

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET

Leo Fischer

SCINTIGRAFIJA ŠTITNJAČE RADIOFARMAKOM ^{99m}Tc -MIBI
UZ PRIMJENU SEMIKVANTITATIVNE ANALIZE ZA
RAZLIKOVANJE TIPOVA TIREOTOKSIKOZE INDUCIRANE
AMIODARONOM

Doktorski rad

Rijeka, 2025.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET

Leo Fischer

SCINTIGRAFIJA ŠTITNJAČE RADIOFARMAKOM ^{99m}Tc -MIBI
UZ PRIMJENU SEMIKVANTITATIVNE ANALIZE ZA
RAZLIKOVANJE TIPOVA TIREOTOKSIKOZE INDUCIRANE
AMIODARONOM

Doktorski rad

Mentorica: izv. prof. prim. dr. sc. Tatjana Bogović Crnčić, dr. med.

Rijeka, 2025.

UNIVERSITY OF RIJEKA
FACULTY OF MEDICINE

Leo Fischer

THYROID SCINTIGRAPHY WITH ^{99m}Tc -MIBI USING SEMI-
QUANTITATIVE ANALYSIS TO DIFFERENTIATE THE TYPES
OF AMIODARONE-INDUCED THYROTOXICOSIS

Doctoral disertation

Mentor: izv. prof. prim. dr. sc. Tatjana Bogović Crnčić, dr. med.

Rijeka, 2025.

Mentorica rada: izv. prof. prim. dr. sc. Tatjana Bogović Crnčić, dr. med.

Doktorski rad obranjen je dana _____ na Medicinskom fakultetu u Rijeci,

pred povjerenstvom u sastavu:

1. _____

2. _____

3. _____

4. _____

5. _____

Rad ima _____ listova.

UDK: _____

PREDGOVOR

Ovo istraživanje provedeno je na Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu Kliničkog bolničkog centra Rijeka, pod mentorstvom izv. prof. prim. dr. sc. Tatjane Bogović Crnčić, dr. med.

Posebnu zahvalnost dugujem svojoj mentorici, izv. prof. prim. dr. sc. Tatjani Bogović Crnčić, dr. med., na njezinom iznimnom strpljenju i predanosti. Njezina podrška, savjeti i konstantni poticaji bili su ključni na putu izrade ovog doktorskog rada.

Želim izraziti zahvalnost svojoj obitelji i supruzi na podršci, ljubavi i razumijevanju kroz sve godine mog obrazovanja. Hvala i svim prijateljima i kolegama s Kliničkog zavoda za nuklearnu medicinu na savjetima i podršci.

Ovaj doktorski rad posvećen je mome ocu, Aleksandru Fischeru, u trajnoj uspomeni na njegovu ljubav i podršku.

Sažetak:

Cilj istraživanja: Amiodaronom inducirana tireotoksikoza (AIT) dijeli se na AIT-1 tip, uzrokovan hiperfunkcijom tireocita, AIT-2 tip, uzrokovan citotoksičnim učinkom amiodarona te AIT-3 (miješani) tip. S obzirom na različit terapijski pristup, važno je razlikovati tipove AIT-a. Cilj ovog prospektivnog istraživanja bio je istražiti dijagnostički doprinos semikvantitativne analize nakupljanja radiofarmaka ^{99m}Tc -sestamibija (MIBI) u diferencijaciji tipova AIT-a te usporediti dobivene rezultate s vizualnom metodom analize te s akumulacijom MIBI-ja u kontrolnoj eutireoidnoj skupini uz izračun graničnih vrijednosti između AIT skupina. Istraživanje je provedeno na Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu Kliničkog bolničkog centra Rijeka.

Ispitanici i metode: U istraživanje je uključeno 55 bolesnika s AIT-om kojima je učinjena analiza tireotropina, hormona štitnjače, tireoglobulina, tireoidnih autoprotutijela, ultrazvuk, scintigrafija štitnjače s ^{99m}Tc -pertehnetatom (^{99m}Tc) te MIBI-jem uz primjenu vizualne i semikvantitativne metode analize s izračunom omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i dvije različite pozadinske regije (medijastinalna i supraklavikularna) na ranim i kasnim scintigramima. Stopa ispiranja MIBI-ja (SI) analizirana je u svim skupinama. Statistička analiza obuhvatila je deskriptivnu statistiku, korelacije i analizu ROC (eng. receiver operating characteristic) krivulje. Rezultati su uspoređeni s kontrolnom skupinom eutireoidnih ispitanika.

Rezultati: Na temelju vizualne i semikvantitativne analize nakupljanja MIBI-ja u štitnjači, bolesnici su uspješno podijeljeni u tri AIT skupine, pri čemu je semikvantitativna metoda s obje pozadinske regije omogućila bolju diferencijaciju između svih skupina, uz dobru korelaciju između obje regije. Dodatno, ROC analizom određene su granične vrijednosti koje omogućuju preciznije razlikovanje između tri AIT skupine. Analiza SI nije pokazala značajnu razliku između AIT skupina i kontrola ($P > 0,05$), sugerirajući da su rani scintigrami ključni za razlikovanje tipova AIT-a.

Zaključci: Semikvantitativna metoda analize nakupljanja MIBI-ja pokazala se superiornijom u diferencijaciji AIT tipova u odnosu na vizualnu metodu, osobito u kombinaciji s ROC analizom. Scintigrafija s ^{99m}Tc -pertehnetatom, ultrazvuk te koncentracija tireoglobulina i autoprotutijela nisu bili dovoljno specifični i imali su ograničenu dijagnostičku vrijednost.

Ključne riječi: aritmija; amiodaron; ^{99m}Tc -Sestamibi; tireotoksikoza

Summary:

Objectives: Amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT) is classified into three types: AIT type 1, caused by hyperfunction of thyroid cells, AIT type 2, caused by amiodarone's cytotoxic effect, and AIT type 3 (mixed). Differentiating these types is crucial for proper treatment. This prospective study aimed to assess the diagnostic value of semi-quantitative analysis of 99m-technetium-sestamibi (MIBI) accumulation in distinguishing AIT types, comparing results with visual analysis and MIBI accumulation in a control euthyroid group, and calculating threshold values between AIT groups. The study was conducted at the Clinical Department of Nuclear Medicine, Clinical Hospital Center Rijeka.

Patients and Methods: The study included 55 patients with AIT, who underwent analysis of thyrotropin, thyroid hormones, thyroglobulin, thyroid autoantibodies, ultrasound, thyroid scintigraphy with 99m-technetium-pertechnetate (99mTc) and MIBI, using both visual and semi-quantitative analysis methods. The accumulation ratio of MIBI in the thyroid and two different background regions (mediastinal and supraclavicular) was calculated on early and late images. The MIBI washout rate (WR) was analyzed in all groups. Statistical analysis included descriptive statistics, correlations, and receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. The results were compared with a control group of euthyroid patients.

Results: Based on visual and semi-quantitative analysis of MIBI accumulation, the patients were successfully divided into three AIT groups, with the semi-quantitative method using both background regions providing better differentiation between all groups, along with a good correlation between the two regions. Additionally, ROC analysis determined threshold values that allow more precise differentiation between the three AIT groups. WR analysis did not show a significant difference between the AIT groups and the controls ($P > 0.05$), suggesting that early images are important for differentiating AIT types.

Conclusion: The semi-quantitative method of MIBI accumulation analysis proved superior in differentiating AIT types compared to the visual method, especially when combined with ROC analysis. 99mTc-pertechnetate scintigraphy, ultrasound, thyroglobulin and autoantibody levels were not specific enough and had limited diagnostic value.

Keywords: arrhythmia; amiodarone; 99mTc-Sestamibi; thyrotoxicosis

SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA	1
1.1. Amiodaron	1
1.1.1. Mehanizam djelovanja i farmakokinetika	1
1.1.2. Indikacije	2
1.1.3. Kontraindikacije	3
1.1.4. Interakcije	4
1.1.5. Nuspojave amiodarona	4
1.1.5.1. Oftalmološke nuspojave	4
1.1.5.2. Plućne nuspojave	5
1.1.5.3. Jetrene nuspojave	6
1.1.5.4. Kožne nuspojave	7
1.2. Učinak amiodarona na stanice štitnjače	8
1.2.1. Citotoksični učinak	8
1.2.2. Imunološke promjene	9
1.2.3. Učinak na metabolizam i funkciju hormona štitnjače	11
1.3. Lijekovima inducirani poremećaji funkcije štitnjače	12
1.4. Amiodaronom inducirani poremećaji funkcije štitnjače	13
1.4.1. Amiodaronom inducirana hipotireoza	14
1.4.2. Amiodaronom inducirana tireotoksikoza	16
1.4.3. Tipovi amiodaronom inducirane tireotoksikoze	17
1.4.3.1. Patogeneza AIT-1	18
1.4.3.2. Patogeneza AIT-2	19
1.4.3.3. Patogeneza AIT-3	20
1.5. Dijagnostika amiodaronom inducirane tireotoksikoze	21
1.5.1. Biokemijski testovi hormonske funkcije štitnjače	21
1.5.2. Mjerenje titra autoprotutjela	21
1.5.3. Interleukin 6	22
1.5.4. Slikovna dijagnostika	23
1.5.4.1. Ultrazvuk	23
1.5.4.2. Scintigrafija štitnjače s ^{99m} Tc-pertehnetatom	24
1.5.4.3. Test akumulacije radioaktivnog joda	24
1.5.4.4. Scintigrafija s MIBI-jem	25

1.6. Liječenje amiodaronom inducirane tireotoksikoze	28
1.6.1. Metimazol.....	28
1.6.2. Propiltiouracil.....	29
1.6.3. Perklorat	30
1.6.4. Prednizon.....	30
1.6.5. Kirurško liječenje	31
1.6.6. Liječenje radioaktivnim jodom-131	32
1.6.7. Plazmafereza	32
1.7. Preporuke za liječenje AIT-1	33
1.8. Preporuke za liječenje AIT-2	34
1.9. Preporuke za liječenje AIT-3	35
1.10. Nastavak amiodaronske terapije u bolesnika s AIT-om	36
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	38
3. ISPITANICI I METODE.....	39
3.1. Ispitanici	39
3.2. Laboratorijska analiza hormona, autoprotilutijela i tireoglobulina	40
3.3. Ultrazvuk.....	42
3.4. Scintigrafija štitnjače s MIBI-jem	42
3.5. Scintigrafija štitnjače s 99mTc-pertehnetatom	44
3.6. Etički aspekti istraživanja.....	45
3.7. Statistička obrada podataka	45
4. REZULTATI	47
4.1. Kliničke značajke bolesnika.....	47
4.2. Vizualna metoda analize nakupljanja MIBI-ja u štitnjači	47
4.2.1. Klinički i biokemijski podatci bolesnika različitih AIT skupina (vizualna metoda analize ranih scintigrama).....	48
4.2.2. Slikovni podatci bolesnika različitih AIT skupina (vizualna metoda analize ranih scintigrama)	50
4.3. Semikvantitativna metoda analize omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i medijastinalnoj pozadinskoj regiji na ranim scintigramima	51
4.3.1. Klinički i biokemijski podatci bolesnika podijeljenih u AIT skupine (semikvantitativnom metodom analize omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i medijastinalnoj pozadinskoj regiji na ranim scintigramima)	53

4.3.2. Slikovni podatci bolesnika podijeljenih u AIT skupine (semikvantitativnom metodom analize s medijastinalnom pozadinskom regijom na ranim scintigramima).....	54
4.4. Semikvantitativna metoda analize omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i supraklavikularnoj pozadinskoj regiji na ranim scintigramima	55
4.4.1. Klinički i biokemijski podatci bolesnika podijeljenih u AIT skupine (semikvantitativnom metodom analize omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i supraklavikularnoj pozadinskoj regiji na ranim scintigramima)	57
4.4.2. Slikovni podatci bolesnika podijeljenih u AIT skupine (semikvantitativnom metodom analize sa supraklavikularnom pozadinskom regijom na ranim scintigramima)	58
4.5. Semikvantitativna metoda analize omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i medijastinalnoj pozadinskoj regiji na kasnim scintigramima.....	59
4.6. Semikvantitativna metoda analize omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i supraklavikularnoj pozadinskoj regiji na kasnim scintigramima	61
4.7. Granične vrijednosti omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i pozadinskim regijama za razlikovanje AIT-1 i AIT-2 skupine bolesnika na ranim scintigramima.....	63
4.8. Granične vrijednosti omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i pozadinskim regijama za razlikovanje AIT-2 i AIT-3 te AIT-1 i AIT-3 skupine bolesnika na ranim scintigramima....	63
4.9. Granične vrijednosti omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i pozadinskim regijama za razlikovanje AIT-1 i AIT-2 skupine bolesnika na kasnim scintigramima.....	65
4.10. Granične vrijednosti omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i pozadinskim regijama za razlikovanje AIT-2 i AIT-3 te AIT-1 i AIT-3 skupine bolesnika na kasnim scintigramima..	66
4.11. Korelacija vizualne i semikvantitativne metode analize omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači s pozadinskim regijama na ranim scintigramima.....	68
4.12. Korelacija podataka dobivenih semikvantitativnom metodom analize omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači s medijastinalnom ili supraklavikularnom pozadinskom regijom	71
4.12.1. Korelacija ranih i kasnih scintigrama obzirom na omjer nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i pozadinskim regijama.....	74
4.13. Stope ispiranja MIBI-ja iz štitnjače bolesnika podijeljenih u AIT skupine temeljem vizualne metode analize.....	76
4.14. Stope ispiranja MIBI-ja iz štitnjače kod bolesnika podijeljenih u AIT skupine temeljem semikvantitativne metode analize s medijastinalnom i supraklavikularnom pozadinskom regijom.....	78
5. RASPRAVA.....	81
6. ZAKLJUČCI	95

7. LITERATURA.....	99
Ilustracije	114
Popis slika	114
Popis tablica	117
Popis pokrata	119
Životopis.....	121

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

1.1. Amiodaron

Amiodaron je jedan od najčešće propisivanih lijekova za liječenje tahiaritmija, osobito kod visokorizičnih srčanih bolesnika [1]. Prvotno je korišten kao antianginozni lijek, ali ubrzo su prepoznata njegova antiaritmijska svojstva. Često se propisuje kao dugotrajna terapija te je, zbog potencijalnih nuspojava, potreban redoviti liječnički nadzor tijekom primjene amiodarona.

1.1.1. Mehanizam djelovanja i farmakokinetika

Učinak amiodarona na poremećaje ritma manifestira se kroz nekoliko mehanizama, među kojima je najvažniji direktni učinak na produljenje akcijskog potencijala i vremena repolarizacije, što se postiže inhibicijom protoka kroz kalijeve kanale. Zbog ovih svojstava klasificiran je u III. skupinu antiaritmika prema Vaughan-Williamssovoj klasifikaciji. Produljenje vremena repolarizacije izraženo je i pri visokoj srčanoj frekvenciji. Amiodaron također djeluje i kao slab blokator kalcijevih kanala te kao nekompetitivan blokator beta-adrenergičkih receptora, učinkom inhibicije formiranja adenilat ciklaze. Dodatno, lijek djeluje kao nekompetitivni alfa-blokator, što u kombinaciji s inhibicijskim učinkom na beta-adrenergičke receptore smanjuje simpatičku stimulaciju srca [2].

Amiodaron je molekula složene strukture, derivat benzofurana s molekularnom masom od 645,32 g/mol, pri čemu amiodaron u obliku slobodne baze sadrži 39,3% joda po težini. Njegova apsorpcija je izrazito nepredvidiva, a oralna bioraspoloživost kreće se u rasponu od 22 do 86% [3]. Apsorpcija je varijabilna ovisno o prehrani te se pokazalo da je bolja uz masne obroke, a ne preporuča se uz namirnice kao grejpfrut zbog inhibicije metabolizma lijeka [4]. Amiodaron i njegovi metaboliti u plazmi su gotovo u cijelosti vezani za proteine, prvenstveno za albumin te u manjoj mjeri za glikoproteine [5].

Amiodaron je vrlo lipofilan lijek te se s visokim afinitetom raspodjeljuje u tkiva, prvenstveno u masno tkivo i skeletnu muskulaturu, ali i u mnoge druge organe kao što su srce, jetra, pluća, koža i štitnjača, zbog čega ima izuzetno varijabilnu i produljenu eliminaciju iz tijela. Metabolizira se u jetri putem enzimske skupine citokroma P450 (CYP450). Unutar ove skupine, enzimi citokrom CYP3A4 i CYP2C8 imaju ključnu ulogu u pretvaranju amiodarona u njegov glavni aktivni metabolit, dezetilamiodaron (DEA), pri čemu enzim CYP3A4 sudjeluje u obradi

otprilike 50% ukupne količine lijeka. Zbog polimorfizma gena za CYP3A4, mogu postojati značajne individualne razlike u koncentraciji i raspoloživosti amiodarona između bolesnika. Amiodaron se izlučuje primarno putem hepatobilijarnog sustava, a zanemarivo putem bubrega [6]. Zbog skladištenja u masnom tkivu, kod dugotrajnog uzimanja terapije ima dugo i varijabilno vrijeme poluraspada, u prosjeku oko 53 dana [7].

1.1.2. Indikacije

Amiodaron se koristi za liječenje ventrikularne tahikardije (VT) i ventrikularne fibrilacije (VF), a više istraživanja potvrdilo je njegovu učinkovitost. Provedena je randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana studija u kojoj su bolesnici s izvanbolničkim srčanim zastojem uzrokovanim VF-om imali veći postotak preživljavanja kada su primali amiodaron (44%), u usporedbi s kontrolnom skupinom (34%) koja nije liječena amiodaronom. Također, studije koje su uspoređivale amiodaron s lidokainom pokazale su da, iako nije bilo razlike u ukupnim ishodima između grupa, amiodaron pruža prednost u preživljavanju bolesnika s potvrđenim srčanim zastojem. Amiodaron se često koristi i za liječenje hemodinamski stabilne VT [8].

Akutno liječenje amiodaronom pokazalo je uspješnost od 46% u održavanju srčanog ritma bez pojave hipotenzije kod bolesnika s VT-om i VF-om [9].

U akutnom liječenju šok-rezistentne VT, amiodaron značajno povećava stopu prekida aritmije i poboljšava stope preživljavanja u usporedbi s liječenjem lidokainom (78% naspram 27%) [10]. Uvođenje implantabilnih kardioverter-defibrilatora (ICD) za primarnu prevenciju iznenadne srčane smrti dovelo je do smanjenja ukupne smrtnosti, u usporedbi s amiodaronom i placebo. Međutim, terapija amiodaronom često se koristi istovremeno s ugradnjom ICD-a kako bi se smanjilo opterećenje ventrikularnim aritmijama i smanjila učestalost neodgovarajućih šokova. ICD nije uvijek učinkovit u svim epizodama VT/VF-a, a smanjenje učestalosti šokova može imati povoljan učinak na preživljavanje [11].

Upotreba amiodarona tijekom protokola reanimacije u srčanom zastoju pokazala je povećanu stopu preživljavanja bolesnika. Smjernice za protokol reanimacije preporučuju primjenu 300 mg i.v. amiodarona za odrasle bolesnike u srčanom zastoju koji su u VF ili VT bez pulsa (pVT) nakon tri provedena šoka te dodatnu dozu od 150 mg i.v. amiodarona za odrasle bolesnike u srčanom zastoju koji su u VF/pVT nakon pet provedenih šokova [12]. Amiodaron se često koristi i u terapiji VF jer učinkovito konvertira u sinus ritam, a taj učinak se pokazao izraženijim

kod dugotrajnijeg liječenja. Također, ima manje proaritmogene učinke u odnosu na druge antiaritmike [13].

Terapija amiodaronom uzrokuje razne promjene u elektrokardiogramu, a najčešće sinusnu bradikardiju prvenstveno zbog blokade kalcijevih kanala i beta receptora. Također, može uzrokovati prolongaciju QT intervala, koja rijetko može dovesti do ozbiljnih aritmija poput Torsades de Pointes. Osim toga, amiodaron produžuje PR interval i refraktorni period atrioventrikularnog čvora. Proširenje QRS kompleksa nastaje usporavanjem provođenja impulsa u ventrikularnom mišiću [14].

1.1.3. Kontraindikacije

Amiodaron, iako vrlo učinkovit, ima određene apsolutne kontraindikacije koje onemogućuju njegovu primjenu zbog rizika od ozbiljnih nuspojava.

Jedna od kontraindikacija je bradikardija sinusnog čvora, definirana kao manje od 60 otkucaja u minuti. Amiodaron može dodatno usporiti srčani ritam, što može dovesti do teške bradikardije, nesvjestice ili srčanog zastoja. Sinoatrijski blok je poremećaj provodnje impulsa iz sinusnog čvora do atrijske sinusa koji može rezultirati nepravilnim srčanim ritmom, a amiodaron može pogoršati ovo stanje i posljedično dovesti do ozbiljnih aritmija ili srčanog zastoja.

Drugi ili treći stupanj atrioventrikularnog bloka također predstavlja kontraindikaciju za liječenje amiodaronom, osim ako bolesniku nije ugrađen pacemaker. Drugi stupanj atrioventrikularnog (AV) bloka očituje se smetnjom, odgodom ili prekidom provođenja atrijskih impulsa do ventrikula kroz AV čvor i Hisov snop. Treći stupanj AV bloka ili potpuni AV blok karakterizira potpuno odsustvo provođenja impulsa između atrijske sinusa i ventrikula. Međutim, ako bolesnik ima ugrađen pacemaker koji može preuzeti funkciju generiranja pravilnog srčanog ritma, amiodaron se može koristiti s oprezom.

Trudnoća je još jedna kontraindikacija za primjenu amiodarona. Lijek prelazi posteljичnu barijeru i može uzrokovati štetne učinke na fetus, poput bradikardije ili hipertireoze te ima teratogene učinke. Dojenje je također kontraindikacija jer se amiodaron izlučuje u majčino mlijeko i može izazvati nuspojave kod dojenčadi, uključujući hipotireozu i bradikardiju.

Alergija na amiodaron ili njegove sastojke također je apsolutna kontraindikacija za njegovu primjenu [15].

1.1.4. Interakcije

Amiodaron djeluje kao inhibitor enzima CYP1A2, 2C9, 2D6 i 3A4 te inhibira P-glikoprotein, membranski transporter s ključnom ulogom u biotransformaciji lijekova. Zbog ovih svojstava amiodaron ima brojne interakcije s mnogim lijekovima [16].

Jedna od važnih interakcija je u kombinaciji s varfarinom. Inhibicijom hepatičkog CYP3A4, amiodaron smanjuje učinkovitost varfarina, što rezultira povećanjem koncentracije varfarina u plazmi i posljedičnim povećanim rizikom od krvarenja. Stoga je potrebno smanjiti dozu varfarina za 25-50% [17].

