

## **RADIOAKTIVNI JOD-131 ILI KIRURŠKI ZAHVAT U LIJEČENJU GRAVESOVE HIPERTIREOZE**

### **RADIOIODINE VERSUS SURGERY IN THE TREATMENT OF GRAVES' HYPERTHYROIDISM**

TOMISLAV JUKIĆ, JOSIP STANIČIĆ, VLADO PETRIC, ZVONKO KUSIĆ\*

**Deskriptori:** Gravesova bolest – radioterapija, kirurgija; Radioizotopi joda – terapijska primjena, doziranje, nuspojave

**Sažetak.** Najčešći uzrok hipertireoze u djece i odraslih osoba je autoimunska Gravesova (Basedowljeva) bolest. U liječenju Gravesove hipertireoze primjenjuju se više od 60 godina tireostatici, kirurški zahvat i radiojodna terapija. Najraširenija je primjena tireostatika. Međutim, remisija uz tireostatike može se očekivati u 20–50% odraslih osoba i 20–30% djece. Metode definitivnog liječenja Gravesove hipertireoze su jod-131 (radiojod) ili kirurški zahvat. Obje metode liječenja imaju prednosti i nedostatke, a odabir uglavnom ovisi o dobi, osobnom izboru, popratnim bolestima i drugim individualnim osobinama bolesnika, ali i dostupnosti pojedine metode liječenja. Radiojodna terapija je jednostavan, siguran, efikasan i ekonomičan postupak definitivnog liječenja Gravesove hipertireoze. Primjenjuje se ambulantno i može se primijeniti u bolesnika u hipertireozu. Zbog toga se u odraslih osoba s Gravesovom hipertireozom većinom preferira liječenje jodom-131, a vrlo malo bolesnika upućuje se na kirurški zahvat. Radiojod je osobito metoda izbora u starijih bolesnika i kardiopata u kojih je indiciran odmah nakon postizanja eutireoze tireostaticima. Kirurški zahvat uglavnom je indiciran u mlađih bolesnika, u slučaju individualnog izbora ili u posebnim indikacijama. Jasne indikacije za operativno liječenje Gravesove hipertireoze su: suspekt ili dokazani malignitet, koegzistirajuća patologija koja zahtijeva kirurški zahvat, trudnoća ili dojenje, velika guša (teža od 80 grama) ili guša sa simptomima i znakovima kompresije, teške toksične nuspojave na tireostatike, potreba brze kontrole bolesti, dob do 5 godina i aktivna oftalmopatija. Rizik od kirurškog liječenja obrnuto je proporcionalan s iskustvom operatera, a danas se preferira gotovo totalna odnosno totalna tireoidektomija. Konačni ishod obaju oblika liječenja često je hipotireoza koju ne treba smatrati posljedicom liječenja jer se nadomjesnom terapijom hormonima štitnjače postiže hormonski ekvilibrij.

**Descriptors:** Graves disease – radiotherapy, surgery; Iodine radioisotopes – therapeutic use, administration and dosage, adverse effects

**Summary.** The most common etiologic cause of thyrotoxicosis in children and adults is autoimmune Graves' (Basedow's) disease. Antithyroid medications, surgery and radioactive iodine have been used in the treatment of Graves' hyperthyroidism for more than six decades. The use of antithyroid drugs is the most common therapeutic approach. However, long-term remission with antithyroid drugs can be expected in 20–50% of adults and 20–30% of children. The methods for definitive treatment of Graves' hyperthyroidism are iodine-131 (radioiodine) and surgery. Both treatment modalities have benefits and risks and the decision is made according to the age, patient preference and the presence of other co-morbidities, individual characteristics of patients and the availability of certain treatment modality. Radioiodine is simple, safe, effective and economic procedure for definitive treatment of Graves' hyperthyroidism. It is administered ambulatory and can be given to the patient in thyrotoxicosis. Due to many benefits, radioiodine is preferred in most of the adult patients with Graves' hyperthyroidism while only small proportion of patients is sent to surgery. Radioiodine is especially the treatment of choice in elderly patients and patients with heart disease. In these patients radioiodine is indicated immediately after reaching euthyroidism with antithyroid drugs. Surgery is mainly indicated in younger patients, in the case of patient preference or in special indications. Clear indications for surgical treatment of Graves' hyperthyroidism are: suspected or confirmed malignancy, coexisting pathology that demands surgical treatment, pregnancy and breastfeeding, large goiter (> 80 grams) or goiter with symptoms and signs of compression, severe toxic side effects of antithyroid medications, requirement for immediate control of disease, age younger than 5 years and active ophthalmopathy. The risk of surgical treatment is negatively correlated with the surgeon's experience and nowadays, total or near-total thyroidectomy is preferred surgical approach. End point of both treatment modalities is usually hypothyroidism that should not be considered as the consequence of treatment. Moreover, due to thyroid hormones replacement therapy equilibrium can be easily achieved.

