

ŠTITASTA ŽLEZDA I TRUDNOĆA



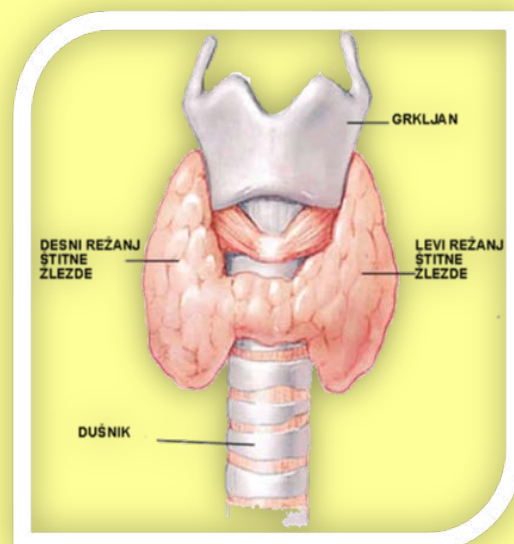
Prof. dr sc. med. Božo Trbojević

Štitasta žlezda

Štitasta žlezda je najveća endokrina žlezda u našem organizmu. Smeštena je u prednjem delu vrata, ima oblik leptira i kod osoba koje nemaju strumu teška je oko 20 gr. To je veoma dobro prokrvljena žlezda- organ sa najvećim krvnim protokom po gramu tkiva u ljudskom organizmu (svakih 17 minuta kroz ovu žlezdu prođe sva krv u organizmu). Jedinstvena je po tome što pravi depo svojih proizvoda čime se obezbeđuje ravnomerno snabdevanje tiroidnim hormonima, za razliku od svih drugih endokrinih žlezda koje svoje proizvode izlučuju direktno u cirkulaciju. Za njeno funkcionisanje neophodan je jod. Ova žlezda proizvodi tri hormona od kojih su dva proizvod ćelija tiroidnih folikula, trijodtironin i tiroksin.

Tiroidni zametak u čoveka prvi put se zapaža oko 30-og dana gestacije kod embionske dužine od 3,5-4 cm. Razvija se između 2. i 7. nedelje intrauterinog života a punu funkcionalnu sposobnost ćelije ove žlezde ostvaruju između 8. i 10. nedelje kada sazreva enzimski sistem potreban za sintezu hormona. Štitasta žlezda u toku razvoja se spušta od škrgžnih lukova na niže do mesta gde se nalazi na rođenju. Duž celog puta spuštanja može da zaostane tiroidno tkivo.

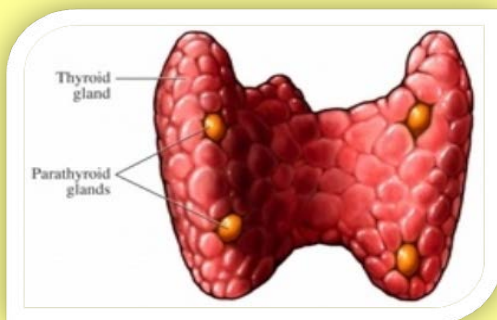
Na rođenju i kasnije štitasta žlezda ima oblik leptira koj čine desni i levi režanj povezani istmusom koji prolazi ispred dušnika i ispod grkljana. Svaki režanj širok je 20-25 mm, desni režanj je visok 40 mm i levi oko 37 mm. Volumen štitnjače je od 15 do 30 cm³, a masa normalne štitnjače iznosi od 16 do 25g što zavisi od njenog funkcionalnog stanja, pola osobe (žene - 14,5g / muškarci - 18g), hormonskog statusa (za vreme menstruacije povećanje veličine i mase do 50%), i mase osobe. Potencijal uvećanja



tiroidne mase je veliki tako da u nefiziološkim okolnostima žlezda može postići masu od nekoliko stotina grama.

Vaskularizacija tiroidne žlezde ostvaruje se granjanjem dva osnovna para arterijskih sudova. Gornja tiroidna arterija koja potiče iz spoljašnje tiroidne arterije i donja tiroidna arterija poreklom iz *a.subclavia* sa odgovarajuće strane, ulaze u gornje, odnosno donje polove žlezde sa svake strane. Vaskularnost štitaste žlezde je izuzetno bogata i po jedinici mase tkiva štitasta žlezda je najprokrvljeniji organ u čoveka. Ocenjuje se da protok krvi kroz tiroidnu žlezdu iznosi 4-6 ml/minut/gram. Limfna drenaža žlezde je bogata iako uloga limfatika u pogledu transporta proizvoda endokrine aktivnosti nije poznata.

Na zadnjoj površini štitaste žlezde smeštena su mala ovalna telašca koja se zovu paratireoidne žlezde. Uobičajeno iza svakog režnja štitnjače nalazimo po dve paratireoidne žlezde (gornja i donja), sveukupno četiri. Veličina žlezde je oko 4x3x2 mm, a težina od 30 do 80 mg.



Žlezde su građene od glavnih ćelija koje sadrže sekretorna zrnca paratireoidnog hormona (PTH- paratireoidni hormon). Te žlezde luče parathormon (PTH) koji reguliše normalnu koncentraciju kalcijuma u krvi. Za izvođenje hirurškog zahvata bitan je njihov položaj i razlikovanje od limfnog čvora, masnog tkiva ili tkiva štitnjače.

Folikularne ćelije štitaste žlezde luče dva hormona: tiroksin (T4) i trijodtironin (T3) za čiju sintezu je neophodan jod (I). Hormoni štitnjače u organizmu kontrolišu proizvodnju telesne toplote i utiču na rast, razvoj i diferencijaciju tkiva. Pod uticajem hormona štitnjače dolazi do povećane sinteze i razgradnje belančevina, podstiče se metabolizam masti i ugljenih hidrata, stimuliše rast i diferencijacija tkiva, naročito nervnog sistema. Dakle, hormoni T3 i T4 utiču na rast i razvoj organizma, kretanje, spavanje, kardiovaskularni sistem, mozak, varenje i rad ostalih žlezda (npr. polnih žlezda).



Da bi se ovi hormoni uopšte sintetisali neophodno je da se organizmu obezbede dovoljne količine joda (ali žlezda neće normalno funkcionisati ni ako joda ima premalo niti ako ga ima previše). Jod se u organizam unosi hranom : jodirana so, morska riba i morski plodovi , hleb , sir, kravljje mleko, jaja, jogurt. Preporučene dnevne doze joda za žene u generativnom periodu su 150 mikrograma dnevno , a za trudnice i dojilje 250 mikrograma na dan.

Lučenje hormona štitnjače (T3 i T4) reguliše hipofiza tirostimulišućim hormonom (*TSH*) koji je pod nadzorom mozga, tačnije hipotalamusa, putem hormona koji oslobađa tireotropin (*TRH - thyrotropin releasing hormone*). Regulacija i nadzor lučenja hormona štitnjače bitni su za održavanje stalne koncentracije tih hormona u krvi. Regulacija se odvija mehanizmom negativne povratne sprege: manju količinu T3 i T4 hormona u krvi registruje hipofiza koja proizvede i izluči u krvotok više TSH koji će pojačano stimulirati štitnjaču na lučenje T3 i T4 hormona. Obrnuto, kod veće količine T3 i T4 hormona hipofiza proizvede i izluči manje TSH. Hipotalamus prepoznaje promene koncentracije i tiroidnih hormona i TSH i istim mehanizmom povratne sprege pojačava ili smanjuje lučenje TRH.