Beta-blokatori mogu izazvati bradikardiju kada se primjenjuju u kombinaciji s amiodaronom. Ipak, istraživanja su pokazala da to obično ne predstavlja značajan klinički problem [18]. Antagonisti kalcijevih kanala mogu imati sinergistički učinak na kalcijeve kanale, čime povećavaju rizik od nuspojava [16].

Amiodaron može povećati koncentracije ciklosporina u kombiniranoj terapiji, najvjerojatnije putem inhibicije ekstrahepatičnog CYP3A4 [19].

Brojni kardijalni i nekardijalni lijekovi uzrokuju produljenje QT intervala, što povećava rizik od aritmija kao što je Torsade de pointes te srčanog zastoja. Inhibitori proteinaza, koji inhibiraju CYP3A4, mogu povećati serumske koncentracije amiodarona, što može posljedično dovesti do njegove toksičnosti [20].

Dakle, prilikom primjene amiodarona važno je pažljivo razmotriti potencijalne interakcije s drugim lijekovima kako bi se izbjegle ozbiljne nuspojave.

1.1.5. Nuspojave amiodarona

Amiodaron može izazvati ozbiljne nuspojave, a najčešće zahvaćeni organi su: oči, pluća, jetra, koža i štitnjača.

1.1.5.1. Oftalmološke nuspojave

Primjena amiodarona povezana je s promjenama na očnoj leći koje se manifestiraju kao male, žućkasto-bijele točkaste neprozirnosti ispod prednje kapsule leće, formirane u vertikalnom

uzorku promjera oko 2 mm. Prema dosadašnjim spoznajama, promjene na leći nisu uzrokovale poremećaje vida te se teško prepoznaju bez biomikroskopa te tamne sobe [21].

U gotovo svih bolesnika koji su na terapiji amiodaronom (98%) razvijaju se promjene u epitelnom sloju rožnice, a najčešće se javljaju u prva 4 mjeseca liječenja i obično su bilateralne. Oštrina vida se obično ne smanjuje, a rijetko se može javiti fotofobija, iritacija ili vidni halo [22]. Ova keratopatija podijeljena je u tri faze: prva faza je karakterizirana sivkastim točkastim neprozirnostima u horizontalnom uzorku u donjem dijelu rožnice; druga faza pokazuje dodatne linije s uzorkom sličnim mačjim brkovima; treća faza ima uzorak vrtložnog oblika. Promjene na rožnici u najvećem broju slučajeva ne uzrokuju simptome, a češće nastaju kod većih doza lijeka. Nakon prestanka terapije, promjene su reverzibilne [23].

Jedna od ozbiljnih očnih nuspojava amiodarona je optička neuropatija, a bolesnici muškog spola, koji se dulje vrijeme liječe ovim lijekom, posebno su izloženi većem riziku. Karakterizirana je postupnim početkom te sporom progresijom, obostranim gubitkom vida i produljenim oticanjem papile vidnog živca. Prema rezultatima istraživanja, prosječno vrijeme do pojave gubitka vida iznosi oko 9 mjeseci. Nakon prekida terapije, oštrina vida i vidno polje se u većini slučajeva poboljšavaju, iako se manjem broju bolesnika stanje može dodatno i pogoršati. Stoga se u bolesnika, koji razviju ozbiljne simptome optičke neuropatije, preporuča, ukoliko je moguće, prekinuti uzimanje amiodarona ili smanjiti dozu lijeka [24].

1.1.5.2. Plućne nuspojave

Amiodaron može imati toksičan učinak na pluća, što se javlja kod otprilike 5% liječenih bolesnika. Nuspojave vezane uz pluća mogu se pojaviti vremenski varijabilno, odnosno rano u liječenju ili i do nekoliko godina kasnije. Amiodaronska toksičnost obuhvaća nekoliko kliničkih entiteta povezanih s različitim uzorcima upalne reakcije pluća, uključujući eozinofilnu pneumoniju, kroničnu organizirajuću pneumoniju, akutnu fibrozu, nodularne ili tumoru slične lezije, nespecifičnu intersticijsku pneumoniju, idiopatsku plućnu fibrozu, deskvamatizirajuću intersticijsku pneumoniju, akutni respiratorni distress sindrom i difuzno alveolarno krvarenje [25]. Patogeneza nije u potpunosti jasna te se pretpostavlja da do razvoja toksičnosti dolazi uslijed izravnog toksičnog učinka imunološki posredovanim mehanizmom i aktivacijom angiotenzinskog enzimskog sustava. Teška plućna fibroza pojavljuje se u 1,2% slučajeva. Starija životna dob je značajan čimbenik rizika za plućne nuspojave izazvane amiodaronom, dok su ostali važni čimbenici trajanje liječenja te veće doze lijeka. Inhibitori angiotenzin-

konvertirajućeg enzima i antagonisti angiotenzin II tipa 1 receptora mogu smanjiti rizik od plućne toksičnosti povezane s amiodaronom. Najčešća klinička prezentacija kronične plućne toksičnosti izazvane amiodaronom je neproduktivni kašalj uz dispneju pri naporu, no može se pojaviti i febrilitet te malaksalost i gubitak težine. Radiološki nalaz često pokazuje bilateralne difuzne intersticijske infiltrate [25]. Prognoze su u pravilu povoljne te bolest obično reagira na prestanak uzimanja lijeka i/ili primjenu kortikosteroida unutar razdoblja do 6 mjeseci. Stopa smrtnosti iznosi oko 10% za bolesnike koji razviju pneumonitis [25].

1.1.5.3. Jetrene nuspojave

Oralna primjena amiodarona uzrokuje hepatotoksičnost u 15-20% bolesnika, a najčešće se manifestira kao umjereni porast aminotransferaza: aspartat aminotransferaze i alanin aminotransferaze te minimalno povećanje koncentracije gama-glutamil transferaze [26].

Jedan od ključnih mehanizama u patogenezi hepatotoksičnosti uključuje fosfolipidozu, odnosno nakupljanje kompleksa fosfolipida i lijeka u lizosomima hepatocita i Kupfferovih stanica. Drugi patogeni mehanizam uključuje curenje proteolitičkih enzima iz abnormalnih lizosoma, što može dovesti do povišenja aminotransferaza i, tijekom vremena, do nekroze, fibroze i ciroze jetre. Također, i imunološki mehanizmi mogu biti uključeni u patogenezu akutnog hepatitisa. Istraživanja koja su analizirala histološke uzorke utvrdila su učestalu prisutnost makrovezikularne i mikrovezikularne steatoze, baloniranih hepatocita, Malloryjevih tjelešaca te fibroze. Također su zabilježena acidofilna tjelešca, pjenaste stanice, glikogenizirane jezgre i upala portalnih prostora. Elektronskom mikroskopijom identificirana su lamelarna lizosomska tjelešca, što ukazuje na prisutnost fosfolipidoze. Istraživači su zaključili da fosfolipidoza može nastati kao posljedica sistemskog djelovanja kationskih amfifilnih spojeva, uključujući amiodaron. Toksičnost se dijagnosticira isključivanjem drugih uzroka oštećenja jetre. Ne postoje specifični laboratorijski testovi ili slikovne karakteristike koje bi pomogle u etiološkom razlikovanju. Dijagnoza se obično temelji na isključivanju drugih uzroka ciroze te biopsiji jetre, koja pokazuje prisutnost Malloryjevih hijalina i lamelarnih lizosomalnih inkluzija [27].

Budući da se amiodaron gotovo u potpunosti metabolizira u jetri, svako oštećenje jetre može ometati metabolizam amiodarona i dovesti do dodatne akumulacije lijeka i daljnjeg oštećenja jetre. Kako bi se spriječila ciroza izazvana amiodaronom, potrebno je titrirati dozu na najnižu učinkovitu razinu. Većina autora predlaže smanjenje ili prekid terapije, ako su aminotransferaze

dvostruko iznad osnovne vrijednosti ili tri puta iznad gornje granice normale. Praćenje bi trebalo trajati najmanje godinu dana nakon prekida primjene amiodarona jer se štetni učinci mogu zadržati [28].

Ciroza je vrlo rijetka, ali smrtnost može iznositi i do 60%. Najčešći simptomi ciroze su opća slabost, bolovi u trbuhu i distenzija abdomena. Trenutno ne postoji specifično liječenje za hepatotoksičnost ili cirozu izazvanu amiodaronom, osim prekida primjene lijeka i prelaska na drugi antiaritmik [28].

1.1.5.4. Kožne nuspojave

Amiodaron uzrokuje fototoksične i fotoalergijske reakcije te hiperpigmentaciju kože. Najčešće nuspojave su fototoksične reakcije koje se javljaju u do 75% bolesnika na dugotrajnoj terapiji. Amiodaron čini kožu osjetljivijom na sunce, posebno na ultraljubičasto A svjetlo, što može smanjiti otpornost kože na sunčeve zrake. Pretpostavlja se da posljedično povećanoj osjetljivosti na zračenje dolazi zbog stvaranja slobodnih radikala kisika, što dovodi do oštećenja deoksiribonukleinske kiseline (DNA) i staničnih membrana. Fototoksične reakcije manifestiraju se eritematoznim ili ekcematoznim promjenama s pruritusom na dijelovima kože izloženim suncu, obično na rukama, licu i vratu. Liječenje uključuje prekid uzimanja lijeka, korištenje krema za zaštitu od sunčevih zraka te kortikosteroidne kreme [29].

Hiperpigmentacija pogađa 4-9% bolesnika na amiodaronskoj terapiji. Karakterizira ju plavo-siva diskoloracija, uglavnom na licu, ušima i dlanovima. Mehanizam nastanka nije poznat, a moguće je da se javlja zbog taloženja amiodarona ili lipofuscina. Više doze lijeka povezane su s hiperpigmentacijom. Prekidom uzimanja lijeka simptomi se postupno smanjuju, a potpuna remisija obično se postiže nakon nekoliko mjeseci do nekoliko godina zbog spore eliminacije amiodarona. Upotreba kozmetičkog lasera pokazala je izuzetnu učinkovitost, što može biti korisno za bolesnike kod kojih postoji prekomjerni broj kardiovaskularnih komplikacija, zbog kojih nije moguće prekinuti liječenje amiodaronom [29].

1.2. Učinak amiodarona na stanice štitnjače

Poznato je da primjena amiodarona može uzrokovati tireoidne nuspojave, odnosno dovesti do poremećaja metabolizma i funkcije stanica štitnjače putem nekoliko predloženih mehanizama. Smatra se da amiodaron može djelovati citotoksično na tireocite te modulirati imunološki odgovor, iako točni patofiziološki mehanizmi još uvijek nisu u potpunosti razjašnjeni [30,31].

1.2.1. Citotoksični učinak

Citotoksični učinak amiodarona poznat je fenomen, no patofiziologija nastanka citotoksičnosti nije u potpunosti objašnjena. Opisano je da je u kulturi stanica štitnjače došlo do lize 50% stanica pri koncentracijama amiodarona od približno 200 mmol/L. Citotoksični učinak amiodarona prisutan je i u stanicama koje nisu tireociti. Međutim, učinak amiodarona na tireocite sugerira da je citotoksičnost uglavnom posljedica izravnog djelovanja lijeka na stanice, dok višak jodida može dodatno doprinijeti ovom toksičnom učinku. Metimazol djelomično, ali ipak značajno, smanjuje citotoksične učinke amiodarona [30].

Utvrđeno je da DEA, u koncentracijama sličnim onima koje se nalaze u plazmi bolesnika koji su na dugotrajnoj terapiji amiodaronom, ima direktan štetni učinak, koji je jači od citotoksičnog učinka amiodarona. Osim toga, citotoksičnost je primijećena i na više vrsta stanica čime se može objasniti i patogeneza toksičnih učinaka koji se manifestiraju u različitim tkivima [32]. Najčešće citološke promjene koje se mogu vidjeti kod amiodaronom induciranih oštećenja, uključuju povećan broj sekundarnih lizosoma, izraženu lipofuscinogenezu i proširenje endoplazmatskog retikuluma, bez oštećenja mitohondrija. Proširenje endoplazmatskog retikuluma je od posebne važnosti jer dolazi do poremećaja u sintezi proteina koji sprječavaju apoptozu [33]. Amiodaron uzrokuje oslobađanje citokroma c iz mitohondrija, što aktivira apoptozu putem mehanizma neovisnog o jodu na kulturama stanica štitnjače te drugim stanicama [34].

Amiodaron inducira pojavu fosfolipidoze, odnosno poremećaj skladištenja lipida zbog izraženog nakupljanja fosfolipida unutar višeslojnih inkluzijskih tjelešaca u lizosomalno-endosomalnom sustavu. Amiodaron se veže na hidrofobni dio fosfolipida, čime sprječava njihovu razgradnju inhibicijom fosfolipaza. Na taj način dolazi do alkaliziranja te ometanja aktivnosti lizosomalnih enzima [35].

Terapija amiodaronom uzrokuje toksični efekt u ovisnosti o dozi. Jedan od mehanizama razvoja citotoksičnosti je stvaranje kisikovih radikala koji oštećuju stanične strukture. Ispitivanja proteina toplinskog šoka (eng. „heat shock“, Hsp) pokazala su da amiodaron izaziva povećanje razine Hsp70, što govori u prilog tome da je glavni toksični učinak amiodarona oksidativni stres te stvaranje slobodnih radikala [36].

Citotoksična svojstva amiodarona se istražuju i u onkologiji s ciljem liječenja određenih vrsta karcinoma [37].

1.2.2. Imunološke promjene

Kod autoimunih bolesti štitnjače javlja se nekoliko vrsta autoprotutijela: autoprotutijela na tireoidnu peroksidazu (TPOAt), autoprotutijela na tireoglobulin (TgAt) i autoprotutijela na receptor za tireotropin (TRAt). Provedena su brojna istraživanja kako bi se razumjelo na koji način amiodaron može modulirati imunološki odgovor i utjecati na funkciju štitnjače kod bolesnika s predispozicijom za ove bolesti. Stoga je nužno prvo objasniti ova protutijela kako bi se bolje razumjele imunološke promjene koje se mogu pojaviti u štitnjači.

Tireoidna peroksidaza (TPO) je enzim, glikozilirani homodimer koji se sastoji od velikog N-terminalnog izvanstaničnog dijela te kratkih transmembranskih i citoplazmatskih dijelova. Uloga ovog enzima je jodiranje tirozilnih ostataka u tireoglobulinu (Tg) te stvaranje jodtirozina na molekuli tireoglobulina. Dio proteina izložen lumenu sastoji se od područja sličnog mijeloperoksidazi, koje sadrži hem i katalitički aktivne mijeloperoksidaze, područja koje ima sličnosti s proteinom za kontrolu komplementa i područja sličnog epidermalnom čimbeniku rasta. Autoprotutijelo na TPO prepoznaje epitope poznate kao imunodominantne regije A i B. Ova autoprotutijela mogu pridonijeti autoimuno posredovanoj staničnoj smrti aktiviranjem protutijelima posredovanu citotoksičnost i C3 komplementom izazvanu citotoksičnost [38].

Tireoglobulin je proteinski prekursor iz kojeg se, pod stimulacijom tireoidnog stimulirajućeg hormona, odnosno tireotropina (TSH), stvaraju hormoni štitnjače. Akumulira se u koloidu folikularnih stanica štitnjače, gdje enzimi dualna oksidaza (DUOX) i TPO omogućuju jodinaciju tirozina unutar Tg-a. Tireoglobulin ima masu od 600 kDa, sadrži oko 60 disulfidnih veza po monomeru i 17 glikozilacijskih mjesta, što mu omogućuje visoku stabilnost i topljivost. Manji broj jodiranih tirozina sudjeluje u stvaranju hormona; međutim, na mjestima gdje se odvija jodinacija, aromatski prsten dijodotirozina ili monojodotirozina premješta se na susjedni

dijodotirozin, što rezultira stvaranjem hormona tiroksina (T4) i trijodtironina (T3), koji ostaju povezani polipeptidnim lancem, dok se na izvornom mjestu formira dehidroalanin. Nakon odgovarajuće stimulacije, Tg se razgrađuje u lizosomima citoplazme folikularnih stanica, oslobađajući hormone [39].

TgAt su poliklonalna protutijela, pretežno klase IgG, s različitim udjelima u podklasama, pri čemu je najzastupljeniji IgG4. Također su prisutne niske razine IgA te kappa i lambda lakih lanaca. Ova autoprotutijela uglavnom ciljaju dvije imunodominantne regije tireoglobulina, posebno središnju i C-terminalnu regiju, s epitopima ograničenim na specifična područja. Tireoglobulin može pokrenuti imunološki odgovor koji ovisi i o prisutnosti hormona T4 i T3. Koncentracija tih hormona unutar Tg-a može utjecati na njegovu strukturu, što rezultira stvaranjem različitih epitopa kao i utjecati na sposobnost autoprotutijela da se vežu za Tg. Imunogeni potencijal Tg-a povećava se proporcionalno formiranju konformacijskih epitopa. Stvaranje TgAt-a može biti potaknuto oslobađanjem Tg-a iz štitnjače, kao uslijed upale, no također i prekomjernim unosom joda. Naime, povećan unos joda može promijeniti konformaciju Tg-a te tako povećati njegovu antigenost [40].

Autoprotutijela na TSH receptor su grupa poliklonalnih protutijela među kojima razlikujemo stimulirajuća, blokirajuća i neutralna protutijela. Kada se stimulirajuća TRAt vežu na TSH receptor, dolazi do povećane proizvodnje unutarstaničnog cikličkog adenozin monofosfata (cAMP), što dovodi do povećanja sinteze hormona štitnjače. Međutim, taj oblik sinteze hormona nije reguliran negativnom povratnom spregom osi hipofize štitnjače te dolazi do hiperfunkcije tireocita. Suprotno, blokirajuća TRAt inhibiraju fiziološke učinke tireotropina na receptor, uzrokujući hipotireozu. Danas su dostupne kemiluminiscentne laboratorijske metode koje mogu precizno identificirati tireostimulirajući imunoglobulin (TSI). Ova tehnika koristi rekombinantni humani TSH receptor (rhTSHR) za ciljano prepoznavanje stimulirajućih TRAt-a [41].

Neutralna autoprotutijela također se natječu za vezanje na receptor za TSH, međutim, ne potiču stimulaciju cAMP-a. Takva protutijela ne konkuriraju tireotropinu za vezanje na receptor, što sugerira da su njihovi epitopi smješteni izvan područja na kojem se vežu TSH ili stimulirajuća protutijela. Međutim, iako ne potiču stimulaciju cAMP-a, pokazalo se da neka neutralna protutijela imaju mogućnost signalizacije neklasičnim putevima te sposobnost utjecanja na funkciju tireocita [42].

Dosadašnja istraživanja su pokazala da terapija amiodaronom, neovisno o dužini trajanja liječenja, kao i različit unos joda, nisu povezani s povećanim titrom TPOAt [43].

Iako amiodaron nije direktni uzrok pojave povišenog titra autoprotutijela u serumu, može dovesti do pogoršanja postojeće autoimune bolesti kod nekih bolesnika. Međutim, prethodno mjerenje titra autoprotutijela nema veliku vrijednost u predviđanju disfunkcije štitnjače nakon započetog liječenja [31].

Istraživanje Martina i suradnika, u kojem su bolesnici liječeni amiodaronom podijeljeni u dvije skupine na temelju prethodne prisutnosti ili odsutnosti autoprotutijela i kontrolnu skupinu s pozitivnim protutijelima koja nije bila liječena amiodaronom, pokazalo je da amiodaron ne dovodi do pojave autoprotutijela kod bolesnika bez prethodnih znakova autoimunosti. Nasuprot tome, kod bolesnika s postojećim autoimunim poremećajima štitnjače, amiodaron često ubrzava pojavu hipotireoze u odnosu na bolesnike koji nisu liječeni. Pretpostavlja se da bi uzrok mogao biti citotoksični učinak amiodarona ili direktni učinak joda koji oslobađa antigene te dovodi do imunološke reakcije [44].

1.2.3. Učinak na metabolizam i funkciju hormona štitnjače

Strukturna formula amiodarona se značajno podudara sa strukturnom formulom hormona štitnjače, tiroksina. Amiodaron uzrokuje smanjenje aktivnosti enzima tip I 5'-dejodinaze, koji je odgovoran za uklanjanje atoma joda iz vanjskog prstena tiroksina (T4) kako bi nastao 3,5,3'-trijodotironin (T3) i iz vanjskog prstena 3,3',5'-trijodotironina (rT3) da bi se formirao 3,3'-dijodotironin (T2). Posljedično, u serumu dolazi do promjena u vrijednostima tireoidnih hormona, uključujući povećanje koncentracije T4 te smanjenje T3. Inhibicija aktivnosti tipa I 5'-dejodinaze također dovodi do smanjenog klirensa i posljedičnog porasta serumskog rT3. Smanjena pretvorba T4 u T3 putem 5'-dejodinacije uočava se u brojnim tkivima, no najizraženija je u štitnjači i jetri. Jetra je glavno mjesto proizvodnje T3 izvan štitnjače [45].

Utvrđeno je i da amiodaron ima inhibirajući učinak na stanični unos hormona štitnjače. Kako dolazi do smanjenog ulaska T4 u stanicu, smanjuje se i supstrat te time indirektno dolazi i do posljedično smanjene proizvodnje T3 [46].

Amiodaron i njegov metabolit dezetilamiodaron pokazuju izrazito visok volumen distribucije zbog svoje značajne lipofilnosti. Ova osobina u kombinaciji s niskim stopama klirensa, približno 160 mL/min za amiodaron i 180 mL/min za DEA-u, rezultira dugim vremenom

poluraspada ovih spojeva, koji iznosi oko 55 dana za amiodaron i 62 dana za DEA-u. Takve farmakokinetičke karakteristike omogućuju dugotrajno zadržavanje lijeka u organizmu te se nuspojave mogu pojaviti i nakon prestanka uzimanja lijeka, budući da amiodaron i DEA ostaju prisutni u tijelu mjesecima nakon obustavljanja terapije [47].

U prvim tjednima liječenja može se primijetiti značajno povišenje razine TSH, no obično dolazi do normalizacije hormona nakon 12 tjedana terapije [48].

Povećana koncentracija serumskog TSH dijelom je rezultat inhibicije tipa II 5'-dejodinaze, koja u hipofizi pretvara T4 u T3, bilo pod utjecajem amiodarona ili dezetilamiodarona, s obzirom na to da sekrecija TSH iz prednjeg režnja hipofize ovisi, ne samo o razinama cirkulirajućih hormona štitnjače, već i o intrapituitarnoj dejodinaciji T4 u T3. Amiodaron smanjuje afinitet nuklearnog receptora za T3, moguće mehanizmom kompetitivne inhibicije, što dovodi do povećanja lučenja TSH iz prednjeg režnja hipofize unatoč povećanim razinama T4. Ovi učinci mogu objasniti kliničke promjene u razinama hormona štitnjače i TSH kod bolesnika koji primaju dugotrajnu terapiju amiodaronom [49].