Liječ Vjesn 2010;132:355–360

Najčešći uzrok hipertireoze u djece i odraslih osoba je autoimunska Gravesova (Basedowljeva) bolest.<sup>1–3</sup> U liječenju Gravesove hipertireoze primjenjuju se više od 60 godina tireostatici, kirurški zahvat i radiojodna terapija.<sup>4–6</sup> Premda postoji dugogodišnje iskustvo u terapijskoj primjeni svih triju oblika liječenja, i danas postoje oprečni stavovi u pristupu liječenju autoimunsnoj hipertireozu. Metode liječenja razlikuju se između institucija i regija svijeta, a preferiranje pojedinog oblika liječenja često ovisi o tradiciji i

\* Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu Medicinskog fakulteta, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«, Zagreb (dr. sc. Tomislav Jukić, dr. med.; Josip Staničić, dr. med.; akademik Zvonko Kusić, dr. med.), Klinika za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata Medicinskog fakulteta, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«, Zagreb (prof. dr. sc. Vlado Petric, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. T. Jukić, Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu Kliničke bolnice »Sestre milosrdnice«, Vinogradska 29, 10000 Zagreb, e-mail: tjukic@kbsm.hr

Primljeno 19. rujna 2009., prihvaćeno 31. ožujka 2010.

edukaciji medicinskih centara, ekonomskim razmatranjima, dobi, popratnim bolestima, emocionalnim stavovima i obiteljskim prilikama pojedinog bolesnika. Najraširenija je primjena tireostatika. Međutim, remisija uz tireostatike može se očekivati u 20–50% odraslih osoba<sup>2,4,7</sup> i 20–30% djece.<sup>5,6,8</sup> Remisija je češća u bolesnika koji imaju blaži oblik bolesti, malenu gušu<sup>2-4,7,8</sup> i niska protutijela na TSH-receptor (TRA) tijekom<sup>9</sup> i nakon provedenog liječenja tireostaticima.<sup>10</sup> Tijekom liječenja tireostaticima mogu se razviti brojne nuspojave od kojih su najčešće alergijske reakcije, poremećaji jetrenih transaminaza, leukopenija, artralgijske reakcije, a kao najteže vrlo rijetke komplikacije agranulocitoza i toksični hepatitis.<sup>2-7</sup> Tireostaticima se također katkad ne može postići adekvatna kontrola bolesti unatoč visokim dozama lijeka pa je nužno brzo definitivno liječenje autoimunosti hipertireoze. Metoda izbora su liječenje jodom-131 ili kirurški zahvat. Mora se napomenuti da oba oblika liječenja imaju zajedničko obilježje jer nisu kauzalno liječenje osnovne bolesti, već destruktivna terapija čiji je cilj djelomično ili potpuno uništenje odnosno odstranjenje funkcionalnog tkiva štitnjače. Konačni ishod obaju oblika liječenja često je hipotireoza koju ne treba smatrati posljedicom liječenja jer se nadomjesnim liječenjem hormonima štitnjače postiže hormonski ekvilibrij.

### Jod-131 ili kirurški zahvat?

Pitanje optimalnog liječenja Gravesove (Basedowljeve) hipertireoze i danas je kontroverzno. Nakon neuspjeha ili razvoja nuspojava medikamentnog liječenja bolesnike je nužno uputiti na radiojod ili kirurški zahvat. Obje metode liječenja imaju prednosti i nedostatke, a odabir uglavnom ovisi o dobi, osobnom izboru, popratnim bolestima i drugim individualnim osobinama bolesnika, ali i dostupnosti pojedine metode liječenja. Valja poznavati sve pozitivne i negativne strane obaju oblika liječenja radi odabira optimalnog pristupa u pojedinog bolesnika.

#### Radiojod u liječenju Gravesove hipertireoze

Radioaktivni jod primjenjuje se u liječenju Gravesove (Basedowljeve) hipertireoze više od 60 godina.<sup>11,12</sup> Prvi put je terapijski primijenjen u Sjedinjenim Američkim Državama 1946. godine,<sup>11</sup> a do danas je nekoliko milijuna ljudi diljem svijeta liječeno jodom-131.<sup>5</sup> Zbog jednostavnosti, sigurnosti i ekonomičnosti u SAD-u je jod-131 terapija prvog izbora u liječenju Gravesove (Basedowljeve) hipertireoze<sup>2,13,14</sup> gdje se primjenjuje već desetljećima i u djece.<sup>5,6,15</sup>

Jod-131 primjenjuje se peroralno u obliku vodene otopine ili kapsule i u visokoj se koncentraciji akumulira u štitnjači. Iznimno, u posebnim indikacijama, može se dati i intravenski u obliku sterilne, apirogene otopine. Biološki učinak radiojoda na štitnjaču posljedica je visokoenergetskih  $\beta$ -zraka koje emitira izotop <sup>131</sup>I, a imaju domet u akumuliranom tkivu štitnjače prosječno 1 do 2 mm i uzrokuju razaranje stanica.<sup>16</sup> Konačni učinak joda-131 je značajno smanjenje funkcionalnog tkiva štitnjače koje je najizraženije u prvih 6 mjeseci nakon primljene terapije<sup>17</sup> uz postepeni razvoj hipotireoze u većine bolesnika.<sup>7,18</sup> Samo malen broj bolesnika nakon radiojodne terapije zadržava normalnu funkciju štitnjače. Radiojod emitira i gama-zračenje energije 0,364 MeV čiji je biološki učinak na štitnjaču neznan, ali se rabi za scintigrafiju gama-kamerom.

Razlikujemo dva najčešća pristupa za određivanje terapijske doze joda-131 u liječenju hipertireoze.<sup>2,4-7</sup> Jedan je davanje fiksnih unaprijed određenih doza, najčešće 185–555

MBq (5–15 mCi), a drugi je dozimetrijski pristup. Fiksne doze mogu se prilagoditi s obzirom na veličinu štitnjače, hitnost liječenja i težinu bolesti.<sup>7</sup> U dozimetrijskom pristupu terapijska doza joda-131 određuje se na temelju težine štitnjače i 24-satnog testa nakupljanja joda-131 u štitnjači, anglosaksonski »uptake« test, prema formuli:<sup>4-7</sup>

Težina štitnjače (g)  $\times$  Z / % 24h nakupljanja <sup>131</sup>I u štitnjači, gdje je Z željeni broj MBq (ili mCi) po gramu tkiva štitnjače, a obično se kreće u rasponu od 3,7 do 7,4 MBq (100–200  $\mu$ Ci). Vrijednost od 5,9 MBq (160  $\mu$ Ci)/g danas je prihvaćena od većine autora jer omogućava visoku vjerojatnost izlječenja hipertireoze jednokratnom primjenom joda-131.<sup>4,19,20</sup> Težina štitnjače obično se procjenjuje ultrazvukom.

