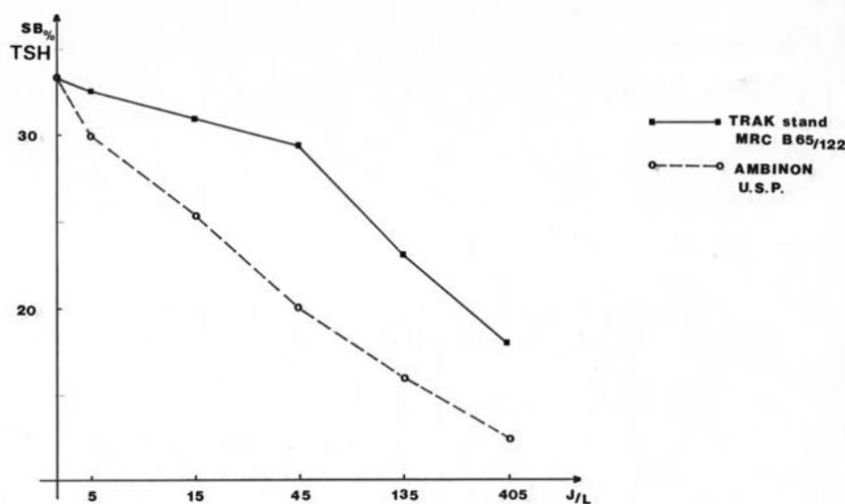
Počeli smo ovim pitanjem da se bavimo 1984. godine. Pokušali smo da razvijemo testove sa sopstvenim komponentama. Iz štitnjača svinja izdvajali smo tireocite, rastvarali ih u lubrolu (deterdžentu), a kao neradioaktivnu inhibitornu komponentu koristili smo Ambinon, preparat sa tireotropnim delovanjem. Ove dve komponente u radioreceptorskom testu praktično smo osvojili (grafi

kon 1 i 2). Međutim, teškoće su nastale kod obeleženog TSH. Preparacija koja se koristila u RIA postupku, budući da je bila samo imunološki (ne i biološki) aktivna, nije bila podesna za receptorski test [18].

Grafikon 1. Radioreceptorski test za tireotropin: testiranje membranskih preparacija



Grafikon 2. Radioreceptorski test za tireotropin: testiranje neobeležene hormona

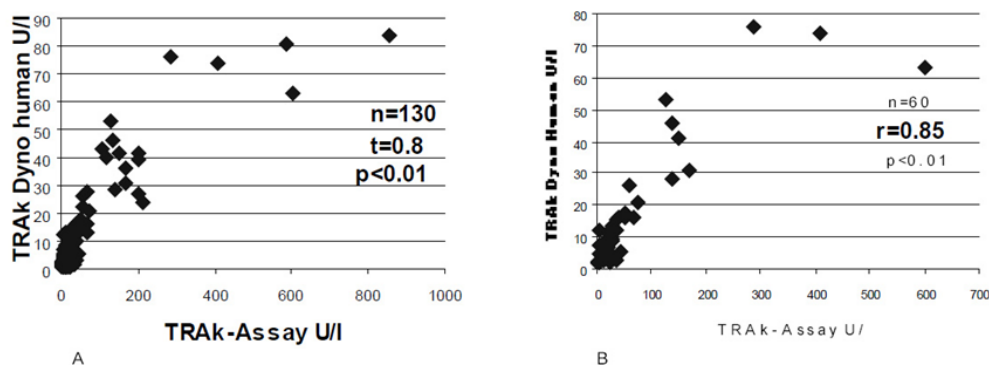


Danas postoje vrlo kvalitetni (i skupi) komercijalni kompleti za izvođenje ovog radioreceptorskog testa. TRAK-assay, BRAHMs, Germany, kao receptorsku komponentu koristi humane TSH receptore, dobijene genetskim inženjeringom (transfektovane u leukemijsku ćelijsku liniju K562, Costagliola, 1999.) [19], naknadno liofilizirane i vezane na plastično dno epruveta, kao radioaktivnu preparaciju jako dobar obeleženi bovini TSH za receptorske studije („receptor grade“) a kao neaktivnu komponentu („standarde“) humane serume sa visokim koncentracijama TRAb-a [20].

Humani TRAK-assay znatno je senzitivniji od prethodno korišćenog eseja (sa svinjskim membranama). Uradili smo ispitivanje dijagnostičke senzitivnosti (stvarno pozitivni nelečeni bolesnici) kod 356 nelečenih bolesnika od Basedow-ljeve bolesti za TRAK assay, i 111 odgovarajućih pacijenata za TRAK assay human). Nalazi: za TRAK assay 85% a za TRAK human 97.5%. Usporedno određivanje TRAb-a kod

130 bolesnika sa hipertireozom i 60 nelečenih bolesnika (novootkrivenih) sa Graves-Bazedovljevom bolešću (graf. 3), korelacija je bila dobra [21].

Graph 3. A. Correlation between TRAK-assay and TRAK Dyno human findings in 130 patients with hyperthyroidism B. Correlation between TRAK-assay and TRAK Dyno human results in 60 untreated patients with Graves' disease.



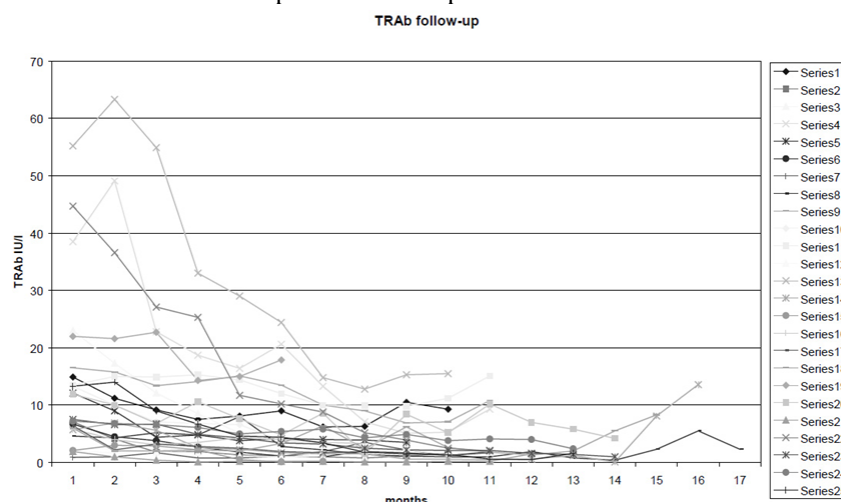
Posle ovog prikaza razvoja metoda za dokazivanje tireoidne stimulacije (i našeg rada na tom polju), u kraćem izlaganju navodimo i naše rezultate.

Od 1984.godine do danas, uradili smo ukupno oko 5200 TBII testova (4300 u laboratoriji Službe za nuklearnu medicinu i 900 u poliklinici „Paunković“). Koristili smo TRAK-assay prvo firme Henning, kasnije BRAHMs, iz Berlina. Do 2001. godine koristili smo „stari“, konvencionalni komplet sa svinjskim membranama, a posle tog roka TRAK-assay dyno, human.

Antitela na TSH receptore koristili smo u dijagnozi imunogene hipertireoze (i diferencijalnoj dijagnozi), praćenju toka bolesti (ulazak u remisiju, diferentovanje „respondera i non-respondera“) i najavu recidiva bolesti. Mislimo da je bio naš realan doprinos ovom pitanju i zapažanje istovremene pojave imunogene i neimunogene hipertireoze [22].

Kod bolesnika lečenih medikamentno proverili smo još jedanput naša prethodna zapažanja. I ovaj put, oko 2/3 bolesnika su „responderi“ (grafikon 4). Posebno ističemo da su i bolesnici lečeni u našoj privatnoj poliklinici i da su uzorci seruma obrađivani u laboratoriji koja je u sastavu poliklinike. Korišćeni su, kao i ranije, reagensi firme Termo (Brahms) za određivanje TRAb, odnosno firme Walac (TSH ultra i FT4).

Grafikon 4. Kontinuirano praćenje TRAb u toku medikamentne terapije na 2 meseca kod 25 bolesnika – responderi i neresponderi



Ovi receptorski testovi su danas znatno modifikovani, koriste se neradioaktivni obeleživači (luminescentni, obeleženi derivatima akridina, enzimski), testovi su prilagođeni računarskoj tehnici, itd [23]. Imali smo prilike da koristimo i usluge jedne od beogradskih privatnih laboratorija, u njoj je urađeno 77 uzoraka, ali o korišćenoj metodi nemamo dosta informacija (elektro hemiluminiscentni immunoassay, rađeno na Cobas analyzeru, reagensi firme Roche), a ni saglasnost laboratorije o iznošenju rezultata.

DISKUSIJA

Zapažanje dva novozelandska istraživača, Adamsa i Purvesa, 1956. godine, da u serumu obolelih od Graves-Basedow-ljeve bolesti postoji neka materija koja se po dužini i trajanju delovanja razlikuje od hipofiznog TSH, pokrenula su pravu lavinu saznanja iz oblasti endokrinologije, imunologije i drugih nauka. Pojavile su se prve modifikacije tehnika za dokazivanje LATS-a (McKenzie, et. al., 1958). Napravljen je i alternativni pristup, radioreceptorski test za dokazivanje imunoglobulina, koji ometaju vezivanje TSH, odnosno tireostimulantnih imunoglobulina od strane Smith-a i Hall-a, 1974.

Postepeno se izmenio i klinički aksiom da je Basedovljeva bolest izazvana hipersekrecijom hipofize TSH, tj. da tzv. „sekundarna hipertireoza“ ne postoji. Mada je LATS opisan 1956. godine, a posle prvog izveštaja bilo je još puno radova iz te oblasti, u domaćoj literaturi se ova pitanja uopšte ne pominju [24]. Još uvek se na jednoj od beogradskih endokrinoloških klinika u terapiji hipertireoze davao zasićen rastvor kalijum jodida, jer „jodidi deluju inhibitorno na lučenje TSH i time smanjuju njegovu preveliku stimulaciju tireoideje“ [24 (str 94)]. Trebalo je u toj situaciji biti vrlo oprezan, pogotovu što su i prvi pokušaji detekcije LATS-a poticali od jednog specijalizanta iz „unutrašnosti“, rađeni u podrumu klinike na kojoj se LATS nije pominjao [11].

Naša dalja istraživanja na polju tireoidne stimulacije nastavljena su u daleko povoljnijoj klimi (Nuklearna medicina Zaječar), uz uvođenje novog saradnika, Džejn Miladinović, kasnije Paunković. Rezultati su bili očiti, od razvoja novih dijagnostičkih metoda, do uspostavljanja kontakata i saradnje sa brojnim istraživačima iz sveta.

LITERATURA

1. Adams D.D., Purves H.D. Abnormal responses in the assay of thyrotropin. *Proc Univ Otago Med Sch* 1956;34:11.
2. Kriss J.P., Pleshakov V., Chien J.R. Isolation and identification of the long acting thyroid stimulator and its relation to hyperthyroidism and circumscribed pretibial myxedema. *J Clin Endocrinol Metab* 1964;24:1005.
3. Smith B.R., Ricards C.R., Davies J.E., et al. The thyrotropin receptor and its role in Graves' disease. *J Endocrinol Invest* 1985;8:175.
4. Zakarija M., McKenzie J.M., Clafin A. Humoral aspects of Graves' disease, In: Walfish P.G., Wall J.R., Wolpe R. Autoimmunity and the thyroid. Academic Press, Toronto, 1985;109.
5. Wolpe R. The aetiology of thyroid disease. In: Rational Diagnosis of Thyroid disease, Verlag H. Egermann, Vienna, 1977;9-41.
6. McKenzie J.M. Delayed thyroid response to serum from thyrotoxic patients. *Endocrinology*, 1958;62:865.
7. Smith B.R., Hall R. Thyroid-stimulating immunoglobulines in Graves' disease. *Lancet*, 1974;2:427.
8. Onaya T., Kotani M., Yamada T., Ochi Y. New in vitro test to detect the thyroid stimulator in sera from hyperthyroid patients by measuring colloid droplet formation and cyclic AMP in human thyroid slices. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;36:859.
9. Rapoport B., Greenspan S., Foletti S., Pepitone M. Clinical experience with a human thyroid cell bioassay for thyroid stimulating immunoglobulin. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:332.
10. Kasagi K., Iida Y., Konishi J., et al. Human thyroid stimulator (HTS) assay using cultured human thyroid cells. 6th International Congress of Endocrinology, Melbourne 1980;210.
11. Adanja G., Paunkovic N. Razvoj metode za testiranje LATS-a, Beograd, 1974, nepublikovani radovi.
12. Karanfiški B., et al. Naša prva iskustva u testiranju LATS-a. XI jugoslovenski sastanak za nuklearnu medicinu, Budva, 1971.
13. Paunković Dž. Izučavanje postreceptorskih događaja u kulturi tireocita in vitro nakon stimulacije receptora za tireotropin. Doktorska disertacija, Beograd, 1993.
14. Marcocci C., Valente W.A., Pinchera A., et al. Graves' IgG stimulation of iodide uptake in FRTL-5 rat thyroid cells: a clinical assay complementing FRTL-5 assay measuring adenylate cyclase and growth-stimulating antibodies in autoimmune thyroid disease. *J Endocrinol Invest* 1983;6:463.
15. Zakarija M., McKenzie J.M. Variations in the culture medium for FRTL-5 cells: effects on growth and iodine uptake. *Endocrinology* 1989;125:1253.
16. Paunković J., Paunković N., Nikolić K. Procena autoimune stimulacije štitaste žlezde merenjem nastanka cAMP u suspenziji tireocita. V kongres endokrinologa Jugoslavije, Beograd, 1993.
17. Valente W.A., Vitti P., Rotella C.M., Vaughan M.M., Aloj S.M., Grollman E.F., Ambesi-Impiombato F.S., Kohn L.D. Antibodies that promote thyroid growth: a distinct population of thyroid stimulating autoantibodies. *N Engl J Med* 1983;309:1028.
18. Paunkovic N., Miladinovic J., Nikolic K. Radioreceptorski test za tireotropin: priprema i testiranje komponenti. Jugoslovenski sastanak za nuklearnu Radiologiju 1989;23:383-386.
19. Costagliola S., Morgenthaler N.G., Hoermann R., Badenhop K., Struck J., Freitag D., Poertl S., Weglohner W., Hollidt J.M., Quadbeck B., Dumont J.E., Schumm-Draeger P.M., Bergmann A., Mann K., Vassart G., Usadel K.H., 1999, Second generation assay for thyrotropin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:90-97.
20. Morgenthaler N.G. New assay systems for thyrotropin receptor antibodies. *Curr Opin Endocrinol* 1999;6:251-260.

-
21. Paunkovic N, Paunkovic J. Diagnostic Sensitivity of two Radio Receptor Assays (TRAKAssay and TRAK Dyno human) for detection of TSH receptor antibodies, Nuclear Medicine Review, 2003;6(2):119–122.
 22. Paunkovic N, Paunkovic J. Associated Graves' and Plummer' disease, Hellenic J of Nucl Med, 2003;6(1):44–47.
 23. Anti TSHR antibodies to TSH-receptor, Elecsys and cobas e analyzers. Prospekt uz kit.
 24. Božović B. Klinička endokrinologija, Beograd–Zagreb 1962, Medicinska knjiga.

Medicinski glasnik Specijalne bolnice za bolesti štitaste žlezde i bolesti metabolizma 'Zlatibor'
2015. vol. 20, br. 59, str. 7-14.

3.2. KLINIČKA UPOTREBLJIVOST ODREĐIVANJA TSH RECEPTORSKIH ANTITELA

Nebojša Paunković (1), Džejn Paunković (2)

1) Poliklinika „Paunković“, Zaječar, npaunkovic@sezampro.rs; 2) Megatrend univerzitet, jane.paunkovic@fmz.edu.rs

Sažetak: Danas je opšte prihvaćeno da su antitela na TSH receptore sa stimulatornim delovanjem glavni etio-patogenetski činioc u Gravesovoj bolesti. I pored toga, određivanje ovih autoantitela nije našlo svoje mesto u kliničkoj praksi. Cilj ovog saopštenja je mesto detekcije TRAb u kliničkom protokolu za dijagnozu, diferencijalnu dijagnozu i praćenje efekata lečenja u menadžmentu Gravesove bolesti. Za potvrđivanje dijagnoze autoimune hipertireoze potrebno je odrediti TRAb u krvi. Treba koristiti senzitivnu i specifičnu metodu (TRAb human). Ovo posebno važi kod bolesnika bez oftalmopatije. Za diferencijalnu dijagnozu hipertireoze prema neimunogenim formama: tireoidna autonomija, fokalna i diseminovana, prema destruktivnim tireoiditisima u hipertireoidnoj fazi. Za diferenciranje od kontaminacije jodom i hipertireoidnih stanja izazvanih lekovima sa visokim sadržajem joda - amiodaron. Za detekciju istovremene pojave imunogene i autonomne forme hipertireoze. Za praćenje povišenih TRAb i ulaska u remisiju (imunološku) ili najavi recidiva. Za testiranje kod trudnica i predikciju neonatalne hipo i hipertireoze.

Ključne reči: TRAb, Graves-ove bolest, klinička primena

Abstract: It is generally accepted that antibody to thyrotropin receptor (TRAb) with stimulatory activity is the major pathogenetic factor in Graves' disease. Despite that, determination of these autoantibodies is not a routine analysis in clinical practice. Aim of this paper is analyzing and presenting of some modalities in clinical protocol for diagnosis, differential diagnosis and follow-up of treatment in management of Graves' disease. By these examinations it is possible differentiation between autoimmune and other forms of thyrotoxicosis (autonomous hyperthyroidism, destructive thyroiditis, iodine induced hyperthyroidism etc). Under influence of antithyroid medicaments elevated TRAb decrease and become negative in real (immune) remission. If TRAb stay positive patients are candidates for relapse – prediction of therapeutic response. Follow-up of TRAb in pregnant women is important predictive sign for expected thyroid immune disease in newborn infants. In our opinion, confirmed by presented results, application of TRAb determination in many clinical situations is justified.