Tableta amiodarona od 200 mg sadrži približno 75 mg organskih jodida, od kojih se 8-17% oslobađa kao slobodni jodid [50]. Kada uzmemo u obzir da je dnevna potreba za jodom oko 150 µg, terapija amiodaronom može dovesti do unosa joda u količini i do 100 puta većoj od dnevne potrebe [51]. Također, povišeni unos joda možemo dokazati i pratiti značajno povećanom eliminacijom joda urinom [52].

Višak joda oslobođen metabolizmom amiodarona dovodi do reakcije prilagodbe štitnjače te blokade daljnjeg unosa jodida u štitnjaču i sinteze tireoidnih hormona, što se naziva Wolff-Chaikoffovim efektom. Ovaj učinak je prisutan unutar prva dva tjedna liječenja, a daljnja izloženost jodu omogućuje normalan nastavak sinteze hormona štitnjače [53].

1.3. Lijekovima inducirani poremećaji funkcije štitnjače

Brojni lijekovi su mogući uzročnici tireotoksikoze, kao npr. interferon alfa i interleukin 2 te litij. U novije vrijeme česti uzročnici su inhibitori tirozinske kinaze koji se koriste u terapiji različitih vrsta karcinoma i inhibitori kontrolnih točaka [54].

Inhibitori tirozinske kinaze, poput sunitiniba (prevalencija 10%) i sorafeniba (prevalencija 3%), koriste se za liječenje različitih vrsta karcinoma, uključujući karcinom bubrežnih stanica, gastrointestinalne tumore i rak štitnjače. Međutim, ovi lijekovi su povezani s pojavom

destruktivnog tireoiditisa. Ponovljeni ciklusi terapije često dovode do ponavljajućih epizoda tireoiditisa, što na kraju rezultira trajnom hipotireozom [55].

Imunoterapija potpunim ljudskim monoklonskim protutijelom na proteinski receptor povezan s citotoksičnim T-limfocitima, u koju spada ipilimumab te lijekovi koji se specifično vežu na receptor za programiranu smrt stanice u koju spada pembrolizumab, koriste se u terapiji melanoma te također mogu uzrokovati tireoiditis i posljedičnu tireotoksikozu. Točan mehanizam nije jasan, no vjerojatno uključuje procese u kojima sudjeluju T stanice, NK stanice i/ili monociti [56].

Amiodaron ima značajan utjecaj na funkciju štitnjače. Dvije najčešće endokrine komplikacije povezane s primjenom amiodarona su amiodaronom inducirana hipotireoza (AIH) i amiodaronom inducirana tireotoksikoza (AIT). Obje ove komplikacije zahtijevaju pažljivo praćenje i specifičan terapijski pristup, ovisno o vrsti poremećaja funkcije štitnjače koja se razvije [57].

1.4. Amiodaronom inducirani poremećaji funkcije štitnjače

Prema rezultatima dosadašnjih istraživanja prevalencija amiodaronom induciranih poremećaja funkcije štitnjače značajno varira te su tako poremećaji funkcije zabilježeni u širokom rasponu od 2 do 24%, a najčešće između 14% i 18%. Različite studije prikazale su učestalost tireotoksikoze u rasponu od 1% do 23% te hipotireoze u rasponu između 1% i 32% [58]. Varijabilnost u učestalosti AIT-a ukazuje na moguću povezanost između ukupne izloženosti amiodaronu i razvoja tireotoksikoze. Ove razlike mogu se također objasniti različitim definicijama AIT-a i različitim metodologijama studija koje su provedene.

Primijećeno je da žene razvijaju poremećaje funkcije štitnjače pri nižim ukupnim dozama amiodarona u usporedbi s muškarcima [59].

Prema nekim studijama, prisutnost guše bila je značajan prediktivni čimbenik za pojavu kliničke disfunkcije štitnjače, s prognostičkom vrijednošću od 80% [60].

Prehrambene navike značajno utječu na dostupnost i unos joda. Jodirana sol u Hrvatskoj predstavlja primarni izvor joda, dok je u nekim zemljama kao što je Norveška, primarni unos joda putem soljene ribe i mlijeka [61]. S obzirom na jodinaciju soli, Hrvatska spada u područja s dostatnim unosom joda [62]. Dostupnost joda u prehrani ima značajnu ulogu u određivanju tipa amiodaronom induciranih poremećaja funkcije štitnjače koji će se razviti. U jednoj

retrospektivnoj studiji pokazalo se da je 15% bolesnika razvilo poremećaj funkcije štitnjače u regiji zapadne Toskane u Italiji, gdje je unos joda nizak, a 24% bolesnika u regiji Worcester, Massachusetts u SAD-u gdje je unos joda zadovoljavajući [63]. Istraživanje je pokazalo da je učestalost tireotoksikoze bila značajno viša u Toskani (9,6%) nego u Worcesteru (2%). S druge strane, učestalost hipotireoze tijekom terapije amiodaronom bila je viša kod bolesnika iz Worcestera (22%) nego kod onih iz Toskane (5%). Ovi rezultati sugeriraju da nedostatak joda može povećati rizik od razvoja AIT-a, dok viša razina joda u prehrani može češće dovesti do AIH-a [63].

Međutim, u istraživanju provedenom u jednoj nizozemskoj regiji s umjerenim unosom joda, učestalost AIT-a bila je 12,1%, a AIH-a je iznosila 6,9%. Također, u tom je istraživanju utvrđeno da su se svi slučajevi AIH-a javili rano tijekom liječenja amiodaronom, dok se tireotoksikoza javljala neovisno o duljini liječenja i uglavnom iznenada [64].

U južnoafričkom istraživanju u kohorti od 229 bolesnika koji su uzimali amiodaron, ukupno 88 ispitanika je razvilo poremećaj funkcije štitnjače (38,4%), od toga je njih 47 (20,5%) razvilo tireotoksikozu, a 41 (17,9%) hipotireozu. Subklinička AIH (29 slučajeva) bila je češća od subkliničke AIT (3 slučaja) [65].

Rezultati istraživanja u Japanu utvrdili su prevalenciju amiodaronom inducirane tireotoksikoze od 5,8% te mlađu dob kao rizični faktor za AIT [66].

Jedino takvo istraživanje u Hrvatskoj provedeno je u Kliničkom bolničkom centru „Sestre milosrdnice“. U istraživanju je analizirano 665 bolesnika koji su primali terapiju amiodaronom. Rezultati su pokazali da je subklinička hipotireoza najčešći poremećaj funkcije štitnjače te prisutna u 18% slučajeva. Klinički značajni poremećaji funkcije štitnjače zabilježeni su u 14% bolesnika na terapiji amiodaronom. Od toga, AIH je bila prisutna kod 8% bolesnika, dok je AIT utvrđena kod 6% bolesnika [67].

1.4.1. Amiodaronom inducirana hipotireoza

Amiodaronom inducirana hipotireoza je stanje u kojem amiodaron dovodi do smanjenja funkcije štitnjače.

Iako u većine bolesnika ne dolazi do poremećaja funkcije štitnjače tijekom terapije amiodaronom, u 10-20% bolesnika koji se kratkoročno liječe amiodaronom te u 5-10% bolesnika nakon dugotrajne terapije, može se razviti AIH, s time da je učestalost nešto veća kod

žena u odnosu na muškarce, s omjerom 1,5:1. Smanjenje učestalosti AIH-a kod dugotrajne terapije može biti rezultat prilagodbe mehanizmima autoregulacije štitnjače na prekomjerni unos joda [68].

Prema rezultatima provedenih meta-analiza prevalencija AIH-a iznosila je 14%. Također je utvrđena neznatno veća učestalost kod žena u usporedbi s muškarcima (17% naspram 14%). Afrički ispitanici imali su nižu učestalost AIH-a u usporedbi s ispitanicima iz azijskih i južnoameričkih zemalja. Rezultati istraživanja sugeriraju značajnu pojavnost AIH-a, bez obzira na demografske varijable poput spola ili geografskog područja prebivališta [69].

Učinjene su i studije koje su istraživale genetsku predispoziciju u bolesnika koji su razvili AIH te su pronađena dva genska lokusa, PTCSC2 te FOXA2 u bolesnika s povećanim rizikom za AIH [70].

Mogući čimbenici rizika za razvoj amiodaronom inducirane hipotireoze su starija dob, viša početna razina TSH, niža vrijednost slobodnog tiroksina (eng. free thyroxine, FT4), niža ejakcijska frakcija lijeve klijetke, šećerna bolest, prisutnost tireoidnih autoprotutijela kod žena. Također, učestalost AIH-a je povećana u područjima s dostatnim unosom joda, što upućuje na to da zadovoljavajući unos joda dodatno doprinosi većem riziku od razvoja ove komplikacije kod bolesnika koji su podvrgnuti terapiji amiodaronom [70].

AIH nastaje zbog nemogućnosti oslobađanja od Wolff–Chaikoffovog efekta koji dovodi do inhibicije oksidacije jodida uslijed viška intratireoidnog joda. To je autoregulacijski mehanizam koji zaustavlja organifikaciju joda, a time i sintezu hormona štitnjače unutar folikula štitnjače. Bolesnici kod kojih su od ranije prisutne bolesti štitnjače (autoimuna bolest štitnjače ili nodozne promjene) imaju veću vjerojatnost neuspjeha u oslobađanju od Wolff–Chaikoffovog efekta, što rezultira trajnim povećanjem razine TSH te hipotireoze, a može dovesti i do povećanja štitnjače [71].

Simptomi amiodaronom inducirane hipotireoze ne razlikuju se od onih koji su prisutni kod hipotireoze uzrokovane drugom etiologijom. Simptomi se mogu razlikovati ovisno o dobi i spolu bolesnika te su često nespecifični, što može otežati postavljanje dijagnoze. Nerijetko su bolesnici i bez simptoma, no kada su prisutni, mogu uključivati kliničke manifestacije poput kroničnog umora, letargije, konstipacije, intolerancije na hladnoću, povećanja tjelesne težine i suhe kože.

Dijagnoza se postavlja klinički i laboratorijskim testovima tireoidne funkcije koji pokazuju povišeni TSH i sniženi FT4 i/ili T4 [72].

AIH se jednostavno liječi uvođenjem nadomjesne terapije levotiroksinom. Prekid terapije amiodaronom obično se ne preporuča zbog osnovne bolesti, zbog koje je i uveden, posebno u slučaju teških ventrikularnih tahiaritmija. Obično se uvodi 25–50 mikrograma levotiroksina dnevno i doza se povećava u intervalima 4-6 tjedana dok se ne postignu ciljane vrijednosti TSH i T4, a zatim se rade kontrole svaka 3 mjeseca. Kod ovih bolesnika dopuštena je i blaga povišenost razine serumskog TSH, unatoč primjeni nadomjesne terapije hormonima štitnjače. Stoga, kod asimptomatskih bolesnika s negativnim tireoidnim autoprotutijelima, blago povišenim TSH i normalnim T4, što ukazuje na blažu amiodaronom induciranu promjenu funkcije štitnjače ili subkliničku hipotireozu, moguće je i samo praćenje hormonskog statusa, bez potrebe za uvođenjem nadomjesne terapije. No, odluka o liječenju se donosi individualno te ovisno o cjelokupnom kliničkom stanju [73].

Istražen je učinak liječenja kalijevim perkloratom (KClO₄) u bolesnika s AIH-om, pri čemu je utvrđeno da liječenje dovodi do eutireoze, no ona se ne održava nakon prekida terapije. S obzirom na potencijalne ozbiljne nuspojave, KClO₄ se stoga obično ne preporučuje kao terapijska opcija [74].

1.4.2. Amiodaronom inducirana tireotoksikoza

Tireotoksikozu općenito definiramo kao stanje koje je karakterizirano prekomjernom količinom hormona štitnjače u organizmu. Prevalencija tireotoksikoze u Sjedinjenim Američkim Državama iznosi 1,2%, s time da je autoimuna hipertireoza ili Gravesova bolest najčešći uzrok s incidencijom do 50 slučajeva na 100.000 osoba [75].

Među najčešće uzroke tireotoksikoze ubrajaju se: Gravesova bolest, toksični adenom, toksična multinodozna guša i tireoiditisi (akutni, subakutni - de Quervenov, tihi, postpartalni) [76].

Amiodaronom inducirana tireotoksikoza je stanje u kojem amiodaron dovodi do prekomjerne proizvodnje i/ili prekomjernog oslobađanja hormona štitnjače u cirkulaciju. Prema istraživanjima učestalost tireotoksikoze javlja se u rasponu od 1% do 23% [58].

Utvrđeno je da osobe muškog spola, mlađe dobi, s prisutnošću guše i s pozitivnim autoprotutijelima na štitnjaču te oni s nižim indeksom tjelesne mase, imaju veću sklonost razvoju tireotoksikoze inducirane amiodaronom [77].

Istraživanjem je utvrđeno da je beta-talasemija među čimbenicima rizika kod bolesnika na dugotrajnoj terapiji amiodaronom te da bolesnici s ovim poremećajem imaju veći rizik od razvoja hipotireoze (22,7%). Međutim, kod nekih bolesnika se javlja prolazna tireotoksikoza nakon duže upotrebe amiodarona [78].

Simptomi AIT-a se ne razlikuju od simptoma kod tireotoksikoze drugih etiologija te se kreću od asimptomatskih stanja do životno ugrožavajućih. Simptomatologija ovisi o dobi, težini i trajanju bolesti. Nespecifični simptomi uključuju: umor, gubitak težine, palpitacije, nesanicu, anksioznost, nervozu, hiperkinetičnost, dispneju, slabost mišića, znojenje, pojačanu defekaciju i tremor, pruritus, poliuriju, oligomenoreju ili amenoreju kod žena, netoleranciju na toplinu, gubitak libida i osjećaj punoće vrata. Očni simptomi uključuju oticanje kapaka, bol u očima, crvenilo konjunktive i dvostruki vid [76].

U fizikalnom statusu možemo vidjeti znakove kao tahikardiju, hipertenziju, fini tremor, hiperkinetičnost, hiperrefleksiju, toplu i vlažnu kožu, znakove srčanog zatajenja, distenziju jugularnih vena, tahipneju, palmarni eritem, oniholizu, gubitak kose, difuznu strumu sa šumom i promijenjeno mentalno stanje. Od ekstratireoidnih simptoma može se vidjeti orbitopatija dok su ostali simptomi rijetki [79]. Kardijalni simptomi mogu biti prikriveni nespecifičnim beta-adrenergičnim učinkom amiodarona [80].

1.4.3. Tipovi amiodaronom inducirane tireotoksikoze

Amiodaronom inducirana tireotoksikoza dijeli se na dva glavna tipa: tip jedan (AIT-1) i tip dva (AIT-2), koji se razlikuju prema patofiziološkim mehanizmima nastanka. Tip jedan (AIT-1) češće se javlja u bolesnika s prethodno prisutnim promjenama i bolestima štitnjače, kao što su autoimune ili čvoraste promjene. Smatra se da je uzrokovan prekomjernom proizvodnjom hormona štitnjače, odnosno hiperfunkcijom. S druge strane, prema dosadašnjim saznanjima, AIT-2 rezultat je citotoksičnog učinka amiodarona na tkivo štitnjače s posljedičnom destrukcijom, što dovodi do povećanog oslobađanja hormona iz oštećenih stanica. Osim ova dva glavna tipa, postoji i treći, miješani tip (AIT-3), koji se smatra posljedicom kombinacije oba patofiziološka mehanizma, odnosno AIT-1 i AIT-2 [54]. Međutim, do sada nije utvrđena dijagnostička metoda koja bi se smatrala zlatnim standardom za diferencijaciju tipova AIT-a.

Dosadašnja retrospektivna istraživanja utvrdila su da se vrijeme nastanka tireotoksikoze razlikuje između dva glavna tipa tireotoksikoze, odnosno da se AIT-1 pojavljuje znatno ranije nakon uvođenja amiodaronske terapije, s medijanom od 3,5 mjeseca, u usporedbi s AIT-2 gdje

medijan iznosi 30 mjeseci. Iako je češće duže prosječno vrijeme do pojave AIT-2, oko 15% bolesnika razvije simptome unutar prve godine liječenja. U 20% bolesnika s AIT-2, tireotoksikoza se razvije nakon prekida amiodaronske terapije, dok se kod AIT-1 rjeđe primjećuje takav učinak (<5% bolesnika). Međutim, utvrđena su i preklapanja te se tako u 70% bolesnika s AIT-1 tireotoksikoza razvije unutar 6 mjeseci od početka liječenja, dok samo 5% bolesnika s AIT-2 ima takav rani početak bolesti. S druge strane, 70% bolesnika s AIT-2 razvije simptome nakon više od dvije godine od uvođenja terapije, dok je to slučaj kod samo 10% bolesnika s AIT-1. S obzirom na ove rezultate, iako postoji određena razlika u vremenu pojave tireotoksikoze od početka liječenja, taj čimbenik nije dovoljno specifičan za razlikovanje dvaju tipova AIT-a kod pojedinih bolesnika [81].

Istraživanje u Italiji u kojem je praćena evolucija prevalencije tireotoksikoze tijekom gotovo 30 godina, pokazalo je promjenu omjera prevalencije između AIT-1 i AIT-2. Inicijalno, omjer je bio 60% prema 40%, dok noviji podatci pokazuju da 89% bolesnika ima AIT-2 te 11% AIT-1. Osim toga, rezultati studije su utvrdili da je broj bolesnika s dijagnozom AIT-1 ostao isti, no došlo je do značajnog porasta broja bolesnika s AIT-2. Bolesnici s AIT-2 liječeni su kroz dulji vremenski period te s većim kumulativnim dozama lijeka. Autori objašnjavaju da je povećanje prevalencije bolesnika s AIT-2 posljedica dužeg trajanja terapije i bolje dijagnostike AIT-a. Također, naveli su da značajni broj praćenih bolesnika s vremenom razvije hipotireozu, zbog destrukcije parenhima te je potrebno redovito kontroliranje i nakon izlječenja AIT-a [82].

1.4.3.1. Patogeneza AIT-1

Utvrđeno je da se amiodaronom inducirana tireotoksikoza tip-1 nešto češće javlja kod bolesnika s prethodno prisutnim promjenama štitnjače, bilo u vidu autoimunih ili nodoznih promjena kao što su multinodозна struma i toksični adenom. Općenito je prihvaćeno da AIT-1 nastaje prvenstveno zbog suviška joda [83].

Naime, kako amiodaron u sebi sadrži veliku količinu joda, mehanizam autoregulacije štitnjače dovodi do privremenog smanjenja proizvodnje hormona štitnjače Wolff-Chaikoffovim fenomenom koji ima, uz smanjenje organifikacije, i učinak privremenog smanjenja unosa joda regulacijom natrij-jodid simportera (NIS) na folikularnim stanicama štitnjače. Većina bolesnika se tako može vratiti u eutireoidno stanje unutar 24 do 48 sati. Kod određenog broja bolesnika ne dolazi do ovog ishoda, već do izbjegavanja fiziološkog mehanizma negativne povratne sprege, odnosno do poremećaja u autoregulaciji. Ova patološka reakcija na vanjski unos joda

poznata je kao Jod-Basedow fenomen. Time višak joda dovodi do stalnog povećanja sinteze hormona [84].

Smatra se da je ključni događaj u razvoju jodom inducirane hipertireoze autonomija funkcije štitnjače te se češće javlja u bolesnika sa čvorastim promjenama. Pretpostavlja se da autonomija nastaje putem mutacijskih događaja, posebno u štitnjači koja je kronično stimulirana tireotropinom. Te mutirane stanice mogu stvarati hormone štitnjače, a kada jod postane dovoljno dostupan, dolazi po pojačane produkcije i tireotoksikoze [85].

1.4.3.2. Patogeneza AIT-2

Amiodaronom inducirana tireotoksikoza tip-2 javlja se prvenstveno kao destruktivni oblik, odnosno nastaje uslijed direktnog toksičnog učinka na tireocite. Citotoksični učinak amiodarona istražen je na kulturi ljudskih tireocita. Dokazano je da kod nižih koncentracija amiodarona u serumu bolesnika (1 mM), koje odgovaraju održavajućim dozama lijeka, nije zabilježen učinak na funkciju štitnjače. Međutim, pri višim koncentracijama (10–20 mM) nakon nekoliko dana došlo je do smanjenja proizvodnje T3 hormona i tireoglobulina, što je bilo praćeno povećanom proizvodnjom interleukina-6 (IL-6). Povećana razina IL-6 uzrokovala je odvajanje tireocita od podloge, a amiodaron je pokazao citotoksične učinke pri još većim koncentracijama (50–100 mM), uzrokujući potpuni gubitak tireocita iz kulture. IL-6, zajedno s interleukinom 1, vjerojatno aktivira citokinsku mrežu, čime dodatno pojačava upalni proces u štitnjači izazvan lijekom putem parakrine signalizacije [86].

IL-6 nije izravno utjecao na funkciju štitnjače in vitro, no njegova interakcija s cirkulirajućim receptorima u tijelu mogla bi dovesti do poremećaja funkcije štitnjače in vivo. Istraživanja su pokazala da kada je prisutan cirkulirajući receptor, IL-6 inhibira funkciju štitnjače na način ovisan o dozi, smanjujući sintezu i oslobađanje T4 i T3 iz štitnjače [87].

Istraživan je utjecaj polimorfizma gena, koji su uključeni u biosintezu i metabolizam štitnjače, na rizik od razvoja destruktivnog oblika amiodaronom uzrokovanog oblika tireotoksikoze. DUOX1 je dio proteinskog kompleksa smještenog na apikalnoj membrani folikularnih stanica, zajedno s transporterima jodida, tireoperoksidazom i drugim članom sistema koji sudjeluje u proizvodnji vodikovog peroksida (DUOX2). Istraživanje je pokazalo da bolesnici s G/T genotipom gena DUOX1 imaju oko tri puta veću vjerojatnost razvoja ovog oblika tireotoksikoze [88].

Istraživanja u kojima su se ispitivali humani leukocitni antigeni (HLA), otkrila su da su HLA-B40, Cw3 i DR5 značajno češći kod bolesnika s AIT-om. Rezultati tipizacije HLA sugeriraju da genetski faktori mogu imati ulogu u predispoziciji za disfunkciju štitnjače uzrokovanu amiodaronom. Budući da se amiodaron nakuplja u štitnjači u obliku mikrokristala, može doći do nepravilne prezentacije HLA antigena klase II (poput HLA-DR5) na tireocitima, što bi moglo izazvati imunološki odgovor CD4 T stanica i dovesti do destruktivnog tireoiditisa. Međutim, u trenutnoj kliničkoj praksi ova metoda ima ograničenu primjenu [89].