Učinak radiojodne terapije je dugotrajan, a rezultati liječenja očituju se tek nakon nekoliko mjeseci. Nužno je u tom prijelaznom razdoblju svaka 2–3 mjeseca kontrolirati hormone štitnjače kako bi se na vrijeme započelo liječenje hipotireoze L-tiroksinom ili u slučaju perzistiranja hipertireoze tireostaticima.

Ako hipertireoza nije izliječena, radiojodna terapija se može ponoviti nakon šest mjeseci.<sup>4</sup> U ranim godinama radiojodne terapije mnogo je pažnje posvećivano postizanju eutireoze prilagođavanjem doze radiojoda, ali konsenzus najpovoljnijeg izračunavanja doze nije postignut. Unatoč preciznoj dozimetriji i mjerenjima, postotak hipotireoze nakon radiojodne terapije ostao je visok. Danas je uglavnom napušten pristup davanja vrlo niskih doza joda-131 zbog česte potrebe ponavljanja liječenja, a rizik od hipotireoze nije se značajno smanjio. Većina bolesnika liječena jodom-131 postepeno s godinama prijeđe u hipotireozu i zahtijeva nadomjesno liječenje hormonima štitnjače.<sup>4-7,18</sup> Primjena većih fiksnih ili dozimetrijski izračunanih doza joda-131 mnogo je pouzdanija u liječenju hipertireoze, a predviđa i brži razvoj hipotireoze uz potrebu praćenja i liječenja ovih bolesnika nadomjesnom terapijom hormonima štitnjače.<sup>4</sup> Visoka učestalost hipotireoze nakon liječenja jodom-131 danas se prihvaća kao normalan ishod liječenja. Ishod liječenja ovisi o veličini štitnjače, a ako je ona teža od 80 grama, izlječenje hipertireoze je teže postići<sup>17</sup> pa se u tih bolesnika preporučuje kirurški zahvat.<sup>6,21-23</sup>

Prednost liječenja jodom-131 u odnosu na operaciju jest u mogućnosti primjene u bolesnika u hipertireozu. Većina mlađih bolesnika dobro podnosi stanje tireotoksikoze pa nije nužna prethodna priprema tireostaticima. Beta-blokatorima mogu se dobro kontrolirati svi simptomi tireotoksikoze. U starijih bolesnika preporučuje se kratkotrajna primjena tireostatika i postizanje eutireoze prije primjene joda-131. Tireostatici se tada prekidaju 3–5 dana prije primjene radiojoda. Radiojodna terapija je osobito pogodna u bolesnika sa srčanim poremećajima i starijih bolesnika. U starijih bolesnika često zbog popratnih bolesti postoji kontraindikacija za kirurški zahvat, a dugotrajno liječenje tireostaticima u takvih bolesnika trebalo bi izbjegavati jer rizik od srčanih komplikacija, osobito fibrilacije atrijske raste linearno s trajanjem bolesti. Weetman<sup>1</sup> predlaže radiojodnu terapiju u svih bolesnika starijih od 50 godina kao terapiju prvog izbora u liječenju Gravesove (Basedowljeve) hipertireoze a ne postoji indikacija za kirurški zahvat, a u mlađih od 50 godina preporučuje konzervativno liječenje tireostaticima. Radiojodna terapija također se preporučuje u bolesnika koji su već operirali štitnjaču, pa i u dječjoj dobi, zbog povećanog rizika od komplikacija vezanih uz ponovnu operaciju.<sup>21</sup>

Nuspojave liječenja jodom-131 izrazito su rijetke.<sup>4-7,24</sup> U odraslih je zabilježen radijacijski tireoiditis koji se očituje bolnošću i osjetljivošću štitnjače slično kao kod subakutnog

tireoiditisa, a može se javiti i prolazna mučnina. U bolesnika s izrazito velikom gušom zabilježen je otok vrata uz kompresiju traheje, a liječi se visokim dozama kortikosteroida.<sup>24</sup> Tireotoksična kriza nakon liječenja jodom-131 danas je izuzetno rijetko stanje<sup>4,5</sup> i nikada nije zabilježena u našoj Klinici. U literaturi<sup>25</sup> je zabilježeno nekoliko bolesnika uglavnom starije životne dobi, bolesnika s velikom gušom ili teškom hipertireozom, ili s popratnim kardiovaskularnim ili cerebrovaskularnim bolestima u kojih je došlo do razvoja tireotoksične krize nakon terapije jodom-131. Tireotoksična kriza može se izbjeći adekvatnom pripremom tireostaticima koji reduciraju zalihe hormona u štitnjači.<sup>5,25</sup>

Vrlo malo je kontraindikacija za liječenje jodom-131. Jedine apsolutne kontraindikacije su trudnoća i dojenje.