Celokupna količina tiroksina u cirkulaciji potiče iz štitaste žlezde; samo oko 20% trijodtironina je poreklom iz štitaste žlezde dok se ostatak stvara u ciljnim tkivima monodejodinacijom pod dejstvom selenoenzima dejodinaza. U ćelijama tkiva hormon T3 oko četiri puta snažnije deluje, a hormon T4 traje sedam puta duže.

U cirkulaciji se tiroidni hormoni nalaze u najvećoj meri vezani za nosače (proteine i u manjoj meri lipide). Oko 99,99% tiroksina je vezano i samo oko 0.001% s nalazi kao slobodan i fiziološki aktivan hormon. Trijodtironin se nalazi oko 0.05% slobodan i 99.5% vezan.

Poremećaji rada štitaste žlezde

Kada govorimo o poremećajima štitaste žlezde možemo ih podeliti na poremećaje građe i poremećaje funkcije. Svaka, čak i minimalna promena građe štitaste žlezde naziva se strumom. Žlezda može biti uvećana ujednačeno i u celosti, difuzno uvećanje ili može postojati jedan ili više čvorova, nodozno uvećanje. Čvorovi su u najvećem broju slučajeva dobroćudni; maligni čvorovi odnosno kacinomi su retki.

Poremećaji funkcije mogu se ogledati kao pojačan rad žlezde odnosno hipertiroidizam ili smanjen rad, hipotireoidizam. Poremećaji funkcije mogu a ne moraju da budu praćeni poremećajem u građi odnosno strukturi žlezde. Srećemo se u praksi sa pacijentima kod kojih je štitasta žlezda skoro nepromenjene građe ali postoji poremećaj funkcije.

Hipertireoza(*lat. hyperthyreosis*), predstavlja toksični efekat viška tiroidnih hormona poreklom iz tiroidnih folikularnih ćelija. Tirotoksikoza je širi pojam i obuhvata toksične efekte viška tiroidnih hormona bez obzira na poreklo. Hipertireoza i tirotoksikoza nisu sinonimi. Za precizno razlikovanje hipertiroidiza i tirotoksikoze NISU dovoljni samo klinički izgled osobe i nalazi u krvi. Najčešći oblik hipertiroidizm svuda u svetu je autoimunska bolest, autoimunski hipertiroidizam. Autonomni hipertiroidizam je ređi i češći je u starijih osoba.

Autoimunski hipertiroidizam je autoimunska bolest koja se češće javlja u mlađih žena. Odlikuje se difuzno povećanom štitnjačom, simptomima tirotoksikoze i često promenama na očnim jabučicama. U cirkulaciji osoba sa autoimunskim hipertiroidizmom se nalaze antitela koja deluju stimulatивно na receptore za TSH (TSH R At) na površini tiroidnih folikularnih ćelija. Za razliku od TSH koji je u negativnoj povratnoj sprezi sa tiroidnim hormonima, TSH R At produženo stimulišu i rast i rad tiroidnih folikularnih ćelija. Zbog toga istovremeno postoje difuzna struma i hipertireoza..

Ređi oblik hipertiroidizma sa difuznom strumom je prolazni hipertiroidizam u trudnica. Beta horionski gonadotropin koji luči placenta da bi stimulisao proizvodnju progesterona iz žutog tela je molekularno sličan molekuli TSH. Iako ima samo 1/104 deo aktivnosti TSH, beta hCG, kada je u velikoj koncentraciji kao u blizanačkoj trudnoći, može da dovede do stimulacije rasta (strume) i rada štitaste žlezde trudnice (hipertireoze). Stanje je poznato kao trudnička tirotoksikoza (*thyrotoxicosis gravidarum*). Uobičajeno prolazi posle 20. nedelje trudnoće kada prestane proizvodnja beta hCG.

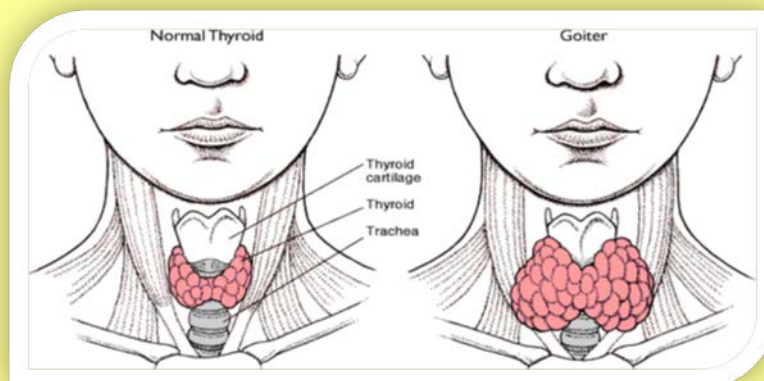
Uzroci autonomne hipertireoze su multinodozna toksična struma i toksični adenom. Glavna karakteristika multinodozne toksične strume su brojni čvorovi u štitnoj žlijezdi koji autonomno, bez kontrole TSH, autonomno, pojačano luče hormone štitnjače.

Toksični adenom (*adenoma toxicum gl.thyroideae.*) je dobroćudni tumor (na scintigrafiji vrući čvor) koji na isti način autonomno, bez kontrole TSH, trajno luči hormone štitnjače.

Ćelije toksičnog adenoma luče neprekidno tiroidne hormone (ne smanjuju proizvodnju kada koncentracija tiroidnih hormona u cirkulaciji poraste). Adenomi nemaju folikularnu građu već su ćelije adenoma gusto naslagane jedna pored druge. Na taj način je po jedinici mase tkiva mnogo veći broj ćelija u adenomu koje sintetišu hormone i ukupna proizvodnja je mnogo veća u adenomu nego u istoj masi zdravog tiroidnog tkiva.

Kod tiroiditisa kao što su subakutna upala štitnjače (lat. *thyreoiditis subacuta*) i hronični limfocitni tiroiditis (lat. *thyreoiditis chronica*) u početku bolesti može se javiti prolazna tirotoksikoza zbog oslobađanja hormona štitnjače iz tkiva oštećenoga upalom. Da nije u pitanju hipertiroidizam može se dokazati testom fiksacije radiojoda: vezivanje radionuklida je oslabljeno (naročito u subakutnom tiroiditisu gde može da bude i odsutno). Uprkos kliničkom izgledu bolesnika koji može da liči na hipertiroidizam i laboratorijskim nalazima koji su istovetni kao u hipertiroidizmu (nizak TSH i povišene vrednosti tiroidnih hormona) u pitanju je tirotoksikoza a ne hipertiroidizam (pojačan rad folikularnih ćelija).