Kod bolesnika s AIT-om elektronska mikroskopija otkrila je značajne ultrastrukturne promjene u stanicama štitnjače. Jezgre stanica bile su uvećane, s izraženim nukleolusima i raširenim kromatinom uz grubi endoplazmatski retikulum. U većini stanica zabilježena je prisutnost lizosoma s paralelno organiziranim membranama, poznatim kao mijelinske figure, koje su ispunjavale ove organele. Također, u mitohondrijima su otkrivene nakupine glikogenskih rozeta [90].

Analiza utjecaja amiodarona na ekspresiju gena u ljudskim stanicama štitnjače na terapijskoj koncentraciji od 1 mM utvrdila je da amiodaron ne utječe značajno na ekspresiju ključnih enzima uključenih u sintezu hormona štitnjače, međutim, ekspresija gena za NIS smanjena je za gotovo 50%. Kad je bio primijenjen u visokoj koncentraciji (10 mM), amiodaron je izazvao značajne promjene u ekspresiji gena, uključujući smanjenje ekspresije gena ključnih za sintezu hormona štitnjače i povećanje ekspresije gena povezanih s antioksidativnim odgovorom poput hem-oksigenaze 1 i feritina. Pretpostavlja se da, kada oksidativna aktivnost inducirana amiodaronom nadmaši endogeni antioksidativni kapacitet, dolazi do razaranja folikula štitnjače i razvoja AIT-a [91].

Istražena je povezanost između omjera koncentracija dezetilamiodarona i amiodarona te funkcije štitnjače. Naime, bolesnici s tireotoksikozom imaju povećan omjer koncentracija DEA-e i amiodarona, dok je taj omjer smanjen kod bolesnika s hipotireozom. Bolesnici mlađe životne dobi pokazuju veće omjere, što može biti povezano s povećanom enzimskom aktivnošću, posebno enzima CYP3A4, koji je ključan za pretvorbu amiodarona u DEA-u [92].

1.4.3.3. Patogeneza AIT-3

Smatra se da su u miješanom tipu amiodaronom inducirane tireotoksikoze (AIT-3) prisutni patofiziološki mehanizmi oba glavna tipa, tj. AIT-1 i AIT-2. Naime, kod bolesnika s AIT-3

utvrđeni su elementi koji mogu upućivati na prekomjernu sintezu hormona štitnjače zbog prisutnosti pozitivnih autoprotutijela ili nodoznih promjena štitnjače, no istovremeno, amiodaron i njegovi metaboliti mogu uzrokovati destruktivni učinak na stanice štitnjače. Zbog tih karakteristika, kod miješanog tipa otežana je dijagnostika AIT-a te posljedično ciljano liječenje bolesnika [83].

1.5. Dijagnostika amiodaronom inducirane tireotoksikoze

Razlikovanje tipova AIT-a klinički je vrlo izazovno, a do sada ne postoji specifična dijagnostička metoda, odnosno „zlatni standard“. Stoga se u dijagnostici koristi kombinacija više biokemijskih i slikovnih metoda, među kojima su najčešće biokemijski testovi funkcije štitnjače, određivanje titra autoprotutijela te slikovne metode poput ultrazvuka štitnjače uz procjenu vaskularizacije parenhima. Jedna od predloženih slikovnih metoda je i scintigrafija štitnjače s 99m-tehnecij-sestamibijem (MIBI).

1.5.1. Biokemijski testovi hormonske funkcije štitnjače

U svih bolesnika potrebno je odrediti hormonski status štitnjače: TSH, slobodni trijodtironin (eng. free triiodothyronine, FT3) ili ukupni T3, FT4 ili ukupni T4 za dokazivanje tireotoksikoze. Prema literaturnim podacima primijećen je povišen omjer T4 naspram T3, kao i više razine hormona štitnjače u bolesnika s AIT-2. Međutim, s obzirom na to da su ti rezultati dobiveni na temelju populacijskih istraživanja, ne mogu se adekvatno primijeniti kod individualnog bolesnika za razlikovanje tipova AIT-a [93].

1.5.2. Mjerenje titra autoprotutijela

Iako se povišeni titar autoprotutijela više povezuje s AIT-1 tipom, istraživanja su pokazala da TPOAt i TgAt nisu dovoljno specifična za razlikovanje AIT tipova. Naime, provedeno istraživanje Tomisti i suradnika dokazalo je da se učinak terapije glukokortikoidima ne razlikuje između bolesnika s AIT-2 tipom, koji su imali povišena protutijela, i onih kod kojih nisu bila prisutna. Obje skupine bolesnika pokazale su slične rezultate u smislu vremena koje je proteklo od početka liječenja do pojave tireotoksikoze, kao i trajanja terapije potrebne za postizanje izlječenja. Također, nije zabilježena značajna razlika u stopi recidiva tireotoksikoze nakon

smanjenja doze glukokortikoida. U studiji je predloženo da se u terapiju ne uvide tireostatici ukoliko su stimulirajuća protutijela negativna. Studija je dodatno pokazala veću učestalost hipotireoze (26%) u bolesnika s povišenim tireoidnim autoprotutijelima u usporedbi s 5% u skupini s negativnim protutijelima, što upućuje na to da su osobe s prisutnom tireoidnom autoimunošću pod većim rizikom od razvoja hipotireoze nakon oštećenja uzrokovanog amiodaronom [94].

1.5.3. Interleukin 6

IL-6 je topljivi posrednik s višestrukim funkcijama u organizmu, koji utječe na brojne sustave, uključujući imunološki odgovor, upalne procese i hematopoezu. Ovaj protein, sastavljen od 212 aminokiselina, sintetizira se u ranoj fazi upale i putem krvotoka dolazi do jetre, gdje potiče sintezu različitih proteina akutne faze, poput C-reaktivnog proteina, fibrinogena, haptoglobina i alfa-1-antikimotripsina, dok istodobno smanjuje proizvodnju albumina, transferina i fibronektina. U koštanoj srži IL-6 potiče sazrijevanje megakariocita, što posljedično dovodi do stvaranja trombocita. Također, ovaj protein ima važnu ulogu u specifičnoj aktivaciji CD4 pozitivnih T stanica i u drugim aspektima imunološkog odgovora. Nadalje, IL-6 sudjeluje u regulaciji transportera željeza i cinka u tijelu [95].

Sinteza IL-6 također je povezana s oštećenjem tkiva, pri čemu tvari, oslobođene iz oštećenih stanica, direktno ili indirektno potiču upalne procese. Povišene razine IL-6 često se javljaju kod kroničnih upalnih bolesti te igraju ključnu ulogu u patogenezi bolesti poput reumatoidnog artritisa, osteoporoze i sistemske skleroze [95].

Dokazano je da stanice štitnjače također mogu stvarati IL-6, što se može koristiti kao parametar oštećenja tkiva [96]. Istraživanja su pokazala da bolesnici s AIT-2 imaju značajno više vrijednosti IL-6 zbog destruktivnog procesa u štitnjači, dok bolesnici s AIT-1 imaju normalne ili neznatno povišene vrijednosti. Stoga je određivanje IL-6 predloženo kao jedna od metoda razlikovanja tipova AIT-a [96].

Međutim, naknadna istraživanja nisu pokazala korist od određivanja IL-6 jer su bolesnici s jasnim AIT-2 tipom imali vrlo niske razine ovog interleukina. Osim toga, utvrđeno je da je IL-6 povišen i kod drugih bolesti štitnjače, kao što su autoimuna hipertireoza ili subakutni tireoiditis, ali i kod netireoidnih bolesti kao zatajenje srca, čime je ograničena korisnost ovog testa za razlikovanje tipova AIT-a [97].

1.5.4. Slikovna dijagnostika

1.5.4.1. Ultrazvuk

Ultrazvuk štitnjače i vrata je neinvazivna slikovna dijagnostička metoda koja koristi visokofrekventne zvučne valove za prikaz struktura unutar vrata. Omogućuje detaljnu vizualizaciju štitnjače, doštitnih žlijezda, limfnih čvorova, žlijezda slinovnica te krvnih žila u vratu. Ultrazvučna metoda se često koristi za praćenje bolesti nodoznih i autoimunih bolesti štitnjače. Također se koristi u praćenju limfnog statusa kod malignih bolesti, procjenu doštitnih žlijezda, slinovnica, vaskularnih struktura i muskulature. Današnji uređaji imaju visoku rezoluciju te, kako je tehnika neinvazivna, obično je prva slikovna metoda koja se koristi u dijagnostici vrata.

Ultrazvuk uz primjenu obojenog dopplera (eng. color Doppler flow sonography, CFDS) je napredna ultrazvučna tehnika koja se koristi za procjenu protoka krvi unutar krvnih žila i organa. Ova metoda kombinira ultrazvuk s dopplerovim efektom kako bi omogućila vizualizaciju protoka krvi u realnom vremenu. CFDS se često koristi u dijagnostici bolesti štitnjače za procjenu vaskularizacije parenhima, a od posebnog je značaja u procjeni vaskularizacije nodoznih promjena [98].

U kliničkoj praksi CFDS igra važnu ulogu u razlikovanju tipova amiodaronom inducirane tireotoksikoze. Kod bolesnika s tipom AIT-1, CFDS može pokazati intenzivniju vaskularizaciju zbog povećane funkcije štitnjače, dok je kod bolesnika s tipom AIT-2, vaskularizacija parenhima češće smanjena ili odsutna kao posljedica destruktivnih promjena induciranih amiodaronom [99].

I druge studije pokazale su ulogu CFDS-a u razlikovanju AIT-1 od AIT-2. Tako su u uzorku od 55 bolesnika svi ispitanici s tipom AIT-2 imali odsutnu vaskularizaciju (uzorak 0) na CFDS-u, dok su oni s tipom AIT-1 imali različite uzorke vaskularizacije štitnjače, pri čemu je većina (13 od 16) imala uzorak I, odnosno blaže pojačanu vaskularizaciju parenhima. Istraživači su predložili da CFDS bude prvi dijagnostički modalitet za razlikovanje tipova AIT-a [100].

U jednom prikazu slučaja korištenje CFDS-a za diferencijaciju tipova AIT-a pokazalo je povećane vršne sistoličke brzine protoka krvi u gornjoj tireoidnoj arteriji, s izmjerenim vrijednostima od 66,2 cm/s u desnoj i 47,3 cm/s u lijevoj arteriji, što su istraživači povezali s tipom AIT-1 [101].

Nadalje, provedena su istraživanja koja predlažu da bi se uz pomoć CFDS-a moglo razlikovati etiologiju osnovne bolesti kod tipa AIT-1, odnosno na temelju analize vaskularizacije parenhima i nodusa u štitnjači uz primjenu vizualne skale [102].

Međutim, dosadašnja istraživanja sugeriraju da je u miješanom tipu tireotoksikoze (AIT-3), kod kojeg se pretpostavlja prisutnost oba patogenetska mehanizma, interpretacija na temelju vaskularizacije otežana [103]. Nadalje, metoda je subjektivna, a njezina pouzdanost uvelike ovisi o iskustvu dijagnostičara, kao i o fazi bolesti u kojoj se pretraga provodi, zbog čega se ipak ne smatra dovoljno specifičnom AIT-3) [103].

1.5.4.2. Scintigrafija štitnjače s ^{99m}Tc -pertehnetatom

Scintigrafija štitnjače s ^{99m}Tc -tehnecij-pertehnetatom (^{99m}Tc) je dijagnostička slikovna nuklearno-medicinska metoda koja omogućuje procjenu funkcionalnog stanja štitnjače. Pertehnetat, radioaktivni izotop tehnecija, koristi se zbog svojih sličnosti s jodom, koji je prirodni supstrat štitnjače. Ova metoda omogućuje funkcionalni prikaz štitnjače koji pokazuje regije hiper/hipometabolizma te se rutinski koristi u dijagnostici različitih poremećaja funkcije i morfologije štitnjače. Scintigrafija s pertehnetatom predstavlja relativno nisko radijacijsko opterećenje za bolesnika, dostupna je i jeftina pretraga za evaluaciju funkcije štitnjače [104].

Budući da ^{99m}Tc -pertehnetat koristi isti NIS kao i jod, apsorpcija ^{99m}Tc -pertehnetata je većinom odsutna ili minimalna zbog visokog zasićenja jodom koje uzrokuje amiodaron. To onemogućava razlikovanje različitih tipova AIT-a. Međutim, postoje slučajevi u kojima se može prikazati hiperfunkcionalno tkivo, poput „toplog čvora“, unatoč zasićenju jodom izazvanom amiodaronom [105].

1.5.4.3. Test akumulacije radioaktivnog joda

Test akumulacije radioaktivnog joda (eng. radioiodine uptake test, RAIU) izvodi se snimanjem na gama kameri ili posebnim sondama za detekciju gama zračenja, mjerenjem aktivnosti u štitnjači, nakon peroralne aplikacije radioaktivnog joda-131 u različitim vremenskim intervalima, a najčešće nakon 3, 6 i 24 sata. Aktivnost koja se aplicira obično iznosi oko 1.85 MBq. Kod eutireoidnih bolesnika unos radioaktivnog joda može značajno varirati, no nakon 24 sata smatra se da je normalno nakupljanje između 25 do 50%. Vrijednosti nakupljanja mogu biti povišene u patološkim stanjima, kao što je hipertireoza, ili snižene kod bolesnika s

hipotireozom. Amiodaron ima vrlo visok udio joda te je zbog toga u fiziološkim uvjetima RAIU smanjen nakon 24 sata [106].

Međutim, istraživanja provedena u Italiji u regijama s umjerenim nedostatkom joda pokazala su da je kod bolesnika s AIT-om te promjenama u štitnjači, u vidu nodoznih ili autoimunih promjena, RAIU bio normalan ili povišen, dok je u bolesnika s urednom štitnjačom bio nemjerljiv. Pretpostavlja se da su ti rezultati dobiveni uslijed prisustva stimulirajućih protutijela ili autonomnog tkiva štitnjače [107].

Naknadna istraživanja provedena u SAD-u, gdje je unos joda dostatan, pokazala su da svi bolesnici s AIT-om imaju nizak ili nemjerljiv RAIU test, što znači da ovom metodom ipak ne možemo sa sigurnošću razlikovati tip AIT-1 od AIT-2 [108].

1.5.4.4. Scintigrafija s MIBI-jem

Sestamibi (MIBI) je kompleksna lipofilna molekula u kojoj je metastabilni izotop tehnecija vezan sa šest izonitrilnih liganada (^{99m}Tc -sestamibi, MIBI). Radiofarmak MIBI se primjenjuje intravenski, a oko pet minuta nakon injiciranja približno 9% primijenjene doze ostaje u krvotoku. Primarni način eliminacije je putem hepatobilijarnog sustava, ali se djelomično izlučuje i urinom [109].

MIBI se brzo eliminira iz krvotoka te ulazi u stanice zahvaljujući svojoj lipofilnosti i raspodjeli naboja. Negativan potencijal na unutarnjoj mitohondrijskoj membrani zadržava MIBI unutar organela. Nakupljanje MIBI-ja u mitohondrijima nije specifično za pojedini organ, već se događa u različitim tkivima. Ca^{2+} može osloboditi MIBI iz mitohondrija, što se događa u stanjima kao što je ishemijska ozljeda, pri čemu ekstracelularni Ca^{2+} ulazi u stanicu. Zbog toga se MIBI može koristiti za procjenu vijabilnosti stanica [110].

MIBI se koristi kao radiofarmak u nuklearno-medicinskim slikovnim pretragama, prvenstveno za scintigrafiju perfuzije miokarda. Ovaj postupak omogućava vizualizaciju protoka krvi kroz srčani mišić, što je ključno za otkrivanje koronarne bolesti srca. Osim toga, MIBI se koristi za scintigrafiju doštitnih žlijezda u svrhu otkrivanja adenoma te, rjeđe, u dijagnostici malignih promjena na dojka. Njegova sposobnost da se nakuplja u tkivima s visokim sadržajem mitohondrija omogućuje njegovu primjenu i u nekim onkološkim indikacijama.

Normalna biodistribucija MIBI-ja obuhvaća različite organe i tkiva u tijelu, uključujući jetru, žučni mjehur, srce, štitnjaču, tanko i debelo crijevo, slezenu, pluća, bubrege, mokraćni mjehur, skeletne mišiće te žlijezde slinovnice [111].

Piga i suradnici u svojem su istraživanju koristili scintigrafiju s MIBI-jem za razlikovanje tipova AIT-a, pretpostavljajući da će se radiofarmak intenzivno nakupljati u hiperfunkcionalnim stanicama štitnjače bogatim mitohondrijima, dok će nakupljanje izostati u stanicama s kolabiranim mitohondrijskim membranskim potencijalom. Rane snimke učinjene su 2, 10 i 15 minuta nakon injiciranja, a kasne snimke učinjene su sat vremena nakon injiciranja. U istraživanje je bilo uključeno 20 bolesnika te su rezultati dokazali da se uz pomoć scintigrafije s MIBI-jem može preciznije razlikovati tip AIT-1 od AIT-2, u odnosu na CDFS odnosno procjenu vaskularizacije parenhima. Također je potvrđeno da scintigrafija s pertehnetatom i RAIU ne pridonose značajno razlikovanju tipova. Uočeno je pojačano nakupljanje MIBI-ja u AIT-1, dok je ono izostalo u AIT-2, no sama vizualna analiza nije bila korisna u razlikovanju miješanog tipa [112].

Hiromatsu i suradnici prikazali su pojačano nakupljanje MIBI-ja u ranoj fazi subakutnog tireoiditisa, što je suprotno scintigrafiji s pertehnetatom koja pokazuje smanjeno ili nemjerljivo nakupljanje. Autori su također dokazali da je nakupljanje MIBI-ja vidljivo i u kasnoj fazi bolesti. Ovo je objašnjeno različitim patofiziološkim mehanizmima: subakutni tireoiditis u ranoj fazi karakterizira granulomatozna infiltracija, dok se u kasnoj fazi nakupljanje MIBI-ja pripisuje cijeljenju folikula štitnjače [113]. Nasuprot tome, smanjena akumulacija MIBI-ja kod AIT-a odražava direktni citotoksični učinak amiodarona i njegovih metabolita.

Wang i suradnici proveli su istraživanje na uzorku od 15 bolesnika koristeći protokol scintigrafije s MIBI-jem u kojem su rani scintigrami napravljeni 15 minuta, a kasni 60 minuta nakon injiciranja. Prikazani rezultati pokazali su nepodudarnost između rezultata scintigrafije s MIBI-jem i CDFS-a te su bolesnici inicijalno pogrešno klasificirani kada se koristio isključivo CDFS [103].

Subjektivnost u analizi u nuklearnoj medicini predstavlja značajnu otežavajuću okolnost, jer postavljanje dijagnoze isključivo na temelju vizualne analize scintigramata može dovesti do varijabilnosti u interpretaciji između liječnika, uslijed razlika u iskustvu dijagnostičara ili kvaliteti snimke, čime se smanjuje točnost dijagnoze. Zato se rutinski koriste semikvantitativne metode u brojnim nuklearno-medicinskim slikovnim pretragama. Time se omogućuje standardizacija metode te smanjuje subjektivnost, što vodi do bolje dijagnostičke pouzdanosti

i ponovljivosti rezultata. Zbog toga su Pattison i suradnici, u svrhu smanjenja varijabilnosti vizualne interpretacije između liječnika, predložili računanje omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači kao ciljnom organu i pozadinskoj regiji (eng. target to background ratio, TBR). U istraživanju je sudjelovalo 15 bolesnika, a istraživači su koristili isti protokol snimanja kao Piga i suradnici [112,114]. Za računanje pozadinske regije koristili su regiju interesa (eng. region of interest, ROI) smještenu ispod i uz donje rubove štitnjače. Kontrolnu skupinu za procjenu akumulacije MIBI-ja činilo je 17 bolesnika kod kojih je bila indicirana scintigrafija s ovim radiofarmakom u svrhu dijagnosticiranja uvećanih i hiperfunkcijskih doštitnih žlijezda. Za izračun omjera nakupljanja korištene su samo rane snimke. Autori su potvrdili da vizualna metoda ima visoku varijabilnost u interpretaciji s podudarnošću nalaza između liječnika od 47%, dok se uporabom ove semikvantitativne metode podudarnost u interpretaciji nalaza povećala na 80%, što se posebno vidjelo na razdvajanju tipa AIT-1 od AIT-2 i AIT-3 [114].

Censi i suradnici proveli su do sada najveće istraživanje koje je uključilo 30 bolesnika s AIT-om koristeći semikvantitativnu metodu za izračun omjera nakupljanja MIBI-ja. Rane i kasne statike snimljene su 15 i 60 minuta nakon injiciranja radiofarmaka. Određena je regija interesa oko štitnjače, dok je za izračun pozadinske aktivnosti korištena supraklavikularna regija. Dobiven je semikvantitativni indeks (TBR) te je analizom krivulje karakteristike operativne točnosti (eng. receiver operating characteristic, ROC) identificirana granična vrijednost omjera nakupljanja (0,482) za razlikovanje AIT-2 od AIT-1, sa 100% specifičnosti i 91,7% osjetljivosti. Istraživači navode da je značajnom broju bolesnika vizualnom metodom analize pogrešno dijagnosticiran AIT-2 tip te se semikvantitativna metoda pokazala točnijom za pravilno dijagnosticiranje, pogotovo s obzirom na otežano razlučivanje između slabog nakupljanja i potpunog izostanka akumulacije MIBI-ja. Autori upućuju na to da metoda može pomoći kod dijagnosticiranja miješanog tipa tireotoksikoze (AIT-3) uz korištenje graničnih vrijednosti za razlikovanje AIT-2 od ostalih tipova AIT-a. U ovom istraživanju, na dijelu bolesnika nastavljena je, iz medicinskih razloga, amiodaronska terapija, što ne bi trebalo utjecati na prikaz, s obzirom na to da nakupljanje MIBI-ja ne ovisi o aktivnosti NIS-a ili procesa organifikacije TPO-a. Također, autori su primijetili da vaskularizacija štitnjače na CDFS-u često nije povećana, niti prati odgovor na glukokortikoide [115].