Radiojodna terapija može uzrokovati progresiju aktivne oftalmopatije,<sup>26-29</sup> a jedan od mogućih uzroka je porast protutijela na TSH-receptor godinu dana nakon liječenja radiojodom.<sup>30</sup> Preventivnim liječenjem kortikosteroidima u trajanju od 2 do 3 mjeseca nakon primjene radiojoda može se izbjeći progresija oftalmopatije u većine bolesnika.<sup>27,31</sup> Kod minimalno aktivne odnosno inaktivne oftalmopatije radiojodna terapija nema gotovo nikakav utjecaj pa je preventivno liječenje kortikosteroidima nepotrebno.<sup>32</sup> U sprječavanju progresije oftalmopatije također je nužno izbjeći stanje hipotireoze nakon radiojodne terapije pravodobnim uključivanjem nadomjesnog liječenja L-tiroksinom.<sup>33</sup> Pušenje također može povećati rizik od progresije oftalmopatije nakon liječenja radiojodom.<sup>34</sup>

U djece su nuspojave liječenja jodom-131 još rjeđe nego u odraslih.<sup>5</sup> Za razliku od radiojoda, čak do 30% djece ima nuspojave liječenja tireostaticima kao što su alergijske manifestacije, manji porast jetrenih transaminaza ili blaža leukopenija, a u 0,5% djece razviju se teške komplikacije kao što su hepatitis ili agranulocitoza.<sup>3,5,6</sup> U odnosu na odrasle osobe, djeca s Gravesovom hipertireozom rijetko dobiju tešku oftalmopatiju, a postojeća oftalmopatija obično se smiruje nakon liječenja operacijom ili radiojodom.<sup>5</sup>

Ključno pitanje vezano uz radiojodnu terapiju je rizik od razvoja karcinoma, osobito razvoja karcinoma štitnjače u djece liječene jodom-131, a ta dilema pokreće glavne rasprave vezane uz dobnu granicu za terapijsku primjenu joda-131 u liječenju hipertireoze.<sup>6,21</sup>

Izlaganje ionizirajućem zračenju u dječjoj dobi značajno povećava rizik od nastanka karcinoma štitnjače, osobito papilarnog tipa,<sup>35-42</sup> a taj je rizik to veći što je dob izlaganja ionizirajućem zračenju manja.<sup>37-42</sup> U osoba starijih od 15 godina učinak ionizirajućeg zračenja na štitnjaču je znatno slabije izražen.<sup>37,40-42</sup>

Međutim, iskustva Černobila, Hirošime ili vanjskog zračenja glave i vrata u dječjoj dobi ne mogu se usporediti s terapijskom primjenom joda-131 zbog specifičnosti izlaganja ionizirajućem zračenju u navedenim okolnostima.<sup>6</sup> Rizik od razvoja tumora štitnjače najveći je prilikom izlaganja niskim dozama zračenja (0,1–25 Gy, približno 0,09–30  $\mu\text{Ci/g}$  tkiva štitnjače),<sup>6,37,41,42</sup> dok se za liječenje Gravesove hipertireoze primjenjuju znatno više doze joda-131.<sup>6</sup> Visoke doze joda-131 koje se primjenjuju za liječenje Gravesove (Basedowljeve) hipertireoze uzrokuju smrt tireocita i tako onemogućuju malignu promjenu.<sup>41,42</sup> Nadalje, teški nedostatak joda zabilježen u djece izložene izotopima joda nakon nuklearne nesreće u Černobilu smatra se važnim čimbenikom rizika od razvoja karcinoma štitnjače.<sup>39,43</sup> U djece izložene izotopima joda u uvjetima dostatnog unosa joda nakon nuklearnog incidenta u Hanfordu u državi Washington nije zabilježena povećana učestalost karcinoma štitnjače.<sup>6,44</sup>

Švedska populacijska studija koja je obuhvatila 36.792 osobe nije pokazala povećanu učestalost karcinoma štitnjače nakon dijagnostičke primjene joda-131, međutim navedeno istraživanje obuhvatilo je samo 300 djece mlađe od 10 godina.<sup>45</sup>

Veliko istraživanje američke Grupe za praćenje terapije tireotoksikoze obuhvatilo je 35.593 osobe liječene u razdoblju od 1946. do 1964. godine u 26 centara u SAD-u, od kojih je 91% imalo Gravesovu bolest, 79% su bile žene, a 65% je liječeno jodom-131.<sup>46</sup> Kada je istraživanje završeno 1968. godine, nakon prosječnog praćenja od 8,2 godine, incidencija i smrtnost od karcinoma štitnjače<sup>47</sup> i incidencija leukemije<sup>48</sup> nisu se bitno razlikovale u skupini liječenoj jodom-131 u odnosu na ostale bolesnike. Posljednje veliko istraživanje američke Grupe za praćenje terapije tireotoksikoze koje je prikazalo gotovo doživotno praćenje iste skupine bolesnika pokazalo je da je radiojodna terapija Gravesove (Basedowljeve) hipertireoze sigurna i ne uzrokuje povećanu ukupnu smrtnost od karcinoma niti povećanu specifičnu smrtnost od karcinoma različitih sjelja, ali je utvrđen blago povećan rizik smrtnosti od karcinoma štitnjače prvih nekoliko godina nakon radiojodne terapije koji se objašnjava već postojećim karcinomima štitnjače koji nisu utvrđeni prije liječenja jodom-131.<sup>46</sup> Možemo pretpostaviti da u to vrijeme nije korišten ultrazvuk i citološka punkcija u evaluaciji čvorova štitnjače kao što se danas koristi. Ni druge velike studije provedene u Švedskoj<sup>49</sup> i Velikoj Britaniji<sup>50</sup> nisu utvrdile povećanu smrtnost od karcinoma nakon terapije jodom-131. U većini istraživanja utvrđena je povećana smrtnost od kardiovaskularnih ili cerebrovaskularnih bolesti ili fraktura koje se pripisuju hipertireozu.<sup>49,50</sup> Međutim sva navedena istraživanja uglavnom su obuhvatila odraslu populaciju, a vrlo malo djece liječene jodom-131.