Key words: TRAb, Graves' disease, clinical approach

ODREĐIVANJE ANTITELA NA TSH RECEPTORE (TRAB) U DIJAGNOZI I DIFERENCIJALNOJ DIJAGNOZI AUTOIMUNE HIPERTIREOZE

Antitela na TSH receptore (TSH R-Ab, TRAb) detektabilna su kod autoimunih formi hipertireoze. Zahvaljujući visoko senzitivnim i specifičnim metodama koje se danas primenjuju u dokazivanju TSH R antitela [1,2], praktično sve autoimune forme su TSH-R Ab pozitivne. Nema lažno negativnih rezultata [3]. Drugim rečima TRAb negativne vrste hipertireoze nisu autoimune – nisu Graves-Bazedovljeva bolest.

Naravno, drugo je pitanje da li je potrebno u dijagnostičkom postupku Bazedovljeve bolesti svim pacijentima određivati TRAb. Mi mislimo da je korisno odrediti ih pre početka Th, težina hipertireoze izgleda da korelira sa visinom ovih antitela. Ovu inicijalnu vrednost TRAb koristiti dalje za „follow-up“.

Za diferencijalnu dijagnozu praktično, bolesnici od hipertireoze sa oftalmopatijom biće uvek TRAb pozitivni – odnosno imunogena priroda hipertireoze je već potvrđena i bez dokazivanja TRAb.

Međutim, u diferencijalno-dijagnostičkom postupku bolesnicima od hipertireoze ali bez oftalmopatije, potrebno je odrediti TRAb, i u slučaju negativnog nalaza isključiti imunogenu hipertireozu – potrebno je ispitati u smislu druge vrste hipertireoze:

Autonomna hipertireoza – toksični adenom, polinodozna toksična struma, diseminovana tireoidna autonomija - neimunogene forme, TRAb su negativne [4].

Destruktivni tireoiditisi - bolni i bezbolni, TRAb su negativni

Hipertireoze izazvane visokim količinama joda ili lekovima koji sadže jod (Amiodaron) su TRAb negativne [4].

Kombinovane autoimune i autonomne forme hipertireoze mogu biti TRAb pozitivne i TRAb negativne, zavisi u kojoj se fazi bolesti određuje TRAb, tj. da li je pojava TRAb simultana ili sukcesivna [5].

ODREĐIVANJE TRAB SA CILJEM PRAĆENJA MEDIKAMENTNOG (TIREOSTATSKOG) LEČENJA – „FOLLOW-UP“

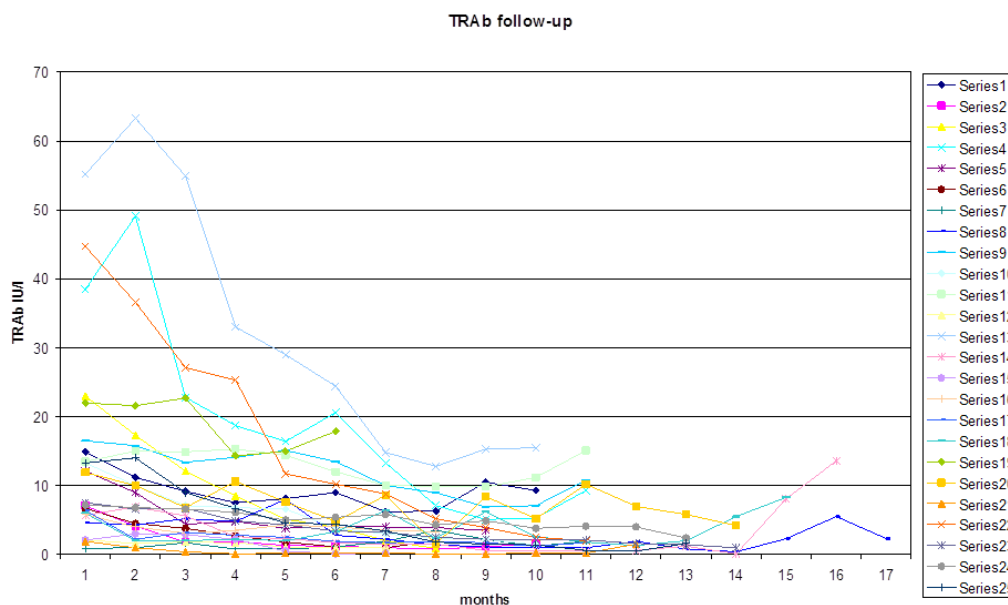
Medikamentno lečenje ima za cilj ulazak u remisiju bolesti. Za praćenje ovog kretanja ka remisiji može da se koristi normalizacija hormona, predhodno povišenog tiroksina (ukupnog ili slobodnog), ili TSH, „ultrasenzitivnog“, predhodno suprimiranog. Posle završetka medikamentnog lečenja, obično 12-18 meseci, nastaje pojava remisije, privremena ili trajna. Ovo je tzv. endokrinološka remisija.

Međutim, ako se želi praćenje imunološke remisije, neophodno je određivanje i praćenje koncentracije antitela na TSH receptore. Nažalost, ova antitela kod svih obolelih se ne gube iz cirkulacije, naime, svi oboleli nisu „imunološki responderi“, mada se koncentracija hormona normalizuje pod terapijom- tj. svi oboleli su „endokrinološki responderi“.

Indikacija sa ciljem terapijskog „follow-up“ vrši se kontinuiranim određivanjem TRAb, obično na 1-2 meseca. Dolazi do postepenog pada do normalizacije, TRAb, doduše samo kod dela pacijenata, tj. samo kod „imunoloških respondera“. Oboleli od ove vrste hipertireoze (Graves) koji nisu responderi, normalizuju kliničke simptome i znake hipertireoze, ali će po ukidanju terapije ponovo ispoljiti bolest, tj. perzistencija TRAb u cirkulaciji ukazuje na očekivanje pojave bolesti, neće nastati „imunološki odgovor“- predikcija relapsa [6]. U praktičnom smislu može se samo odrediti TRAb na početku lečenja, incijalna vrednost, i pred ukidanje. Ukoliko je tada negativna, može se računati da je pacijent „imunološki responder“. Ovo je naravno uprošćen postupak, u principu bolji nego nikakav. Ukoliko je TRAb pozitivan na ukidanju naravno bolest u remisiju neće ući.

Kontinuirano određivanje TRAb u toku medikamentne terapije u naših 25 bolesnika prikazali smo na grafikonu 1.

Grafikon 1. Kontinuirano praćenje TRAb u toku medikamentne terapije na 2 meseca kod 25 bolesnika – responderi i neresponderi



ODREĐIVANJE TRAB U TRUDNOĆI

Antitela na TSH receptore, kao i sva IgG antitela, prolaze kroz placentu. Mogu da izazovu razna klinička stanja: neonatalnu hipotireozu (ukoliko spadaju u grupu „blokantnih“ TSH-R antitela), odnosno neonatalnu hipertireozu (ukoliko spadaju u stimulantna TSH-R antitela). Važno je ovu vrstu hipotireoze razlikovati od urođene atireoze. Naime, kongenitalna hipotireoza (detektuje se neonatalnim skriningom TSH) mora da se leči doživotnom supstitucijom tiroksinom, dok je neonatalna hipotireoza tranzitorna, izazvana je samo prisustvom antitela koja su iz cirkulacije majke prošla u cirkulaciju neonatusa, i posle njihove eliminacije će i koncentracije TSH odnosno tiroksina u krvi deteta normalizovati. Drugim rečima

ova hipotireoza ne zahteva terapiju ili ako se uvede treba to imati u vidu i da se blagovremeno i postupno ukine.

Što se tiče određivanja TRAb kod trudnica, sa predhodnom ili aktualnom anamnezom Gravesove bolesti, rizik za pojavu neonatalne hipertireoze je mali: stimulatorna TSH-R antitela prolaskom kroz placentu u krv deteta izazivaju blago povišenje tiroksina u krvi, takođe samo prolazno, odnosno izazivaju imunogenu tranzitornu hipertireozu. Od ovoga entiteta treba razlikovati fetalnu hipertireozu u kojoj bolest traje in utero, koja treba da se agresivno leči [7]. Žene se hipertireozom koje rode dete a predhodno su lečene radiojodom izgleda da imaju vrlo tešku Graves-ovu bolest. Perzistentno visok TRAb u toku trudnoće može biti uzrok neonatalne hipertireoze [8].

ZAKLJUČAK

Izneli smo naše mišljenje na osnovu iskustva od preko 35 godina koje imamo u određivanju antitela na receptore za TSH. Kritički smo sagledali ovu metodu i korist koji ona ima u kliničkoj prameni.

LITERATURA

1. Costagliola S, Morgenthaler NG, Hoermann R, Badenhop K, et al. Second generation assay for thyrotropin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:90-97.
2. Morgenthaler NG. New assay systems for thyrotropin receptor antibodies. *Curr Opin Endocrinol* 1999;6:251-260.
3. Paunkovic N, Paunkovic J, Aleksic Z, Nikolic D, Aleksic A.: TSH-receptor antibodies "negative Graves' disease" - reevaluation of diagnosis. *J Endocrinol Invest* 27th Annual Meeting of the European Thyroid Association, Warsaw, 2001; 24(6):90.
4. Paunkovic J., Paunkovic N. Does Autoantibody-negative Graves' disease exist? A second evaluation of the clinical diagnosis. *Horm Metab Res* 2006;38:48-52.
5. Paunkovic N., Paunkovic J.: Associated Graves' and Plummer's disease. *Hellenic Journal of Nuclear Medicine*, 2003;6(1):44-47.
6. Paunkovic J., Paunkovic N: Predictive value of TSH receptor antibodies for relapse in patients with Graves' disease treated by anti-thyroid drugs. *Joint Congress of the EANM and WFNMB, Berlin, 1998. Europ J Nucl Med* 1998;25(8):1119. (abstr PS-541).
7. Polak M., et al. Fetal and neonatal thyroid function in relation to maternal Graves' disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2004;18:289.
8. Hamada N, Momotani N, Ischikawa N, et al.: Persistent high TRAb values during pregnancy predict increased risk of neonatal hyperthyroidism following radioiodine therapy for refractory hyperthyroidism. *Endocr J*. 2011;58:55-58.

Rad štampan u Medicinskom glasniku (Zlatibor). 2011. vol.16. (41), str. 66-70.

3.3. TRAb NEGATIVNI ENTITETI HIPERTIREOIDNOG SINDROMA – NAŠA ISKUSTVA U TOKU POSLEDNJIH 5 GODINA

Nebojša Paunković, Džejn Paunković, Kosta Nikolić

Sažetak: U toku poslednjih pet godina, od kada smo prešli u privatnu praksu, nastavili smo sa određivanjem antitela na receptore za TSH. Do sada smo uradili 775 testova i obradili 260 bolesnika. Koristili smo TRAb human, BRAHMs. Istraživanje smo primenili na 192 bolesnika od nelečene imunogene hipertireoze i 37 od iste bolesti u remisiji. Kako je predmet ovog istraživanja bio TRAb negativna tireotoksikoza detaljno smo obradili ovu grupu. Najviše je bilo 13 bolesnika sa Plummer-ovom bolešću (4 sa toksičnim adenomom, 7 sa polinodoznom toksičnom strumom i 2 sa diseminovanom tireoidnom autonomijom), 9 sa destrukcijom tireoideje (8 sa bezbolnim tireoiditisom, 1 sa postpartalnim tireoiditisom i 1 sa tireoidnim infarktom) i 5 sa amiodaronom uslovljenom hipertireozom. Dijagnoze su postavljane na bazi kliničkih znakova i simptoma, koncentracije "slobodnog" tiroksina i "ultrasenzitivnog" TSH, ehosonografije štitaste žlezde i scintigrafije sa Tc 99m pertehnetatom. Na kraju je analizirana vrednost pojedinih metoda u dijagnostici i diferencijalnoj dijagnozi pojedinih entiteta TRAb negativne hipertireoze.

UVOD

Hipertireoza (hipertireoidizam) je u principu povećana funkcija štitaste žlezde. Ona može da bude posledica pojačanog rada čitave žlezde (difuzna hipertireoza), ili samo jednog njenog dela – fokalna hipertireoza. Što se tiče prirode same bolesti, može da bude autoimuna, tj izazvana antitelima na TSH receptor, ili autonomna, tj. posledica autonomnog rada delova tkiva (toksični adenom, multifokalna tireoidna autonomonija, diseminovana tireoidna autonomija). Sem ovih poremećaja, često se javlja u toku destrukcije tireoidnog tkiva (destruktivni tireoiditisi, bolni i bezbolni) povećana koncentracija tireoidnih hormona u krvi (hipertiroksinemija), što nekada može da imitira pojačanu funkciju štitnjače. Najzad, usled pojačanog unosa joda u organizam, najčešće lekova sa visokim sadržajem joda (amiodaron) takođe može da se javi visoka koncentracija tireoidnih hormona.

Do nedavno je autoimuna hipertireoza imala pozitivan nalaz antitela na TSH receptore u oko 75 do 90% slučajeva, tj. bila je lažno negativna u 10-25% [1-6]. Uvođenjem TRAb druge generacije, praktično više nema TRAb negativnih bolesnika. Naime, svi TRAb pozitivni bolesnici imaju autoimunu hipertireozu, Graves- Bazedovljevu bolest [7-9].

Mi smo u toku poslednjih 5 godina jednoj većoj grupi bolesnika sa povišenim tiroksinom u krvi uz maksimalno suprimiran TSH, određivali i antitela na TSH receptore. Prikazujemo rezultate ove studije.

METODE

Ispitivani bolesnici

Ispitivanje smo uradili u 260 osoba. Od toga broja bilo je 33 muškarca i 227 žena. Najmlađi bolesnik imao je 17 godina a najstariji 76. Grupa se sastojala od 245 bolesnika sa raznim vrstama hipertireoidnog sindroma i 15 eutireoidnih bolesnika (11 bez strume, 4 sa nodoznom strumom) koje smo koristili kao kontrolnu grupu.

Metode ispitivanja

Svi su bili klinički pregledani od strane iskusnog tireoidologa. Svima je određena koncentracija "slobodnog" tiroksina i TSH, najmanje dva puta. I FT4 i TSH su određivani fluoroimunološkom (FT4) i fluoroimunometrijskom metodom (TSH ultra) kompletima firme Walac, Finska. Karakteristike kompleta, normalne vrednosti i druge performanse objavili smo ranije [10].

Svi bolesnici su bili i ultrazvučno pregledani (aparatus firme Siemens sa sondom od 7,5 MHz), a većini bolesnika je urađena i scintigrafija štitaste žlezde (kamera Open Diacam Siemens, obeleživač Tc 99m pertehnetate). Scintigrafija je rađena u Službi nuklearne medicine, od strane iskusnog nuklearca (dr Kosta Nikolić).

Antitela na receptore za TSH određivali smo imuno luminescentnom metodom firme BRAHMs, sada Thermo, sa kojom imamo dugogodišnje iskustvo [11,12]. Kao pozitivne vrednosti smo smatrali one iznad 2 IU/l, mada su u ovom radu svi bili preko 3-4.

REZULTATI

Rezultate ispitivanja smo prikazali tabelarno i grafički, a za one koji su predstavljeni slikama (scintigrafije, ehosonografija) smo odabrali pojedine primere za ilustraciju. Kao predmet studije izabrani su samo bolesnici koji su bili TRAb negativni.