Simptomi hipertireoze su: nervoza, nemir, razdražljivost, umor, malaksalost, nesanica, tremor, pojačano znojenje, opadanje kose, lupanje srca (tahikardija), povišen arterijski pritisak, mršavljenje, učestale stolice, poremećaj menstruacija, povećana štitna žlezda (guša) i pritisak u vratu, egzoftalmus (izbočenost očiju, dvoslike, smetnje vida). Simptomi hipertiroidizma nisu specifični već se sreću i kao manifestacija drugih bolesti što može otežati dijagnostiku i lečenje. Dešava se da i analize krvi budu potpuno identične onima koje se sreću u hipertireozu (povećana vrednost hormona), a da se zapravo radi o drugom oboljenju. Upravo zato, pacijenti nikako ne treba sami da tumače ove rezultate a lekari pre nego pristupe lečenju trebalo bi da utvrde uzrok ovakvih nalaza. Podvučeno nisu simptomi nego znaci!



Lečenje hipertireoze je moguće na tri načina: medikamentno (lekovima), radioaktivnim jodom ($I-131$) i operacijom. Medikamentno lečenje se zasniva na upotrebi lekova koji sprečavaju proces proizvodnje hormona štitnjače tzv. tirostatici. Od antireoidnih lekova u upotrebi su propiltiouracil i derivati tiamazola (Thiamazol, Methamizol, Carbimazol). Dugotrajno lečenje antireoidnim lekovima može štetno delovati na koštanu srž (poremećaj stvaranja krvnih ćelija). Često je zbog srčanih smetnji (ubrzanog rada srca) potrebno uključiti i tzv. beta adrenergijske blokatore (Propanolol, Atenolol i sl.). Slučajevi kod kojih dugotrajno lečenje antireoidnim lekovima nije dovelo do normalizacije hormona zahtevaju nastavak lečenja radioaktivnim jodom ili operacijom.

Sa druge strane imamo **hipotiroidizam** koji takođe nije jedinstveno oboljenje već predstavlja više različitih stanja. Postoje prolazne forme ali i stalne (hronične). Hipotireoza (lat. hypothyreosis) je stanje smanjene funkcije štitne žlezde. Glavni pokazatelj ovog stanja je snižena koncentracija hormona štitnjače, T_3 ($<0,75$ nmol/L) i T_4 (<58 nmol/L) te povišena koncentracija TSH-a ($>5,00$ mJ/L). Smanjena funkcija štitnjače uzrokuje nedostatak hormona koji dovodi do usporavanja metabolizma u ćelijama, tkivima i celom organizmu. Najčešći uzrok hipotireoze je Hashimotov tireoiditis (hronični limfocitni tireoiditis ili limfomatozna struma).

To je autoimuna ili autodestruktivna bolest kod koje zbog poremećenog imunog sistema dolazi do hronične destrukcije tkiva štitnjače uz posledično popunjavanje defekta fibroznim (ožiljnim) tkivom i limfocitima.

Za bolest su karakteristična pozitivna antitela na tireoglobulin, anti-Tg (>34 J/ml) i tireoidnu peroksidazu, anti-TPO (>12 J/ml). Češća je kod žena i učestalost raste sa starosnom dobi.. U početku bolesti može se javiti prolazna hipertireoza zbog naglog oslobađanja hormona iz oštećenog tkiva.

Drugi uzroci hipotireoze su: ostale autoimune bolesti (reumatoidni arthritis, diabetes mellitus typI, perniciozna anemia, vitiligo i dr.), ostali tireoiditisi (Riedelova guša, subakutni tireoiditis), trudnoća, starost (10% svih žena starijih od 50 g. imaju hipotireozu) te stanja nakon lečenja radioaktivnim jodom ili operacijom.



Simptomi hipotireoze su: slabost, pospanost, umor, depresija, pomanjkanje koncentracije, usporen ritam srca (bradikardija), neuredne i bolne menstruacije, smanjen apetit, debljanje, promuklost, zatvor, bleđa i suva koža, podbulo lice, zadebljan jezik, natečene ruke i stopala, miksedom (generalizovani otok).

Nedostatak hormona u dečjoj dobi izaziva izrazito usporen mentalni i psihofizički razvoj, kretenizam.

Lečenje hipotireoze se zasniva na hormonskoj supstitucionalnoj terapiji levotiroksinom (Euthyrox, Vobenol, Novothyral, Eltroxin, Thyrex) u dnevnoj dozi od 25 do 250 ug.

Tiroidna funkcija i trudnoća

Trudnoća je udružena sa dramatičnim promenama tiroidne funkcije i metabolizma majke i fetusa u razvoju. Ove promene se javljaju u osobenom redosledu i za njihovo ispoljavanje je potrebno da se na više mesta ostvari međuođnos majke i deteta. Veliki broj kliničkih zapažanja, kliničkih ispitivanja i epidemioloških traganja podvukao je značaj stanja štitaste žlezde majke na začeoće, tok i ishod trudnoće i razvoj deteta.

INFERTILITET I ANTIROIDNA ANTITELA

Relativno učešće infertiliteta u žena podoobnih da rađaju ostalo je nepromenjeno u poslednjih nekoliko decenija sa 13% 1965. i 14% 1988. godine.

Osnovni uzroci infertiliteta obuhvataju ženski uzrok u 35%, muški u 30%, zajednički u 20% i nepoznat ili "idiopatski" infertilitet u 15%. Osnovni uzrok infertiliteta žena su endometrioza, poremećaji tubarne funkcije i jajnička disfunkcija. Povećana potreba za tretmanom infertiliteta verovatno nastaje zbog moderne tendencije da se rađa u kasnijem životnom dobu, bolje poznavanje patoloških mehanizama koji izazivaju infertilitet, efikasnost tehnologije asistiranе reprodukcije (ART) i povećana pažnja javnosti za rezultate lečenja neplodnosti. Među negativnim prognoznim činiocima koji mogu da utiču na neplodnost imunski činioci imaju veoma značajnu ulogu uticajem na fertilizaciju, implantaciju i razvoj placente. Većina autora

je saglasna da postoji veza između nemogućnosti reprodukcije i postojanja nenormalnih imunskih testova među kojima su i antifosfolipidna antitela, antinukleusna antitela ali i organ specifična antitela gde spadaju i antitiroidna antitela.

TRUDNOĆA

Uprkos nesumnjivom značaju dobrog poznavanja fizioloških i eventualnih patoloških promena u trudnoći, veliki broj lekara od kojih i neki koji su posebno vezani za praćenje trudnica i neonatusa nije dovoljno upoznat sa promenama koje prate tiroidnu funkciju u trudnoći. Primenom upitnika sa 16 pitanja Rinaldi i sar.2007. su procenili nivo znanja lekara četiri specijalnosti u pogledu tiroidnih bolesti i trudnoće.

Osnovna zapažanja su: opšti nivo znanja svih lekara bio je 63%; endokrinolozi su pokazali najbolje poznavanje sa 73% tačnih odgovora, a odmah za njima su ginekolozi. Specijalnost, trajanje specijalizacije i rad u praksi tiroidnih bolesti i trudnoće su nezavisni činioci opšteg uspeha. U zaključku autori podvlače zabrinjavajuće nizak nivo poznavanja tiroidne patologije u trudnoći.