Jod-131 primjenjuje se u liječenju hipertireoze u djece već nekoliko desetljeća, osobito u SAD-u. Rivkees u opsežnom pregledu literature<sup>5,6</sup> navodi 1200 djece liječene jodom-131 uz izvrsne rezultate liječenja i vrlo rijetke nuspojave, a liječena su i djeca u dobi od jedne godine. Djeca su praćena 5–20 godina nakon provedenog liječenja radiojodom i nijedno navedeno istraživanje nije pokazalo povećan rizik od karcinoma štitnjače nakon terapijske promjene joda-131 u dječjoj dobi. Read i suradnici pratili su čak do 40 godina oko 100 djece liječene zbog Gravesove (Basedowljeve) hipertireoze.<sup>51</sup> Nije zabilježen nijedan slučaj karcinoma štitnjače, leukemije ili bilo koji drugi teži poremećaj koji se može povezati s liječenjem jodom-131. Ipak, djeca su znatno osjetljivija na učinak radijacije u odnosu na odrasle osobe, a rizik od razvoja karcinoma štitnjače to je veći što je dob izlaganja ionizirajućem zračenju manja.<sup>5,6,37,41,42</sup> Rizik od razvoja karcinoma štitnjače u ostatnom tkivu nakon provedene radiojodne terapije najveći je u djece liječene u dobi do 5 godina i progresivno opada u dobi između 5–10 i 10 i 20 godina. Zbog toga se u djece preporučuje primjena viših, tzv. ablacijskih doza joda-131, a one se kreću u rasponu od 220 do 275  $\mu\text{Ci}$  <sup>131</sup>I/g tkiva štitnjače.<sup>6</sup> Uz primjenu tih doza joda-131 hipertireoza se postiže u 95% liječene djece.<sup>52</sup>

Također se postavlja pitanje zdravlja potomstva osoba liječenih jodom-131. U literaturi je navedeno oko 500 djece potomaka 370 osoba liječenih jodom-131 u dječjoj dobi. Učestalost kongenitalnih anomalija među potomstvom osoba liječenih jodom-131 nije se razlikovala od učestalosti u općoj populaciji.<sup>5,6,53</sup> Prema Smjernicama Hrvatskog društva za štitnjaču<sup>54</sup> u žena se trudnoća mora odgoditi najmanje šest mjeseci nakon liječenja radiojodom, a u muškaraca začecje treba odgoditi minimalno četiri mjeseca nakon pri-

mjene radiojoda kako bi se omogućio životni ciklus stanice spermija.

### Kirurški zahvat u liječenju Gravesove (Basedowljeve) hipertireoze

Prije II. svjetskog rata kirurški je zahvat bio jedini definitivni oblik liječenja hipertireoze. Razvoju kirurgije štitnjače osobito je pridonio Emil Theodor Kocher, dobitnik Nobelove nagrade za fiziologiju i medicinu 1909. godine. Kirurški zahvat danas ima važno mjesto kao najstariji oblik liječenja hipertireoze. Prednost tog zahvata u odnosu na radiojod ili tireostatike je u mogućnosti brzog izlječenja hipertireoze. Pri tome je najvažnije iskustvo kirurga odnosno odabir centra u kojem se provodi kirurški zahvat. Rizik od operativnog liječenja obrnuto je proporcionalan s iskustvom operatera. S obzirom na opseg kirurškog zahvata razlikujemo suptotalnu, gotovo totalnu i totalnu tireoidektomiju.<sup>55</sup> Pri gotovo totalnoj i totalnoj tireoidektomiji manji je postotak recidiva Gravesove (Basedowljeve) hipertireoze, ali su nešto češće komplikacije zahvata u odnosu na suptotalnu tireoidektomiju. Međutim, u rukama iskusnog operatera rizik od komplikacija totalne tireoidektomije je zanemariv. Nakon suptotalne tireoidektomije zabilježen je značajan postotak recidiva hipertireoze i postoji rizik od pogoršanja oftalmopatije.<sup>21</sup> Prednost totalne u odnosu na suptotalnu tireoidektomiju je i u lakšem usklađivanju optimalne doze supstitucije L-tiroksinom.<sup>55</sup> Danas je gotovo totalna, odnosno totalna tireoidektomija u rukama iskusnog operatera metoda izbora u liječenju Gravesove (Basedowljeve) hipertireoze i može se provesti s minimalnim komplikacijama.<sup>23,55-58</sup>

Komplikacije kirurškog zahvata mogu biti prolazne i trajne. U istraživanju provedenom u Francuskoj<sup>55</sup> analizom 714 bolesnika operiranih gotovo totalnom ili totalnom tireoidektomijom zbog Gravesove (Basedowljeve) hipertireoze najčešće prolazne komplikacije bile su: hipokalcemija odnosno prolazni hipoparatiroidizam s 10,2%, pareza povratnog živca s 2,2%, postoperativno krvarenje odnosno hematoma s 1,7% i infekcija rane 0,3%. Trajne komplikacije potpunoga kirurškog zahvata bile su trajna hipokalcemija s 1,5% i trajna pareza povratnog živca s učestalošću 0,4%. Ukupna učestalost trajnih komplikacija operativnog liječenja hipertireoze bila je manja od 2%.<sup>55</sup> Učestalost trajne hipokalcemije u naših operiranih bolesnika je 2%, a trajnih pareza povratnog živca 0,5%. Operirani su uglavnom mladi bolesnici koji su imali recidiv hipertireoze nakon prekida liječenja tireostaticima, bolesnici s velikom gušom, teškom oftalmopatijom, čvorom štitnjače, željom za trudnoćom, zbog vlastitih uvjerenja ili »straha od zračenja«.

Francuski autori<sup>55</sup> zagovaraju gotovo totalnu tireoidektomiju s ostavljanjem  $\leq 2$  g ostatnog tkiva štitnjače zbog manjih prolaznih komplikacija, osobito prolazne hipokalcemije u odnosu na totalnu tireoidektomiju. Posljednjih godina u Klinici za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata Kliničke bolnice »Sestre milosrdnice«, Zagreb, bolesnici s Gravesovom hipertireozom operiraju se totalnom tireoidektomijom.