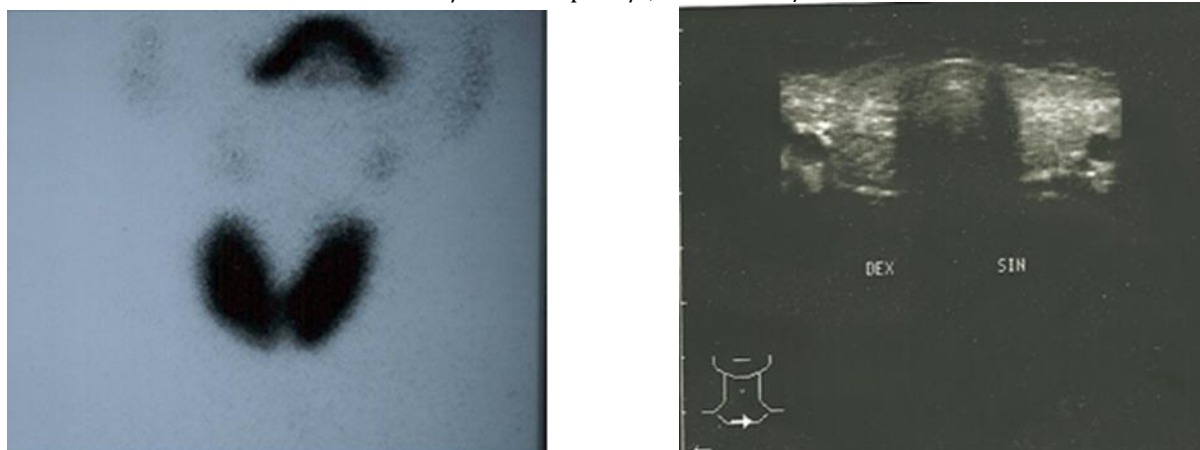
Tabela 1. Struktura bolesnika po dg, ukupan broj testiranih i ukupan broj TRAb testova

M.B.- Graves	Ad tox	SNT	tranz	tireoid	infarkt	amiod	Eutireoze	Svega pacijen	Svega testova
181 nelečeni	4	9	8	1	1	5	11 bez str	260	775
31 remisija							4 sa str	m ž 33 227	

Tabela 2. Struktura bolesnika sa TRAb negativnom hipertireozom

Adenoma tox	Str nod tox	Dis tireoid aut	Destruk tireoid	Amiodar	svega
4	7	2	8+1+1	5	28

Slika 1. Scintigram, ehosonogram i laboratorijski rezultati bolesnice sa Bazedoljevom bolešću TSH 0.01 mU/l; FT4 78 pmol/l; TRAb 77 IU/l



Slika 2. Scintigram i rezultati hormona i TRAb kod jedne bolesnice sa destruktivnim tireoiditisom u fazi tranzitorne hipertireoze UTSH 0.01 mU/l; FT4 76 pmol/l; TRAb 0.4 IU/ml



Slika 3. Scintigram štitaste žlezde i rezultati hormona i TRAb kod jednog bolesnika sa diseminovanom tireoidnom autonomijom TSH 0.05 mU/l; FT4 16.8 pmol/l; TRAb 0.9 IU/l



DISKUSIJA

Ogroman napredak dijagnostičke tehnologije u tireoidnoj patologiji u poslednjih 10-ak godina nažalost je išao daleko ispred znanja u ovoj oblasti. Danas gotovo da nema domaćeg zdravlja koji nema mogućnosti da radi ehosonografiju štitaste žlezde i određivanje "svih" in vitro parametara: od hormona (ukupnih i slobodnih) pa do svih imunoloških i tumorskih markera. Često takvu dijagnostiku indikuju lekari koji nemaju edukaciju iz tireološke endokrinologije, hirurzi, sa svojim "minimumima obrade", lekari opšte prakse pa i sami pacijenti. Kada se dobije neki rezultat nastane prava panika da li su rezultati normalni, danas kompjuteri sami bolduju ili naglase da je rezultat izvan normalnog opsega. Često se i pre postavljanja dijagnoze već određuje terapija. Praktično povišen T4 znači pojačan rad štitaste žlezde, a ovaj opet zahteva lek tiastat za njegov tretman. Naravno postupak treba da bude obrnut: pacijent se javlja lekaru zbog tegoba koje ima, lekar na osnovu znakova i simptoma bolesti obavlja (ili određuje da se obavi) najracionalniju primenu dijagnostičkih metoda, najzad postavlja dijagnozu i određuje terapiju.

Na našem terenu (joj suficitnom ili sa korigovanim jednim deficitom) [13], najčešći entitet hipertireoidnog sindroma je Graves-Basedowljeva bolest, posle nje dolazi Plummerova bolest sa svojim podgrupama (toksični adenomom, multinodozna toksična struma, sa mikronodoznom varijantom i vrlo retko diseminovana toksična autonomija). Ovo sve spada u grupu tireotoksikoza, tj. ima za uzrok pojačanu funkciju štitaste žlezde. Destruktivni tireoiditisi (bolni i bezbolni) u jednoj fazi svoje evolucije prolaze kroz tranzitornu hipertireozu. Najzad, amiodaronom indukovane hipertireoze se ne razlikuju mnogo od destrukcije drugim činiocima (virusima, autoantitelima) ali imaju znatno duži tok.

Mi smo u ovoj kliničkoj studiji pokazali da od 209 bolesnika sa aktivnom hipertireozom kojima smo određivali antitela na TSH receptore njih 28 (13%) imaju "TRAb negativnu hipertireozu", odnosno nemaju Graves-Basedowljevu bolest. Od njih 13 imaju Plummerovu bolest, 9 tranzitornu hipertireozu (u toku bezbolnog tireoiditisa 8, i jedan u toku pospartalnog), 5 indukovane amiodaronom, 1 izazvan raspadom u toku hemoragične infarceracije [14]. Ovde se radi samo o bolesnicima koji su u nekoj fazi tretmana smatrani za imunogenu hipertireozu, odnosno određivanjem TRAb je ova bolest isključena. Jasno ispoljen toksični adenom ili subakutni, De Quervain-ov tireoiditis, nisu zahtevali određivanje TRAb, njihova klinička slika i primena znatno jeftinijih metoda (scintigrafija, SE) bili su dovoljni za dijagnostiku. Takođe, ovaj rad se ne može posmatrati ni sa epidemiološkog aspekta: činjenica da smo imali 181 bolesnika sa aktivnom (nelečenom) Graves-ovom bolešću, a samo 13 sa autonomnom hipertireozom, ne može da posluži za izvlačenje zaključaka o zastupljenosti tih entiteta. O tome smo precizno objavili podatke iz tireoidnog registra koji se vodio kod nas (za Region Timočke Krajine) od 1970. do 2005. godine [15].

LITERATURA

- 1 Becker W., Reiners Ch., Borner W.: Immunologische Kriterien zur Differentialdiagnose von Schilddrüsenerkrankungen, Therapie Woche, (1985);35:1167-1176.
- 2 Becker W., Borner W.: Therapeutische Konsequenzen aus der Pathogenese der Hyperthyreose, Die Medizinische Welt, 1986;37:649-653.
- 3 Henning: TRAK-Assay, Prilog uz prospekt, Berlin, 1987.
- 4 Kozak B., Lauterbach W., Ledda R., et al.: Sonographic patterns and TSH-receptor autoantibody titers in immunogenic and non-immunogenic thyrotoxicosis before and after radioiodine therapy, European Nuclear Medicine Congress, London, 1985.

-
- 5 Orgiazzi J., Madec A.M.: Stimulateurs thyroïdiens autres que la TSH, *Ann Endocr (Paris)*, 1982;43:509-519.
 - 6 Paunković N., Miladinović J., Pavlović O.: Determination of TSH-receptor autoantibodies in different phases of Graves-Basedow disease. *European Nuclear Medicine Congress, Goslar*, 1987.
 - 7 Morgenthaler NG, Struck J, Weglohner W, Hollidt JM, Bergmann A, Dumon JE. Application of affinity immobilized human recombinant TSH-receptor for the routine measurement of autoantibodies in patients with Graves' disease. *ETA '98, Athens*, Abstract 138.
 - 8 Costagliola S, Morgenthaler NG, Hoermann R, Badenhoop K, et al. Second generation assay for thyrotropin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:90-97.
 - 9 Morgenthaler NG. New assay systems for thyrotropin receptor antibodies. *Curr Opin Endocrinol* 1999;6:251-260.
 - 10 Paunković J., Paunković N. Određivanje koncentracije TSH senzitivnim i ultrasenzitivnim metodama. *Sastanak podružnice SLD, Pirot*, 1996. Predavanje po pozivu.
 - 11 Paunkovic N, J. Paunkovic. Diagnostic sensitivity of two radioreceptor assays (TRAK-Assay and TRAK dyno human) for detection of TSH-receptor antibodies. *Nuclear Medicine Review*, 2003;6(2):119-122.
 - 12 Paunkovic J., Paunkovic N. Does Autoantibody-negative Graves' disease exist? A second evaluation of the clinical diagnosis. *Horm Metab Res* 2006;38:48-52.
 - 13 Paunkovic J., Aleksic Z., Mitov A., Aleksic A., Paunkovic N. The research of iodine status in East Serbia (Tmok region) –thyromobil project. *Journées Internationales d'endocrinologie clinique, Paris*, 2002; poster 13.
 - 14 Paunković N., Paunković Dž. Tranzitorna hipertireoza kao posledica hemoragičnog tireoidnog infarkta u toku tomboembolijske bolesti – prikaz bolesnika. *Medicinski Glasnik*, 2009;14(30):7-10.
 - 15 Paunkovic N., Paunkovic J. The follow-up of incidence of autoimmune hyper and hypothyroidism in Eastern Serbia during 24 years, *ETA meeting, Edinburgh*, 2003;100. (abstr P-132).

Medicinski glasnik Specijalne bolnice za bolesti štitaste žlezde i bolesti metabolizma "Zlatibor" 2013. vol. 18. br. 47, str. 26-37.

3.4. UDRUŽENA POJAVA GRAVES-OVE I PLUMMER-OVE BOLESTI – PRIKAZ BOLESNIKA

Nebojša Paunković (1), Džejn Paunković (1, 2), Kosta Nikolić (2)

1) Poliklinika "Paunković", Zaječar; 2) Zdravstveni centar Zaječar, Nuklearna medicina.

Sažetak: Prikazali smo slučaj jedne bolesnice sa istovremeno ispoljenom autoimunom (Graves-Basedow-ljeva bolest) i autonomnom (Plummerova bolest) hipertireozom. Bolesnica se godinama kontrolisala kod nas zbog eutireoidne strume, ali su se poslednjih meseci ispoljili znaci „hipertireoidnog sindroma”. Izvršeno je detaljno ispitivanje štitaste žlezde. Udručena pojava ove dve vste hipertireoza dokazana je na osnovu kliničkog stanja hipermetabolizma, maksimalno suprimiranog TSH, povišenog „slobodnog” tiroksina, i pozitivnog nalaza antitela na TSH receptore, i scintigrafskog prikaza „vrućih” nodusa sa delimično suprimiranim paranodalnim tkivom. U radu su komentarisana prethodna iskustva autora i poređena su sa iskustvima drugih istraživača.

KLjučne reči: Graves-Basedow-ljeva bolest, Plummer-ova bolest, hipertireoza, udružena pojava

Abstract: We have presented the case of a female patient with the simultaneous occurrence of autoimmune hyperthyroidism (Graves' disease) and autonomous hyperthyroidism (Plummer's disease). She has been under our care for euthyroid goiter for many years, but when last seen it was noted that she showed signs of 'hyperthyroid syndrome'. We carried out extensive examination and testing. The diagnosis of associated two types of hyperthyroidisms was based on the following criteria: features of clinical hypermetabolic state, maximal suppression of TSH, raised 'free' thyroxin and presence of TSH receptor autoantibodies, associated with scintigraphic findings of 'hot' nodules with partially suppressed paranodal tissue. In this paper we discussed our previous experiences and compared them to those of other authors.

Key words: Graves' disease, Plummer's disease, hyperthyroidism, associated appearance

UVOD

Graves-ova (ili Basedow-ljeva bolest) je autoimuna hipertireoza. Pored kliničkih znakova i simptoma prezentuje se scintigrafski pojačanom difuznom akumulacijom radiotrasera i prisustvom antitela na TSH receptore (TRAb).

S druge strane, autonomna hipertireoza (Plummer-ova bolest) prezentuje se sa nekoliko hiperfunkcionalnih nodusa (struma polynodosa toxica), i kompletnom supresijom paranodalnog tkiva na scintigramu. Kao sve vrste neimunogenih hipertireoza, i ovaj entitet će biti TRAb negativan.

Postoji, međutim, mogućnost i udružene pojave obe ove hipertireoze kod istog pacijenta. Klinički će se ispoljiti hipertireoza, imaće povišene tireoidne hormone i suprimiran TSH. I pored ovog jasno će se prikazati nesuprimirano tireoidno tkivo (stimulisano od strane TRAb), ali i „vrući” tireoidni nodusi.

Mi smo prikazali slučaj jedne naše bolesnice sa udruženom pojavom oba ova entiteta hipertireoze.

PRIKAZ BOLESNIKA

Bolesnica K.S, životne dobi 63 godine, ranije se kontrolisala kod nas zbog nodozne eutireoidne strume. Naravno, imala je kliničke i laboratorijske znake koji odgovaraju ovoj dijagnozi, kao i jedan „topli” (izofi ksantni) nodus na radionuklidnom scintigramu, uz normalnu akumulaciju I-131 (slika 1).

Sada je upućena u našu polikliniku radi određivanja markera HE4 zbog sumnje na karcinom ovarijuma. Mada je bolesnica „interesantna” sa više aspekata, u ovom saopštenju ćemo se ograničiti samo na tireoidni aspekt.

Slika 1. Scintigram štitaste žlezde iz 1984 godine: lako difuzno uvećana žlezda sa jednim funkcionim nodusom. Fiksacija I-131 posle 24h 40%.



Slika 2. Scintigram štitaste žlezde (Tc 99m pertehnetat), 2011 god.



Imala je uvećanu štitastu žlezdu, sa nekoliko palpabilnih nodusa. Imala je kliničke znake i simptome umereno teške hipertireoze. Određen je TSH ultrasenzitnom metodom (TSH ultra, Walac) i koncentracija „slobodnog“ tiroksina (FT4 Farmacia).

Pošto je scintigram štitaste žlezde pokazao tri „vruća“ nodusa (slika 2), ali uz jasan prikaz nesuprimiranog paranodalnog tkiva, odredili smo i TRAb (BRAHMs). Sve ove indikatore smo pokazali na tabeli broj 1.

Tabela 1.

"ultrasenzitivni" TSH	"slobodni" tiroksin	TRAb	scintigram
0.001 mU/l	47.9 pmol/l	28.9 IU/l	tri vruća nod
Referentne vred	Referentne vred	Referentne vred	
0.3-4.0	9.6-20.5	< 1.6	

DISKUSIJA

Prikazali smo jednu bolesnicu sa istovremeno prisutnom autoimunom (Graves) i autonomnom (Plummer) hipertireozom. Relativno je retko da se obe ove bolesti ispolje simultano. Češće je da se prvo prezentuje kao jedna, pa posle izvesnog vremena nastane i druga vrsta hipertireoze – sukcesivna pojava bolesti. I naša bolesnica je pre više godina bila dijagnostikovana kao eutireoidna struma.

U našim prethodnim radovima prikazali smo 17 bolesnika ali opserviranih u toku dugotrajnog „longitudinalnog” praćenja [1,2,3]. Tada smo zapazili da, od 17 obolelih, samo njih 5 je imalo dijagnostičke kriterijume za obe bolesti. Kod svih ostalih bilo je neophodno za postavljanje dijagnoze pojava „novog dijagnostičkog kriterijuma”.

Drugi autori su opisivali pojavu pojedinih „dijagnostičkih kriterijuma”, npr. pojavu funkcionalnih nodusa kod bolesnika sa Graves-ovom bolešću (Marine-Lanhart sindrom) [4], pojavu imunogenih tireoidnih oboljenja posle lečenja Plummer-ove bolesti radiojodom [5], pojavu toksičnog adenoma posle lečenja radiojodom difuzne hipertireoze [6], pojavu tireostimulantnih antitela i Graves-ove bolesti posle lečenja radiojodom toksične nodozne strume [7], itd. Naša bolesnica nije imala nikakve prethodne intervencije, tj. sadašnja bolest je nastala spontano – pojava tireostimulantnih antitela u prethodno prisutnoj polinodoznoj eutireoidnoj strumi. Ukratko, za postavljanje udružene Graves-ove i Plummer-ove bolesti imali smo: strumu sa scintigrafski „vrućim” nodusima ali sa jako vizualizovanim, nesuprimiranim paranodalnim tkivom. Klinički znaci hipertireoze potvrđeni su maksimalno suprimiranim TSH i povišenom koncentracijom slobodnog tiroksina, a njena autoimuna etiologija prisustvom TRAb u dosta visokom titru.

LITERATURA

- 1 Paunkovic N, Paunkovic J. 1998. Associated Graves' disease and Plummer's disease: Variant of Marine-Lenhart syndrome or distinct clinical entity? 25th Annual Meeting of the European Thyroid Association – Clinical Thyroid Day. Athens 1998 (abstract book).
- 2 N.D. Paunkovic, J.A. Paunkovic: Autonomous functioning nodule and Graves' disease. 12th International Thyroid Congress, Kyoto 2000;148. (abst P-171).
- 3 Paunkovic N, Paunkovic J. 2003: Associated Graves' and Plummer's disease. Hellenic Journal of Nuclear Medicine, 2003;6(1):44-47.
- 4 Charkes DN 1972. Graves' disease with functioning nodules (Marine-Lenhart syndrome). J Nucl Med, 1972;13:885-892.
- 5 Hirsch C, Laubenbacher C, Langhammer HR, Spyra L, Senekowitsch-Schmidtke, Schwaiger M 1995. Incidence of immunogenic thyroid disease following treatment of Plummer's disease with I-131 therapy. Eur J Nucl Med, 1995;22:79. (abstr 298).
- 6 Simova N. 1994. A case of adenoma toxicum after radioiodine therapy of hyperthyreosis. Mak Med Preg 1994;36:122-123.
- 7 Chiovato L, Santini F, Vitti P, Bendineli G, Pinchera A. 1994. Appearance of thyroid stimulating antibody and Graves' disease after radioiodine therapy for toxic nodular goiter. Clin Endocrinol (Oxford) 1994;40:803-806.

Medicinski glasnik Specijalne bolnice za bolesti štitaste žlezde i bolesti metabolizma "Zlatibor" 2013, vol. 18, br. 49, str. 7-13.

3.5. ODREĐIVANJE ANTITELA NA TIREOCITNU PEROKSIDAZU- METODOLOŠKI ASPEKTI I PRIPREMA ZA KLINIČKU PRIMENU

Nebojša Paunković, Džejn Paunković
Poliklinika „Paunković“, Zaječar

Sažetak: Antitela na tireocitnu peroksidazu (TPOAb), javljaju se u povišenom titru kod obolelih od autoimunih tireoidnih oboljenja. Cilj ovog rada je da prikazemo naša iskustva u primeni nekoliko metoda za određivanje TPOAb, a kod dve od ovih prikazemo i vrednosti u praćenju obolelih. Koristili smo metode za određivanje TPOAb firme BRAHMS, sada Thermo, firme Roche, Cobas, firme Beckman Coulter, i firme Monobind, USA. Od preko 500 obolelih od hipotireoze kod 40 otpočeta je „follow up“ studija koja je završena kod 30 ispitanika. Naši preliminarni zaključci bili bi: metode sa kojima imamo najviše iskustava daju relativno pouzdane podatke za TPOAb. Međutim, sam parametar, odnosno vrednost antitela na tireoidnu peroksidazu, nije dovoljno stabilan da bi se reklo da neki lekovi i lekovita sredstva pouzdano utiču na njega.