Tokom trudnoće se luče dva hormona koji utiču na štitastu žlezdu : *hCG*(humani horionski gonadotropin) i *estrogen*. hCG sintetiše posteljica, sličan je TSH po građi te može blago da stimuliše štitastu žlezdu da proizvodi više tiroeidnih hormona. Povišeni nivoi estrogena , koji postoje normalno u trudnoći povećavaju nivo TBG-proteina kojim se prenose hormoni štitaste žlezde što može dovesti do simptoma povećane funkcije ove žlezde.

U trudnoći je rad štitaste žlezde izmenjen. Ove promene su posledica:

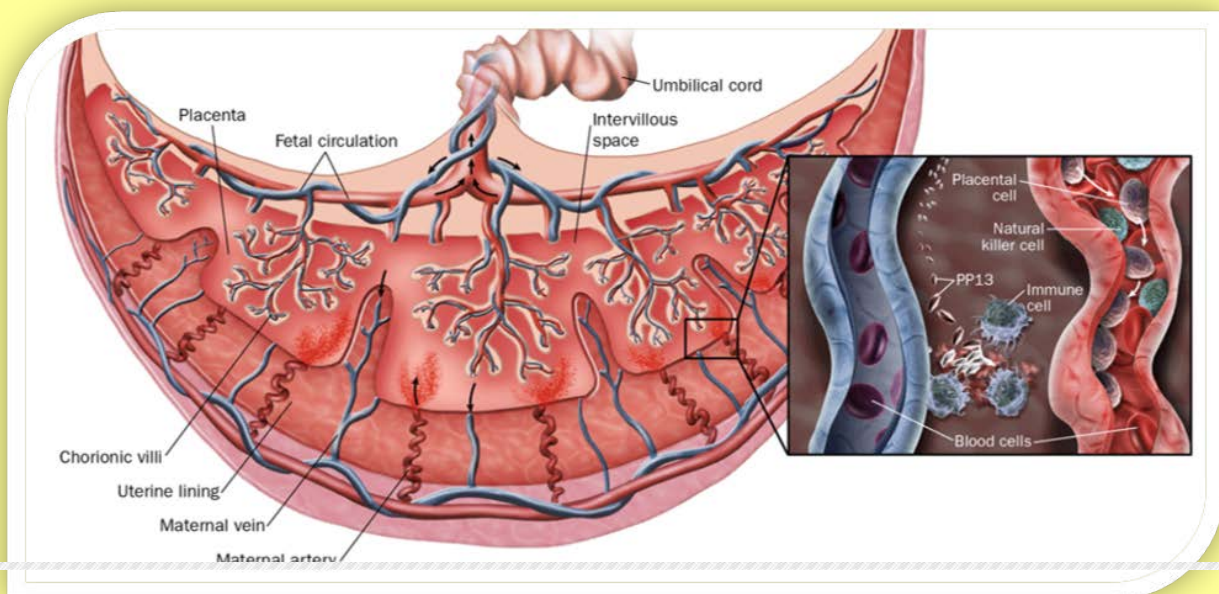
1. porasta estrogena (E2), koji kada dostigne vrednost od oko 500–1000 pg/mL menja sadržaj globulina koji vezuje tiroksin (TBG); dvostruki do trostruki porast TBG od 250 do 740 mmol/L u prvoj polovini trudnoće menja ravnotežu vezanog i slobodnog T4, sa smanjenjem slobodnog T4;

2. porast horigonadotropina (hHG), koga stvara posteljica i koji postiže najviše vrednosti od 8. do 10. nedelje trudnoće od oko 50,000–75,000 IU/L, ima neposredan ali prolazni podsticajni uticaj na ćelije folikula štitaste žlezde;
3. povećana potreba za jodom zbog pojačanog prometa joda u bubrežima, potreba deteta za jodom i povećane proizvodnje tiroksina u štitastoj žlezdi i
4. promena prometa tiroidnih hormona izaziva promene u radu enzima jodotironin dejodinaze.

Ovi enzimi menjaju promet, raspodelu i raspoloživost T4 tokom trudnoće kako kod majke tako i kod deteta.

Zbog navedenih uzroka, pokazatelji tiroidne funkcije u trudnoći imaju karakteristične promene i odstupanja od netrudničkih vrednosti. Globulin koji vezuje tiroksin je trajno značajno povišen, tokom cele trudnoće, paralelno sa njim i ukupni tiroksin. Horionski gonadotropin izrazito raste u prvom tromesečju i potom opada, TSH opada inverzno prema horigonadotropinu i potom u istoj inverziji raste. Slobodne frakcije tiroidnih hormona opadaju u drugoj polovini trudnoće ali ostaju unutar referentnih vrednosti. Svakako, ovi podaci zahtevaju daleko preciznija merenja i referentne vrednosti za pojedine segmente trudnoće i to najmanje za tromesečja kako bi bili klinički upotrebljiviji.

Klasično se humana placenta smatrala neprolaznom za tiroidne hormone, delom zbog dejodinacije MID3 koja metaboliše T4 u neaktivni rT3 i T3 u T2. Nedavne studije pokazuju da postoji transfer i T4 i trijdotironina (T3) od majke ka fetusu. Ovi hormoni su nađeni u celomskoj



duplji embriona u prvom trimestru trudnoće više nedelja pre nego što počne fetalna sinteza tiroidnih hormona.

Deca rođena sa potpunim defektom organifikacije kao autosomno recesivnim obeležjem koje ih čini potpuno nesposobnim da proizvode i najmanje količine tiroidnih hormona još uvek imaju u krvi pupčane vrpce 35–70 nmol tirokisina. To znači da bar u hipotiroidnog fetusa transfer maternalnih tiroidnih hormona traje tokom cele gestacije. Raspored dejodinaza u placenti odražava na prvom mestu potrebe fetusa za razvoj centralnog nervnog sistema. Zbog toga je placenta specifična MD3 naročito važna jer štiti mozak deteta u razvoju od prekomernih količina tiroidnih hormona. U stvari, ograničavajuća uloga placentne je mnogo konzistentnije i preciznije kontrolisana od mehanizama transfera tiroidnih hormona ka fetusu.

Tiroidni hormoni su od velikog značaja za normalan razvoj fetalnog mozga i nervnog sistema . U prvom trimestru fetus u potpunosti zavisi od majčinih hormona koji prolaze kroz posteljicu , da bi tek oko 12 nedelje bebina štitasta žlezda počela sama da stvara hormone.

Tokom trudnoće dolazi do blagog uvećanja štitaste žlezde i kod zdrave žene , a koje se ne može uočiti na pregledu. Ukoliko je uvećanje primetno obavezna su dodatna ispitivanja.

I hiper i hipotireoidizam utiču na začeće, održavanje trudnoće i razvoj ploda kao i kasnije, razvoj deteta. Najčešći uzrok hipotireoidizma je hronično zapaljenje štitaste žlezde. Mi ne znamo šta je tačno uzrok nastanka ovog oboljenja ali poznajemo mehanizam razvoja. Auto antitela napadaju štitastu žlezdu i postepeno dovode do njenog iscrpljenja. Da bi se poremećaj funkcije razvio nekada prođe i do deset godina. Ova autoantitela kao i sva druga su po svojoj prirodi imunoglobulini, prolaze placentu i mogu da deluju na štitastu žlezdu ploda ali za samu funkciju štitaste žlezde bebe to nema posebnog značaja.