U australskom ispitivanju<sup>23</sup> 27% bolesnika nije imalo pravu indikaciju za kirurško liječenje Gravesove (Basedowljeve) hipertireoze. Čak 29% bolesnika operirano je zbog aktivne oftalmopatije koja je relativna indikacija za operaciju, 13% bolesnika zbog velike guše, a 10% bolesnika operirano je zbog popratnog čvora u štitnjači. Najčešći uzrok operativnog liječenja Gravesove (Basedowljeve) hipertireoze bio je izbjegavanje radiojodne terapije.

Jasne indikacije za operaciju su: suspektni ili dokazani malignitet, koegzistirajuća patologija koja zahtijeva kirurški

zahvat (npr. hiperparatiroidizam), trudnoća ili dojenje, teške toksične nuspojave na tireostatike, velika guša (teža od 80 grama), guša sa simptomima kompresije, potreba brze kontrole bolesti i dob ispod 5 godina.<sup>21</sup> Relativne indikacije za kirurški zahvat su aktivna oftalmopatija, slabo kontrolirana Gravesova bolest koja zahtijeva brzo definitivno liječenje i bolesnici koji ne mogu imati dugoročno praćenje.

Osim apsolutnih i relativnih indikacija za kirurški zahvat pri donošenju odluke o konačnom izboru liječenja važnu ulogu imaju i bolesnici koji mogu imati različite poglede na oba oblika liječenja.

Prije operacije za bolesnika je nužno da bude u eutireozu. Priprema za zahvat podrazumijeva prethodno postizanje eutireoze tireostaticima koji se prekidaju na dan kirurškog zahvata. Uz tireostatike preoperativno je korisna primjena beta-blokatora, npr. propranolola.<sup>59</sup> U stanjima leukopenije, oštećenja jetre ili alergije na tireostatike liječenje tireostaticima se mora prekinuti. Ako se odlučimo na kirurški zahvat, alternativa u tih bolesnika je primjena Lugolove otopine, obično 10 kapi na dan u trajanju najviše do tri tjedna, a nakon toga bolesnika moramo odmah operirati. Druga alternativa je primjena litija.<sup>59</sup> Litij se počeo primjenjivati u liječenju hipertireoze početkom 70-ih godina prošlog stoljeća.<sup>60</sup> Ima učinak sličan jodu blokirajući oslobađanje hormona iz štitnjače. Za razliku od Lugolove otopine litij ne utječe na nakupljanje joda u štitnjači te se tijekom primjene litija može dati i radiojodna terapija.

### Preporuke svjetskih društava za štitnjaču o liječenju Gravesove (Basedowljeve) hipertireoze

Američko udruženje za štitnjaču (American Thyroid Association, kratica ATA)<sup>61</sup> i Američko udruženje kliničkih endokrinologa (American Association of Clinical Endocrinologists, kratica AACE)<sup>62</sup> preporučuju jod-131 kao terapiju izbora u liječenju Gravesove (Basedowljeve) hipertireoze. Radiojodna terapija preporučuje se i u dječjoj dobi jer nema dokaza negativnih učinaka joda-131 na plodnost, povećanu učestalost karcinoma štitnjače u liječene djece niti povećanu učestalost kongenitalnih malformacija u potomstva. U starijih bolesnika i kardiopata prije primjene joda-131 oba Društva preporučuju kratkotrajnu primjenu tireostatika. Hrvatsko društvo za štitnjaču HLZ-a objavilo je smjernice za racionalnu dijagnostiku poremećaja funkcije štitnjače.<sup>63</sup>

### Zaključak

Metode definitivnog liječenja hipertireoze su radiojod ili kirurški zahvat. Radiojodna terapija je jednostavan, siguran, efikasan i ekonomičan postupak definitivnog liječenja Gravesove (Basedowljeve) hipertireoze. Primjenjuje se ambulantno i može se primijeniti u bolesnika u hipertireozu. Zbog toga se u odraslih osoba većinom preferira liječenje jodom-131, a vrlo malo bolesnika upućuje se na kirurški zahvat. Radiojod je osobito metoda izbora u starijih bolesnika i kardiopata u kojih je indiciran odmah nakon postizanja eutireoze tireostaticima. Kirurški zahvat uglavnom je rezerviran za mlađe bolesnike, u slučaju individualnog izbora ili u posebnim indikacijama. Jasne indikacije za operativno liječenje Gravesove hipertireoze su suspektni ili dokazani malignitet, koegzistirajuća patologija koja zahtijeva kirurški zahvat, trudnoća ili dojenje, velika guša (teža od 80 grama) ili guša sa simptomima kompresije, teške toksične nuspojave na tireostatike, potreba brze kontrole bolesti, mlađa životna dob i aktivna oftalmopatija. Rizik od operativnog liječenja obrnuto je proporcionalan s iskustvom operatera, a danas se preferira skoro totalna odnosno totalna tireoidektomija.