Ključne reči: antitela na tireoidnu peroksidazu, metode, imunološka oboljenja štitaste žlezde

Summary: In patients with autoimmune thyroid diseases thyroide peroxidase antibodies (TPOAb) are detected in high titer. The aim of these study is to present our experience in use of several methods for detection of TPOAb. In two of them we present data obtained in follow up testing. We used methodology for detection of TPOAb by BRAHMS company, now known as Thermo as well as companies Roche, Cobas, Beckman Coulter and Monobind, USA. The follow up studies were carried out on 30 hypothyroid patients out of over 500 tested. Our interim conclusions are: If we had previous experience in methodology used, the results for detection of TPOAb are relatively reliable. However this parameter itself is not stable to allow us to make any conclusion that some drugs and therapeutic substances can have any influence on it.

Key words: antibodies to thyroid peroxidase, methods, immunologic thyroid diseases

UVOD

Tireocitna peroksidaza (TPO) je enzim koji ima ulogu u biosintezi tireoidnih hormona (katalizuje oksidaciju jodida na tirozilske ostatke u tireoglobulinu) [1]. U toku destruktivnih procesa štitaste žlezde on kao autoantigen injicira nastanak antitela (TPOAb) [2]. Ova autoantitela koriste se u praksi kao marker autoimunih bolesti tireoideje [3]. Nalaze se (u nižem titru) i kod nekih drugih autoimunih (netireoidnih) stanja [4].

Autor je prvi put objavio svoja iskustva 1985. godine [5] a publikovao u inostranom časopisu 1998. godine [6].

Tih prvih godina klinička primena je bila jako restriktivna – radilo se sa vrlo skupim, uvoznim reagensima, pa su i iskustva raznih tireoidnih institucija bila skromna.

U poslednjih par godina pružena je prilika ustanovama, istraživačima i praktičnim lekarima da steknu svoja iskustva u kliničkoj primeni pomenutog parametra. Međutim, odmah se zapazilo da je gotovo nemoguće porediti rezultate dobijene različitim metodama (korišćenje raznih „kitova“), da sve imaju svoje „referentne vrednosti“ koje se često jako razlikuju, da u uputstvima za rad obično nema pravih objašnjenja o parametru koji se određuje, itd.

Cilj ovog rada je da prikazemo naša iskustva u primeni nekoliko metoda za određivanje TPOAb, a kod dve od ovih prikazemo i vrednosti u praćenju obolelih sa ciljem odluke da li je taj metod podesan za kliničku primenu, uticaj nekih lekova na njega itd.

METODE

Koristili smo metode za određivanje TPOAb sledećih proizvođača:

firme BRAHMS, sada Thermo,
firme Roche, Cobas
firme Beckman Coulter,
i firme Monobind, USA.

BRAHMS metoda (anti-TPO DYNtest, Henning, Berlin) koristi enzimski aktivnu prirodnu TPO iz humanih tireoideja. Prepoznaje sve klase i podklase antitela. TPO antigen koji se koristi u ovom

kompetitivnom eseju je indirektno obeležen luminescentnim antitelom. Granica razgraničenja između pozitivnih i negativnih nalaza za TPOAb je 60 U/ml. Standardizacija je izvršena prema MRC standardu NIBSC 65/93.1000 IU/ml NIBSC 65/93 ekvivalentno je 3500 U/ml.

BRAHMs ovu metodu koristili smo od 2008.-2016. godine, uradili smo 983 određivanja. Uglavnom smo je primenjivali kada je trebalo potvrditi dijagnozu hipotireoze (spontana tireoidna atrofija, Hashimoto tireoiditis) ili kada je trebalo da se isključe ova stanja.

Elecsys Anti-TPO, COBAS, Roche

Pozitivan nalaz > 34 U/ml. Urađeno 184 uzorka.

U vremenu između 2012. i 2016. godine, u doba kada nismo imali „kitove“ naših stalnih dobavljača, uzorke smo slali u firmu Novamed u Beograd. Mada sa njima imamo korektan odnos, firma jako kvalitetno radi, ipak to nije naša laboratorija. Prospekti materijal koji je mogao da se dobije nije za ozbiljno korišćenje, u njemu nema podataka o načinu dobijanja reagenasa itd. Mogli smo uglavnom da iskoristimo podatke za „follow-up“ studiju kod nekoliko pacijenata.

Firma Beckman Coulter

Granična vrednost je 9 IU/ml. Kalibrisanje je izvršeno prema internacionalnom standardu SZO 66/387. Metoda se primenjuje u Zdravstvenom centru u Zaječaru, sa njom nemamo ličnih iskustava – dolaze nam često pacijenti sa tim nalazima.

Monobind Inc.- Lake Forest, CA 92630 USA

Monobind mikropate Hemiluminescentni imunotest. Granična vrednost je 40.

Metodu smo počeli od pre godinu dana, uradili smo 400 uzoraka. Započeli smo kod 40 bolesnika follow-up, na 2-3 meseca a završili ga kod 30.

REZULTATI

U poslednjih 11 godina, od kako postoji naša Poliklinika, određivanje TPOAb vršili smo primenom metoda BRAHMs, 983 urađenih testiranja, firme Roche, Cobas 184, firme Beckman Coulter, desetak, i firme Monobind 400 uzoraka.

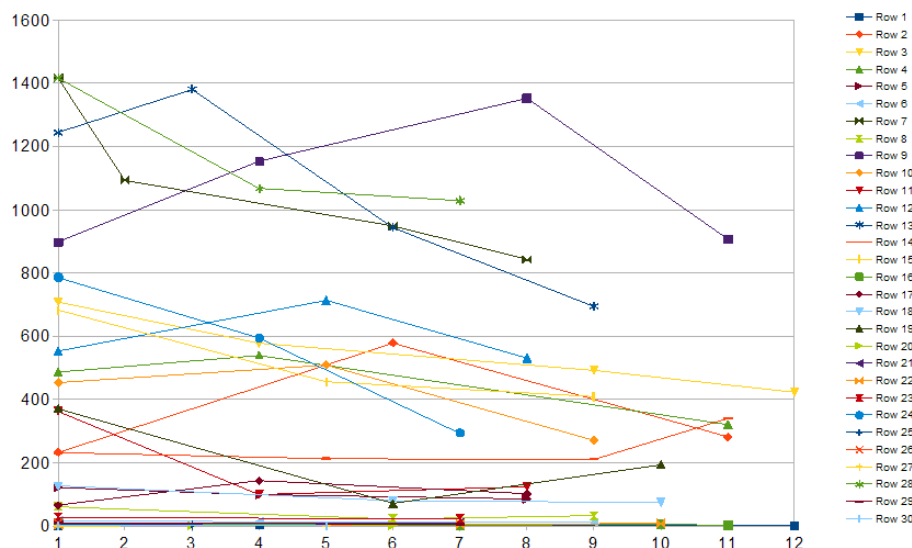
U laboratoriji koja je u sklopu naše poliklinike rađena je samo prva i poslednja metoda. U davna vremena, dok smo radili u Službi za nuklearnu medicinu, određivali smo i Mikrozoimska antitela radioimunološkim kompletom firme Biodata.

Metodu smo koristili za potvrđivanje autoimune hipotireoze (sa ili bez strume) ili za isključivanje istih oboljenja.

Poslednju godinu smo obradili rezultate koje smo dobili kod istih pacijenata u toku praćenja bolesti (follow-up). Hteli smo da vidimo da li je moguće da prateći trend ovog parametra (TPOAb) da isti primenimo i za procenu uticaja nekih lekova ili suplemenata (npr. selen), jer se pojavilo više članaka koji se time bave [7,8,9]. Naravno, parametar koji testiramo mora da bude relativno stabilan i kada mu se ne dodaje lek, odnosno ako su bolesnici samo supstituisani tiroksinom.

Rezultate u toku supstitucione terapije hipotireoze uradili smo kod dve grupe pacijenata, primenjujući metodu anti-TPO DYNTest, Henning, Berlin, i Monobind, Lake Forest, CA 92630 USA. Prva grupa je imala 10 pacijenata, praćenih na po 3 meseca (Henning) a druga 30 (Monobind). U toku praćenja u ovoj drugoj grupi je bilo 12 negativnih, ostali su i u toku 9 meseci, 7 visokih, pali značajno u toku follow-up, 6 umereno povišenih ostali isto, i 2 umerena, porasla u toku praćenja. Rezultate ove follow-up studije prikazali smo na grafikonu 1.

Grafikon 1. Određivanje TPOAb kod 30 bolesnika na svaka 3 meseca u toku godine dana



DISKUSIJA

Uradili smo testiranje metoda za određivanje antitela na tireoidnu preroksidazu. Pored dijagnostičke namene, sa ciljem uvida u stabilnost testiranog parametra, u trideset obolelih smo vršili i praćenje u toku više meseci.

Za sada se nismo uverili da je on dovoljno stabilan da bismo samo na osnovu njegovog kretanja procenjivali uspešnost delovanja neke novo uvedene lekovite supstance ali nam predstoji i dalje praćenje ovog imunološkog markera.

LITERATURA

1. McLachlan SM, Rapoport B. The molecular biology of thyroid peroxidase: Cloning, expression, and role autoantigen in autoimmune thyroid disease. *Endocrine Rev* 1992;13:192-206.
2. Portmann L, Hamada N, Heinrich G, DeGroot LJ. Antithyroid peroxidase antibody in patients with autoimmune thyroid disease: possible identity with anti-microsomal antibody. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:1001-1003.
3. Czarnocka B, Ruf J, Ferrand M, Carayon P, Lissitzky S. Purification of the human thyroid peroxidase and its identification as the microsomal antigen involved in autoimmune thyroid diseases. *FEBS Letters* 1985;190:147-152.
4. Korkij W, Soltani K, Simjee S, Marcincin PG, Chuang TY. Tissue-specific autoantibodies and autoimmune disorders in vitiligo and alopecia areata: a retrospective study. *J Cutan Pathol* 1984;11: 522-30.
5. Paunković N, Pavlović O, Paunović R.: Dokazivanje antitireoglobulinskih i antimikrozomskih antitela u hroničnom limfocitarnom tireoiditisu. *Zbornik radova, V jugoslovenski simpozijum o štitastoj žlezdi, Zlatibor, 1985*;167-171.
6. Paunkovic N, Paunkovic J. The significance of TSH receptor antibodies and thyroid microsomal antibodies in Graves' disease. *Thyroidol Clin Exp* 1998;10:13-17.
7. Mazokopakis E., V.Chatzipavlidou: Hashimoto thyroiditis and the role of selenim. *Current concepts. Hell. J Nucl Med* 2007;10:6-8.
8. Duntas L.H. Manzou E, Koutras DA. Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. *European J of Endocrinology* 2003;148:389-393.
9. Gartner R., Gasnier BSH., et al. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decrease thyroid peroxidase antibodies concentrations. *JCEM* 2002;87:1687-1691.

Timočki medicinski glasnik Vol. 42. (2017) br. 4 str. 206-208.

3.6. ODREĐIVANJE ANTITELA NA TIREOIDNU PEROKSIDAZU – DALJA ISKUSTVA

Nebojša Paunković, Džejn Paunković, Ivan Nikolić

Specijalistička ordinacija "Dr Paunković"

Sžetak: Uvod: Autoantitela na tireocitnu peroksidazu su vrlo značajan dijagnostički parametar. Uglavnom se nalaze kod bolesnika sa autoimunim tireoidnim oboljenjima (Hashimoto tireoiditis, Spontanom hipotireozom, Bazedovljevom bolešću). Cilj: Analiza rezultata metode koju koristimo u kliničkoj praksi. Materijal i metodi rada: Određivanje autoantitela na tireocitnu peroksidazu vršili smo metodom Monobind, USA. Do sada smo izvršili preko 2000 određivanja. Metoda se sastoji od hemiluminescentnog imunotesta, koristi se tireoidna peroksidaza obeležena biotinom i plastične epruvetice obložene streptavidinom. Kalibracija je urađena internacionalnim standardom 66/387 za tireoidne mikrozome. Rezultati: Za poslednjih 8 godina uradili smo preko 2000 određivanja kod više stotina osoba. Kod njih pedesetak ispitivani parametar je rađen kao "follow-up" studija. Zaključak: Prikazali smo rezultate određivanja antitela na tireocitnu peroksidazu. Metoda koju smo koristili daje vrlo pouzdane rezultate. U toku "follow-up" studije rezultati po nekad nisu bili konstantni kod istog ispitanika.

Ključne reči: Autoantitela, Tireoidni mikrozomi, Hipotireoza, Tireocitna peroksidaza

UVOD

Tireocitna peroksidaza (TPO) je enzim koji ima ulogu u biosintezi tireoidnih hormona (katalizuje oksidaciju jodida na tirozilske ostatke u tireoglobulinu). Nalazi se na apikalnoj površini tireoita [1]. U toku destruktivnih procesa štitaste žlezde on kao autoantigen injicira nastanak antitela (TPOAb) [2]. Ova autoantitela koriste se u praksi kao marker autoimunih bolesti tireoideje [3]. Mogu da se nađu i kod nekih drugih autoimunih (netireoidnih) stanja [4]. Pre korišćenja analize antitela na tireoidnu peroksidazu, za određivanje tireoidnih autoantitela korišćeno je testiranje antitela na tireoglobulin, a kasnije na tireoidne mikrozome. Poslednjih godina je razjašnjeno da je antigena supstanca u mikrozomima ustvari tireoidna peroksidaza. Autor je prvi put objavio svoja iskustva 1985. godine [5] a publikovao u inostranom časopisu 1998. godine [6]. Poslednji put je objavljen u ovom časopisu 2017. godine [7]. Tada smo koristili nekoliko metoda za određivanje TPOAb sledećih proizvođača: firme Thermo, firme Roche, Cobas, firme Beckman Coulter, i firme Monobind, USA. U ovom radu prikazani su samo rezultati ovog poslednjeg proizvođača, na velikom broju uzoraka, na više ispitanih bolesnika, na zdravim osobama (kontrolna grupa) i u jednom delu u vidu „follow-up“ studije.

CILJ RADA

Pokušali smo da odaberemo metodu koja nam najviše odgovara: da može da se radi i u malom broju uzoraka, na jeftinom mernom uređaju, da daje reproducibilne rezultate, da ima „normalne vrednosti“ kao i druge metode (neke od korišćenih metoda imaju referentne vrednosti do 9 IU/ml, većina ostalih ima između 35 i 60). Kod pacijenata, a i kontrolne grupe zdravih, pratili smo reproducibilnost u toku dužeg vremenskog intervala.

BOLESNICI I METODE

Za određivanje autoantitela na tireoidnu peroksidazu koristili smo Hemiluminescentni imunotest. Monobind mikroploče. Granična vrednost je 40. Monobind Inc.- Lake Forest, CA 92630 USA. Merjenje uzoraka smo obavljali na Lumi Stat uređaju. Uređaj je dizajniran da može da se koristi i za mali broj uzoraka.

Metodu smo počeli od pre 8 godina, uradili smo preko 2000 uzoraka. Kod pedesetak bolesnika vršili smo i sistematsko praćenje (follow-up studija), na 3-4 meseca, u toku 3-6 godina.

REZULTATI

U poslednjih 8 godina, od kako radimo određivanje TPOAb metodom firme Monobind uradili smo 2040 uzoraka. Obradili smo veliku kontrolnu grupu zdravih osoba ili bolesnika sa netireoidnim oboljenjima.

Grupa bolesnika sa autoimunim tireoiditisom (Hashimoto), sastojala se od 323 pacijenata sa hipotireozom, i 156 koji su još uvek bili u eutireoidnoj fazi, mada smo većini od njih ordinirali supstituciju l-tireokinom, pogotovo ako su vrednosti antitela na tireoidnu peroksidazu bile jako visoke.

Poslednjih par godina smo obradili rezultate koje smo dobili kod istih pacijenata u toku praćenja bolesti (follow-up). Hteli smo da proverimo zapažanja koja smo stekli predhodnom studijom [7], naime da rezultati nisu dovoljno konstantni kod bolesnika koji su na supstiticionoj terapiji tiroksinom. Ovo zapažanje smo ilustrirali na grafikonima 2 i 3.

DISKUSIJA

Antitela na tireocitnu peroksidazu (TPOAb) su parametar koji se u kliničkom radu koristi za procenu hroničnih tireoidnih oboljenja. Posebno je koristan u prvo opisanoj autoimunoj bolesti – Hashimoto tireoiditisu. Visina ovog parametra verovatno zavisi od stepena destrukcije tireoidnog tkiva. Za razliku od drugog parametra tireoidnog autoimuniteta – antitela na tireotropinske receptore (TRAb), koji sa prolaskom imunogene hipertireoze se vraća u normalu, TPOAb je gotovo uvek konstantan. Zato smo u ovim radovima ispitivali šta bi moglo da utiče na visinu ovih antitela. Razmotrili smo prvo tehničke detalje. Različiti kompleti za testiranje ovog parametra nemaju uvek iste „normalne vrednosti“, npr. firma Beckman Coulter, ima referentne vrednosti do 9 IU/ml, za razliku od drugih metoda koje imaju gornje granice normale od 35-60 [7]. Verovatno su drugi epitopi korišćeni za imunizaciju kod produkcije autoantitela. Praktičan savet je da se uvek radi istom metodom ako se želi praćenje parametra kod istog bolesnika. Ovo je posebno značajno ako se želi nekim lekovima ili suplementima (selen) da utiče na tok bolesti [8,9]. U ovom radu, u toku „follow-up“ studija, primetili smo da oko 30% pacijenata koji su bili samo na supstiticionoj terapiji tiroksinom, koji ne uzimaju druge lekove koji bi mogli eventualno da utiču na ovaj parametar (TPOAb) nemaju konstantan nivo (graf. 2 i 3).