Elshimy i suradnici proveli su manje istraživanje u koje je bilo uključeno 5 bolesnika s AIT-om kod kojih je učinjen rani scintigram štitnjače s MIBI-jem 10-15 minuta te kasni scintigram 60-180 minuta nakon injekcije radiofarmaka. Intravenski je aplicirana aktivnost između 370-925 MBq MIBI-ja. Primijetili su da bolesnici s povišenim stimulirajućim autoprotutijelima češće

razviju AIT-2 tip, koji je uz pozitivna autoprotutijela pokazao poboljšanje tek nakon uvođenja glukokortikoida u terapiju. Također su opisali bolji odgovor na liječenje propiltiouracilom u odnosu na metimazol kod jednog bolesnika. Provedenim pregledom literature prikazali su prednosti scintigrafije MIBI-jem te da se na temelju rezultata dosadašnjih ispitivanja može zaključiti da akumulacija MIBI-ja u štitnjači nije pod utjecajem unosa joda. Naime, Censi i suradnici proveli su istraživanje u području s nedostatkom joda, dok su Piga i suradnici te Wang i suradnici istraživali nakupljanje MIBI-ja u regijama s dostatnim unosom joda [116].

Oki i suradnici su, također, analizirali prikaz štitnjače s ^{99m}Tc -pertenhetatom i MIBI-jem u bolesnika koji su na kroničnoj terapiji amiodaronom. U studiju su bili uključeni eutireoidni i hipotireoidni bolesnici, a samo četiri bolesnika imalo je AIT. Za procjenu je korišteno izračunavanje apsolutnog nakupljanja MIBI-ja u štitnjači. Uredna vrijednost akumulacije MIBI-ja u petoj minuti iznosila je između 0,03% i 0,23%, a svi bolesnici s AIT-om pokazali su pojačano nakupljanje MIBI-ja [117]. Referentne vrijednosti akumulacije izračunate su prethodno u njihovom laboratoriju na temelju nakupljanja radiofarmaka u štitnjači eutireoidnih ispitanika koji nisu na terapiji amiodaronom [118].

1.6. Liječenje amiodaronom inducirane tireotoksikoze

Glavni lijekovi koji se koriste za liječenje bolesnika s AIT-1 tipom uključuju tireostatike, metimazol i propiltiouracil, a u literaturi se spominje, po potrebi, uvođenje i kalijevog perklorata. Za liječenje bolesnika s destruktivnim AIT-2 tipom koriste se glukokortikoidi, prvenstveno prednizon. U slučaju neuspješnog medikamentoznog liječenja, neki centri predlažu operativno liječenje, odnosno totalnu tireoidektomiju.

1.6.1. Metimazol

Metimazol pripada skupini tionamida i djeluje ireverzibilnim vezanjem na aktivno mjesto tireoidne peroksidaze, čime se onemogućuje jodiranje te sprječava povezivanje jodotirozilnih ostataka i posljedično inhibira stvaranje hormona štitnjače. Međutim, metimazol samo sprječava sintezu novih hormona u štitnjači te ne utječe na već prisutne hormone u cirkulaciji, niti mijenja njihov učinak. Metimazol se lako apsorbira, a hrana ne utječe na njegovu apsorpciju. Maksimalne plazmatske koncentracije lijeka postižu se približno unutar 2 sata, dok je poluvrijeme eliminacije lijeka između 4 i 6 sati. Oko 10% lijeka u plazmi vezano je za

proteine. Metabolizam se odvija primarno u jetri putem citokroma P450 (CYP1A2 i CYP2C9), dok se eliminacija odvija prvenstveno putem urina te se oko 90% lijeka izlučuje u metaboliziranom obliku, a ostatak u nepromijenjenom obliku [119].

Metimazol može imati interakcije s drugim lijekovima poput varfarina, beta-blokatora, digoksina, teofilina i litija te je potrebno češće kontrolirati bolesnike koji su na kombiniranoj terapiji. Inicijalna doza metimazola ovisi o težini bolesti; obično se započinje s višim dozama (od 20 do 40 mg dnevno) koje se kasnije, tijekom praćenja, smanjuju na dozu održavanja. Najčešće nuspojave metimazola obično su blage, poput mučnine, svrbeža i osipa te često ovise o dozi. Simptomi se mogu ublažiti dodavanjem antihistaminika ili prekidom primjene lijeka. Najopasnija nuspojava metimazola je pojava agranulocitoze, stanja u kojem dolazi do značajnog pada broja granulocita. Agranulocitoza se obično javlja rano, unutar tri mjeseca od početka terapije, a klinički se očituje grloboljom, febrilitetom i aftama. Metimazol također može biti hepatotoksičan, što se manifestira oštećenjem stanica jetre kolestatskim procesom. Lijek je potrebno obustaviti ako se pojavi žutica ili značajno povećanje jetrenih transaminaza [119].

Metimazol se smatra potencijalno teratogenim, stoga je poseban oprez potreban kod primjene u trudnoći. Naime, lijek prolazi posteljicu barijeru te se ne preporuča primjenjivati u prvom tromjesečju radi mogućih teratogenih učinaka. Međutim, može se primjenjivati u drugom i trećem tromjesečju trudnoće u najmanjoj učinkovitoj dozi. Metimazol se izlučuje i u majčino mlijeko te, ako se mora koristiti, potrebno je održavati najmanju učinkovitu dozu i pratiti funkciju štitnjače kod dojenčeta [119].

1.6.2. Propiltiouracil

Propiltiouracil (PTU) djeluje na enzim tireoidnu peroksidazu te inhibira konverziju joda u jodid, čime se onemogućuje sinteza hormona štitnjače. Za razliku od metimazola, propiltiouracil dodatno djeluje na već stvorene hormone inhibirajući perifernu konverziju T4 u T3. Oko 85% PTU-a veže se za proteine plazme, metabolizira se u jetri, a eliminira putem urina.

Propiltiouracil se uzima peroralno u obliku tablete od 50 mg. Doza se prilagođava ovisno o težini kliničke slike, a obično se započinje s dozama od 200 do 400 mg dnevno, koje se postupno smanjuju do doze održavanja. Slično metimazolu, PTU može imati interakcije s oralnim antikoagulansima, beta-blokatorima, digitalisom i teofilinom [120].

Ozbiljna nuspojava PTU-a je hepatotoksičnost, koja može biti vrlo ozbiljna i najčešće se javlja u prvih šest mjeseci terapije. Potrebno je pratiti znakove kao što su bolovi u abdomenu, mučnina, povraćanje, taman urin i svijetla stolica. U slučaju pojave simptoma potrebno je odrediti jetrene transaminaze i bilirubin te prekinuti uzimanje lijeka. Propiltiouracil je također povezan s vaskulitisom malih krvnih žila. Simptomi koji mogu ukazivati na razvoj vaskulitisa su visoka temperatura, mijalgije, artralgijske, parestezije i gubitak težine. Agranulocitoza se javlja kod 0,2 do 0,5% bolesnika, s najvećim rizikom u prva tri mjeseca terapije. Simptomi agranulocitoze slični su onima kod metimazola. Propiltiouracil je potencijalno teratogen, stoga je potreban oprez pri liječenju tijekom trudnoće [120].

1.6.3. Perklorat

Perklorat (ClO_4^-) je anion perkloratnih soli poput kalijevog, natrijevog i amonijevog perklorata. Povijesno se koristio za liječenje hipertireoze. Apsorbira se iz gastrointestinalnog trakta, a približno 95% doze izlučuje se mokraćom unutar 72 sata. Na funkciju štitnjače utječe kompetitivnom inhibicijom unosa jodida na razini NIS-a, čime se sprječava ulazak lijeka u folikule štitnjače. Kao posljedica smanjenog unosa jodida dolazi do smanjenja supstrata za sintezu hormona T3 i T4, čime se smanjuje tireotoksikoza. Za liječenje amiodaronom inducirane tireotoksikoze, početne doze su 800-1000 mg dnevno, a održavanje terapije provodi se nižim dozama do 6 mjeseci. Perklorat se danas koristi i u nuklearno-medicinskoj dijagnostici kada je potrebno onemogućiti unos radioaktivnog joda u štitnjaču. Nuspojave terapije perkloratom ovise o dozi; najteže komplikacije su agranulocitoza i aplastična anemija, a češće se javljaju pri dozama većim od 1000 mg dnevno. Ostale nuspojave uključuju osip, limfadenopatiju i gastrointestinalne tegobe [121].

1.6.4. Prednizon

Prednizon je derivat kortizona i spada u skupinu protuupalnih glukokortikoida. U jetri se konvertira u prednizolon. Koristi se u liječenju širokog spektra bolesti. Mehanizam djelovanja sastoji se u tome da se ulaskom u jezgru stanice veže za nuklearne receptore, čime mijenja ekspresiju gena i smanjuje proizvodnju proinflammatoryh citokina. To dovodi do inhibicije migracije polimorfonuklearnih leukocita i smanjenja povećane propusnosti kapilara, što ukupno smanjuje aktivnost imunološkog sustava. Vrijeme poluraspada prednizona u odraslih je

od tri do četiri sata. Prednizon se može primijeniti oralno uz hranu, idealno ujutro, kada je fiziološki najizraženija aktivnost nadbubrežne kore jer tada egzogeni kortikosteroidi najmanje potiskuju endogenu aktivnost nadbubrežne žlijezde. Kod većih doza potrebna je kombinacija s gastroprotektivnom terapijom [122].

Prednizon može imati interakcije s varfarinom, nesteroidnim antireumaticima, makrolidnim antibioticima, estrogenima, ciklosporinom, aminoglutetimidom i amfotericinom B. Glavne nuspojave prednizona uključuju hiperglikemiju, dislipidemiju, povećani apetit, hipertenziju, osteoporozu, usporeno zacjeljivanje rana, dobivanje na težini, povećan rizik od infekcija i prijeloma. Osobito opasna nuspojava je insuficijencija nadbubrežne žlijezde, naročito tijekom stresa ili sepse, što zahtijeva hitnu medicinsku intervenciju. Kod bolesnika na višim dozama i dugotrajnoj terapiji potrebno je postupno smanjivanje doze. Prednizon se ne smije primjenjivati u bolesnika s preosjetljivošću na lijek, s prisutnim sistemskim gljivičnim infekcijama, kao ni u kombinaciji s primjenom živih ili oslabljenih cjepiva. S obzirom na brojne moguće nuspojave, potrebne su česte kontrole te informirati bolesnika o prepoznavanju najčešćih nuspojava. Stoga se preporučuje započeti terapiju, ovisno o bolesti, s najnižom učinkovitom dozom [122].

1.6.5. Kirurško liječenje

Totalna tireoidektomija predstavlja kirurški zahvat koji podrazumijeva potpuno uklanjanje štitnjače i, ukoliko je klinički indicirano, primjenjuje se u najtežim slučajevima amiodaronom inducirane tireotoksikoze. Naime, u određenog broja bolesnika, tireotoksikoza se teško kontrolira medikamentoznom terapijom. Kirurški pristup od ključne je važnosti za bolesnike s visokim rizikom od kardiovaskularnih komplikacija. Ovaj zahvat pokazao se posebno prikladnim za bolesnike kojima je nužno nastaviti terapiju amiodaronom zbog osnovne bolesti, za one s ozbiljnim nuspojavama od tireostatika te za bolesnike koji čekaju transplantaciju srca, a kojima je potrebna brza normalizacija hormonskog statusa umjesto dugotrajne iscrpljujuće medikamentozne terapije. U istraživanju Gougha i suradnika, u prikazanom uzorku bolesnika koji su podvrgnuti totalnoj tireoidektomiji, prema patohistološkom nalazu, štitnjača je u većini slučajeva bila blago uvećana, uz urednu vaskularizaciju [123].

U retrospektivnom istraživanju provedenom na Mayo klinici, Houghton i suradnici analizirali su 34 bolesnika koja su bila podvrgnuta operativnom zahvatu. Najčešća indikacija za operaciju bila je nemogućnost isključivanja amiodarona iz terapije, s obzirom na to da je većina bolesnika imala refraktorne aritmije koje nisu odgovarale na druge oblike medikamentoznog liječenja.

Istraživanje je pokazalo da se kod ovih visokorizičnih bolesnika komplikacije javljaju u 29% slučajeva, s hipokalcemijom, infekcijama rane i ozljedama rekurentnog živca kao najčešćim komplikacijama. Zabilježena je i operativna smrtnost od 9%. Autori zaključuju da operativno liječenje može dovesti do brzog rješavanja AIT-a, no i da ovi bolesnici nisu idealni kandidati za kirurški zahvat zbog prisutnosti tireotoksikoze i osnovnih srčanih bolesti, čime su podložniji komplikacijama [124].

1.6.6. Liječenje radioaktivnim jodom-131

Prema literaturnim podacima, radi definitivnog izlječenja tireotoksikoze, za profilaktičku ablaciju radioaktivnim jodom odlučilo se 22–38% liječnika. Međutim, amiodaron zbog velikog sadržaja joda značajno blokira unos radioaktivnog izotopa joda u štitnjaču, što uvelike umanjuje njegov terapijski učinak. Predloženo je korištenje rhTSH-a, u svrhu pojačanog unosa radioaktivnog joda, međutim, istraživanje je provedeno na malom uzorku od samo dva bolesnika [125].

Primjena joda-131 može se razmotriti kao definitivni oblik liječenja osnovnog hiperfunkcionalnog poremećaja štitnjače kod bolesnika s AIT-1 tipom, nakon što se postigne adekvatno smanjenje opterećenja jodom i uspostave uredne vrijednosti na RAIU testu [126]. Osim toga, primjena rhTSH-a uzrokovat će pojačano otpuštanje hormona u cirkulaciju i pogoršati tireotoksikozu što je naročito opasno za starije bolesnike s pridruženim srčanim bolestima i zahtijeva poseban oprez kod primjene te se, kao takva, trenutno ne preporuča [127].

Provedena su i retrospektivna istraživanja primjene terapije radioaktivnim jodom kod bolesnika s AIT-2 tipom, koja sugeriraju da se jod-131 može primijeniti kada druge opcije definitivnog liječenja, poput tireoidektomije, nisu primjenjive. Liječenje radioaktivnim jodom predloženo je za bolesnike s niskim unosom joda [128].

1.6.7. Plazmafereza

U literaturi je opisano nekoliko slučajeva u kojima je primijenjena plazmafereza za postizanje brze normalizacije hormona štitnjače u bolesnika s tireotoksikozom koji nisu reagirali na medikamentoznu terapiju. Plazmafereza se pokazala sigurnom i brzom metodom za snižavanje koncentracije amiodarona u plazmi, kao i cirkulirajućih hormona štitnjače. Predstavljena je kao

učinkovita metoda za liječenje bolesnika u kojih je nužno brzo smanjiti razinu tireotoksikoze prije primjene definitivnog kirurškog liječenja [129].

1.7. Preporuke za liječenje AIT-1

Smatra se da u bolesnika s AIT-1 tipom dolazi do prekomjerne proizvodnje hormona štitnjače. Ovaj tip tireotoksikoze češće se javlja u bolesnika kod kojih su već prisutne prethodne promjene ili bolesti štitnjače. Stoga je liječenje AIT-1 tipa usmjereno na smanjenje proizvodnje hormona štitnjače uz pomoć tionamida (metimazol ili propiltiouracil). U bolesnika s AIT-om, štitnjača je prezasićena jodom te ima smanjenu osjetljivost na terapiju tionamidima. Zbog toga su potrebne znatno više doze ovih lijekova. Preporuča se početna doza metimazola 40-60 mg dnevno ili propiltiouracila 400-600 mg dnevno kroz dulje vremensko razdoblje. Cilj ovakve terapije je uspostaviti eutireozu, međutim, u bolesnika s AIT-om taj proces može trajati dulje vrijeme [83].

U slučaju tireotoksikoze ovog tipa koja se teško kontrolira tionamidima, radi brže uspostave eutireoze, ponekad je potrebno kombinirati ovu terapiju s dodatnim lijekovima koji smanjuju apsorpciju joda u štitnjači, čime se olakšava djelovanje tionamida i ubrzava povratak normalne funkcije štitnjače. Opcija je dodavanje kalijevog perklorata u kratkotrajnu terapiju. Doza lijeka je ograničena do 1 g dnevno tijekom najviše 40 dana, uz intenzivno praćenje hematoloških i bubrežnih parametara. Iako se u istraživanjima pokazalo da je kombinirana terapija učinkovita i dovodi do brze uspostave eutireoze, već oko 2-4 tjedna od početka terapije potencijalno teške nuspojave ograničavaju uporabu kalijevog perklorata. Natrijev perklorat je alternativna opcija [130].

Litijev karbonat je lijek koji se u psihijatriji koristi za liječenje akutne manično-depresivne psihoze i bipolarnog afektivnog poremećaja. Na štitnjaču primarno djeluje smanjenjem otpuštanja T4 i sinteze hormona, no rijetko se koristi zbog mogućih nuspojava koje se mogu javiti, ukoliko je razina lijeka u serumu previsoka. Dodatno, litij je kontraindiciran kod kongestivnog zatajenja srca. Literaturni podatci o rezultatima istraživanja u kojima se ispitala primjena litijevog karbonata za liječenje AIT-1 tipa su oskudni te se uglavnom njegovo korištenje ne preporučuje [83,131].

Ukoliko se medikamentoznim liječenjem ne uspije postići stabilna remisija bolesti ili se tireotoksikoza teško kontrolira, indicirano je definitivno operativno liječenje u cilju brzog postizanja eutireoze [83,123].

1.8. Preporuke za liječenje AIT-2

U liječenju bolesnika s AIT-2 tipom u kojem dominiraju destruktivni procesi u štitnjači, tireostatici u pravilu nemaju terapijski učinak. Liječenje se, stoga, primarno bazira na primjeni glukokortikoida zbog njihovog protuupalnog učinka, kao i učinka na stabilizaciju stanične membrane. Europske smjernice za liječenje bolesnika s AIT-2 iz 2018. godine preporučuju korištenje početne doze prednizona od 30 mg dnevno uz postupno smanjivanje doze na temelju kliničkog poboljšanja i/ili hormonalno postignute eutireoze. Teži slučajevi AIT-2 mogu zahtijevati dulje liječenje [83].

Provedeno je multicentrično istraživanje koje je ispitalo mogućnost nastavka terapije amiodaronom u bolesnika s AIT-2 tipom, kao i učinkovitost liječenja natrijevim perkloratom, bilo samostalno ili u kombinaciji s prednizonom. U istraživanju je sudjelovalo 36 bolesnika, svi su od početka liječenja bili na terapiji metimazolom. Eutireoza je postignuta kod svih bolesnika kojima je dodan prednizon u terapiju, bilo samostalno ili u kombinaciji s natrijevim perkloratom. S druge strane, u skupini koja je liječena isključivo natrijevim perkloratom bez prednizona, eutireoza je postignuta u 71% slučajeva. Autori zaključuju da je moguće nastaviti terapiju amiodaronom kod bolesnika s AIT-2 tipom, uz napomenu da je u 8,3% bolesnika došlo do recidiva tireotoksikoze [132].

Provedena su istraživanja u kojima je ispitan učinak oralnih kolecistografskih kontrastnih tvari, poput iopanoične kiseline (IopAc) te je uspoređen s glukokortikoidima u liječenju bolesnika s AIT-2 tipom. IopAc djeluje na pretvorbu T4 u T3, ali ne utječe na uzrok tireotoksikoze, dok glukokortikoidi imaju učinak na perifernu konverziju inhibicijom dejodinaza, kao i na temeljni upalni proces. Vrijednosti TSH normalizirale su se u prosjeku za 40 dana u grupi koja je koristila glukokortikoide, a za 84 dana u grupi koja je koristila IopAc. Zanimljivo, primijećena je brža kontrola simptoma tireotoksikoze kod bolesnika liječenih IopAc-om, dok je izlječenje bilo brže u bolesnika liječenih glukokortikoidima. Uporaba IopAc-a povezana je s ponovnom pojavom tireotoksikoze. Stoga, iako su oba lijeka učinkovita u liječenju tireotoksikoze, radi bržeg izlječenja preporuča se uporaba glukokortikoida [133].

Za liječenje bolesnika s AIT-2 tipom često se u praksi koristi kombinirano liječenje tireostaticima i prednizonom, najčešće zbog izostanka brzog odgovora na terapiju, s obzirom na to da do 20% bolesnika ne postiže izlječenje 3 mjeseca od uvođenja terapije. Pokazalo se da, usprkos učestaloj kombiniranoj terapiji, uporaba tionamida nije učinkovita u liječenju AIT-2 [133].

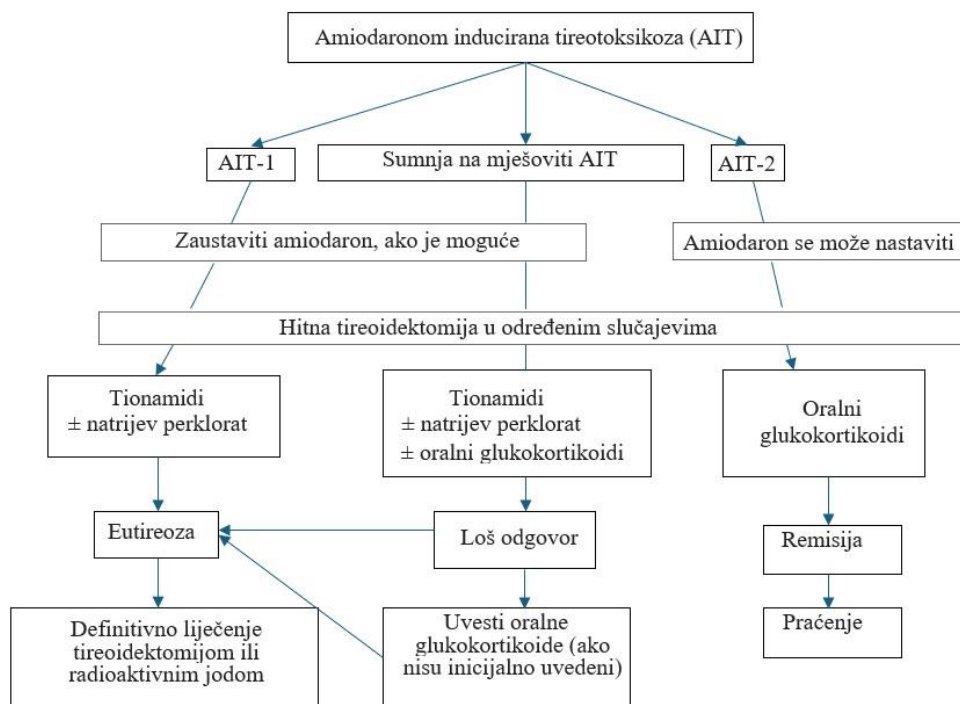
U slučaju potrebe za brzom kontrolom tireotoksikoze zbog kliničkog stanja bolesnika, također se preporuča kirurško liječenje u vidu totalne tireoidektomije [134].