## L I T E R A T U R A

- Bravermann LE, Utiger RD. Introduction to thyrotoxicosis. U: Bravermann LE, Utiger RD, ur. Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text, 9th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, str. 453–5.
- Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med* 2000;343:1236–48.
- Zimmerman D, Lteif AN. Thyrotoxicosis in children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:109–26.
- Iagaru A, Ross McDougall I. Treatment of thyrotoxicosis. *J Nucl Med* 2007;48:379–89.
- Rivkees SA, Sklar C, Freemark M. Clinical review 99: the management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;3:3767–76.
- Rivkees SA, Dinauer C. Controversy in clinical endocrinology. An Optimal Treatment for Pediatric Graves' Disease is Radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(3):797–800.
- Cooper DS. Treatment of Thyrotoxicosis U: Bravermann LE, Utiger RD, ur. Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text, 9. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, str. 665–94.
- Glaser NS, Styne DM. Predictors of early remission of hyperthyroidism in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1719–26.
- Schott M, Morgenthaler NG, Fritzen R i sur. Levels of autoantibodies against human TSH receptor predict relapse of hyperthyroidism in Graves' disease. *Horm Metab Res* 2004;36(2):92–6.
- Quadbeck B, Hoermann R, Roggenbuck U, Hahn S, Mann K, Janssen OE. Sensitive thyrotropin and thyrotropin-receptor antibodies determination one month after discontinuation of antithyroid drug treatment as predictors of relapse in Graves' disease. *Thyroid* 2005;15(9):1047–54.
- Chapman EM. History of the discovery and early use of radioactive iodine. *JAMA* 1983;250:2042–4.
- Becker DV, Sawin CT. Radioiodine and thyroid disease: the beginning. *Semin Nucl Med* 1996;26:155–64.
- Solomon B, Glinioer D, Lagasse R, Wartofsky L. Current trends in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1518–24.
- Wartofsky L, Glinioer D, Solomon B i sur. Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan, and the United States. *Thyroid* 1991;1:129–35.
- Hamburger JJ. Management of hyperthyroidism in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:1019–24.
- Maxon HR, Saenger EL. Biologic Effects of Radioiodines on the Human Thyroid Gland. U: Bravermann LE, Utiger RD, ur. Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text, 7th edition. Philadelphia: Lippincott – Raven; 1996, str. 342–51.
- Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusener H. Reduction in thyroid volume after radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: results of a prospective, randomized, multicentre study. *Eur J Clin Invest* 1996;26:59–63.
- Nebesio TD, Siddiqui AR, Pescovitz OH, Eugster EA. Time course to hypothyroidism after fixed-dose radioablation therapy of Graves' disease in children. *J Pediatr* 2002;141:99–103.
- McDougall IR, Greg WR. Combined carbimazole-131-I treatment for thyrotoxicosis. *Scott Med J* 1972;17:57–61.
- Rapoport B, Caplan R, DeGroot LJ. Low-dose sodium iodide I 131 therapy in Graves' disease. *JAMA* 1973;224:1610–3.
- Lee JA, Grumbach MM, Clark OH. Controversy in clinical endocrinology. An Optimal Treatment for Pediatric Graves' Disease is Surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(3):801–3.
- Weetman AP. The role of surgery in primary hyperthyroidism. *J R Soc Med* 1998;91(Suppl 33):7–11.
- Grodski S, Stalberg P, Robbins BG, Delbridge LW. Surgery versus Radioiodine Therapy as Definitive Management for Graves' Disease: The Role of Patient Preference. *Thyroid* 2006;17:157–60.
- Becker DV, Hurley JR. Complications of radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Semin Nucl Med* 1971;1:442–60.
- McDermott MT, Kidd GS, Dodson Jr LE, Hofeldt FD. Radioiodine-induced thyroid storm. Case report and literature review. *Am J Med* 1983;75:353–9.
- Tallstedt L, Lundell G, Topping O i sur. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1992;326:1733–8.
- Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F i sur. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998;338:73–8.
- Acharya SH, Avenell A, Philip S, Burr J, Bevan JS, Abraham P. Radioiodine therapy (RAI) for Graves' disease (GD) and the effect on ophthalmopathy – a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69(6):845–7.
- Tanda ML, Lai A, Bartalena L. Relation between Graves' orbitopathy and radioiodine therapy for hyperthyroidism: facts and unsolved questions. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69(6):943–50.
- Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Lundell G, Topping O. TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. *Eur J Endocrinol* 2008;168:69–75.
- Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Panicucci M, Lepri A, Pinchera A. Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1989;321:1349–52.
- Perros P, Kendall-Taylor P, Neoh C, Frewins S, Dickinson J. A prospective study of the effects of radioiodine therapy for hyperthyroidism in patients with minimally active Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5321–3.
- Tallstedt L, Lundell G, Blomgren H, Bring J. Does early administration of thyroxine reduce the development of Graves' ophthalmopathy after radioiodine treatment? *Eur J Endocrinol* 1994;130:494–7.
- Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML i sur. Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves' ophthalmopathy. *Ann Intern Med* 1998;129:632–5.
- Collins SL. Thyroid cancer: controversies and etiopathogenesis. U: Falk SA, ur. *Thyroid Disease: Endocrinology, Surgery, Nuclear Medicine, and Radiotherapy*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. str. 502–3.
- Schneider AB, Ron E. Carcinoma of follicular epithelium. Epidemiology and pathogenesis. U: Bravermann LE, Utiger RD, ur. Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text, 9th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, str. 889–906.
- Ron E, Lubin JH, Shore RE i sur. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 1995;141:259–77.
- Jacob P, Kenigsberg Y, Goulko G i sur. Thyroid cancer risk in Belarus after the Chernobyl accident: comparison with external exposures. *Radiat Environ Biophys* 2000;39:25–31.
- Williams D. Cancer after nuclear fallout: lessons from Chernobyl accident. *Nat Rev Cancer* 2002;2:543–9.
- Cardis E, Kesminiene A, Ivanov V i sur. Risk of Thyroid Cancer After Exposure to 131I in Childhood. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:724–32.
- Boice Jr JD. Radiation-induced thyroid cancer – what's new? *J Natl Cancer Inst* 2005;97:703–5.
- Boice Jr JD. Thyroid disease 60 years after Hiroshima and 20 years after Chernobyl. *JAMA* 2006;295:1060–2.
- Gembicki M, Stozharov AN, Arinichin AN i sur. Iodine Deficiency in Belarusian Children as a Possible Factor Stimulating the Irradiation of the Thyroid Gland during the Chernobyl Catastrophe. *Environmental Health Perspectives* 1997;105(Suppl 6):1487–90.
- Davis S, Kopecky KJ, Hamilton TE, Onstad L. Thyroid neoplasia, autoimmune thyroiditis, and hypothyroidism in persons exposed to iodine 131 from the Hanford nuclear site. *JAMA* 2004;292:2600–13.
- Dickman PW, Holm LE, Lundell G, Boice Jr JD, Hall P. Thyroid cancer risk after thyroid examination with 131 I: a population-based cohort study in Sweden. *Int J Cancer* 2003;106:580–7.
- Ron E, Doody MM, Becker DV i sur. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-Up Study Group. *JAMA* 1998;280:347–55.
- Dobyns BM, Shelton GE, Workman JB, Tompkins EA, McConahey WM, Becker DV. Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism: a report of the Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-Up Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;38:976–98.
- Saenger EL, Thoma GE, Tompkins EA. Incidence of leukemia following treatment of hyperthyroidism. Preliminary report of the Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-Up Study. *JAMA* 1968;205:855–62.
- Hall P, Berg G, Bjelkengren G i sur. Cancer mortality after iodine 131 I treatment of hyperthyroidism. *Int J Cancer* 1992;50:886–90.
- Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard MC, Betteridge J, Boyle P. Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *N Engl J Med* 1998;338(11):712–8.
- Read Jr CH, Tansey MJ, Menda Y. A thirty-six year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4229–33.
- Rivkees SA, Cornelius EA. Influence of iodine-131 dose on the outcome of hyperthyroidism in children. *Pediatrics* 2003;111:745–9.
- Sarkar SD, Beierwaltes WH, Gill SP, Cowley BJ. Subsequent fertility and birth histories of children and adolescents treated with 131 I for thyroid cancer. *J Nucl Med* 1976;17:460–4.
- Kusić Z, Jukić T, Dabelić N, Franceschi M. Dijagnostičke i terapijske smjernice za diferencirani karcinom štitnjače Hrvatskog društva za štitnjaču. *Liječ Vjesn* 2008;130:213–27.
- Gaujoux S, Leenhardt L, Tresallet C i sur. Extensive thyroidectomy in Graves' disease. *J Am Coll Surg* 2006;202:868–73.
- Lal G, Ituarte P, Kebebew E, Siperstein A, Duh QY, Clark OH. Should total thyroidectomy become the preferred procedure for surgical management of Graves' disease? *Thyroid* 2005;15:569–74.