ZAKLJUČAK

Prikazali smo rezultate određivanja antitela na tireocitnu peroksidazu. Metoda koju smo koristili daje pouzdane podatke. Sam parametar u rutinskom radu nije pouzdan – u toku kontinuiranog praćenja njegove vrednosti povremeno se javljaju oscilacije za koje nismo našli objašnjenje. Da li se povremeno javlja pojačanje destruktivnih procesa? U daljem radu pokušaćemo da nađemo odgovor na to pitanje.

LITERATURA

1. McLachlan SM, Rapoport B. The molecular biology of thyroid peroxidase: Cloning, expression, and role as autoantigen in autoimmune thyroid disease. *Endocrine Rev* 1992; 13:192-206.
2. Portmann L, Hamada N, Heinrich G, DeGroot LJ. Antithyroid peroxidase antibody in patients with autoimmune thyroid disease: possible identity with anti-microsomal antibody. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61:1001-1003.
3. Czarnocka B, Ruf J, Ferrand M, Carayon P, Lissitzky S. Purification of the human thyroid peroxidase and its identification as the microsomal antigen involved in autoimmune thyroid diseases. *FEBS Letters* 1985;190:147-152.
4. Korkij W, Soltani K, Simjee S, Marcincin PG, Chuang TY. Tissue-specific autoantibodies and autoimmune disorders in vitiligo and alopecia areata: a retrospective study. *J Cutan Pathol* 1984; 11: 522-30.
5. Paunković N, Pavlović O. 5. Paunović R.: Dokazivanje antitireoglobulinskih i antimikrozojskih antitela u hroničnom limfocitarnom tireoiditisu. Zbornik radova, V jugoslovenski simpozijum o štitastoj žlezdi, Zlatibor, 1985, 167-171.
6. Paunković N, Paunković J. The significance of TSH receptor antibodies and thyroid microsomal antibodies in Graves' disease. *Thyroidol Clin Exp* 1998; 10:13-17.
7. Paunković N, Paunković Dž. Određivanje antitela na tireocitnu peroksidazu – metodološki aspekti i priprema za kliničku primenu. *Tim. Med. glas.* Vol 42 (2017), 4, 2006-2008.
8. Duntas L.H, Manzou E, Koutras DA. Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. *European J of Endocrinology* 2003; 148: 389-393.
9. Gartner R., Gasnier BSH., et al. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decrease thyroid peroxidase antibodies concentrations. *JCEM* 2002; 87: 1687-1691.

**Rad je saopšten na Timočkim medicinskim danima 2023.
Timočki medicinski glasnik, 2025. vol. 50. br. 1 i 2, str. 13-16.**

ČETVRTO POGLAVLJE - ZABLUDE ILI DILEME

UVODNE NAPOMENE

Ovo poglavlje posvećujem prof Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Miroslavu Vrvicu. Pored toga što je bio moj izviđač, što je dolazio kao đak u našu Nuklearnu medicinu, obezbedio je kompleksan rad za određivanje joda u mladim orasima.

U narodu godinama vlada ubeđenje da mladi orasi i njihovo lišće sadrže jod. Razlog tome je što oni koji ljušte zelenu koru sa mladih oraha imaju dlanove kao da se ih ofarbali jodom. Ja sam nekada napisao na website-u Poliklinike i pokušao sam da ljude uverim da mladi orasi, njihova zelena ljuska, ili lišće, nema više joda nego druge slične biljke. Ovo sam prikazao i na jednom stručnom simpozijumu koji je do nedavno svake godine organizovao Zavod za javno zdravlje u Zaječaru. Međutim, neki učesnici „po pozivu“ shvatili su da ja ne shvatam ulogu joda, i diskutovali su o toj temi. Ja sam predhodno konsultovao mog prijatelja selekcionara Zorana Sibinovića. On mi je rekao da pigment u kori i lišću oraha nije jod već euglandin. Ono što me je definitivno nateralo da ovu oblast istražim bila je jedna diskusija u Akademiji SLD, gde su neki od prisutnih kolega izneli svoj stav da pacijenti koji treba da budu lečeni radioaktivnim jodom, ne treba da budu u kontaktu sa materijalom koji sadrži jod kao što su jodni kontrasti u radiologiji, hranom koja je bogata jodom, između ostalog u pisanom uputstvu za pacijente pomenuti su i mladi orasi. Ja sam diskutovao protiv takvog stava a moj prijatelj dr Kosta iz naše nuklearne medicine postavio je pitanje da li su to prisutni nuklearci pročitali u nekom stručnom časopisu, pogotovu inostranom. Naravno prisutni nisu odgovorili. Ja sam se posle toga obratio pismom nekolicini naših nuklearaca da li i u njihovim institucijama postoje takvo uputstva, većina nije odgovorila. Moj kolega iz Banjaluke, dr Biuković mlađi odgovorio mi je da se takva glupost provlači kroz narod ali nažalost i kroz lekarsku struku. Pošto sam sve to video odlučio sam da temu ozbiljno obradimo. Pozvao sam mog drugara iz mladosti, iz „izviđačkih dana“, Prof dr Miroslava Vrvicu, sa Hemijskog fakulteta univerziteta u Beogradu. On je osmislio projekat čije rezultate prikazujemo. Vrva je umro pre nekoliko meseci. Ovaj tekst posvetio sam njemu.

Radovi u ovom poglavlju:

- 4.1. Da li orah ima ulogu u suplementaciji organizma jodom?
- 4.2. Zablude u vezi sadržaja joda u mladim orasima

4.1. DA LI ORAH IMA ULOGU U SUPLEMENTACIJI ORGANIZMA JODOM?

Jelena Milić (1), Nikoleta Lugonja (1), Marija Milić Perović (2), Nebojša Paunković (3), Snežana Spasić, Miroslav M. Vrvic (4)

1) Institute of Chemistry, Technology & Metallurgy, University of Belgrade; 2) Zvezdara Medical University Center, Belgrade; 3) Polyclinic "Paunković", Zaječar; 4) Educons University, Faculty of Environmental Protection, Sremska Kamenica

Summary: The circulation of iodine in nature consists of transferring iodine to the soil through air and rain. The rain brings iodine to the upper layers of the soil, but also washes it out of the soil. Iodine in inclined and erosive soil surfaces is more susceptible to being washed away back into the seas and oceans via rivers. In most cases, iodine-deficient areas are inland areas far away from seas and oceans. In areas where there is enough iodine, the adult thyroid gland receives 60 µg of iodine per day, in order to balance the losses and establish the synthesis of thyroid hormones. In recent years, the offer of iodine supplementation on the Serbian market has been growing, especially in the form of natural preparations, mainly based on green walnut (*Juglans regia*) extract. Based on the observation that the tree leaves, and especially the green peel of young walnuts, have some properties of iodine (dark coloring the hands), it is assumed the plant is a rich source of iodine. The aim of this research was to determine the iodine content in soil samples on which walnut grows, walnuts in the early stage of fruit development (green walnut) and walnut leaves, domestic extracts and preparations on which the declaration claims to contain iodine. Method: Samples of leaves and peels of young walnuts, as well as the surrounding soil were taken from the locations of Zemun, Kikinda and Vršin. The samples were chopped with a knife, extracted into 0.015M phosphate buffer pH 8 for 48 hours. All extracts were checked for pH and adjusted to 8 to prevent the oxidation of iodide to elemental iodine. Iodide concentration in extracts determined by ion-selective electrode ($R^2=0,9942$; $LOQ=0,01\mu\text{g/L}$). Same methods for iodide extraction and analysis we applied for preparations and soil. Based on the obtained results, it can be concluded there is no significant iodine content in green walnuts and walnut leaves ($98\pm 46\mu\text{g}/100\text{ g}$, $127\pm 5\mu\text{g}/100\text{ g}$). The results also indicate an extremely low iodine content in the soil ($0.9\pm 0.03\mu\text{g}/100\text{ g}$), and iodine below detection limit in commercial and domestic preparation of green walnut extract. Conclusion: These tests cover a limited number of samples and can be considered as preliminary test that will provide guidelines for further research into the iodine content in natural products.

Keywords: Iodine, supplementation, green walnuts

UVOD

Jod je esencijalna komponenta hormona koje proizvodi tireoidna (štitna) žlezda. a to su: tiroksin (T4) i trijodotironin (T3). T3 je više biološki aktivni oblik i formira se u perifernim tkivima uključujući mozak dejodinacijom cirkulišućeg T4. Receptori hormona štitne žlezde u centralnom nervnom sistemu (CNS) posreduju u većini bioloških aktivnosti T3. Hormoni tireoidne žlezde imaju veliki broj važnih efekata u razvoju mozga koji uključuju ubranu mijelinizaciju i poboljšanu migraciju, diferencijaciju i sazrevanje, a za njihovo pravilno funkcionisanje je neophodan adekvatan unos joda u organizam [6].

Jod se u organizam unosi hranom u nekoliko hemijskih oblika i konvertuje se u jodidni jon (I⁻). Jodidi se brzo apsorbuju u želucu i duodenumu. Kod zdravih osoba apsorpcija jodida je veća od 90% [4]. Potreba za jodom se povećava u određenim periodima rasta i razvoja ljudskog organizma. Tako na primer, potreba za jodom tokom trudnoće je povećana $\geq 50\%$ zbog povećane proizvodnje hormona štitne žlezde majke u cilju sprečavanja majčinskog eutiroidizma i potrebe za prenosom tiroidnog hormona fetusu u prvom trimestru pre nego što počne funkcija tiroidne žlezde fetusa [4]. Takođe, tokom laktacije mlečna žlezda koncentriše jod i izlučuje ga u majčino mleko, da bi se obezbedio za novorođenče. Pljuvačne žlezde, gastična mukoza i horoidni plexus takođe preuzimaju male količine joda [4].

Unos joda se razlikuje u zavisnosti od geografske pozicije i nadmorske visine. U područjima u kojima postoji dovoljno joda štitna žlezda odrasle osobe prihvata 60 µg joda dnevno, kako bi se uravnotežili gubici i uspostavila sinteza hormona štitne žlezde [6]. Mere jodinacije kao što su jodiranje soli, hleba, vode ili dodavanje uljanih injekcija joda efikasno poboljšavaju status joda u populaciji. Jodiranje soli je zakonska obaveza u mnogim zemaljama (ref).

Poslednjih godina raste ponuda suplementacije joda na tržištu, i to pogotovo u obliku prirodnih preparata, uglavnom na bazi ekstrakta zelenih oraha. Na osnovu zapažanja da lišće, a pogotovo kora

mladih (zelenih) oraha ima boju, kao i neke osobine joda (boji ruke), (pogrešno se) pretpostavlja da se radi o biljci koja je bogat izvor joda [5].

Orahov list sadrži čvrsto etarsko ulje žućkaste boje i mirisa na katran, tanin, galne i elagne kiseline, juglandin, supstance ljutog i gorkog ukusa, zatim juglona (oksi naftohinona), supstance koja na vazduhu prelazi u ofcsijuglon ili dioksinaftohinon, inozitola, gume i dr. [3].

Ljuske i lišće oraha se, između ostalog, koriste za izradu sirupa, ekstrakata i drugih galenskih preparata, pogotovo ako se preparati prave od sveže ubranih delova biljke koji sadrže neraspadnute lekovite sastojke. Sušenjem se ovi sastojci brzo menjaju i kvare, jer su to vrlo nepostojana fenolna jedinjenja, koja pod uticajem enzima melanogenaze pocrne (posmeđe). Lekoviti preparati se unose u organizam, uglavnom kao narodni lek protiv skrofuloze, katara želuca i creva i raznih drugih bolesti u obliku čaja. Spolja se upotrebljava uglavnom za obloge i kupanje, protiv upale očiju, hroničnog ekcema i zagađenih rana, ulja za kosu i dr. [3].

Svi delovi biljke orah kad se trljaju, na vazduhu posmeđe, pocrne i oboje prste tamnom, mrkocrnom bojom koja se teško skida.

Cilj ovog završnog rada je utvrđivanje sadržaja joda u uzorcima zemljišta na kojima raste drvo oraha, plodovima oraha u ranoj fazi razvoja (zeleni orah) i list oraha, domaćim ekstraktima i preparatima na kojima se deklaracijom tvrdi da sadrže jod.

MATERIJAL I METODE

Za ispitivanje koncentracije jodida korišćeni su uzorci zemljišta oraha, plod oraha u ranoj fazi razvoja – zeleni orah i list oraha, orahovača likeri, domaći ekstrakt, preparat Primed 7 i Minakva. Pregled uzoraka je dat u Tabeli 1.

Tabela 1. Pregled uzoraka sa opisom

Oznaka uzorka	Naziv uzorka	Opis
1	Orah Plod Juni 2017 BG	Korišćena je samo zelena ljuska (opna)
2	Orah Plod Juni 2017 KI	Korišćena je samo zelena ljuska (opna)
3	Orah Lišće Juni 2017 BG	Korišćen je ceo list
4	Orah Lišće Juni 2017 KI	Korišćen je ceo list
5	Orah Plod Juli 2017 BG	Korišćena je samo zelena ljuska (opna)
6	Orah Plod Juni 2017 KI	Korišćena je samo zelena ljuska (opna)
7	Orah Lišće Juli 2017 BG	Korišćen je ceo list
8	Orah Lišće Juli 2017 KI	Korišćen je ceo list
9	Zemljište Juli 2017 BG	Zemljište je suvo i rastersito
10	Zemljište Juli 2017 KI	Zemljište je suvo i rastersito
11	Zemljište Vrčin Dec 2017	Zemljište je blago vlažno.
12	Primed 7*	Sastojci (INCI): med 80%, koncentrat zelenog oraha 20%
13	domaći ekstrakt 2017 (Vrčin)	/
14	Orahovača liker 2016(KI)	/
15	Orahovača liker 2015(KI)	/
16	Minakva (original)	/

OPIS LOKACIJA I BILJAKA

Drvo oraha Beograd

Koordinate: 44°50'41.8"N 20°24'20.4"E

Starost oko 35 godina. Uzorkovanja delova drveta su izvršena početkom juna i početkom jula 2017. godine. Uzorkovanje zemljišta je izvršeno početkom jula 2017.

Dimenzije ploda oraha: 4cm x 3,5cm

Dimenzije lista: 16,5cm x 9,1cm

Drvo oraha Kikinda

Koordinate: 45°49'59"N 20°27'28"E

Starost oko 8 godina. Uzorkovanja delova drveta su izvršena početkom juna i početkom jula 2017. godine. Uzorkovanje zemljišta je izvršeno početkom jula 2017.

Dimenzije ploda oraha: 3cm x 2,3cm

Dimenzije lista: 16cm x 5,8cm

Drvo oraha Vrčin

Koordinate: 44°40'44.4"N 20°37'08.4"E

Starost oko 25 godina. Uzorkovanje zemljišta je izvršeno krajem decembra 2017. godine.

PRIPREMA UZORAKA I EKSTRAKCIJA JODIDA

Uzorci označeni od 1. do 8. su usitnjeni nožem, i ekstrahovani u 0,015M fosfatnog pufera pH 8 (u odnosu 1:1 (w/w).

Uzorci označeni od 9. do 11. (uzorci zemljišta) su ekstrahovani u 0,015M fosfatnog pufera pH 8 u odnosu 1:2 (w/w) Uzorci su ekstrahovani u periodu od 48h. U tom periodu su uzorci oraha i lista potamnili i dobili tamno braon boju.

Uzorci označeni od 12. do 15. (domaći ekstrakt Primed 7, orahovača liker 2015. i orahovača liker 2016) su rastvoreni u 0,015M fosfatnom pufera pH 8 u odnosu 1:1.

Svim ekstraktima je proverena pH vrednost i podešena na ~8 kako bi se sve hemijske forme joda prevele u jodidni oblik.

Koncentracija jodida u Minakva vodi je merena direktno, ubacivanjem elektrode u uzorak i očitavanjem rezultata preko kalibracione krive.

REZULTATI I DISKUSIJA

Rezultati merenja ukupnog sadržaja jodida u uzorcima su dati u Tabeli 3. Finalne koncentracije su izražene kao mg I-/g početnog uzorka (kora oraha, list, zemljište...)

Tabela 3: Rezultati određivanja jodida u lišću, zelenoj kori ploda, pripadajućem zemljištu i nekim proizvodima na bazi oraha (*Juglans regia* L, *Juglans major* L., *Juglans* spp.)

UZORAK		UZORKOVANO	LOKALITET (OPIS)	KOORDINATE	SADRŽAJ EKSTRABILNIH JODIDA (JODA) U SUVOJ SUPSTANCI ^a , [µg/100 g; µg/100 mL]
Orah Beograd-Zemun	List	Juni 2017.	Drvo staro oko 35 godina	N: 44°50'41,8" E: 20°24'20,4"	122
	Kora zelenog oraha				52
	Zemljište	Juli 2017.			0,9
Orah Kikinda	List	Juni 2017.	Drvo staro 8 godina	N: 45°49'59" E: 20°27'28"	132
	Kora zelenog oraha				144
	Zemljište	Juli 2017.			0,8
Orahovača liker Kikinda 2015.		Juli 2017.	/	/	≤1
Orahovača liker Kikinda 2016.		Juli 2017.	/	/	≤1
Ekstrakt zelenog oraha u komovici	Proizvod	Decembar 2017	Vrčin, drvo staro oko 25 godina	N: 44°40'44,4" E: 20°37'08,4"	12
	Zemljište	Decembar 2017.			0,9
Dijetetski suplement „Primed 7“ Dodatak ishrani kod smanjene funkcije štitne žlezde ^b		Kupljen u apoteci jula 2017. Upotrebljiv do: 01. 12. 2018. Lot: 0112201609116	Proizvodi: Cortex Labs d.o.o., Beograd	/	<1

a Odnosi se na čvrste uzorke, osušene na 105±2 OC! Čvrsti uzorci su ekstrahovani demineralizovanom vodom čiji je pH podešen na 8 sa 0,01 M rastvorom natrijum-hidroksida. Odnos svežeg čvrstog materijala i rastvora bi je 1:1 (m/V). Vreme ekstrakcije 48 h u hladnoj komori u mraku uz povremeno mešanje. Tečni uzorci su samo razblaživani demineralizovanom vodom u odnosu 1:1 (V/V). Određivanje je urađeno kombinovanom jonoselektivnom elektrodom za jodide uz izradu kalibracione krive (linearna zavisnost sa R²=0,9942. LOQ= 1 µg/100 g; µg/100 mL).

b Rađeno kao za tečni uzorak, ali su rezultati izraženi u masenim jedinicama, pošto je i pakovanje i upotreba u masenim jedinicama! Dakle, rezultati se kao i za tačne uzorke odnose na originalne uzorke!