Štitasta žlezda ploda se definitivno formira u 12. nedelji, prva tri meseca plod nema svoju štitastu žlezdu pa ova antitela i nemaju na šta da deluju. Ipak postoje statistike, da žene koje imaju prisutna antitela u krvi a bez znakova poremećaja funkcije žlezde za nijansu ostaju teže u drugom stanju. Napominjem, za nijansu, i žena ne treba da se projektuje,,imam



antitela ne mogu da ostanem u drugom stanju“. Takođe, za nijansu je učestalost gubitaka trudnoće kod ovih žena veća. Mi teško možemo da objasnimo zašto je to tako. Antitela su toliko specifična da deluju samo na određene molekule u štitastoj žlezdi koja je odgovorna za proizvodnju hormona.

Ginekolozi vrlo često za teškoće prilikom zatrudnjivanja i održavanja trudnoće krive štitnu žlezdu i zahtevaju da se problem antitela reši. Međutim, problem postojanja antitela nije moguće rešiti. Trudimo se da vrednosti tiroidnih hormona i hormona koji kontroliše njen rad, TSH odnosno tireotropina, držimo u vrednostima koje su idealno normalne. Najviše što možemo da učinimo to je da TSH da ne prelazi 2,5 mU i da tiroksin i trijodtironin budu idealno normalni. Sa postojanjem antitela se moramo pomiriti i nije opravdana primena lekova u cilju njihovog smanjenja jer, ovi lekovi pored toga što ne postižu cilj, imaju i brojna neželjena dejstva.

Zašto autoantitela nastaju u ne možemo pouzdano reći. Veliku ulogu ima nasleđe, pri čemu se ne nasleđuje direktno bolest već mehanizam razboljevanja. Osoba ne mora da ima srodnike koji imaju bolest štitaste žlezde dovoljno je da ima srodnike koji imaju bilo koju bolest iz grupe autoimunskih bolesti, na primer dijabetes, reumatoidni artritis, polenska alergija itd. Često se srećemo sa „slikom u ogledalu“, na primer rođaka ima hipertiroidizam a naša pacijentkinja hronični tiroiditis sa hipotiroidizmom.



Najrasprostranjenija pojava svuda u svetu koja utiče na štitastu žlezdu sa posledicama na trudnoću i fetus je **nedostatak joda**. Veza između nedostatka joda majke i duševnog zaostajanja potomka poznata je više od 100 godina. Prethodno navedena prilagođavanja u trudnoći zahtevaju povećan unos joda zbog čega su trudnice vrlo osetljiva grupa u oblastima nedostatka ili manjka joda. Iako se smatra da nedostatak joda u evropskim zemljama predstavlja prošlost, činjenica je da je u najmanje 50% evropskih zemalja unos joda granično nedovoljan ili sasvim nedovoljan.

Da bi se održale potrebne količine tiroksina za majku i dete, proizvodnja hormona mora da poraste za oko 50% iznad proizvodnje pre trudnoće. Zbog toga su potrebne odgovarajuće količine joda u ishrani majke i normalan rad štitaste žlezde i majke i ploda. Ako je pre trudnoće postojao nedostatak joda ili nedovoljno snabdevanje jodom, ravnoteža može biti poremećena sa manjkom joda koji se ne može nadoknaditi tokom trudnoće čak i ako se snabdevanje jodom kasnije popravi. Zbog toga je važno da se pre trudnoće uspostavi potrebno snabdevanje jodom kao i da ostali činioci kao što su lečenje hipotiroidizma ili hipertiroidizma ne utiču na raspoloživost i snabdevanje jodom.



Uprkos naporima Međunarodnog saveta za borbu protiv nedostatka joda i pomoći Ujedinjenih nacija i specijalizovanih agencija UN (UNICEF) ocenjuje se da se još uvek oko 700 miliona dece u svetu rađa sa rizikom od teških fizičkih i naročito mentalnih malformacija zbog nedostatka joda u trudnoći. Trudnica ili dojilja ima potrebu za dodatnom količinom joda bez obzira da li živi u jod suficitnom i još više ako živi u jod deficitnom području. Preporučena prosečna dnevna količina joda je 250 mcg.

Tiroidni poremećaji u trudnoći

Koliko su česti poremećaji tiroidne funkcije u trudnoći?

Učestalost autoimunskog tiroiditisa u žena sposobnih da rađaju je 5-15%; ispoljeni hipotiroidizam se ocenjuje na 0.3-0.5% a subklinički na 2-3%. Učestalost je slična i u trudnoći. Autoimunski i drugi oblici hipertiroidizma sreću se kao i u opštoj populaciji, oko 0.2%. Imajući u vidu svet kao celinu, najčešći uzrok nedovoljne tiroidne funkcije je nedostatak joda, koji zahvata više od 1.2 milijarde ljudi.

U industrijski razvijenim zemljama **tiroidni autoimunitet** je najčešći uzrok hipotiroidizma u žena reproduktivnog doba. Ostali uzroci su nedostatak joda, prethodno radikalno lečenje

hipertroidizma, postpartusni tiroiditis, hipotiroidizam izazvan lekovima (tionamidi, amiodaron, litijum). Prevalenca hipotiroidizma u opštoj populaciji reproduktivnog uzrasta je oko 2%.

Jedan čest uzrok hipertireoze je **Gravesova bolest** ili tzv. difuzna toksična struma za koju se smatra da je autoimuno oboljenje gde dolazi do stvaranja autoantitela na TSI (tireoid stimulišući imunoglobulin) tj. TSH receptorska antitela. To je autoimuna bolest koja utiče na celu štitnu žlezdu. Prema novijim statistikama sreće se kod 1 na 500 trudnoća.

Gravesova bolest može postojati i pre trudnoće kada se često , zbog imunosupresije koja se dešava u trudnoći , stanje poboljšava, a posebno u kasnijim nedeljama , da bi došlo do novog pogoršanja u toku prvih nekoliko meseci nakon porođaja. Trudnice sa Gravesovom bolešću pre trudnoće se moraju pratiti mesečno.

Razlikovanje Gravesove bolesti i gestacijske hipertireoze najčešće je moguće po promenama na očima, koži, zatim po gušavosti te prisutnosti protutijela na TSH receptor u Gravesovoj bolesti. Ultrazvučna pretraga može pomoći, ali scintigrafsko snimanje štitnjače ne sme se raditi u trudnoći. To je razlikovanje važno budući da se gestacijska hipertireoza ne leči lekovima koji smanjuju lučenje hormona štitnjače, već samo potpornom terapijom za ublažavanje simptoma.