U literaturi je opisan i slučaj bolesnika s AIT-2 tipom koji nije reagirao na liječenje tionamidima i prednizonom te mu je u terapiju uveden kolestiramin koji ometa apsorpciju endogenih hormona štitnjače, nakon čega je došlo do brzog kliničkog i biokemijskog poboljšanja [135].

1.9. Preporuke za liječenje AIT-3

Liječenje bolesnika s AIT-3, odnosno miješanim tipom, predstavlja značajan izazov, s obzirom na to da se smatra da ovaj tip tireotoksikoze uključuje istovremeno prisustvo elemenata AIT-1 i AIT-2 tipa, odnosno povećanu sintezu hormona štitnjače uz destruktivni tireoiditis, što zbog preklapanja kliničkih i biokemijskih pokazatelja otežava dijagnozu i odabir optimalne terapije. Stoga je često potrebno kombinirano liječenje tionamidima i glukokortikoidima te individualizirani pristup u odabiru optimalne terapije. Neki autori predlažu započinjanje liječenja s tionamidima s ili bez dodatka natrijevog perklorata tijekom 4-6 tjedana nakon čega se procjenjuje klinički i hormonalni status. U slučaju izostanka poboljšanja predlaže se u terapiju uvesti i glukokortikoide zbog pretpostavke nadovezane destruktivne komponente [83].

Vanderpump i suradnici predlažu da se, u slučaju kad nismo u mogućnosti dijagnosticirati tip AIT-a ili sumnjamo na AIT-3 tip, slijedi shema liječenja koja istovremeno uključuje primjenu 40 mg metimazola i 40 mg prednizona dnevno tijekom 2 tjedna. Potom slijedi reevaluacija te određivanje razine T3 hormona. Sniženje razine T3 za više od 50% u usporedbi s inicijalnim vrijednostima, govorilo bi u prilog AIT-2 tipa te se tireostatik može ukinuti. Liječenje prednizonom potrebno je nastaviti, a doza se u ovisnosti o kliničkom i hormonalnom odgovoru postupno smanjuje tijekom 2-3 mjeseca. Ukoliko u trenutku reevaluacije nije došlo do pada razine T3, nastavlja se tireostatska terapija, a prednizon se može prekinuti, s obzirom na to da je tada vjerojatnija dijagnoza AIT-1 [136].



Slika 1. Algoritam za liječenje amiodaronom inducirane tireotoksikoze. Prilagođeno iz: Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, Hubalewska-Dydejczyk A, Links TP, Vanderpump M. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. Eur Thyroid J. 2018;7(2):55-66.

1.10. Nastavak amiodaronske terapije u bolesnika s AIT-om

Kod bolesnika s teškim i ugrožavajućim tahiaritmijama ponekad je potrebno nastaviti terapiju amiodaronom unatoč riziku koji predstavlja tireotoksikoza ili njihovo stanje može tražiti ponovno uvođenje amiodarona. Nastavak liječenja je svakako kontroverzan. Naime, amiodaronu je, zbog izražene liposolubilnosti, potrebno dulje vrijeme za eliminaciju iz tijela, što je u većini slučajeva minimalno šest mjeseci. Stoga njegov prekid ne bi trebao utjecati na ishod liječenja, pogotovo ako se uzme u obzir da oba AIT tipa mogu nastati nakon prestanka uzimanja lijeka. Prema dosadašnjim saznanjima savjetuje se prekid uzimanja amiodarona kod bolesnika s AIT-1 tipom dok se kod AIT-2 tipa amiodaron može i nastaviti u dogovoru sa specijalistima kardiologije [137]. Međutim, prema rezultatima istraživanja, kod bolesnika s AIT-2 tipom koji su liječeni glukokortikoidima, a terapija amiodaronom je nastavljena, vrijeme normalizacije hormona nije se značajno razlikovalo od onih koji su liječeni isključivo glukokortikoidima. S druge strane, kod bolesnika koji su nastavili uzimati amiodaron, potreban

je bio značajno duži vremenski period za postizanje trajne eutireoze. Utvrđeno je i da nastavak terapije amiodaronom značajno povećava učestalost recidiva tireotoksikoze, moguće uslijed kontinuiranog citotoksičnog učinka amiodarona [138].

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Prema dostupnoj literaturi postoji tek nekoliko istraživanja u kojima je ispitana uloga scintigrafije štitnjače s MIBI-jem u razlikovanju tipova AIT-a, no još uvijek nije razjašnjen doprinos ove metode korištenjem semikvantitativne metode analize te nisu određene granične vrijednosti nakupljanja MIBI-ja za diferencijaciju između AIT-1, AIT-2 i AIT-3 tipa.

Naša hipoteza bila je da semikvantitativna analiza akumulacije radiofarmaka MIBI-ja u štitnjači poboljšava dijagnostičku točnost u diferencijaciji tipova amiodaronom inducirane tireotoksikoze.

Glavni cilj ovog prospektivnog istraživanja bio je ispitati dijagnostički doprinos semikvantitativne analize akumulacije MIBI-ja u diferencijaciji tipova amiodaronom inducirane tireotoksikoze te usporediti dobivene rezultate s vizualnom analizom te s akumulacijom MIBI-ja u kontrolnoj eutireoidnoj skupini ispitanika.

Dodatni ciljevi su:

- analizirati nakupljanje MIBI-ja u štitnjači bolesnika s AIT-om 10 i 60 minuta nakon injiciranja radiofarmaka, koristeći vizualnu i semikvantitativnu analizu, uz izračun omjera nakupljanja MIBI-ja štitnjači i dvije različite pozadinske regije (medijastinalne i supraklavikularne) te usporediti s kontrolnom eutireoidnom skupinom
- odrediti granične vrijednosti nakupljanja MIBI-ja za diferencijaciju AIT-1, AIT-2 i AIT-3 tipa koristeći dvije različite pozadinske regije
- analizirati stope ispiranja MIBI-ja u štitnjači bolesnika s AIT-om 60 minuta nakon injiciranja radiofarmaka; usporediti razlike u stopama ispiranja između AIT skupina dobivenih različitim metodama analize (vizualnom i semikvantitativnom s obje pozadinske regije) i dobivene rezultate usporediti s kontrolnom skupinom
- usporediti rezultate scintigrafije s MIBI-jem s rezultatima biokemijskih parametara (Tg, titar tireoidnih autoprotutijela) i ultrazvučnim nalazom štitnjače (volumen, vaskularizacija, autoimune promjene, čvorovi), kako bi se odredila dijagnostička vrijednost ovih metoda u diferencijaciji AIT tipova.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ispitanici

U ovo prospektivno istraživanje uključeni su odrasli bolesnici upućeni na obradu u Klinički zavod za nuklearnu medicinu Kliničkog bolničkog centra Rijeka koji su na terapiji amiodaronom ili su uzimali amiodaron unutar 10 mjeseci od početka tireotoksikoze, a čiji nalazi hormona štitnjače i tireotropina upućuju na tireotoksikozu. Svi bolesnici uključeni u istraživanje potpisali su informirani pristanak.

Iz istraživanja su isključeni svi bolesnici liječeni amiodaronom s eutireozom ili hipotireozom, koji su prethodno primali terapiju zbog bolesti štitnjače, trudnice te bolesnici mlađi od 18 i stariji od 90 godina.

Istraživanje je provedeno na Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu Kliničkog bolničkog centra Rijeka. Ukupno 60 bolesnika s amiodaronom induciranom tireotoksikozom upućenih na Zavod razmatrano je za uključanje u studiju. Od ukupnog broja, tri bolesnika nisu uključena zbog drugih značajnih komorbiditeta, a dva bolesnika su naknadno, na njihov zahtjev, izašla iz studije.

Dobiven je uzorak do 55 bolesnika, 16 žena u dobi od 32 do 88 godina (medijan 69 godina) te 36 muškaraca u dobi od 36 do 84 godine (medijan 69 godina).

Kontrolna skupina formirana je od bolesnika upućenih na scintigrafiju doštitnih žlijezdi u Klinički zavod za nuklearnu medicinu Kliničkog bolničkog centra Rijeka radi dijagnostičke obrade hiperparatireoidizma, a koji nisu liječeni amiodaronom, nisu imali poremećaj funkcije štitnjače, nisu imali ultrazvučno evidentiran čvor veći od 1 cm u štitnjači te im je nalaz scintigrafije doštitnih žlijezda s MIBI-jem bio negativan. Od ukupno 705 upućenih bolesnika, u kontrolnu skupinu uključeno je 35 bolesnika koji su zadovoljili uključne kriterije, 28 žena u dobi od 27 do 81 godine (medijan 67 godina) i 7 muškaraca od 50 do 73 godine (medijan 66 godina).

U bolesnika s AIT-om provedena je rutinska obrada hormonskog statusa štitnjače uz određivanje titra tireoidnih autoprotutijela i koncentracije tireoglobulina. Za određivanje TSH, FT4, FT3, Tg-a, titra TPOAt, TgAt i TSI uzeto je 3,5 ml periferne venske krvi. Kod svih je učinjena ultrazvučna procjena morfologije i volumena štitnjače, dok je vaskularizacija parenhima procijenjena kod 52 bolesnika. Scintigrafija štitnjače s ^{99m}Tc-pertehnetatom učinjena je kod 41 bolesnika.

Kod svih bolesnika učinjena je scintigrafija štitnjače s MIBI-jem. Na temelju procjene akumulacije MIBI-ja u štitnjači vizualnom metodom te semikvantitativnom metodom analize, uz izračun omjera nakupljanja u štitnjači i pozadinskim regijama (TBR) te percentilne raspodjele nakupljanja MIBI-ja, bolesnici su podijeljeni u tri skupine (AIT 1–3).

3.2. Laboratorijska analiza hormona, autoprotutijela i tireoglobulina

Uzorci krvi prikupljeni su za svakog bolesnika u spremnike za uzorkovanje s gel separatorom i aktivatorom zgrušavanja (Vacuette, Greiner Bio-One GmbH, Kremsmünster, Austrija). Uzimanje uzorka venske krvi učinjeno je prema Preporuci Joint EFLM-COLABIOCLI za uzorkovanje venske krvi [139]. Prema preporuci proizvođača, uzorci su ostavljeni na sobnoj temperaturi 30 minuta (stvaranje ugruška), a zatim centrifugirani 10 minuta na $1972\times g$ u centrifugi Sigma 2-16PK (Sigma Laborzentrifugen GmbH, Osterode am Harz, Njemačka). Svi uzorci analizirani su istog dana. Koncentracije TSH, FT4, FT3, TgAt i TPOAt mjerene su pomoću kemiluminiscentnog imunokemijskog testa (CLIA) na analizatoru Siemens Atellica IM 1600 (Siemens Healthcare Diagnostics, Dublin, Irska). Koncentracija TSI izmjerena je istom metodom (CLIA) na analizatoru Siemens Immulite 2000 XPi (Siemens Healthcare Diagnostics, Dublin, Irska). Normalne vrijednosti bile su: TSH (0,55-4,78 mIU/L), FT3 (2,3-6,3 pmol/L), FT4 (11,5-22,7 pmol/L), TPOAt (< 35 IU/L), TgAt (< 40 IU/L) i TSI ($< 0,1$ IU/L).

Atellica IM TSH je test koji koristi anti-FITC monoklonsko protutijelo kovalentno vezano za paramagnetske čestice, FITC-označeno mišje monoklonsko protutijelo za hvatanje anti-TSH i tragač koji se sastoji od akridinijskog estera i mišjeg monoklonskog protutijela protiv TSH, konjugiranog s goveđim serumskim albuminom, za kemiluminiscentnu detekciju. Postoji izravna veza između količine TSH prisutne u uzorku bolesnika i količine relativnih svjetlosnih jedinica koje sustav detektira.

Atellica IM FT4 i FT3 testovi su kompetitivni imunokemijski testovi koji koriste izravnu kemiluminiscentnu tehnologiju. FT4 u uzorku bolesnika natječe se s T4 označenim akridinijskim esterom u Lite reagensu za ograničenu količinu biotiniliranog poliklonskog anti-T4 protutijela kunića. Anti-T4 označen biotinom vezan je za avidin koji je kovalentno povezan s paramagnetskim česticama u čvrstoj fazi. Postoji obrnuti odnos između količine FT4 prisutne u uzorku bolesnika i količine relativnih svjetlosnih jedinica koje je sustav otkrio. FT3 u uzorku natječe se s analogom T3, koji je kovalentno povezan s paramagnetskim česticama u čvrstoj fazi za ograničenu količinu mišjih monoklonskih anti-T3 protutijela obilježenih akridinijskim

esterom u Lite reagensu. Postoji obrnuti odnos između količine FT3 prisutne u uzorku bolesnika i količine relativnih svjetlosnih jedinica koje je sustav detektirao.

TgAt test je potpuno automatizirani imunokemijski test koji koristi kemiluminiscentnu tehnologiju s akridinijumskim esterom za detekciju autoprotutijela na tireoglobulin. Ovaj test koristi humani tireoglobulin i u Lite reagensu i u čvrstoj fazi. U Lite reagensu tireoglobulin je označen akridinijumskim esterom. U čvrstoj fazi tireoglobulin je biotiniliran i prethodno vezan za paramagnetske čestice premazane streptavidinom. TgAt iz uzorka bolesnika veže se na tireoglobulin u Lite reagensu i čvrstoj fazi, stvarajući most. Postoji izravna veza između količine analita prisutnog u uzorku bolesnika i količine relativnih svjetlosnih jedinica koje sustav detektira.

Atellica IM TPOAt test je kompetitivni imunokemijski test koji koristi kemiluminiscentnu tehnologiju. Autoprotutijelo protiv tireoidne peroksidaze u uzorku bolesnika natječe se s mišjim monoklonskim anti-TPO protutijelom koje je kovalentno vezano za paramagnetske čestice u čvrstoj fazi, za ograničenu količinu ljudske TPO kompleksirane s mišjim monoklonskim anti-TPO protutijelom, označenim akridinijumskim esterom u Lite reagensu. Obrnuti odnos postoji između količine anti-TPO prisutnog u uzorku bolesnika i količine relativnih svjetlosnih jedinica koje sustav detektira.

Immulite 2000 TSI test je automatizirani, kemiluminiscentni test koji se izvodi u dva koraka. Koristi par rekombinantnih humanih TSH receptor (hTSHR) kimera u obliku mosta. Receptor za hvatanje je imobiliziran na čvrstoj fazi (polistirenska kuglica). Signalni receptor je rekombinantni hTSHR označen alkalnom fosfatazom u puferskoj otopini. U prvom koraku uzorak se inkubira s čvrstom fazom 30 minuta, omogućujući da se TSI u uzorku veže jednom rukom za receptor za hvatanje. Nakon toga ispiranjem se uklanjaju ostatci uzorka. U drugom koraku signalni receptor se dodaje u reakcijsku posudu i inkubira 30 minuta. Kompleksirani TSI veže se signalnim receptorom, formirajući most. Nevezani signalni receptor zatim se uklanja ispiranjem. Na kraju se kemiluminiscentni supstrat dodaje u reakcijsku posudu i nastaje signal koji je u izravnoj vezi s količinom TSI u uzorku.

Kontrola kvalitete za određivanje svih analita provodila se jednom dnevno koristeći komercijalni kontrolni materijal. Mjerenje TSH, FT4 i FT3 nadziralo se koristeći Bio-Rad Liquicheck Immunoassay Control (Bio-Rad, Hercules, Kalifornija, SAD), dok su se ostali analiti pratili pomoću kontrolnog materijala kojeg je osigurao proizvođač reagensa (Siemens Healthcare Diagnostics, Dublin, Irska).

3.3. Ultrazvuk

Ultrazvuk štitnjače korišten je za procjenu morfologije i vaskularizacije štitnjače. Bolesnici su pregledani u ležećem položaju s ekstenziranom vratom. Snimanje je provedeno u transverzalnoj i uzdužnoj ravnini, u sivoj skali i u modu obojenog Dopplera (CFDS) radi procjene vaskularizacije parenhima ili nodoznih promjena.

Svim bolesnicima učinjen je ultrazvučni pregled štitnjače na ultrazvučnom uređaju Arietta 50 (Hitachi, Ltd., Tokyo, Japan) s linearnom sondom frekvencije 5-13 MHz. Određene su dimenzije štitnjače te je procijenjen volumen štitnjače koristeći formulu elipsoidnog modela, a na temelju izmjerenih parametara visine, širine i dubine svakog režnja, pomnoženih međusobno uz korekcijski faktor prema formuli: $V \text{ (mL)} = \text{duljina (cm)} \times \text{širina (cm)} \times \text{dubina (cm)} \times 0,529$ [140]. Referentni raspon za normalni volumen štitnjače mijenja se kroz dob, a smatra se da iznosi između 10 i 15 mL za odrasle žene te 12 i 18 mL za muškarce [141]. Procijenjena je ehogenost parenhima, prisutnost autoimunih promjena i čvorova. CFDS je korišten za procjenu vaskularizacije, koja je potom ocijenjena kao normalna (0), blago povećana (1) i izrazito povećana (2).

3.4. Scintigrafija štitnjače s MIBI-jem

U nuklearnoj medicini koristi se gama kamera za prikaz raspodjele radiofarmaka u tijelu bolesnika, a tako dobivene snimke zovu se scintigrami.

Radiofarmak je farmaceutski pripravak koji se nakuplja u organu koji želimo oslikati, a obilježen je radionuklidom koji se, zbog emisije gama-fotona, može detektirati na gama kameri i tako se dobije scintigram. Radionuklid za sintezu radiofarmaka dobiva se iz molibdensko-tehnecijskog generatora u kojem se nalazi molibden-99 u obliku amonijevog molibdenata, adsorbiran na aluminijskoj koloni. Raspadom Mo-99 dobiva se čisti gama-emiter 99m-tehnecij (99mTc), čije je vrijeme poluraspada 6 sati te svojim raspadom emitira gama-fotone energije 140 kiloelektron volti. Kada se fiziološka otopina natrijevog klorida propusti kroz kolonu, kloridni ioni se zamjenjuju s pertehnetatnim. Tako dobiven pertehnetat vakuumom se prebacuje u bočicu.

Radiofarmak MIBI pripremao se iz generatora koji je eluiran u prethodna 24 sata, s time da eluat ne smije biti stariji od 8 sati. Pripremao se tako da se bočica stavi u olovni spremnik, prebriše alkoholom i pusti da se osuši. Dozvoljena aktivnost koja se dodala u bočicu iznosila je

do 11 GBq (2035–11100 MBq), a dozvoljeni volumen 99m-tehnecija u šprici iznosi 1–3 ml (maksimalno 11100 MBq u tri mililitra). Postupak obilježavanja izvodio se tako da se pripremljena aktivnost pertehnetata dodala u bočicu s aktivnom tvari bez vađenja igle, pri čemu se izvlačila ista količina zraka kako bi se održao postojeći tlak u bočici. Smjesa se zatim miješala tako da se bočica snažno protresla 5-10 puta. Kada smo se vizualno uvjerali u homogenu otopljenost sadržaja u bočici, zagrijali smo pripravak, radi postizanja zadovoljavajućeg vezanja. To možemo učiniti suhim grijačem postavljenim na 102-105 °C ili u vodenoj kupelji, gdje bočica mora stajati uspravno, s čepom iznad površine vode, 10 minuta (od trenutka kada voda proključa). Potom se bočica hladila 15 minuta. Nakon toga se provodila vizualna kontrola pripravka, uz provjeru integriteta bočice, te se bočica stavila u prikladan zaštitni olovni spremnik. Tada je radiofarmak spreman za injiciranje, a individualne doze za bolesnika pripremaju se u aseptičkim uvjetima. Tako pripremljen pripravak stabilan je 10 sati na temperaturi do 25 °C.

Prije aplikacije bolesnicima provodila se kontrola kvalitete pripravka. Kontrola kvalitete vršila se otopinom etil-acetata (0,5–0,8 ml) i kromatografskim stripom. Na početnu liniju kromatografskog stripa stavila se kapljica pripravka (MIBI), potom se strip stavi u bočicu s etil-acetatom i pusti se da se razvije do gornje crte. Strip se zatim stavlja na upijajući materijal, poput celuloze. Potom se rezao po središnjoj liniji, a svaki dio stavljen je zasebno u epruvetu. U kalibratoru doze izmjereni su impulsi u epruvetama sa stripovima. Nakon toga izračunava se postotak vezanosti, pri čemu uzorak zadovoljava kontrolu kvalitete ako ima vezanost 94% ili više.

Scintigrafija štitnjače s MIBI-jem provodila se korištenjem hibridnog SPECT-CT uređaja Symbia T (Siemens Healthineers, Erlangen, Njemačka) i standardne eCam dvoglave gama kamere (Siemens Healthineers, Erlangen, Njemačka) s kolimatorom visoke rezolucije, niske energije, nakon intravenske injekcije 370 MBq MIBI-ja (Stamicis, Curium Pharma, London, UK), pripremljenog prema uputama proizvođača. Bolesnici su postavljeni u ležeći položaj te s lagano zabačenom glavom unatrag za bolju vizualizaciju. Snimljene su dvije planarne snimke vrata i gornjeg medijastinuma u prednjoj projekciji u vremenskim intervalima od 10 minuta (rani scintigrami) i 60 minuta (kasni scintigrami) nakon injiciranja, s vremenom akvizicije od 10 minuta, koristeći matricu od 256 x 256 i povećanje 2 (eng. zoom). Vizualnu analizu akumulacije MIBI-ja interpretiralo je četvero iskusnih specijalista nuklearne medicine. Na temelju intenziteta nakupljanja radiofarmaka na ranim scintigramima definirane su tri skupine

bolesnika: AIT-1 skupina (intenzivno nakupljanje MIBI-ja), AIT-2 skupina (odsutno ili minimalno nakupljanje MIBI-ja) i AIT-3 skupina (srednji intenzitet nakupljanja MIBI-ja).

Za semikvantitativnu analizu nakupljanja MIBI-ja na ranim i kasnim scintigramima regije interesa (eng. region of interes, ROI) su određene oko kontura cijele štitnjače (ciljna regija) te u dvije različite pozadinske regije (eng. background region of interes, BG ROI), jednu poligonalnu ROI u gornjem medijastinalnom području i jednu pravokutnu ROI u desnom supraklavikularnom području. Prosječni broj impulsa je određen za svaku regiju na ranim i kasnim scintigramima, a omjer nakupljanja MIBI-ja u ciljnoj i pozadinskim regijama (TBR) izračunat je za rane i kasne scintigrame pomoću sljedeće formule:

$$TBR = (\text{prosječni broj impulsa u štitnjači} - \text{prosječni broj impulsa u pozadini}) / \text{prosječni broj impulsa u pozadini}.$$

Rezultati su grupirani po percentilima: omjeri između 66,66. i 100. percentila označavali su najviše nakupljanje MIBI-ja u štitnjači i klasificirani su kao AIT-1 skupina, omjeri između 0. i 33,33. percentila klasificirani su kao AIT-2 skupina, a omjeri između 33,33. i 66,66. percentila klasificirani su kao AIT-3 skupina. Omjeri su dobiveni za svaku pozadinsku ROI, medijastinalnu (medijastinalni TBR) i supraklavikularnu (supraklavikularni TBR). Na isti način je napravljen izračun omjera nakupljanja i u kontrolnoj skupini ispitanika.