Na osnovu dobijenih rezultata može se zaključiti da u zelenom orahu i u listu oraha nema značajnog sadržaja joda. Rezultati takođe ukazuju na izuzetno nizak sadržaj joda u zemljištu. Ukoliko je zemljište deficitarno nekim nutritijentom, onda je nemoguće da biljka koja raste na tom zemljištu akumulira taj nutritijent u većim količinama - s' obzirom na to da biljke koriste zemljište kao izvor supstanci za rast i razvoj.

Epidemiologija joda u najvećoj meri prati unos joda u populaciji. Primitivna društva su zavisila od lokalno proizvedene hrane. Sadržaj joda u toj hrani dalje je zavisio od njegove količine u vodi i tlu. Naime, ako u vodi i terenu nema joda neće ga biti ni u namirnicama koje se na tom terenu proizvode. To ukazuje da postoje zablude da se u mladim orasima nalazi jod i da se poremećaji štitne žlezde mogu lečiti konzumiranjem mladih oraha u medu.

ZAKLJUČAK

Na osnovu rezultata dobijenih prilikom određivanja koncentracije jodida u ispitivanim uzorcima, možemo zaključiti da joda nema u značajnim količinama u analiziranim plodovima zelenog oraha. Ono što svakako treba istaći jeste da su ovo zaključci donešeni nakon analize ograničenog broja uzoraka i mogu se smatrati smernicama a da je sveobuhvatnija studija sa statistički značajnijim (većim) brojem uzoraka neophodna u cilju donošenja finalnih zaključaka o sadržaju joda u navedenim matriksima.

Ukoliko u nekoj populaciji postoji nedostatak joda, on se može nadoknaditi suplementacijom ili u vidu jodirane prehrambene robe.

Rad izložen na 14-om internacionalnom kongresu za ishranu u Beoradu 8-10 novembra 2021.

4.2. ZABLUDE U VEZI SADRŽAJA JODA U MLADIM ORASIMA

Nebojša Paunković, Džejn Paunković

Poliklinika „Paunković“, Zaječar

Jod je hemijski elemenat atomske mase 127, otkrio ga je Bernard Coutrois 1811 godine. Ime je dobio od grčke reči "iodes", što znači plavo-violet. Spada u grupu halogenih elemenata zajedno sa fluorom, hlorom i bromom. Jod nije rastvorljiv u vodi, ali se rastvara u organskim rastvaračima - eteru, etil alkoholu, hloroformu i acetonu. Nalazi se u stenama, milenijumima se spirao i sa vodotokovima silazio u niže predele. Danas ga najmanje ima na vrhovima planina (Andi, Himalaji, Alpi, Pirineji, Karpati, kod nas Kopaonik, itd). Najviše ga ima u morima i okeanima.

U medicini se koristi u vidu alkoholne tinkture, za dezinfekciju kože, za čišćenje okoline rana, kao i za preoperativnu pripremu za operaciju štitaste žlezde, kao Lugolov rastvor ili zasićen alkoholni rastvor kalijum jodida.

Štitasta žlezda kod ljudi i životinja, nakuplja uneti jod, koncentriše ga, ugrađuje u svoje hormone, tiroksin (T4) i trijodotironin (T3). Zdrava ljudska tireoideja koncentriše uneti jod oko 25 puta. Dnevni unos je oko 150 µg joda. Ukoliko se unosi manje joda, štitnjača počne da se uvećava (struma), kako bi veličinom svog tkiva nadoknadila smanjeni unos po jedinici svoje zapremine.

U prirodi jod se nalazi u mnogim regionima nedovoljno (brdsko-planinski tereni), dok se u morima, okeanima, nalazi i velikim količinama. Nedostatak joda izaziva mnoge poremećaje organizma: porast štitnjače, smanjen rad žlezde, i najzad globalni poremećaj: rasta, nervnog sistema, čula itd. Kako se ove bolesti nalaze u regijama sa smanjenom količinom joda, nazivaju se endemskim poremećajima: endemska struma, endemska hipotireoza i najzad endemski kretinizam.

U principu, jod spada u retke elemente. Unosi se iz hrane i vode koje nisu dovoljni izvori joda. Sadržina joda u mesu je veća nego u biljkama. Morska riba i druge morske životinje, naročito su bogati u jodu. Zato je neophodno u većem delu populacije da se veštački unese jod. Pošto je kuhinjska so namirnica koju praktično svi konzumiraju, stručnjaci su organizovali obogaćivanje soli jodom. U početku je dodavano 10 mg kalijum jodida na 1 kg kuhinjske soli, pa pošto se ta mera pokazala kao izvrsna, ali ne sasvim dovoljna, količina joda je povećana na 20 mg (kalijum jodida, ne elementarnog joda), na 1 kg kuhinjske soli. Praktično endemski nedostatak joda je iskorenjen, kao i teške posledične bolesti.

Paralelno sa ovom obimnom aktivnošću ljudskog roda, traženi su u drugi izvori joda u ishrani. Zapažanje da lišće, a pogotovu kora mladih (zelenih) oraha ima boju, kao i neke osobine joda (boji ruke), pretpostavljeno je da se radi o bogatom izvoru joda. Mada se ovakvo zaključivanje naziva "po pogrešnoj analogiji", mladi orasi su uveliko u upotrebi u "lečenju štitaste žlezde". Zato ću ukratko da navedem neka svojstva oraha.

Kao i ljuske, tako je i lišće mnogo bolje upotrebiti odmah, još dok je zeleno i sveže, za izradu sirupa, ekstrakata i drugih galenskih preparata, jer sadrži neraspadnute lekovite sastojke. Sušenjem se ovi sastojci brzo menjaju i kvare, jer su to vrlo nepostojana fenolska jedinjenja, koja pod uticajem enzima melanogenaze pocrne, posmeđe. Droga se unosi u organizam, uglavnom kao narodni lek protiv skrofuloze, katara želuca i creva i raznih drugih bolesti u obliku čaja. Spolja ga upotrebljavaju uglavnom za obloge i kupanje, protiv upale očiju, kroničnog ekcema i zagađenih rana, ulja za kosu i dr.

Mladi, zeleni orasi (*Juglandis immaturi fructus*) imaju vrlo mnogo vitamina C i drugih vitamina i fenolskih jedinjenja, te se takvi stavljaju u med kao "slatko" koji predstavlja pravu riznicu vitamina i daje se bolesnicima, slabunjavo deci i malokrvnim osobama.

Svi delovi biljke kad se trljaju, na vazduhu posmeđe, pocrne i oboje prste tamnom, mrko-crnom bojom koja se teško skida. Na toj osobini se osniva izrada takozvanog »orahovog ulja« za mazanje kože pre sunčanja. Ukratko, u orasima, pa ni mladim, nema joda. I pored toga, ovakvi natpisi su česti na internetu:

„Zeleni orasi za štitnjaču. Mladi zeleni orasi bogati su glavnim gradivnim elementima hormona štitne žlezde - jodom i tirozinom. U kliničkim ispitivanjima je potvrđeno da ulje zelenog oraha značajno povećava razinu tiroksina. Ovaj pripravak od zelenih oraha jako je popularan u liječenju hipotireoze prirodnim putem. U jednakom omjeru pomiješajte mljevene zelene orahe (veličine lješnjaka), s medom. Ostavite na tamnom mjestu 30 dana. Uzimajte jednu čajnu žličicu dnevno.“

Mnogi proizvođači "lekova" reklamiraju svoje preparate, npr. Primed 7 Tiromed. U prospektima koji idu uz preparat vešto se govori o značaju joda, o bolestima koji se sprečavaju većim unosom, da bi se na kraju predložio preparat (koji u sebi nema joda).

Sa Web-site Poliklinike "Paunković": www.poliklinikapaunkovic.com

https://poliklinikapaunkovic.com/pages/medicina_za_pacijente/tireologija/zablude_u_vezi_mladih_oraha_i_joda.html

PETO POGLAVLJE - IZ BUDUĆNOSTI ILI ZA BUDUĆNOST

UVODNE NAPOMENE

Ovo poglavlje sam posvetila svojim mentorima Davidu Bangertu i Robertu Doktoru od koji sam puno naučila. Zahvalna Jane

Ovo poglavlje je u celini delo drugog autora (na mladima svet ostaje). Džejn je kao Fulbrajtova stipendista svoje post doktorsko usavršavanje provela na Havajima, Univerzitet Havaji, Manoa. Tamo je otišla da bi radila na projektu iz oblasti Telemedicine ELECTRONIC THYROID NETWORK TO IMPROVE PATIENT REFERRAL SYSTEM "Thyro-Net Serbia". Po povratku sa Havaja, pokušali smo da nešto od toga poklonimo našoj otadžbini. Naravno sve je išlo teško, naš projekat koji je rađen na zahtev Svetske banke koja je trebalo da ga finansira, nikada nije stigao na red. Institucije u Srbiji nisu nas uvrstile u svoje prioritete. Projekat koji su uradile svetski eminentni stručnjaci iz oblasti Telemedicine smo objavili u celini u Zlatiborskom Medicinskom Glasniku, dr Nenad Crnčević je bio jedan od saradnika.

Ovo poglavlje smo nazvali **Iz budućnosti ili za budućnost**. Nismo mogli da se usaglasimo tačno oko naslova.

Radovi u ovom poglavlju:

- 5.1. Information technology for improvement of patient referral system from primary care to secondary and tertiary care in Serbia: "THYRONET"- Electronic thyroid consultation network
- 5.2. Primena informacione tehnologije u poboljšanju sistema upućivanja pacijenata iz primarne zdravstvene zaštite u sekundarnu i tercijalnu zdravstvenu zaštitu u Srbiji: "THYRONET"- elektronska mreža konsultacija o tiroideji

5.1. INFORMATION TECHNOLOGY FOR IMPROVEMENT OF PATIENT REFERRAL SYSTEM FROM PRIMARY CARE TO SECONDARY AND TERTIARY CARE IN SERBIA: "THYRONET"- ELECTRONIC THYROID CONSULTATION NETWORK

Jane Paunkovic (1), Robert Doktor (2), Nebojsa Paunkovic (1), Robert Whitton (3), Victoria Garshnek (4), Nenad Crncevic (5)

1) Faculty of Management, Zajecar, Megatrend University, Serbia; 2) College of Business Administration, University of Hawaii, USA; 3) Technical Innovations, Inc., Ka'a'awa, Hawaii, USA, 4) Telehealth Research Institute, University of Hawaii, USA; 5) Special Hospital for Thyroid Gland and metabolism, Zlatibor, Serbia

Abstract: Estimated 80% of all referrals to Tertiary Care for Thyroid disease in Serbia are deemed unnecessary or ill-timed by the specialty care providers, and detract from time and effort available to treat the remaining appropriate referrals. Documentation on patient treatment rarely is delivered from Primary Care to the Specialty Care center, necessitating costly duplication of laboratory and radiology testing. Documentation from the Specialty Care center often does not return to the Primary Care center, rendering follow up care more difficult, and denying Primary Care clinicians the opportunity to learn from each case. A deployed web-based electronic consultation system is proposed to alleviate the problems noted above. Appropriate organizational interventions will be designed into the pilot project to overcome inertial resistance to change, monitor utilization, and proactively ensure cost-effective systems implementation. The use of an electronic system will optimize the time a specialist spends with a referred patient, as complete diagnostic workups will have been completed and this needy patient will not be competing for specialist time with inappropriately referred patients. Additionally, modern database information supports detailed data analysis to observe clinical patterns and treatment effectiveness.

Key Words: electronic consultation system, organizational change, telemedicine, thyroid disease

BACKGROUND AND SIGNIFICANCE

Health Informatics and the WHO Perspective

Information and Communication Technology can be of great assistance to healthcare professionals in the process of diagnosis, treatment, monitoring, medication prescription, referral, information retrieval and communication, documentation and transactions. Innovations from the information technology industry, applied to health care, can be grouped into the following categories:

- *Public information on health:* health care services and providers, health care policies, legislation, news/information about health and medicine.
- *Health information exchange for administrative purposes* between organizations, patients, patient-health insurance, hospitals, clinics; health authorities.
- *Telehealth/Telemedicine:* investigation, monitoring, management of patients using remote access to patient data and information [provider to provider or provider to patient].

Over the years the terminology in health related information technology has changed and continues to change. The World Health Organization (WHO) has addressed this issue with an alternative idiom, Health Telematics, [1] which is a composite term defined as:

- " *health-related activities, services and systems, carried out over a distance by means of information and communications technologies, for the purposes of global health promotion, disease control and health care, as well as education, management, and research for health.*"

THE SERBIAN PERSPECTIVE ON HEALTHCARE AND NEED FOR HEALTH INFORMATICS

The healthcare status in Serbia has been comprehensively analyzed by World Bank experts in April 2003 (Project Appraisal Document) [2]. In summary, the document states: "Despite all the difficult factors during the 1990s (economic crisis, war, sanctions, bombing) in the former Republic of Yugoslavia (FRY) (excluding Kosovo), all vital indicators improved during that time period according to data based on household surveys conducted by UNICEF in 2000. Under five mortality rate decreased by 29.5 percent while infant mortality rate decreased by 31.5 percent to 11.23 deaths per 1000 live births in 2000. Today, life expectancy at birth is estimated to be 69.8 years for males and 74.5 years for females. Access of the population to improved drinking water sources and sanitary means of excreta disposal is almost universal and vaccine preventable diseases are under control. When looking at causes of death, the picture is clearly

one of a developed and transitional country with high levels of heart disease, strokes, and cancer. Smoking is estimated to cause 30% of the mortality in Serbia. Poor nutrition is another major risk factor."

The strategy is outlined in a Health Country Assistance Strategy (CAS) and was endorsed by the Government of Serbia. The objectives of The Serbia Health Project have been defined as follows [3]:

"To build the capacity to develop a sustainable, performance oriented health care system where providers are rewarded for quality and efficiency and where health insurance coverage ensures access to affordable and effective care."

In accordance with the Government's strategy for improving the efficiency of healthcare delivery while maintaining quality, Health Telematics has the potential to improve healthcare through the use of information technology in the following ways:

- To improve access to high quality specialty care, especially in rural and poor communities;
- To improve service and quality of health care;
- To improve productivity and efficiency in the health sector;
- To use the opportunities of IT to distribute information to the general public and health care professionals and to increase the level of knowledge;
- To improve working conditions and personal planning for health care professionals.

In the EU, "The European Fourth Framework Program for Research and Technological Development" and "The Global Healthcare Application Project" dedicate many sections to healthcare and contain many health informatics projects [2,3,4]. Numerous programs have already demonstrated the feasibility and utility of health informatics systems [5,6,7]. Currently there are widespread health informatics programs in the United States of America and throughout the world. Health Informatics projects have been very successful in developing countries [8,9] and their clinical and economic utility has been demonstrated in neighboring Croatia and in Kosovo [10,11]. Clinical applications of health informatics can be done in all areas of patient care [12,13] provided by real-time and/or store-and-forward technologies [14,15] ranging from telephone and fax machines, e-mail, chat rooms, discussion boards, audio- and video-conferencing. Administrative applications include recording [16,17] and sharing of billing summaries, electronic connections to pharmacies, etc. Remote medical instruments include various types of imaging technologies [18], pressure sensors, haptic feedback devices and robotics. Educational applications focus on continuing medical education for professionals and patients [19] including tele-mentoring. Further, there exists substantial evidence that a byproduct of telemedicine implementation is substantial continuing education for all participants.

PROPOSED PROJECT OBJECTIVE

The overall project objective of the proposed health informatics project in Serbia is to develop a cost-effective, highly efficient Thyroid consultation and referral system from primary care to secondary and tertiary institutions. It would be a readily accessible, store-and-forward web-based system developed for use in Serbian institutions and in compliance with the goal of optimizing the relationship between primary, secondary and tertiary levels of care. The aspects of security and privacy for the individual patient would also be implemented and assured.

PROJECT PLAN (RATIONALE AND METHODS)

An important first step in this project is the development of a pilot program implementing web based consultation in a patient referral system. The pilot program proposes implementation of an electronic consultation and referral system between the Thyroid Gland and Metabolism Institute in Zlatibor and the Endocrinology University Clinic in Belgrade. Thyroid Gland and Metabolism Institute in Zlatibor consists of hospital facilities (400 beds) and out-patients unit (ambulatory part). It is a combination of a local (regional) primary health institution (for out-patients) and specialized hospital (second and tertiary level). Thyroid disease patients from the surrounding area (population of approximately 2,000 000 people) are referred to Thyroid Gland and Metabolism Institute in Zlatibor.