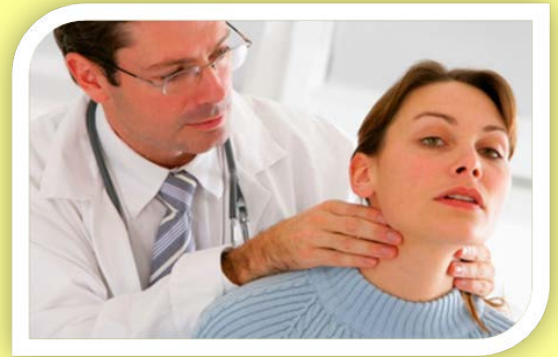
Ređe hipertireoidizam u trudnoći može biti izazvan molarnom trudnoćom, težim oblikom povraćanja u trudnoći (hyperemesis gravidarum) , a sasvim retko strumom ovarijuma , karcinomom štitaste žlezde .

Nekontrolisani hipertireoidizam u trudnoći može dovesti do :

1. kongestivnog srčanog popuštanja
2. preeklampsije
3. tireoidne oluje-po život opasno stanje usled naglog pogoršanja rada žlezde , a manifestuje se tahikardijom , atrijskom fibrilacijom , visokom temperaturom, dehidracijom , abdominalnim bolovima i delirijumom
4. spontanog pobačaja
5. prevremenog porođaja

6. male težine na rođenju.

Simptomi hipertireoidizma su : gubitak telesne težine , pojačano znojenje i nepodnošenje vrućine, česte stolice i dijareje , tahikardija , porast sistolnog a pad dijastolnog pritiska, koža je topla i vlažna , pojačano znojenje, emocionalna nestabilnost i fini tremor, slabost mišića i umor, egzoftalmus (izbočene jabučice) i drugi problemi sa očima (konjuktivitis , pojava suza , fotofobija, bol u oku, dvostruki vid).



Bez obzira na uzrok hipertireoze, rezultat ponekad može biti prestanak ovulacije i neplodnost. Ako žena s hipertireozom uspe začeti, postoji opasnost od pobačaja ili smrti ploda. Osim toga, zbog bolesti majke, posledično može doći do pojave hipertireoze fetusa. Na ovo stanje može da se posumnja ukoliko srčani otkucaji ploda prelaze 160 otkucaja u minuti.



Osim uticaja na začće, tiroidni hormoni su jako važni za razvoj nervnog sistema bebe. Hormoni majke u jako maloj meri prolaze placentu čime je priroda napravila odličnu zaštitu ploda od viška hormona majke ali nije dobro sa aspekta manjka. Prioritet je zato, da za vreme materičnog razvoja ploda obezbediti dovoljan nivo hormona u krvi majke.

Veoma je retko ali postoji mogućnost, da beba bude rođena bez svoje štitaste žlezde ili da štitasta žlezda bebe ne radi dobro (ne proizvodi dovoljno hormona) a nevezano od stanja majke ili nedostatka joda. U tom slučaju je jako važna ta mala količina majčinih hormona koja stiže do bebe.



Trudnoća je stanje u kojem je imunski odgovor normalno snižen, imunske reakcije su ublažene i na taj način plod se štiti od odbacivanja. Poremećaji štitaste žlezde se samim tim u trudnoći i prirodno, spontano ublažavaju. Posle porođaja dešava se da se hipermetabolizam ponovo razbukti. Majka najčešće i ne primeti da postoji problem sa štitastom žlezdom već tegobe koje oseća povezuje sa posledicama trudnoće, porođaja i novih obaveza.

Do hipermetabolizma ovde dolazi zbog izlaska tiroidnih hormona iz oštećenih skladišta u žlezdi. Ovaj proces je privremen pa je i hipermetabolizam koji se shodno tome javlja prolazan i ne leči se. Posle ovog perioda najčešće nastupa period kada je funkcija štitaste žlezde smanjena što se objašnjava njenom iscrpljenošću. Posle nekoliko meseci dolazi do potpunog oporavka. Ukoliko se hronični tiroiditis ne povuče posle godinu dana radi se o hroničnom zapaljenju štitaste žlezde i često je potrebna trajna terapija nadoknadom tiroidnih hormona. Svaka trudnica na početku trudnoće kao i svaka žena koja planira trudnoću testira se na poremećaj funkcije štitaste žlezde. U tu svrhu potpuno je dovoljno uraditi analizu hormona TSH i ukoliko su njegove vrednosti normalne dalje analize nisu potrebne.



Za razliku od hipotiroidizma koji se u trudnoći lako kontroliše sa hipertiroidizmom nije tako. Cilj lečenja je suprimirati rad žlezde što se postiže primenom lekova ali ovi lekvi prolaze posteljicu i deluju i na štitastu žlezdu bebe. Ovde ne dolazi do razvoja nekih malformacija bebe već kao što se lekovima blokira štitasta žlezda majke tako se blokira i štitasta žlezda bebe. Upravo zato se trudimo da u prva tri meseca maksimalno smirimo žlezdu majke a onda sa najmanjom mogućom dozom leka održavamo ako ne idealnu onda blago povećanu funkciju.

Dijagnoza:

*na osnovu kliničke slike i laboratorijskih analiza- TSH, fT4 i fT3, TSI

Lečenje u trudnoći:

- Blaži oblici , u kojima je TSH nizak a fT4 normalan ne zahtevaju terapiju , a teži oblici se leče antitireoidnim lekovima , prvenstveno PTU (propiltiouracil) a u kasnijoj trudnoći se eventualno može koristiti i metimazol (uglavnom se izbegava u ranoj trudnoći jer postoje neki podaci o oštećenjima ploda)
- Radioaktivni jod se ne daje u trudnoći a hirurgija je samo retko opcija.
- S obzirom da lekovi prolaze posteljicu daju se u najmanjim efektivnim dozama. Ukoliko su dovoljne male doze lekova po porođaju , dozvoljeno je dojenje. Pošto lekovi prolaze u mleko ukoliko je potrebno povećati dozu preko 20mg/dan dojenje se prekida
- Gvožđe u vitaminskim prepartima koje trudnice koriste ometa apsorpciju antitireoidnih lekova te je terapiju potrebno uzimati 2-3 sata nakon vitamina , a tokom dojenja se terapija uzima nakon podoja

Medikamenti u terapiji hipertiroidizma prolaze placentu i mogu da utiču na štitastu žlezdu ploda zbog čega je neophodno da se hipertiroidizam u trudnoći tretira izuzetno pažljivo i timski u multidisciplinarnom postupku.

Čest tiroidni poremećaj u trudnoći je i **hipotiroidizam**.

Žene sa hipotiroidizmom mogu da zatrudne iako je stopa infertiliteta u toj grupi veća i neuspeh ART češći. Trudnica sa hipotiroidizmom ima veću opasnost od ranih i poznih opstetričkih komplikacija kao što su pobačaji, anemije, gestacijska hipertenzija, ruptura placente, posleporođajna krvarenja i prijem novorođenčeta u neonatalnu intenzivnu negu. Obstetričke komplikacije su udružene i sa manifestnim i sa subkliničkim hipotiroidizmom.

Pošto se neki simptomi hipotiroidizma kao što su zamorljivost i dobijanje u težini često pripisuju trudnoći, može doći do toga da se hipotiroidizam previda. Zbog toga se smatra da u rutinskom pregledu trudnice u prvom trimestru treba proveriti i tiroidnu funkciju da bi se na vreme pristupilo lečenju poremećaja koji se lako leči ali nelečen može da dovede do velikih smetnji i težih posledica.