Stopa ispiranja MIBI-ja (eng. washout rate, WR) izračunata je kao postotak smanjenja nakupljanja MIBI-ja u štitnjači na kasnim scintigramima u odnosu na rane [32]. Iste ROI određene oko štitnjače i korištene na ranim scintigramima su kopirane na kasne scintigrame, a WR je izračunat pomoću sljedeće jednadžbe:

$$WR = [(\text{rani impulsi} - \text{kasni impulsi}) / (\text{rani impulsi})] \times 100 (\%)$$

Dobivene vrijednosti su predstavljene s medijanom i interkvartilnim rasponom (IKR) za sve tri skupine bolesnika klasificiranih kao AIT-1, AIT-2 i AIT-3 na temelju vizualne i semikvantitativne analize (s obje pozadinske regije) te uspoređene međusobno i s kontrolnom skupinom.

3.5. Scintigrafija štitnjače s ^{99m}Tc -pertehnetatom

Scintigrafija štitnjače s ^{99m}Tc -pertehnetatom provodila se korištenjem hibridnog SPECT-CT uređaja Symbia T (Siemens Healthineers, Erlangen, Njemačka) i standardne dvoglave gama

kamere eCam (Siemens Healthineers, Erlangen, Njemačka) s kolimatorom visoke rezolucije i niske energije. Petnaest minuta nakon injekcije 74 MBq ^{99m}Tc -pertehnetata snimljeni su planarni scintigrami vrata i gornjeg medijastinuma u trajanju od pet minuta, koristeći matricu 256 x 256 i povećanje (zoom) 2, u anteriornoj projekciji s lagano ekstenziranom vratom. Scintigrami su vizualno analizirani i klasificirani kao pozitivni ako je nakupljanje u štitnjači bilo više od pozadinske aktivnosti, te kao negativni ako je bila prisutna samo aktivnost pozadine.

3.6. Etički aspekti istraživanja

Voditelj istraživanja informirao je bolesnike u ispitivanoj skupini, kao i ispitanike u kontrolnoj skupini, uključene u istraživanje, o svrsi i ciljevima studije, pružajući im usmene i pisane informacije. Svaki sudionik mogao je samostalno odlučiti o sudjelovanju, bez prisile, potpisivanjem informiranog pristanka koji je prethodno odobrilo Etičko povjerenstvo KBC-a Rijeka. U istraživanju smo se strogo pridržavali etičkih i bioetičkih načela, osiguravajući privatnost i zaštitu identiteta ispitanika u svim fazama, kao i njihovih medicinskih podataka (medicinska tajna), u skladu s Helsinškom deklaracijom, Kodeksom medicinske etike i deontologije te smjernicama Europske medicinske agencije.

3.7. Statistička obrada podataka

Podatci su bili bilježeni u Microsoft Excelu (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, SAD) uz slikovne i tabelarne prikaze. Kategorijski podatci prikazani su u apsolutnim i relativnim vrijednostima, a numerički podatci medijanima i interkvartilnim raspršenjem (IKR) te grafičkim prikazima. Razlike u frekvencijama kategorijskih podataka računate su Hi-kvadrat testom, ukoliko je bilo potrebno, korištena je i Yatesova korektura. Za analizu normalnosti distribucije koristili smo Kolmogorov-Smirnovljev test, a ovisno o raspodjeli podataka, primijenjeni su parametrijski (Studentov t-test, ANOVA) ili neparametrijski testovi (Mann-Whitney, Kruskal-Wallis). Omjeri aktivnosti u štitnjači prema pozadinskoj regiji (TBR) grupirani su na temelju minimalne vrijednosti, 33,33. percentile, 66,66. percentile i maksimalne vrijednosti. Za usporedbu omjera nakupljanja i WR-a MIBI-ja između AIT-a i kontrolnih grupa koristili smo Kruskal-Wallisov test te Dunn test kao *post hoc* test. ROC analizom odredili smo kriterije za kategorizaciju AIT grupa i učinkovitost kriterija (eng. area under the curve, AUC).

Kako bismo utvrdili povezanost različitih metoda, odnosno vizualne i semikvantitativne metode s obje pozadinske regije, korištena je Passing-Bablokova regresija te je izračunat Spearmanov koeficijent korelacije. Statistička analiza provedena je s MedCalc verzijom 23.1.3 (MedCalc Software, MariaKerke, Belgija) i Statistica TIBCO verzijom 14.0.0.15 (Cloud Software Group, Palo Alto, Kalifornija, SAD). Sve P vrijednosti manje od 0,05 smatrane su statistički značajnima.

4. REZULTATI

4.1. Kliničke značajke bolesnika

U istraživanje je bilo uključeno ukupno 55 bolesnika, 16 žena (29,1%) i 39 muškaraca (70,9%). Medijan dobi bio je 69 godina (raspon: 32-88 godina).

Svi bolesnici su liječeni amiodaronom (u dozama od 25 do 400 mg dnevno, medijan 200 mg) u trajanju od 2 do 60 mjeseci (medijan 24 mjeseca), osim jednog bolesnika koji je bio liječen 9 godina.

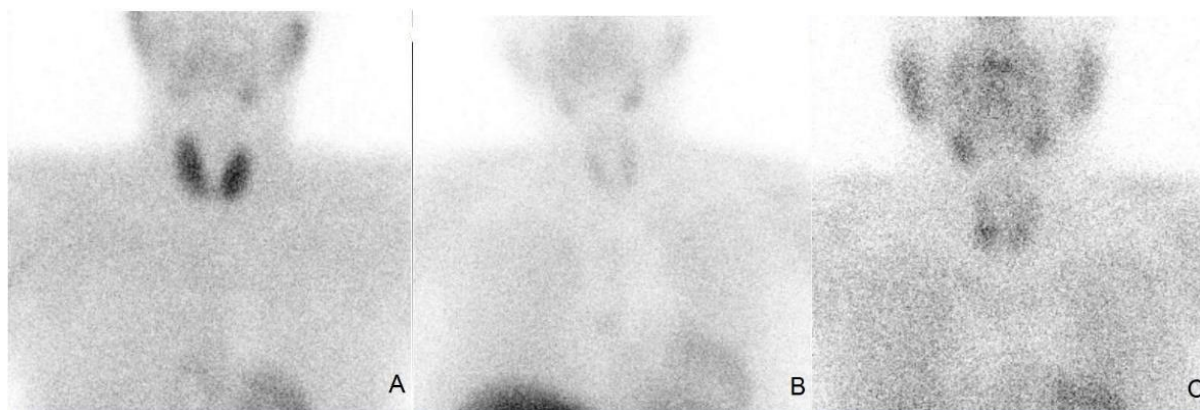
Inicijalna dijagnoza tireotoksikoze postavljena je na temelju hormonskog statusa. Svi bolesnici imali su suprimiran TSH. Medijan FT4 iznosio je 28,6 pmol/L, u rasponu od 24,63 do 40,20 pmol/L, dok je medijan FT3 iznosio 6,9 pmol/L, u rasponu od 5,75 do 9,58 pmol/L. U svim slučajevima terapija amiodaronom je prekinuta u trenutku upućivanja bolesnika u Klinički zavod za nuklearnu medicinu ili ranije, a najduže razdoblje između prekida terapije amiodaronom i prvog pregleda bilo je 10 mjeseci. Od ukupno 55 bolesnika 9 je imalo povišen titar TPOAt, a 6 TgAt autoprotutijela, dok je 8 bolesnika imalo povišen titar TSI. U 17 bolesnika su ultrazvučnim pregledom utvrđene autoimune promjene u štitnjači, dok su čvorovi u štitnjači uočeni u njih 32. Povećan volumen štitnjače imalo je 28 bolesnika, a pojačanu vaskularizaciju parenhima 10 bolesnika.

Scintigrafija štitnjače s ^{99m}Tc -pertehnetatom bila je pozitivna u 5 od ukupno 55 bolesnika.

4.2. Vizualna metoda analize nakupljanja MIBI-ja u štitnjači

Na temelju vizualne metode analize intenziteta nakupljanja radiofarmaka MIBI-ja u štitnjači na ranim scintigramima, bolesnici su klasificirani u tri skupine: AIT-1 skupina (intenzivno nakupljanje MIBI-ja), AIT-2 skupina (odsutno ili minimalno nakupljanje MIBI-ja) i AIT-3 skupina (srednji intenzitet nakupljanja MIBI-ja).

Vizualnom metodom analize 18 bolesnika svrstano je u AIT-1, 17 u AIT-2, a 20 bolesnika u AIT-3 skupinu (slika 2.).



Slika 2. Scintigrafija štitnjače s MIBI-jem u bolesnika s amiodaronom induciranom tireotoksikozom (AIT). Prikazani su primjeri tri obrasca nakupljanja MIBI-ja u štitnjači na temelju kojih se bolesnici dijele u različite AIT skupine vizualnom metodom. Slika A prikazuje primjer bolesnika s AIT-1, slika B primjer bolesnika s AIT-2, a slika C primjer bolesnika s AIT-3.

4.2.1. Klinički i biokemijski podatci bolesnika različitih AIT skupina (vizualna metoda analize ranih scintigrama)

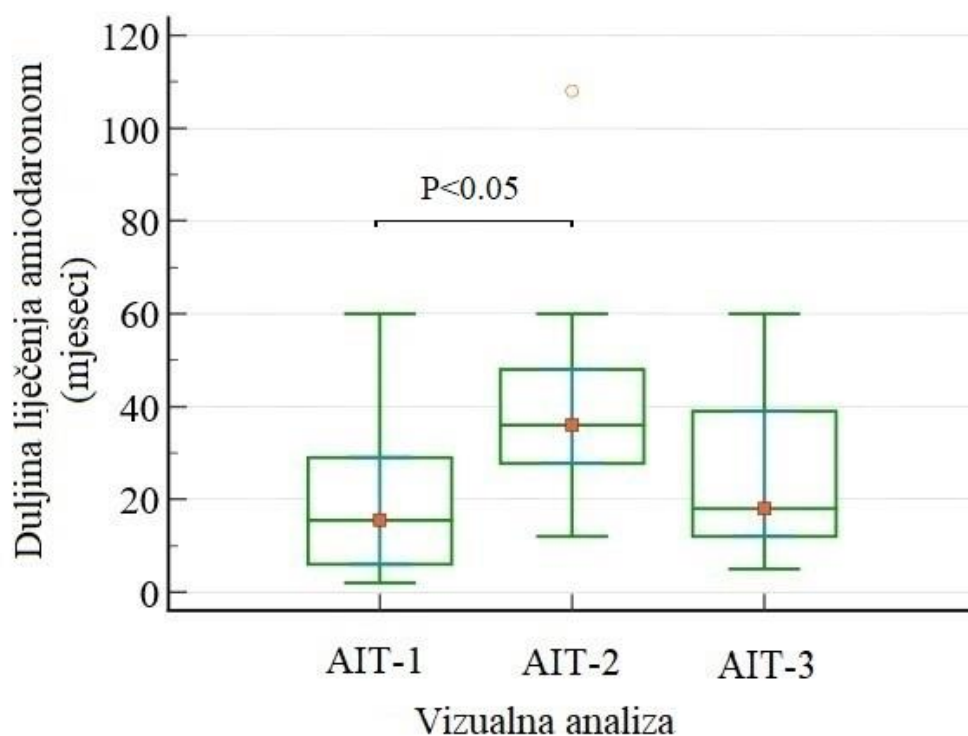
Medijan duljine liječenja amiodaronom razlikovao se među skupinama. Najduži medijan bio je 36 mjeseci (raspon 12-108) u AIT-2 skupini, zatim 18 mjeseci (raspon 5-60) u AIT-3 skupini i 15,5 mjeseci (raspon 2-60) u AIT-1 skupini, a razlika između AIT-1 i AIT-2 skupine bila je statistički značajna ($P=0,006$) (Tablica 1.) (Slika 3.). * Post-hoc testom utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u duljini liječenja amiodaronom između skupina AIT-1 i AIT-2 ($P=0,006$). Nisu postojale značajne razlike u dozama amiodarona između ostalih skupina ($P>0,05$).

Tablica 1. Prikaz duljine liječenja bolesnika amiodaronom (u mjesecima) podijeljenih u tri skupine amiodaronom inducirane tireotoksikoze (AIT-1, AIT-2, AIT-3) temeljem vizualne metode analize ranih scintigrama.

Skupine	n	Minimum	25. percentil	Medijan	75. percentil	Maksimum
AIT-1	18	2	6	15,5*	29	60
AIT-2	17	12	28	36*	48	108
AIT-3	20	5	12	18	39	60

t		10,07
P		0,006

AIT – amiodaronom inducirana tireotoksikoza. Statističku značajnost $P < 0,05$ prikazuje oznaka *. Učinjena je post-hoc analiza.



Slika 3. Prikaz i usporedba duljine liječenja amiodaronom bolesnika podijeljenih u tri skupine amiodaronom inducirane tireotoksikoze (AIT) vizualnom metodom analize ranih scintigrama.

Medijan vrijednosti FT4 u skupini AIT-1 iznosio je 25,23 pmol/L (IKR 13,4-100), u AIT-2 skupini 39 pmol/L (IKR 17,37-84,42) i AIT-3 skupini 28,25 pmol/L (IKR 20,84-74,68) pmol/L. Vrijednosti FT3 iznosile su za AIT-1 skupinu 16,27 pmol/L (IKR 4,56-25,2), za AIT-2 skupinu 8,5 pmol/L (IKR 5,3-19,3) i u AIT-3 skupini 6,61 pmol/L (IKR 3,76-10,11).

U skupini AIT-1 povišeni titar TSI zabilježen je u 5 bolesnika, TPOAt u 6, a povišen titar TgAt u 5 bolesnika. U skupini AIT-2 povišeni titar TSI utvrđen je kod 3 bolesnika, TPOAt kod 2, a TgAt kod 1 bolesnika. U skupini AIT-3 povišeni titar TPOAt imala su samo 3 bolesnika,

Tireoglobulin u serumu bio je povišen u 4 bolesnika u AIT-1 skupini, 6 u AIT-2 skupini i 1 bolesnik u AIT-3 skupini (Tablica 2.).

Nema statistički značajne razlike u prisutnosti autoprotutijela između AIT skupina (svi $P > 0,05$). Također, nema statistički značajne razlike u broju bolesnika s povišenom razinom tireoglobulina u serumu ($P = 0.178$).

Tablica 2. Prikaz biokemijskih parametara bolesnika podijeljenih u tri skupine amiodaronom inducirane tireotoksikoze (AIT-1, AIT-2, AIT-3) temeljem vizualne metode analize ranih scintigrama.

Biokemijski parametri	Broj bolesnika			P
	AIT-1	AIT-2	AIT-3	
TSI	5	3	0	0,479
TPOAt	6	2	3	0,307
TgAt	5	1	0	0,102
Tg	4	6	1	0,178

AIT – amiodaronom inducirana tireotoksikoza, TSI – tireostimulirajući imunoglobulin, TPOAt – autoprotutijela na tireoidnu peroksidazu, TgAt – autoprotutijela na tireoglobulin, Tg – tireoglobulin

4.2.2. Slikovni podatci bolesnika različitih AIT skupina (vizualna metoda analize ranih scintigrama)

Štitnjača je ultrazvučno bila povećanog volumena u 13 od ukupno 18 bolesnika iz AIT-1 skupine, u 7 od 17 bolesnika iz AIT-2 skupine i u 8 od 20 bolesnika iz AIT-3 skupine (Tablica 3.).

Vaskularizacija parenhima štitnjače bila je blago do izrazito povećana u 2 bolesnika iz AIT-1 skupine, 4 iz AIT-2 skupine i 4 bolesnika iz AIT-3 skupine (Tablica 3.).

Ultrazvučni znakovi autoimunih promjena bili su prisutni u 7 bolesnika iz AIT-1 skupine, 5 iz AIT-2 skupine i 7 bolesnika iz AIT-3 skupine. Čvorovi u štitnjači utvrđeni su u 12 bolesnika iz AIT-1 skupine, 7 bolesnika iz AIT-2 skupine i 13 bolesnika iz AIT-3 skupine. Nema statistički

značajnih razlika u volumenu štitnjače, vaskularizaciji parenhima, prisutnosti čvorova, niti autoimunih promjena između AIT grupa (svi $P > 0,05$) (Tablica 3.).

Scintigrafija štitnjače s ^{99m}Tc -pertehnetatom bila je negativna kod svih bolesnika, osim kod 3 bolesnika iz AIT-1 skupine te jednog bolesnika iz AIT-2 i jednog iz AIT-3 skupine, kod kojih je zabilježeno nakupljanje radiofarmaka u štitnjači više od aktivnosti u pozadini (Tablica 3.).

Tablica 3. Prikaz rezultata slikovnih podataka bolesnika podijeljenih u tri skupine amiodaronom inducirane tireotoksikoze (AIT-1, AIT-2, AIT-3) temeljem vizualne metode analize ranih scintigrama.

Rezultati slikovnih pretraga	Broj bolesnika			P
	AIT-1	AIT-2	AIT-3	
Povećan volumen štitnjače	13	7	8	0,330
Povećana vaskularizacija parenhima	2	4	4	0,670
Autoimune promjene	7	5	7	0,810
Čvorovi u štitnjači	12	7	13	0,379
Pozitivna scintigrafija s ^{99m}Tc-pertehnetatom	3	1	1	0,449

AIT – amiodaronom inducirana tireotoksikoza

4.3. Semikvantitativna metoda analize omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i medijastinalnoj pozadinskoj regiji na ranim scintigramima

Na ranim scintigramima izračunat je omjer nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i medijastinalnoj pozadinskoj regiji (TBR) s percentilnom raspodjelom vrijednosti temeljem čega je 19 bolesnika svrstano u skupinu AIT-1, 20 bolesnika u skupinu AIT-2, a 16 u skupinu AIT-3 (Tablica 4.).

Tablica 4. Prikaz omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i medijastinalnoj pozadinskoj regiji na ranim scintigramima kod tri skupine bolesnika s amiodaronom induciranom tireotoksikozom (AIT-1, AIT-2, AIT-3) i u kontrolnoj skupini.

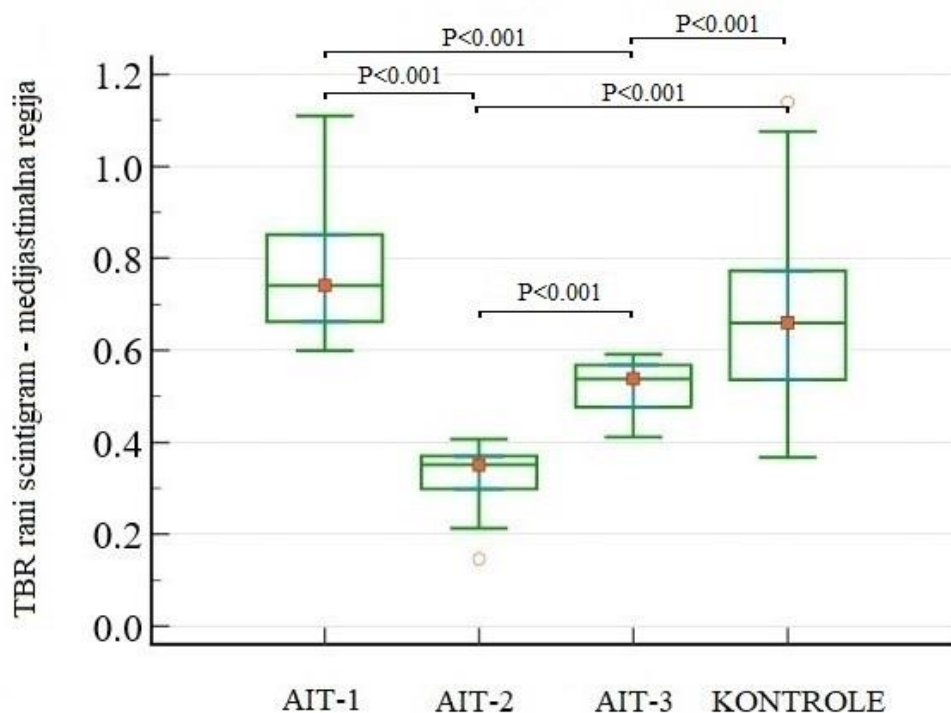
Skupine	n	Minimum	25. percentil	Medijan	75. percentil	Maksimum
AIT-1	19	0,60	0,66	0,74	0,85	1,11
AIT-2	20	0,15	0,30	0,35	0,37	0,41

AIT-3	16	0,41	0,48	0,54	0,57	0,59
KONTROLE	35	0,37	0,54	0,66	0,77	1,14
t		60,26				
P		< 0,001				

AIT – amiodaronom inducirana tireotoksikoza. $P < 0,05$ predstavlja statistički značajnu razliku. Učinjena je post-hoc analiza.

Skupina AIT-1 imala je najviši medijan omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i medijastinalnoj pozadinskoj regiji koji je iznosio 0,74 (IKR: 0,66–0,85), zatim slijedi skupina AIT-3 s medijanom od 0,54 (IKR: 0,48–0,57), dok je skupina AIT-2 imala najniži TBR, medijan 0,35 (IKR: 0,30–0,37) (Tablica 4.). Post-hoc analizom utvrđene su razlike među skupinama i prikazane na Slici 4. Razlike u omjerima nakupljanja MIBI-ja koristeći medijastinalnu pozadinsku regiju na ranim scintigramima bile su statistički značajno različite između sve 3 AIT skupine i kontrole ($P < 0,001$) (Slika 4.).

U kontrolnoj skupini medijan omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i medijastinalnoj pozadinskoj regiji iznosio je 0,66 (IKR: 0,54–0,77), što je statistički značajno više u usporedbi s vrijednostima omjera u skupini AIT-2 i AIT-3 ($P < 0,001$). Nije bilo statistički značajne razlike između rezultata kontrolne skupine i AIT-1. (Slika 4.).



Slika 4. Grafički prikaz i usporedba omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i medijastinalnoj pozadinskoj regiji na ranim scintigramima kod tri skupine bolesnika s amiodaronom induciranom tireotoksikozom (AIT-1, AIT-2, AIT-3) i u kontrolnoj skupini. TBR– omjer ciljnog organa i pozadinske regije (eng. target to background ratio). $P < 0,05$ predstavlja statistički značajnu razliku.