Rationale

The Thyroid Gland and Metabolism Institute in Zlatibor exemplifies an excellent model for rationalization of a patient referral system, since almost 100% of the patients who enter the Institute are being referred to specialist consultations. The current patient referral system to specialist clinics in Serbia represents a major problem. From the authors unpublished data (research conducted in Thyroid service

in Zajecar by graduate students of School of Management) some 50-80% of all patients referred to specialist consultations were unnecessary. All those consultations present a superfluous burden to the specialist services and enormously increase costs in diagnostics. Those consultations are expensive and time consuming for both the Health Service and patients in terms of travel costs, lost days of work, etc.

Thyroid diseases are common- (5–20% of the American population have some thyroid abnormality depending on the indicator chosen; that is 20 million people in USA including many who may not be aware of their condition; they are more prevalent than diabetes (16 million people in USA [20,21]), disruptive (impair physical and mental performance, produce morbidity, and pose special risks for pregnancy and the developing fetus and neonate [22,23], expensive - (thyroid hormone- T4 is among the most commonly prescribed medications in the United States; testing of thyroid function is a routine laboratory procedure costing millions of dollars annually; the effects of iodine deficiency on the thyroid alone cost one country (Germany) an estimated annual \$1 billion [24]; and treatable - highly satisfactory therapies exist for all the common problems: hyperthyroidism, hypothyroidism, nodules, cancer, and iodine deficiency; Many are also preventable – the consequences of iodine deficiency are readily avoided by optimal iodine nutrition [25]; appropriate diagnosis and treatment can keep at bay the effects of hypothyroidism on human development; avoidance of excess iodine can prevent many of its complications, including goiter, hypothyroidism, hyperthyroidism, and autoimmune disease.

Thyroid disease prevalence in Serbia has not been systematically investigated. Some calculated extrapolations of various prevalence or incidence rates against the population of a particular country or region based on US Census Bureau, Population Estimates 2004, and US Census Bureau, International Data Base, 2004 (Extrapolated Statistics) estimated 216,518 patients with autoimmune thyroid disease (some 50% of all thyroid disease patients) in Serbia (based on population of 10,825,900). Relevant data from Serbian region Timok available from Thyroid register [26] established in 1970, provides information about annual incidence of thyroid disease with estimated prevalence of around 8% [27].

Almost all procedures routinely used in thyroid disease diagnostics are available at the Thyroid Gland and Metabolism Institute in Zlatibor (clinical biochemistry, radio immune tests, ultrasound, nuclear medicine) – except for aspiration fine needle biopsy of the thyroid. Almost all therapeutic procedures are also available (medications, radioactive iodine) – except for thyroid surgery. Unfortunately, current physician and staff education levels and experience at the Institute are at the primary care level. Specialty care consultations are provided by the referent (University) institutions from Belgrade (300 km distance). These specialists travel to Zlatibor to review practically all in-patients and outpatients during their weekend visits. They usually have around 200 consultations per visit (averaging two minutes per patient). Thus, the quality of this type of consultation is less than ideal.

The Thyroid Gland and Metabolism Institute in Zlatibor serves the population of around 2,000,000 people (North Montenegro, East Bosnia included) and is estimated to have over 15,000 thyroid patients. The number of annual specialist consultations is around 20,000 and the number of diagnostic tests is around 60,000. In order to improve the present situation at the Thyroid Institute in Zlatibor in terms of quality and efficiency of health care, this project will implement a web based store and forward telemedicine system that will connect the Institute in Zlatibor with a tertiary University Clinic in Belgrade in the initial phase, and subsequently with other existing specialized thyroid institutions in Serbia. Information technology interventions in health care have been found successful in terms of cost effectiveness as well as in patient satisfaction.

Thyroid disease can be especially suited for electronic data collection and transfer, due to the large number of diagnostic tests required, and the requirement of these values for diagnostic determination. Large and potentially complex imaging workups are unusually not necessary, nor are lengthy case history presentations, both of which require additional time and technical complexity in the already overburdened primary care setting. Referral necessity can be determined most often through the completion of a 10 or 15 question consultation form, which provides the consultant with enough information to decide on referral to tertiary care, or continued management in the primary care setting.

METHODS

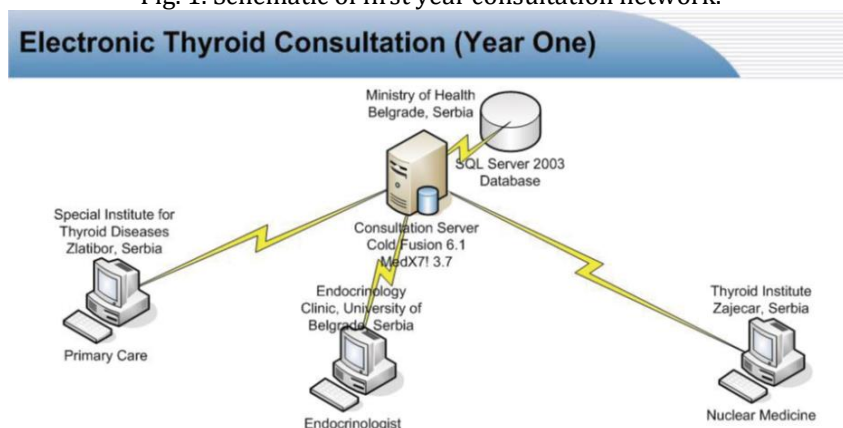
Technical

We propose a pilot project for the installation and configuration of an electronic, web based thyroid consultation and patient management system, based at the Ministry of Health in Belgrade (see

figure 1). After installation of the hardware and software, specialists in Thyroid Disease will create the web based protocols for referral of patients to Tertiary Care centers for Thyroid treatment. A small group of physicians at the Primary Care center at the Thyroid Gland and Metabolism Institute in Zlatibor will receive training on using the system, and filling out forms for patients that they feel will require consultation and possibly referral to the specialists. Cases that are submitted via the system will be reviewed by a clinical case manager, to ensure they are completed properly, and then triaged and referred to available Thyroid specialists. The specialists will review the findings, and interact electronically and securely with the referring provider and other specialists as necessary.

In the case of a referral, treatment provided by the specialists will be documented in the system for archival purposes, and reviewed by the patient's primary care physician.

Fig. 1. Schematic of first year consultation network.



Prospect

Upon successful completion of the first year of the program, four additional regional hospitals will be included in the consultation and referral network (see figure 2). Trainers will work with primary care staff to instruct them on the use of the system. Additional specialists will be included to respond to the increased consultation load. By the third year, all thyroid institutions will be included, as will all major primary care centers in Serbia (see figure 3).

Fig. 2. Schematic of second year expanded consultation network

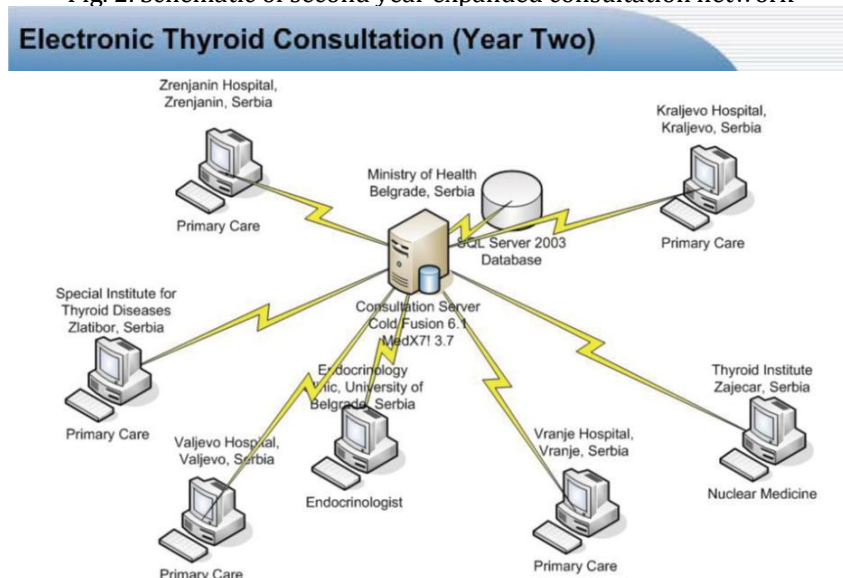
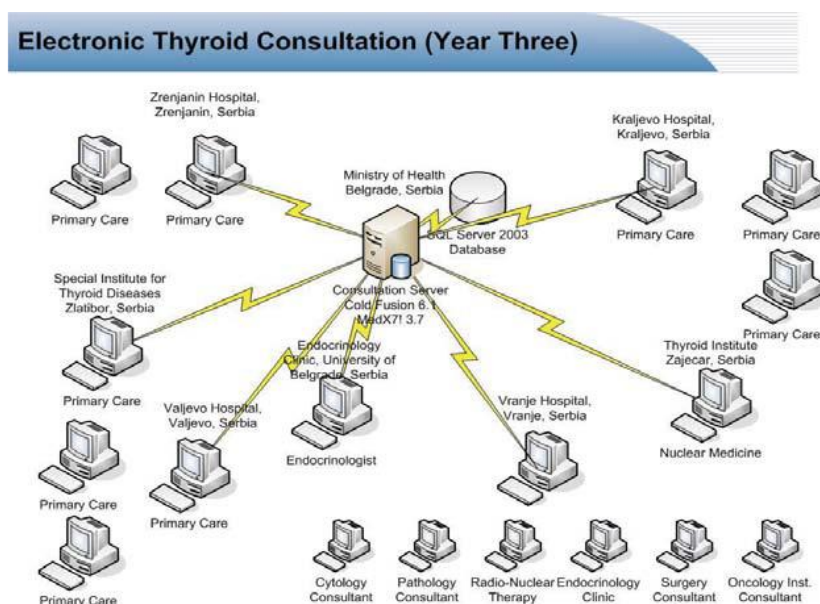


Fig. 3. Schematic of third year expanded Thyroid Network



ORGANIZATIONAL CHANGE/MONITORING SYSTEM UTILIZATION

All new technical implementations impact the social system which they become a part of. The technological innovation and the desire to diffuse it into the medical profession of the project region, must strategically engage stakeholders within its project scope, and be sensitive to cultural beliefs and the local values system. Of fundamental importance is a clearly articulated and hierarchically supported purpose that facilitates the change process [28,29,30]. Continuous feedback loops maximizes stakeholder input, enhances the recognition for the need to change and indicate level of commitment to the process. Effective change requires that people not only believe that change is necessary but understand how change will come about and what the consequences will be. This is particularly true of Health Informatics systems [31, 32,33]. Not only do they hold the potential for increasing patient access, and enhancing the quality and timeliness of patient care, but they also hold the potential of altering the flow of clinical information and the potential to alter the loci of clinical decision-making. It is in the latter two areas that we find the roots of social resistance to the utilization of Health Informatics systems. The degree of this resistance varies from case to case, but is always present and more often than not results in low utilization rates of Health Informatics solutions after the initial "honeymoon period" of new implementations.

To overcome this serious problem, the design of the Health Informatics system needs to include both a priori Organizational Change effort to overcome latent resistance within the social system and an early-on and continuing evaluation component to assure accurate feedback of utilization rates on a continuing basis. Therefore, this project will include both an Organizational Change component during the initial implementation phase and a continuous monitoring of system utilization. Additional Organizational Change interventions will be scheduled as dictated by downward trends in utilization rates. The Organizational Change program will involve group sessions with both Primary as well as Secondary and higher care-givers and their staffs at the onset of the pilot project, and thereafter as necessary. The monitoring effort will be continuous during the entire length of the project and include on-site observation during a 3 day period in time during the 0-3 month, 11-12 month, 23-24 month and 35-36 month time-line periods. Qualitative methodologies will be used as primary data collection techniques, with special reliance on structured interviews and field observations. Local professionals and students will be utilized to assist implementing the methodologies to facilitate cross cultural communications. Analysis of system utilization data will allow quantitative data cross-validation of the qualitative results.

One unanticipated, but functional result of Health Telmatix systems such as that here proposed has been the continuing medical education of Primary care-givers by Secondary and higher care-givers.

This learning has been seen to occur at both an individual as well as an organizational level [34]. In addition to continuous utilization monitoring, a second effort will be undertaken to document both the individual and organizational learning which occurs as a consequence of the implementation of the proposed pilot Health Informatics system.

Specific tasks of this project are:

Technical:

Hardware and Software

- Identify Technical Points of Contact at both Referring facility and specialist locations
- Acquire Hardware and software.
- Installation of Server and Server Software. Configure Database.
- Conduct Alpha Testing of the system to ensure functionality.

Thyroid Consultation

- Collect draft protocols for Thyroid consults. Identify number of different protocols to be used.

- Develop evaluation tools. Pre-Utilization survey. Post-utilization survey.
- Identify potential "clinical champions" on both the referring and specialist areas.
- Begin beta testing the system with real patients
- Evaluate the Beta Test
- Make modifications to the Business Processes. Modify the protocols as necessary.
- Begin Thyroid Consultations.

Continuing Medical Education

- Gather Educational/Reference materials for use in CME
- Identify Instructors
- Identify agency to grant credits to participants over electronic medium
- Begin building content (PPT, audio files, small video files, case presentations, quizzes and tests, etc)
- Publish initial CME effort for beta testing
- Evaluate Beta Test
- Make modifications to process
- Go Live with electronic offering of Thyroid related CME
- Conduct evaluation surveys/satisfaction surveys. Gather data on usage.

Organizational Change/Utilization Monitoring

- Prepare organizational change interventions,
- Implement initial intervention at MH/Belgrade, II/Zajecar, SITD/Zlatibor
- Create Utilization Monitoring Data Collection System (UMDCS)
- Implement UMDCS
- Report tasks above for pilot program

SUSTAINABILITY PLAN

Our experience has shown that the earliest inclusion of each site's administrative and clinical leadership is imperative to ensure a smooth transition from donor funded effort to institutionally supported program. A lasting and meaningful organizational change ultimately comes from the individuals who are the building blocks of the organization. Prior to the first year implementation, sponsorship or sense of participatory ownership must be cultivated, strengthened and shared with each facility to ensure success of the pilot program, and a successful transition from pilot deployment to the broader integrated delivery of care. Budget estimates must be co-developed and discussed within the first year. To allow for the allocation of funds, planning for inclusion of the program's continued costs should begin prior to the second year. The costs of maintaining the Thyroid Network will be focused around the Case Managers and Administrative positions, as these individuals are crucial to ensuring timely response to consultation and referral requests, and ensuring all aspects of the systems are utilized as trained. Technical continuing support costs are generally quite low, with possible hardware upgrades to the server and server software within five years, and annual maintenance fee to receive upgrades and service support the only forecasted requirements.

The true key to sustainability will be dependent upon the successful implementation of the Thyroid Network, where primary care clinicians receive timely and accurate responses to their requests, and specialists are able to better screen and prepare for the most appropriate referrals. This success will occur with the inclusion of the Ministry of Health leadership, the hospital leadership, and the consulting clinicians, in all aspects of the program, to ensure the focus is retained on the improvement of the health of the Serbian people.

REFERENCES

1. A Health Telematics Policy in support of WHO's Health-for-All Strategy for Global Health Development, 11-17 December, Geneva, 1997.
2. Serbia and Montenegro – Health (Serbia), Report Number PID11507. Available at: http://www.wds.worldbank.org/servlet/WDSContentServer/WDSP/IB/2002/11/15/000094946_02111404375837/Rendered/PDF/multi0page.pdf (accessed 10 May 2005)
3. Serbia Health Project. The World Health Group. Available at: <http://web.worldbank.org/external/projects/main?pagePK=104231&piPK=73230&theSitePK=40941&menuPK=228424&Projectid=P077675>
4. European Commission - DG XIII - Telecommunications, Information Market and Exploitation of Research. Telematics Applications Programme (1994-1998), 10 Nov. 1994.
5. European Foundation for the Improvement of Living and Working Conditions. Telehealth and Telemedicine. Executive Summary of a European Foundation research project, Loughlinstown House, Shankill, Co. Dublin, Ireland, 1994.
6. Nielsen, T.M., Jorgensen, H.D. Factors to Consider when Establishing a Europe-Wide Network for Exchange of Health Information. Medical Informatics Europe '96 - Human Facets in Information Technology, IOS Press, Amsterdam, 1996, pp. 8-12.
7. De Moor, G., Laires, Maria, McCurry, M., Thayer, Christine. The European Health Telematics Observatory. Medical Informatics Europe '96 - Human Facets in Information Technology, IOS Press, Amsterdam, 1996, pp. 108-112.
8. Kokesh J, Ferguson AS, Patricoski C. Telehealth in Alaska: delivery of health care services from a specialist's perspective. *Int J Circumpolar Health*. 2004;63(4):387-400.
9. Steven M Edworthy Telemedicine in developing countries *BMJ*, 2001;323:524-525.
10. Kovai L, Lonari S, Paladino J, Kern The Croatian telemedicine *Stud Health Technol Inform*. 2000;77:1146-50.
11. Latifi R, Muja S, Bektashi F, Reinicke M. Use of information technology to improve quality of healthcare: Kosova's telemedicine project and international virtual e-hospital as an example. *Stud Health Technol Inform*. 2004;104:159-67.
12. Johnson P, Andrews DC, Wells S, de-Lusignan S, Robinson J, Vandenburg M. The use of a new continuous wireless cardiorespiratory telemonitoring system by elderly patients at home. *J Telemed Telecare* 2001;7(suppl 1):76-77.
13. Harno KS. Telemedicine in managing demand for secondary-care services. *J Telemed Telecare* 1999; 5: 189-192.
14. Houston MS, Myers JD, Levens SP, McEvoy MT, Smith SA, Khandheria BK, Shen WK, Torchia ME, Berry DJ. Clinical consultations using store-and-forward telemedicine technology. *Mayo Clin Proc*. 1999;74(8):764-9.
15. Loane MA, Bloomer SE, Corbett R, Eedy DJ, Hicks N, Lotery HE, Mathews C, Paisley J, Steele K, Wootton R. A randomized controlled trial to assess the clinical effectiveness of both realtime and store-and-forward teledermatology compared with conventional care. *J Telemed Telecare*. 2000;6(Suppl 1):S1-3.
16. Stephen H Walsh The clinician's perspective on electronic health records and how they can affect patient care *BMJ*, May 2004; 328: 1184 - 1187.
17. Roy Schoenberg and Charles Safran Internet based repository of medical records that retains patient confidentiality *BMJ*, 2000;321:1199-1203.
18. Weinstock MA, Nguyen FQ, Risica PM. Patient and referring provider satisfaction with teledermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(1):68-72.
19. Ian Jardine and Bruce A Swanson. Reconfiguring health systems. *BMJ*, 2003;326:599.
20. Dunn JT Guarding our nation's thyroid health. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):486-8.
21. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE 2002 Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 87:489-499.
22. Dunn JT, Delange F 2001 Damaged reproduction: the most important consequence of iodine deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 86:2360-2363.
23. Gliroer D, Delange F 2000 The potential repercussions of maternal, fetal and neonatal hypothyroxinemia on the progeny. *Thyroid* 10:871-887.
24. Pfannenstiel P 1998 The cost of continuing iodine deficiency in Germany and the potential cost benefit of iodine prophylaxis. *IDD Newsletter* 14:11-12.
25. Delange F 2000 Iodine deficiency. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *The thyroid. A fundamental and clinical text*. Philadelphia: Lippincott; 295-31.
26. Paunkovic N, Paunkovic J, Pavlovic O & Paunovic Z. The significant increase in incidence of Graves' disease in eastern Serbia during the civil war in the former Yugoslavia (1992 to 1995). *Thyroid* 1998;8:37-41.
27. Paunkovic N, Paunkovic J. *Thyroidology – topics and chronology*. Megatrend, Belgrade, 2004.
28. Amendola, Mario and Jean-Luc Gaffard (1988). *The Innovative Choice. An Economic Analysis of the Dynamics of Technology*. Basil Blackwell Limited.UK.
29. Davies, Stephen (1979). *The Diffusion of Process Innovations*. Cambridge University Press. Cambridge.
30. Dodgson, Mark and John Bessant (1996). *Effective Innovation Policy: A New Approach*. International Thompson Business Press, London.