57. *Miccoli P, Vitti P, Rago T i sur.* Surgical treatment of Graves' disease: subtotal or total thyroidectomy? *Surgery* 1996;120:1020–4.
58. *Altman RP.* Total thyroidectomy for the treatment of Graves' disease in children. *J Pediatr Surg* 1973;8:295–300.
59. *Falk SA.* Surgical Treatment of Hyperthyroidism. U *Falk SA, ur. Thyroid Disease: Endocrinology, Surgery, Nuclear Medicine, and Radiotherapy.* Philadelphia: Lippincott- Raven; 1997, str. 319–40.
60. *Temple R, Berman M, Robbins J, Wolff J.* The use of lithium in the treatment of thyrotoxicosis. *J Clin Invest* 1972;51:2746–56.
61. *Singer PA, Cooper DS, Levy EG i sur.* Treatment Guidelines for Patients with Hyperthyroidism and Hypothyroidism. *JAMA* 1995;273:808–12.
62. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 2002;8: 457–69.
63. *Kusić Z, Jukić T, Franceschi M i sur.* Smjernice Hrvatskog društva za štitnjaču za racionalnu dijagnostiku poremećaja funkcije štitnjače. *Liječ Vjesn* 2009;131:328–38.



## Vijesti

### News



Hrvatski liječnički zbor  
Hrvatsko društvo za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju  
i  
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

*organiziraju*

### **9. hrvatski kongres kliničke mikrobiologije s međunarodnim sudjelovanjem**

**7.–9. travnja 2011., Primošten, Hotel Zora**

#### *Teme Kongresa*

- Suvremene metode mikrobiološke dijagnostike i identifikacije mikroorganizama
- Antimikrobna rezistencija i novi antimikrobni lijekovi
- Novi i novi-stari patogeni mikroorganizmi
- Tipizacija mikroorganizama
- Infekcije uzrokovane bakterijama, virusima, gljivama i parazitima
- Bolničke infekcije. Higijena ruku
- Edukacija u kliničkoj mikrobiologiji i bolničkim infekcijama
- Akreditacija mikrobioloških laboratorija
- Slobodne teme

*Web stranica Kongresa:* [www.klinmik2011.net](http://www.klinmik2011.net)

#### *Važni datumi*

Prijava za sudjelovanje i rezervacija hotela do 31.01.2011.  
Rana kotizacija do 28.02. 2011.  
Rok za prijavu sažetaka do 28.02. 2011.

Kotizacija se uplaćuje na žiro račun Hrvatskog liječničkog zbora:  
Zagrebačka banka, 2360000-1101214818, poziv na broj 268-15,  
s naznakom za «9. Kongres HDMM 11».

KOTIZACIJA	RANA	REDOVNA
specijalisti	1000 kn	1600 kn
specijalizant	500 kn	800 kn

*Za sve daljnje informacije obratite se na adresu web stranice ili na adresu predsjednice Kongresa:*

Prof. dr. sc. Smilja Kalenić, Hrvatski liječnički zbor, 10000 Zagreb, Šubićeva 9,  
Mobilni telefon: 098 301 443, E-mail: [smilja.kalenic@zg.htnet.hr](mailto:smilja.kalenic@zg.htnet.hr), [skalenic@mef.hr](mailto:skalenic@mef.hr)