Najčešći uzrok je Hašimoto tireoiditis i javlja se u 3-5 na svakih 1000 trudnoća. Hašimoto tireoiditis je oblik hroničnog zapaljenja štitne žlezde, takođe autoimunog porekla. Postoje i neki drugi, znatno ređi uzroci (operacija i radioterapija zbog hipertireoze, zračenje vrata zbog limfoma i drugo).

Nekontrolisani hipotireoidizam može dovesti do :

1. preeklampsije
2. anemije
3. spontanog pobačaja
4. male težine deteta na rođenju
5. mrtvorodenosti
6. retko do srčane insuficijencije.



Kako su tireoidni hormoni od ključnog značaja za pravilan razvoj fetalnog mozga i nervnog sistema, nekontrolisani hipotireoidizam a posebno u prvom trimestru (dok fetalna štitna žlezda ne postane funkcionalna) može uticati na rast i razvoj deteta, pa čak izazvati mentalnu retardaciju deteta.

Simptomi su: smanjena tolerancija na hladnoću, ponekad hladna koža, krta kosa, parestezije, smanjena koncentracija.

U veoma retkim slučajevima nelečenog hipertireoidizma u trudnoći može doći i do razvoja njegovog najtežeg oblika **miksedemske kome** a koju karakteriše depresija disanja.

Dijagnoza :

*klinička slika, laboratorijske analize : povišen TSH, nizak fT4 i fT3, povišena antimikrozomalna i antitireoglobulinska antitela

Lečenje u trudnoći:

- Supstitucija L-tiroksinom (ne prolazi posteljicu)
- Proveravanje funkcije žlezde na svakih 6-8 nedelja tokom trudnoće

Aдекватna terapija tiroksinom znatno smanjuje učestalost komplikacija. Prema rezultatima većine studija broj pobačaja se smanjuje do 75% i prevremenih porođaja do 70 % u žena sa hipotiroidizmom koje su primale tiroksin počev od 5. nedelje trudnoće. Nema neželjenih efekata ni po majku ni po bebu ako se doza prilagođava potrebnoj na osnovu telesne težine i metaboličkog stanja. Tiroidna žlezda ploda se normalno razvija nezavisno od majčine funkcije.

Žene koje su lečene levotiroksinom pre trudnoće treba da se testiraju da bi se videlo da li je doza dovoljna. Funkcijski tiroidni testovi se obavljaju svaka tri meseca a posle porođaja je obično potrebno da se doza levotiroksina smanji.



Nepovoljne posledice majčinog hipotiroidizma na razvoj deteta zavise od težine i vremena pojave tiroidne hipofunkcije. Teško oštećenje neuralnog razvoja fetusa je češće kod težeg i dužeg trajanja nedostatka tiroksina naročito u prvoj polovini trudnoće. U nedostatku joda i majčina i fetusna tiroidna žlezda su ranije zahvaćene poremećajem.

Neke žene sa premalo aktivnom štitnom žlezdom mogu imati povišenog nivoa prolaktina, hormona koji podstiče proizvodnju majčinog mleka. Posleporođajni tiroiditis je sve češća pojava u ranom posleporođajnom dobu i, pogrešno prepoznat kao hipertiroidizam, može biti uzrok nepotrebnoj terapiji i ometanju dojenja kao važnog uslova za normalan razvoj deteta.

POSLEPOROĐAJNA TIROIDNA DISFUNKCIJA

Posleporođajna tiroidna disfunkcija je svaka autoimunska tiroidna bolest osim hipertiroidizma koja se pojavi u trudnoći ili u prvoj godini posle porođaja. Može se naći u oko 7% žena u posleporođajnom periodu. Ispoljava se tirotoksikozom i hipotiroidizmom koji su najčešće spontano prolazni (ali po pravilu sa ozbiljnim simptomima) i sa povećanom opasnošću od kasnijeg trajnog hipotiroidizma.

Iako depresija može biti simptom hipotiroidizma u bilo kojoj okolnosti, posleporođajni tiroiditis nije sa sigurnošću povezan sa posleporođajnom depresijom.

Incidenca posleporođajnog tiroiditisa se kreće od 1.1% i 16.7% sa prosečnom prevalencom od 4.1%. U osoba sa dijabetesom tip 1 prevalenca se utrostručava.

Ponovna pojava posleporođajnog tiroiditisa je veoma česta. Sedamdeset procenata žena sa prethodnom epizodom posleporođajnog tiroiditisa razvija recidiv u sledećoj trudnoći.

Žene sa pozitivnim nalazom peroksidaza autoantitela koje nisu imale posleporođajni tiroiditis u prvoj trudnoći imaju za 25% veću verovatnoću da će se poremećaj pojaviti u narednoj trudnoći.

Kako je rečeno, sistematsko traganje za određenom pojavom preporučuje se samo ako postoje dokazi da će intervencija opravdati troškove traganja. Za autoimunske tiroidne bolesti ovakvi dokazi još uvek nisu prikupljeni tako da se traganje za tiroidnim autoimunitetom u planiranoj ili aktuelnoj trudnoći preporučuje u okolnostima koje propisuje zajednički konsenzus nekoliko endokrinoloških asocijacija

POSTPARTALNI TIROIDITIS – zapaljenje štitaste žlezde koje se dešava kod 4-10% žena u prvoj godini po porođaju. Stanje prolazne hipertireoze koje nastupa 1 do 8 meseci nakon porođaja dokazano je u 8% porodilja. Autoimuno oboljenje koje traje 1-2 meseca.

Povišen nivo hormona nastaje zbog upale prilikom čega se otpuštaju skladišteni hormoni u cirkulaciju i uzrokuju hipertireozu. Laboratorijski se prati hipertireoza koja često nije praćena simptomima bolesti, pa se zato bolest ritko dijagnostikuje u ovoj fazi.

Nakon nekoliko meseci polovina bolesnica pređe u prolaznu hipotireozu koja može potrajati do godinu dana, nakon čega kod većine bolesnica sledi normalizacija nalaza te terapija nije potrebna. Oštećenje međutim, može biti toliko da postaje trajno i zahteva doživotnu terapiju, a može se ponavljati u narednim trudnoćama.

Često je neprepoznat jer su simptomi slični "baby-bluesu", umor, letargija, malaksalost, depresija...

Kongenitalni hipo i hipertiroidizam

Tiroidna žlezda počinje kao skup nekoliko ćelija na bazi jezika. Ove ćelije postaju mnogobrojnije i menjaju svoj položaj premeštanjem na niže, sve do mesta na kome se žlezda nalazi po rođenju. Razvoj bebe u majčinoj utrobi mnogo zavisi od sposobnosti njene tiroidne žlezde da sazreva i stvara dovoljne količine hormona. Nekada iz nepoznatih razloga tiroidna žlezda ploda se ne razvija ili se ne razvija dovoljno. Položaj nerazvijene žlezde može da bude na bilo kom mestu od baze jezika do normalnog položaja.