-
31. Pamela S Whitten, Frances S Mair, Alan Haycox, Carl R May, Tracy L Williams, and Seth Hellmich Systematic review of cost effectiveness studies of telemedicine interventions BMJ, Jun 2002;324:1434 - 1437.
 32. Frances Mair and Pamela Whitten Systematic review of studies of patient satisfaction with telemedicine BMJ, 2000;320:1517 - 1520.
 33. Aas IH. Telemedicine and changes in the distribution of tasks between levels of care. J Telemed Telecare. 2002;8(Suppl 2):1-2.
 34. David C. Bangert and Robert Doktor Human and Organizational Dynamics in e-Health. (eds.). Radcliffe: oxford/Seattle, 2005.

FACTA UNIVERSITATIS, Series: Economics and Organization Vol. 5. No 1, 2008, 71 – 81.

**5.2. PRIMENA INFORMACIONE TEHNOLOGIJE U POBOLJŠANJU SISTEMA UPUĆIVANJA PACIJENATA IZ PRIMARNE ZDRAVSTVENE ZAŠTITE U SEKUNDARNU I TERCIJARNU ZDRAVSTVENU ZAŠTITU U SRBIJI :
"THYRONET"- ELEKTRONSKA MREŽA KONSULTACIJA O TIROIDEJI**

Jane Paunkovic (1), Robert Doktor (2), Nebojsa Paunkovic (1), Robert Whitton (3), Victoria Garshnek (4), Nenad Crncevic (5)

1) Faculty of Management, Zajecar, Megatrend University, Serbia; 2) College of Business Administration, University of Hawaii, USA; 3) Technical Innovations, Inc., Ka'a'awa, Hawaii, USA, 4) Telehealth Research Institute, University of Hawaii, USA; 5) Special Hospital for Thyroid Gland and metabolism, Zlatibor, Serbia

Sažetak: Procenjuje se da je 80% korisnika tercijarne zdravstvene zaštite za bolesti tiroideje u Srbiji nepotrebno upućeno od strane lekara specijalista čime se oduzima i vreme i napor potreban za tretman korisnika kojima je ona zaista potrebna. Dokumentacija o tretmanu pacijenta retko biva poslata specijalizovanom zdravstvenom centru od strane primarne zaštite što zahteva ponovno izvođenje skupih laboratorijskih i radioloških testova. Dokumentacija iz specijalizovanog zdravstvenog centra se često ne vraća centru za primarnu zaštitu što otežava dalje praćenje i lečenje pacijenata. Za prevazilaženje prethodno navedenih problema predlaže se primena konsultativnog sistema putem elektronske mreže. U pilot projektu će biti data odgovarajuća organizaciona rešenja kako bi se prevazišao početni otpor i vršio monitoring primene ovakvog sistema. Korišćenje elektronskog sistema će optimalizovati vreme koje jedan lekar provede sa pacijentima kojima je tercijarna zaštita zaista potrebna. Savremena baza podataka omogućava detaljnu analizu kliničkih podataka i efikasno lečenje pacijenata.

Ključne reči: elektronski konsultativni sistem, organizaciona promena, telemedicina, bolest tiroideje

Medicinski glasnik Specijalne bolnice za bolesti štitaste žlezde i bolesti metabolizma 'Zlatibor', 14(30):24-34, 2009.

ŠESTO POGLAVLJE - IZ ISTORIJE MEDICINE

UVODNE NAPOMENE

Velikanima medicine, kao što je Hakaru Hashimoto, posvetili smo celo jedno poglavlje. Njemu nije potrebna neka "Uvodna napomena", članak koji smo objavili u našem Timočkom glasniku zamenjuje sve napomene. Ono što se danas zove Hašimotova bolest daleko prevazilazi namere i želje ovog skromnog Japanca.

- Rad u ovom poglavlju:
- 6.1. Život i delo dr Hakaru Hashimota.

6.1. ŽIVOT I DELO DR HAKARU HASHIMOTA

Nebojša Paunković, Džejn Paunković

Poliklinika „Paunković”, Zaječar

Sažetak: Hashimoto tireoiditis (HT), vrlo česta bolest štitaste žlezde, sada je poznata kao autoimuno tireoidne oboljenje. Međutim vrlo malo se zna o njenom pronalazaču, čoveku koji ju je prvi opisao. On je prikazao četiri pacijenta sa hroničnim oboljenjem štitnjače, koje je nazvao struma lymphomatosa, a karakterisalo se difuznom limfocitnom infiltracijom sa prisustvom germinativnih centara, sa atrofijom parenhima i eozinofilnim promenama u pojedinim folikularnim ćelijama. Dr Hakaru Hashimoto rođen je u Japanu, 1881. godine. Posle završetka studija započeo je staž u Hirurškoj klinici u Fukuoki. Profesor Miyake, šef odeljenja, obučio je dr Hashimota i u tehnici pravljenja mikroskopskih preparata štitaste žlezde. Hashimoto je objavio rad pod naslovom „Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa)” u Arhivu za kliničku hirurgiju, u Berlinu, 1912. (97: 219–248). Par godina kasnije, izučavao je patologiju, pod rukovodstvom prof. Eduarda Kaufmana, u Getingenu, Nemačka. Hashimotova „limfomatozna struma” bila je ignorisana sve do 1931. godine kada je Allen Graham iz Klivlenda objavio svoje slučajeve ove bolesti i kada je insistirao da je Hashimoto prvi otkrio tu bolest i tražio je da se nazove po njemu.

Ključne reči: struma lymphomatosa, Hashimoto thyroiditis, autoimuna thireoidna bolest.

Summary: Hashimoto's thyroiditis (HT), a common thyroid disease, is now recognized as an autoimmune thyroid disorder. However, little is known about its discoverer, the man who first described this disease. He presented four patients with a chronic thyroid disorder, which he termed as struma lymphomatosa, characterized by diffuse lymphocytic infiltration with germinal centers, parenchymal atrophy and eosinophilic changes in some thyroid follicular cells. Dr. Hakaru Hashimoto was born in 1881 in Japan. Once he finished his studies, he started his training at the Surgery Department of Fukuoka Medical College. Professor Miyake, the head of the department, trained Dr. Hashimoto in the technique of assessing excised thyroid glands microscopically. In 1912, he published a paper, Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa) in "Archiv für klinische Chirurgie", Berlin, 1912:97:219-248. Some years later, he studied pathology under the instruction of prof. Eduard Kaufmann in Göttingen. Hashimoto's struma lymphomatosa was then ignored and forgotten until 1931, when Mr. Allen Graham of Cleveland reported struma lymphomatosa and insisted that Mr. Hashimoto had first discovered the disease and wanted to name it after him - Hashimoto's thyroiditis (HT).

Key words: struma lymphomatosa, Hashimoto thyroiditis, autoimmune thyroid disease

Dr Hakaru Hashimoto, rođen je 5. maja 1881, kao treći sin u poznatoj porodici lekara u više generacija, u Iga Ueno, u prefekturi Mie. U to doba lekarska profesija bila je vrlo poštovana u Japanu. Deda Hakarua, dr Gen Hashimoto, bio je vrlo poznat u holandskoj medicini. Hakaru je završio fakultet na Kyusyu Imperial University u Fukuoki, kao jedan od najuspešnijih u klasi, 1907. godine. Posle završetka studija započeo je staž u Hirurškoj klinici u Fukuoki, 1907. Profesor Miyake (prvi japanski neurohirurg), šef odeljenja, obučio je dr Hashimota u tehnici pravljenja mikroskopskih preparata štitaste žlezde. Godine 1912, sa 30 godina, Hakaru Hashimoto je objavio u Archiv für Klinische Chirurgie, nemačkom žurnalu za kliničku hirurgiju, posebnu novu bolest štitnjače. Ubrzo po objavljivanju članka, on dolazi u Nemačku, gde je pod rukovodstvom prof Eduarda Kaufmana, u Getingenu, nastavio usavršavanje iz patologije. Ubrzo izbija I svetski rat i Hashimoto se vraća u domovinu. Posle kraćeg boravka u Kyusyu odlazi u svoje rodno mesto gde pokreće porodičnu praksu. Hashimoto se oženio u 39-oj godini i imao je tri sina i jednu kćer. Umro je u 52. godine od trbušnog tifusa koji je zaradio u jednoj od kućnih poseta. Datum njegove smrti je 9. januar 1934. Umro je pre nego što je široko prihvaćeno da otkriće nove tireoidne bolesti treba nazvati po njemu [1,2,3].

Njegov rad je bio prikazan na 30 strana i ilustrovan sa 5 slika [1]. Prikazani su histološki nalazi dobijeni od štitnjača četiri pacijentkinje. Hakaru Hashimoto je objasnio da se radi o novoj bolesti koja se karakteriše limfocitnom i plazmocitnom infiltracijom, sa formiranjem germinativnih centara, sa fibrozom koja je slična onoj u Mikuliczevoj bolesti [4]. Nemačka škola je smatrala da je ovo oboljenje rana faza Riedelovog tireoiditisa [5].

Hashimotova struma bila je zaboravljena i ignorisana sve dok Alen Graham iz Klivlenda nije objavio, 1931. godine, svoje slučajeve i insistirao da se limfomatozna struma nazove po njenom pronalazaču, Hashimotova limfomatozna struma [6]. Godine 1956, Rose i Witebsky su pokazali da imunizacija zečeva ekstraktom zečije tireoideje izaziva histološke promene u štitastoj žlezdi, koje liče na one kod Hashimoto tireoiditisa [7,8]. Nešto kasnije Deborah Doniach, I. Roit i sar. iz Londona su izolovali tireoglobulinska antitela iz seruma obolelih od HT, i zaključili je da je Hashimotova limfomatozna struma autoimuna bolest štitnjače [9,10]. Bila je to prva opisana autoimuna bolest. Hashimotova bolest, od njenog prvog opisa 1912. [1], prošla je nekoliko faza u poznavanju i tumačenju. Opisana je kao posebna vrsta strume, struma lymphomatosa, od strane Hakaru Hashimota. Insistiranjem Alena Grahama 1934. nazvana je po pronalazaču. Radovima Wytebskog, Debole Doniach, Ivana Roita, svrstana je u autoimunu tireoidnu bolest. Danas se smatra da je to najčešća autoimuna tireoidna bolest čiji je domet još uvek neprocenjen.

LITERATURA

1. Hashimoto H. Zur Kenntniss der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa). Arch Klin Chir 1912;97:219–248.
2. Hashimoto K. My father and his teacher. Endocr J 2002;49:389–391.
3. Amino N, Tada H, Hidaka Y, et al. Hashimoto's disease and Dr Hakaru Hashimoto. Endocr J 2002;49:393–397.
4. Satoh H. The history of Hashimoto disease: The establishment of a new diagnosis "Hashimoto disease" with a biography of Hakaru Hashimoto and a brief history of Fukuoka Medical College. In: Commemorative article of a centennial of Hashimoto disease in the Bulletin of the 1st Department of Surgery, Kyushu University, 2011; pp. 9–21.
5. Riedel BM. Die chronische zur Bildung eisenharter Tumoren führende Entzündung der Schilddrüse. Verh Ges Chir 1896;25:101–105.
6. Graham A. Riedel's struma in contrast to struma lymphomatosa (Hashimoto). West J Surg 1931;39:681–689.
7. Rose NR, Witebsky E. Studies on organ specificity: V. Changes in the thyroid glands of rabbits following active immunization with rabbit thyroid extracts. J Immunol 1956;76:417–427.
8. Witebsky E, Rose NR, Paine JR, et al. Thyroid-specific autoantibodies. Ann NY Acad Sci 1957;69:669–677.
9. Campbell PN, Doniach D, Hudson RV, et al. Autoantibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goitre). Lancet 1956;271:820–821.
10. Doniach D, Roitt IM. Hakaru Hashimoto. Lancet 1962; 1074.

Timočki medicinski glasnik 2016. vol. 41. br. 1. str. 55-56.

Biografski podaci



Nebojša Paunković je rođen 1942. godine u Zaječaru, gde je završio osnovnu školu i gimnaziju (1960. godine). Medicinski fakultet u Beogradu završio je 1965. godine. Specijalizaciju iz interne medicine završio je 1974. a iz nuklearne medicine 1984. godine u Beogradu. Odbranio je magistarski ispit 1975. a doktorsku disertaciju 1977. godine, na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Dodeljen mu je stručni naziv primarijus, izabran je na Medicinskom fakultetu u Beogradu u zvanje viši naučni saradnik. Redovni je član Akademije medicinskih nauka Srpskog lekarskog društva.

Radno iskustvo i kretanje u službi: u nekoliko mandata je rukovodilac Službe za nuklearnu medicinu, u jednom mandatu načelnik Internističke službe, u dva mandata direktor (upravnik) bolnice – sve u medicinskom (sada zdravstvenom) centru u Zaječaru. Od odlaska u penziju otvorio je polikliniku "Paunković" u kojoj do sada radi.

Stručna i društvena aktivnost i priznanja: u više mandata član rukovodstava sekcija za nuklearnu medicinu i endokrinologiju Srpskog lekarskog društva. Bio je predsednik Jugoslovenskog udruženja za nuklearnu medicinu i Član je European Association of Nuclear Medicine, European Thyroid Association, član Uređivačkog odbora časopisa Hellenic Journal of Nuclear medicine. U društvenom radu obavljao je niz zaduženja. Nosilac je nekoliko ordena i sličnih društvenih priznanja. Dobio je nekoliko visokih priznanja: nagradu prof. Milovan Antić, nagradu akademik Vladimir Bošnjaković, nagradu za Životno delo SLD. Ima više priznanja od strane ovih strukovnih udruženja za doprinos istima.

Objavio je preko 200 naučnih i stručnih radova u domaćim i stranim časopisima.



Jane (Džejn) Paunković, rođena 1958 godine. Gimnaziju (High School) završila u USA, Oswego. Diplomirala na Prirodno-matematičkom fakultetu u Beogradu na grupi za Molekularnu biologiju i fiziologiju. Završila je specijalizaciju Medicinske biohemije na Medicinskom fakultetu u Nišu. Odbranila doktorsku disertaciju pod nazivom »Merenje postreptorskog efekta na tireocitima in vitro nakon stimulacije receptora za tireotropin« na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Izabrana je u zvanje naučnog saradnika na Medicinskom fakultetu u Beogradu, i u zvanje redovnog profesora na

Megatrend univerzitetu i Univerzitetu Privredna Akademija. Član je jugoslovenskih udruženja za nuklearnu medicinu i endokrinologiju, Evropske tireoidne asocijacije (član koordinacione grupe za Srednju i Istočnu Evropu), član Američkog udruženja dijabetologa, član WSF (Svetski naučni forum), Forum Synergie.

Usavršavala se na univerzitetima i institutima u Kjotu u Japanu, Frankfurtu, Kelnu, Grenoblu, Centralnom evropskom univerzitetu, Manoa univerzitetu na Havajima, Univerzitetu u Valenciji, AU Barcelona i dr.

Objavila više od 150 radova u stranim i domaćim časopisima (i10-index 12, više od 1000 citata). Urednik i recezent više inostranih publikacija.

Dobitnik godišnje nagrade Kliničkog centra i lista Politika za 2000. godinu »Sunčani sat«, kolaureat nagrade »Milovan Antić« za 1999.

Godinama na radnom mestu šefa Laboratorije za molekularnu endokrinologiju Službe za nuklearnu medicinu u Zaječaru. Radila je kao redovni profesor na Megatrend univerzitetu i Univerzitetu Privredna Akademija. Sada radi kao profesor na doktorskim studijama na LUM univerzitetu u Bariju, Italija.