Hipertireoidizam ploda, češće se javlja kod žena koje su pre trudnoće tretirane radioaktivnim jodom ili hirurški, a manifestuje se fetalnom tahikardijom (preko 160 otk/min), kardiomegalijom, zastojem u rastu; dijagnoza se postavlja kordocentezom i merenjem fT4 i TSH u fetalnoj cirkulaciji a leči se davanjem PTU ili metimazola majci. Kod novorođenčeta se takođe javlja tahikardija koja može dovesti do srčanog popuštanja, dolazi do ranog zatvaranja fontanele, slabog dobijanja na težini, iritabilnosti, a ponekad uvećana štitasta žlezda pritiskom na dušnik otežava ili onemogućava disanje.

Oko 10% dece sa kongenitalnim hipotiroidizmom ima urođenu nesposobnost da stvara tiroidne hormone iako je tiroidna žlezda normalno prisutna. Retko se javlja privremena nesposobnost stvaranja hormona.

Kongenitalni hipotiroidizam se javlja u jednog od 4000 novorođenih deteta i smatra se najčešćim uzrokom mentalnog zaostajanja. Razvoj mozga kao i celokupni telesni razvoj deteta u potpunosti zavisi od normalnog snabdevanja tiroidnim hormonima.



U Srbiji je obavezan neonatalni skrining za kongenitalni hipotiroidizam. Kongenitalni hipotiroidizam se može manifestovati hipotermijom novorođenčadi, bradikardijom, žuticom, otežanim hranjenjem, postojanjem umbilikalne hernije i uvećanjem zadnje fontanele, mada većina novorođenčadi u ranom neonatalnom periodu nema nikakve kliničke manifestacije.

- ✓ Između 2. i 5. dana po rođenju uzima se uzorak krvi (najčešće iz pete) za određivanje TSH ili FT4.
- ✓ Ako je TSH visok ili FT4 nizak, test se ponavlja iz uzorka venske krvi.
- ✓ Zbog tranzitornog povećanja TSH neposredno po rođenju, smatra se da je najbolje obezbediti uzimanje uzoraka krvi bar 48 h posle porođaja.



Po postavljanju dijagnoze kongenitalnog hipotiroidizma neophodno je odmah započeti lečenje, a najkasnije 18. dana od rođenja. Lečenje se sprovodi davanjem levotiroksina. Kontrole se obavljaju 1–2 puta mesečno u prvoj godini života, a na 3–6 meseci do završetka rasta. Merenje TSH i FT4 je neophodno da bi se postigla i održavala optimalna supstitucija novorođenčadi.

Takva beba se potpuno dalje normalno razvija i živi. Zahvaljujući ovom skriningu i jodinaciji mi danas nemamo problem endemskog kretinizma ni posledica kongenitalnog hipotiroidizma

Nekad antitela iz krvi majke prolaze placentu i privremeno utiču na funkciju žlezde ploda. Pošto se traganje za kongenitalnim hipotiroidizmom danas obavlja u najširim razmerama moguće je da se ovo potencijalno opasno stanje otkrije i na vreme leči.

Roditeljima treba predočiti da se lek mora neprekidno da uzima ne samo u dobu detinjstva već i tokom celog života. Izvanredno je važno da roditelji, bez obzira na stepen obrazovanja i socijalni status na vreme shvate od kakvog je značaja za razvoj deteta, naročito negovih mentalnih sposobnosti, da redovno uzima propisanu terapiju. Doza se prilagođava u toku razvoja na osnovu kliničkog toka, izgleda i nalaza TSH i FT4.

Hipertireoza i dojenje



Za vreme dojenja sigurne su tek manje doze lekova koji smanjuju lučenje hormona štitnjače. Prednost se daje tiamazolu u dozi do 20-30 mg dok je propiltiouracil u dozi do 300 mg drugi izbor zbog jetrene toksičnosti.

Ako ta doza nije dovoljna za kontrolu hormona, dojenje treba prekinuti.

U dojenju tablete treba uzimati neposredno nakon hranjenja deteta.

Sestrinske intervencije

Na osnovu iznetih činjenica o funkcionalnim bolestima štitaste žlezde, osobinama, toku i prognozi ovih bolesti, mogućnostima zdravstvenog prosvetavanja, prevencije i lečenja, sestrinske intervencije su sledeće:

1. zdravstveno - vaspitni rad sa zdravima i obolelima
2. planiranje zdravstvene nege (ZN)
3. realizacija plana ZN i evaluacija postignutog

Plan zdravstvene nege je kratak, koncizan, jasan i primenljiv pisani dokument kojim na specifičan način planiramo sestrinske intervencije. Uključuje sestrinsku dijagnozu, ciljeve, sestrinske intervencije i očekivane ishode.

Realizaciju plana ZN cine sestrinske intervencije, tj. to je neposredna primena plana nege, a to su sve intervencije i asistencije koje sestra planira samostalno ili po nalogu lekara bez obzira da li se sprovodi konzervativno ili hirurško lečenje.



Zaključak

Nije hipertireoza zabrana za trudnoću! Treba prekinuti hipertirozu a ne trudnoću. Trudnoća je isuviše dragocena da bismo je olako izgubili.

Ako žena ima bolest štitne žlezde, trudnoća mora biti planirana za period kada je bolest dobro regulisana, jer embrion za formiranje svojih organa i sistema koristi isključivo tiroidne hormone majke.

U cilju boljeg prepoznavanja, adekvatnog tretmana i pre svega, prevencije tiroidne dufunkcije u trudnoći i posleporodajnom dobu neophodno je da svi učesnici u praćenju trudnoće budu dobro informisani o mogućim uzrocima, prirodi, kliničkoj slici i dijagnostici ove česte patologije u trudnoći.

Međunarodna nedelja o značaju štitaste žlezde obeležava se svake godine u svetu, a u saradnji sa Srpskim tiroidnim društvom i kod nas do 26. maja s namerom da se podigne svest o važnosti pravovremenog otkrivanja poremećaja funkcije ove žlezde, posebno ako se zna da je lečenje za većinu poremećaja jednostavno, jeftino i efikasno.

Literatura:

1. Božo Trbojević, Tiroidna žlezda, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva Beograd
2. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje poremećaja rada štitaste žlezde, Rukovodilac radne grupe za izradu vodiča Profesor dr Božo Trbojević, Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije, 2012
3. American Academy of Pediatrics AAP Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association Committee on Public Health. Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. Pediatrics. 1993
4. Utiger, R.D. (2006) Iodine nutrition: More is better. New England Journal of Medicine
5. Roberts, C.G.P., Ladenson, P.W. (2004) Hypothyroidism. *Lancet*
6. Mandel, S.J., Spencer, C.A., Hollowell, J.G. (2005) Are detection and treatment of thyroid insufficiency in pregnancy feasible?
7. Kopp, P. (2002) Perspective: Genetic defects in the etiology of congenital hypothyroidism. Endocrinology
8. <http://www.pharmamedica.rs/endokrinologija/stitasta-zlezda-i-zacece/>

9. <http://www.poliklinika-leptir.hr/ostitnjaci.htm>
10. <http://archive-rs.com/page/1193758/2013-01-20/http://www.cigota.rs/strane/kongenitalni-hipotiroidizam>
11. <http://www.millaklinika.rs/>