U usporedbi s vizualnom metodom, nakon semikvantitativne metode analize temeljene na izračunu omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i medijastinalnoj pozadinskoj regiji na ranim scintigramima, ukupno je 23 bolesnika preraspodijeljeno u druge AIT skupine, od toga 20 između AIT-1 i AIT-3 skupine te AIT-2 i AIT-3 skupine. Međutim, samo su 3 bolesnika premještena između skupina AIT-1 i AIT-2.

4.3.1. Klinički i biokemijski podatci bolesnika podijeljenih u AIT skupine (semikvantitativnom metodom analize omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i medijastinalnoj pozadinskoj regiji na ranim scintigramima)

Medijan vrijednosti FT4 u skupinama AIT-1, AIT-2 i AIT-3 bio je 25,65 pmol/L (raspon 22,57–29,02), 39,40 pmol/L (raspon 28,09–53,74) i 29,25 pmol/L (raspon 24,82–35,78), dok su vrijednosti FT3 iznosile redom 6,48 pmol/L (raspon 5,80–8,21), 8,00 pmol/L (raspon 6,51–10,66) i 5,99 pmol/L (raspon 5,09–7,06).

U skupini AIT-1 povišeni titar TSI autoprotutijela imalo je 5 bolesnika, TPOAt 6, a TgAt 4 bolesnika. U skupini AIT-2 povišeni titar TPOAt utvrđen je kod 2 bolesnika, dok povišen titar TSI i TgAt nije utvrđen u niti jednog bolesnika. U skupini AIT-3 povišeni titar TSI i TPOAt imalo je 3 bolesnika, a TgAt 2 bolesnika. Tireoglobulin u serumu bio je povišen u 4 bolesnika u AIT-1 skupini, 6 u AIT-2 i u 1 bolesnika u AIT-3 skupini (Tablica 5.). Nije utvrđena statistički značajna razlika u prisutnosti autoprotutijela između AIT skupina (svi $P > 0,05$). Također, nema statistički značajne razlike u broju bolesnika s povišenom razinom tireoglobulina u serumu ($P = 0,178$).

Tablica 5. Prikaz biokemijskih parametara bolesnika podijeljenih u tri skupine amiodaronom inducirane tireotoksikoze (AIT-1, AIT-2, AIT-3) temeljem semikvantitativne metode analize s medijastinalnom pozadinskom regijom na ranim scintigramima.

Biokemijski parametri	Broj bolesnika			P
	AIT-1	AIT-2	AIT-3	
TSI	5	0	3	0,479
TPOAt	6	2	3	0,307
TgAt	4	0	2	0,414
Tg	4	6	1	0,178

AIT – amiodaronom inducirana tireotoksikoza, TSI – tireostimulirajući imunoglobulin, TPOAt – protutijela na tireoidnu peroksidazu), TgAt – protutijela na tireoglobulin, Tg - tireoglobulin

4.3.2. Slikovni podatci bolesnika podijeljenih u AIT skupine (semikvantitativnom metodom analize s medijastinalnom pozadinskom regijom na ranim scintigramima)

Nakon što su bolesnici svrstani u 3 AIT skupine na temelju semikvantitativne metode analize s medijastinalnom pozadinskom regijom, uspoređeni su njihovi slikovni podatci. Ultrazvučnim pregledom utvrđeno je da je volumen štitnjače bio povećan kod 11 od 19 bolesnika u AIT-1 skupini, u 8 od 20 bolesnika u AIT-2 skupini i u 9 od 16 bolesnika u AIT-3 skupini (Tablica 6.).

Vaskularizacija parenhima štitnjače bila je blago do izrazito povećana u 6 bolesnika iz AIT-1 skupine, 2 iz AIT-2 skupine i 2 iz AIT-3 skupine (Tablica 6.).

Ultrazvučne znakove autoimunih promjena imalo je 7 bolesnika iz AIT-1 skupine, 9 iz AIT-2 skupine i 3 iz AIT-3 skupine, dok je čvorove u štitnjači imalo 11 bolesnika iz AIT-1 skupine, 10 iz AIT-2 i 11 iz AIT-3 skupine. Nema statistički značajnih razlika u volumenu i vaskularizaciji štitnjače, prisustvu čvorova, niti autoimunih promjena između AIT grupa (svi $P > 0,05$) (Tablica 6.).

Scintigrafija s ^{99m}Tc -pertehnetatom bila je pozitivna kod 4 bolesnika iz AIT-1 skupine i jednog iz AIT-3 skupine, koji su imali veći intenzitet nakupljanja radiofarmaka u štitnjači u odnosu na nakupljanje u pozadini (Tablica 6.).

Tablica 6. Prikaz rezultata slikovnih pretraga bolesnika podijeljenih u tri skupine amiodaronom inducirane tireotoksikoze (AIT-1, AIT-2, AIT-3) temeljem semikvantitativne metode analize s medijastinalnom pozadinskom regijom na ranim scintigramima.

Rezultati slikovnih pretraga	Broj bolesnika			P
	AIT-1	AIT-2	AIT-3	
Povećan volumen štitnjače	11	8	9	0,779
Povećana vaskularizacija	6	2	2	0,202
Autoimune promjene	7	9	3	0,229
Čvorovi u štitnjači	11	10	11	0,968
Pozitivna scintigrafija s ^{99m} Tc-pertehnetatom	4	0	1	0,180

AIT – amiodaronom inducirana tireotoksikoza

4.4. Semikvantitativna metoda analize omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i supraklavikularnoj pozadinskoj regiji na ranim scintigramima

Na ranim scintigramima izračunat je omjer nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i supraklavikularnoj pozadinskoj regiji (TBR) s percentilnom raspodjelom vrijednosti temeljem čega je 19 bolesnika svrstano u skupinu AIT-1, 19 bolesnika u skupinu AIT-2, a 17 u skupinu AIT-3 (Tablica 7.).

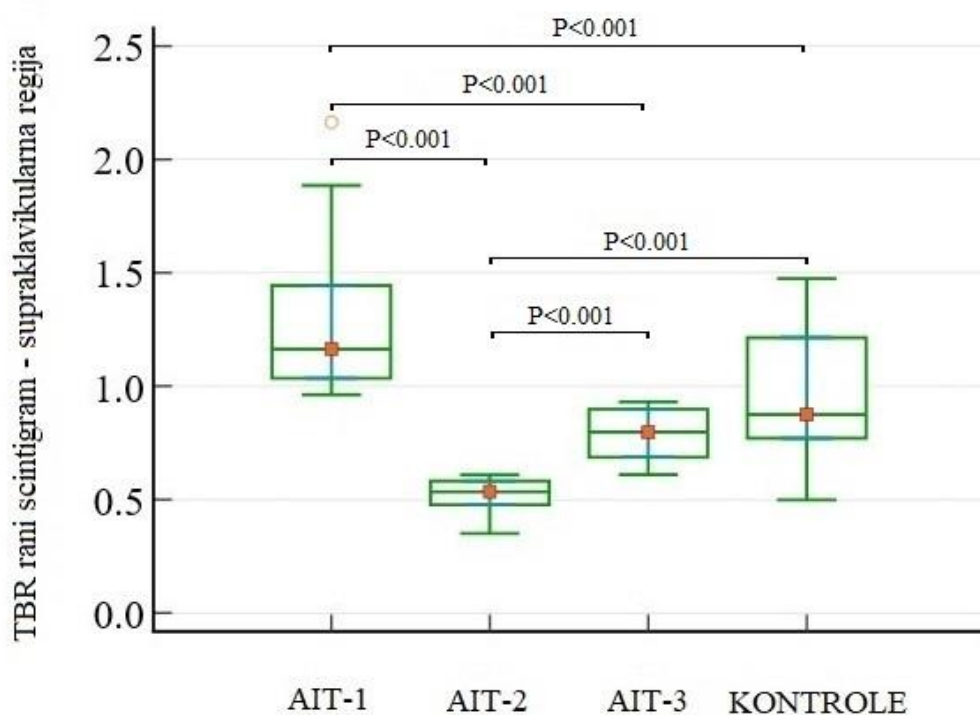
Skupina AIT-1 imala je najvišu vrijednost omjera nakupljanja u štitnjači i supraklavikularnoj pozadinskoj regiji (medijan 1,16; IKR 1,03–1,44), u skupini AIT-3 medijan nakupljanja iznosio je 0,80 (IKR 0,69–0,90), dok je skupina AIT-2 imala najniži omjer (medijan 0,53; IKR 0,48–0,58). Post-hoc analizom utvrđene su razlike među skupinama i prikazane na Slici 5. Razlike u omjeru između sve 3 AIT skupine i kontrolne skupine bile su statistički značajne ($P < 0,001$) (Tablica 7.) (Slika 5.).

U kontrolnoj skupini medijan omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i supraklavikularnoj pozadinskoj regiji na ranim scintigramima iznosio je 0,85 (IKR 0,77–1,12) te se statistički značajno razlikovao od medijana omjera u skupinama AIT-1 i AIT-2 ($P < 0,001$). Skupina AIT-1 imala je značajno viši medijan omjera nakupljanja MIBI-ja u odnosu na kontrolnu skupinu, dok je skupina AIT-2 imala značajno niži medijan omjera u odnosu na kontrolnu skupinu. Nije bilo statistički značajne razlike u omjeru nakupljanja između AIT-3 i kontrolne skupine (Tablica 7.) (Slika 5.) ($P > 0,05$).

Tablica 7. Prikaz omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i supraklavikularnoj pozadinskoj regiji kod tri skupine bolesnika s amiodaronom induciranom tireotoksikozom (AIT-1, AIT-2, AIT-3) i u kontrolnoj skupini na ranim scintigramima.

Skupine	n	Minimum	25. percentil	Medijan	75. percentil	Maksimum
AIT-1	19	0,96	1,03	1,16	1,44	2,16
AIT-2	19	0,35	0,48	0,53	0,58	0,61
AIT-3	17	0,61	0,69	0,80	0,90	0,93
KONTROLE	35	0,50	0,77	0,88	1,21	1,47
t		53,54				
P		<0,001				

AIT – amiodaronom inducirana tireotoksikoza. $P < 0,05$ predstavlja statistički značajan razliku. Učinjena je post-hoc analiza.



Slika 5. Grafički prikaz i usporedba omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i supraklavikularnoj pozadinskoj regiji kod tri skupine bolesnika s amiodaronom induciranom tireotoksikozom (AIT-1, AIT-2, AIT-3) i u kontrolnoj skupini na ranim scintigramima. TBR– omjer ciljnog

organa i pozadinske regije (eng. target to background ratio). $P < 0,05$ predstavlja statistički značajnu razliku.

U usporedbi s vizualnom metodom, nakon semikvantitativne metode analize omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i supraklavikularnoj pozadinskoj regiji, ukupno je 23 bolesnika preraspodijeljeno u druge AIT skupine, od toga 19 između AIT-1 i AIT-3 skupine te AIT-2 i AIT-3 skupine. Međutim, samo su 4 bolesnika premještena između skupina AIT-1 i AIT-2.

4.4.1. Klinički i biokemijski podatci bolesnika podijeljenih u AIT skupine (semikvantitativnom metodom analize omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i supraklavikularnoj pozadinskoj regiji na ranim scintigramima)

Prema raspodjeli bolesnika u tri AIT skupine koristeći semikvantitativnu metodu analize sa supraklavikularnom pozadinskom regijom na ranim scintigramima, medijan vrijednosti FT4 u skupinama AIT-1, AIT-2 i AIT-3 bio je 26,74 pmol/L (raspon 23,53–29,98), 31,10 pmol/L (raspon 24,58–54,42) i 33,70 pmol/L (raspon 27,52–41,38), dok su vrijednosti FT3 redom iznosile 6,59 pmol/L (raspon 5,22–7,80), 7,22 pmol/L (raspon 5,99–10,57) i 7,20 pmol/L (raspon 5,89–9,62).

U skupini AIT-1 7 bolesnika imalo je povišen titar TSI, 6 povišen titar TPOAt, a 6 povišen titar TgAt autoprotutijela. U skupini AIT-2 zabilježen je samo povišen titar TPOAt i to kod 3 bolesnika. U skupini AIT-3 1 bolesnik imao je povišen TSI, dok su 2 bolesnika imala povišen titar TPOAt (Tablica 8.). Tireoglobulin u serumu bio je povišen u 3 bolesnika u AIT-1 skupini, 4 u AIT-2 i 4 bolesnika u AIT-3 skupini (Tablica 8.). Postoji statistički značajna razlika u titru TSI autoprotutijela, odnosno ispitanici u AIT-1 skupini imali su značajno viši titar u odnosu na AIT-2 i AIT-3 skupinu ($P = 0,033$). Između ostalih skupina nije utvrđena statistički značajna razlika u prisutnosti TPOAt autoprotutijela ($P = 0,307$). Računanje razlike između AIT skupina za titar TgAt autoprotutijela nije bilo moguće zbog premalog broja opažanja. Nema statistički značajne razlike u broju bolesnika s povišenom razinom tireoglobulina u serumu ($P = 0,872$) (Tablica 8.).

Tablica 8. Prikaz biokemijskih parametara bolesnika podijeljenih u tri skupine amiodaronom inducirane tireotoksikoze (AIT-1, AIT-2, AIT-3) temeljem semikvantitativne metode analize sa supraklavikularnom pozadinskom regijom na ranim scintigramima.

Biokemijski parametri	Broj bolesnika			P
	AIT-1	AIT-2	AIT-3	
TSI	7	0	1	0,033*
TPOAt	6	3	2	0,307
TgAt	6	0	0	-
Tg	3	4	4	0.872

AIT – amiodaronom inducirana tireotoksikoza, TSI – tireostimulirajući imunoglobulin, TPOAt – protutijela na tireoidnu peroksidazu, TgAt – protutijela na tireoglobulin, Tg – tireoglobulin. Statističku značajnost $P < 0,05$ prikazuje oznaka *.

4.4.2. Slikovni podatci bolesnika podijeljenih u AIT skupine (semikvantitativnom metodom analize sa supraklavikularnom pozadinskom regijom na ranim scintigramima)

Nakon što su bolesnici svrstani u tri AIT skupine temeljem semikvantitativne metode analize koristeći supraklavikularnu pozadinsku regiju, ultrazvučnim pregledom utvrđeno je da je volumen štitnjače bio povećan kod 11 bolesnika u AIT-1 skupini, 10 bolesnika u AIT-2 skupini i 7 bolesnika u AIT-3 skupini. Povećanu vaskularizaciju parenhima imalo je 4 bolesnika iz AIT-1 skupine, 2 iz AIT-2 skupine i 4 iz AIT-3 skupine (Tablica 9.).

Ultrazvučno utvrđene autoimune promjene u štitnjači imalo je 6 bolesnika iz AIT-1 skupine, 6 iz AIT-2 skupine i 7 bolesnika iz AIT-3 skupine. Čvorove u štitnjači imalo je 11 bolesnika iz AIT-1 skupine, 10 bolesnika iz AIT-2 skupine i 11 bolesnika iz AIT-3 skupine (Tablica 9.). Nije utvrđena statistički značajna razlika u volumenu i vaskularizaciji štitnjače te prisustvu čvorova i autoimunih promjena između AIT grupa (svi $P > 0,05$).

Scintigrafija štitnjače s ^{99m}Tc -pertehnetatom bila je pozitivna kod 4 bolesnika iz AIT-1 skupine i jednog bolesnika iz AIT-3 skupine.

Tablica 9. Prikaz rezultata slikovnih pretraga bolesnika podijeljenih u tri skupine amiodaronom inducirane tireotoksikoze (AIT-1, AIT-2, AIT-3) temeljem semikvantitativne metode analize sa supraklavikularnom pozadinskom regijom na ranim scintigramima.

Rezultati slikovnih pretraga	Broj bolesnika			P
	AIT-1	AIT-2	AIT-3	
Povećana štitnjača	11	10	7	0,629
Povećana vaskularizacija	4	2	4	0,670
Autoimune promjene	6	6	7	0,949
Čvorovi u štitnjači	11	10	11	0,969
Pozitivna scintigrafija s ^{99m} Tc-pertehnetatom	4	0	1	0,180

AIT – amiodaronom inducirana tireotoksikoza

4.5. Semikvantitativna metoda analize omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i medijastinalnoj pozadinskoj regiji na kasnim scintigramima

Na kasnim scintigramima izračunat je omjer nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i medijastinalnoj pozadinskoj regiji s percentilnom raspodjelom vrijednosti temeljem čega je 19 bolesnika svrstano u skupinu AIT-1, 18 u skupinu AIT-2, a 18 u skupinu AIT-3 (Tablica 10.).

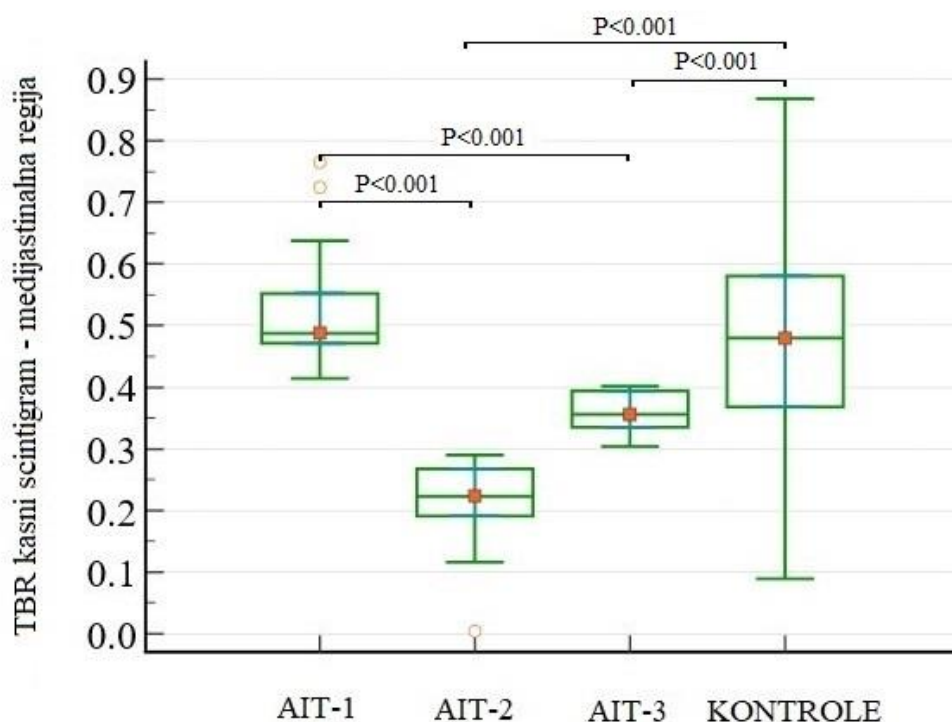
Tablica 10. Prikaz omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i medijastinalnoj pozadinskoj regiji kod tri skupine bolesnika s amiodaronom induciranom tireotoksikozom (AIT-1, AIT-2, AIT-3) i u kontrolnoj skupini na kasnim scintigramima.

Skupine	n	Minimum	25. percentil	Medijan	75. percentil	Maksimum
AIT-1	19	0,41	0,47	0,49	0,55	0,77
AIT-2	18	0,01	0,19	0,22	0,27	0,29
AIT-3	18	0,30	0,34	0,36	0,39	0,40
KONTROLE	35	0,09	0,37	0,48	0,58	0,87
t		50,18				
P		<0,001				

AIT – amiodaronom inducirana tireotoksikoza. $P < 0,05$ predstavlja statistički značajnu razliku. Učinjena je post-hoc analiza.

Skupina AIT-1 imala je najviši omjer nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i medijastinalnoj pozadinskoj regiji s medijanom od 0,49 (IKR: 0,47–0,55), zatim slijedi skupina AIT-3 s medijanom od 0,36 (IKR: 0,33–0,39), dok je skupina AIT-2 imala najniži medijan omjera koji je iznosio 0,22 (IKR: 0,19–0,27) (Tablica 10.). Post-hoc analizom utvrđene su razlike u omjeru nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i medijastinalnoj pozadinskoj regiji na kasnim scintigramima. Statistički značajne razlike utvrđene su između svih AIT skupina ($P<0,001$), osim između grupe AIT-2 i AIT-3 gdje nije postignuta statistička značajnost (Slika 6.).

U kontrolnoj skupini medijan omjera nakupljanja MIBI-ja na kasnim scintigramima s medijastinalnom pozadinskom regijom iznosio je 0,48 (IKR: 0,37–0,58), što je značajno više u usporedbi s vrijednostima u skupini AIT-2 i AIT-3 ($P<0,001$). S druge strane, medijan omjera nakupljanja MIBI-ja u kontrolnoj skupini nije se statistički značajno razlikovao od onog u skupini AIT-1 (Slika 6.).



Slika 6. Grafički prikaz i usporedba omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i medijastinalnoj pozadinskoj regiji kod tri skupine bolesnika s amiodaronom induciranom tireotoksikozom (AIT-1, AIT-2, AIT-3) i u kontrolnoj skupini na kasnim scintigramima. TBR– omjer ciljnog organa i pozadinske regije (eng. target to background ratio). $P<0,05$ predstavlja statistički značajnu razliku.

U usporedbi s vizualnom metodom, nakon semikvantitativne metode analize temeljene na izračunu omjera nakupljanja MIBI-ja koristeći mediјastinalnu regiju na kasnim scintigramima, ukupno je 28 bolesnika preraspodijeljeno u druge AIT skupine, od toga 26 između AIT-1 i AIT-3 skupine te AIT-2 i AIT-3 skupine. Međutim, samo su 2 bolesnika premještena između skupina AIT-1 i AIT-2.

4.6. Semikvantitativna metoda analize omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i supraklavikularnoj pozadinskoj regiji na kasnim scintigramima

Semikvantitativnom metodom analize, nakon izračuna omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i supraklavikularnoj pozadinskoj regiji na kasnim scintigramima te percentilne raspodjele, 18 bolesnika svrstano je u skupinu AIT-1, 19 u skupinu AIT-2 i 18 bolesnika u skupinu AIT-3 (Tablica 11.). Skupina AIT-1 imala je najviši omjer nakupljanja MIBI-ja (medijan 0,73; IKR 0,61–0,84), a u skupini AIT-3 vrijednost medijana iznosila je 0,50 (IKR 0,41–0,71), dok je skupina AIT-2 imala najniži omjer (medijan 0,27; IKR 0,22–0,31). Post-hoc analizom utvrđene su razlike u omjeru nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i supraklavikularnoj pozadinskoj regiji na kasnim scintigramima. Statistički značajne razlike utvrđene su između sve 3 AIT skupine ($P<0,001$). (Tablica 11.) (Slika 7.).

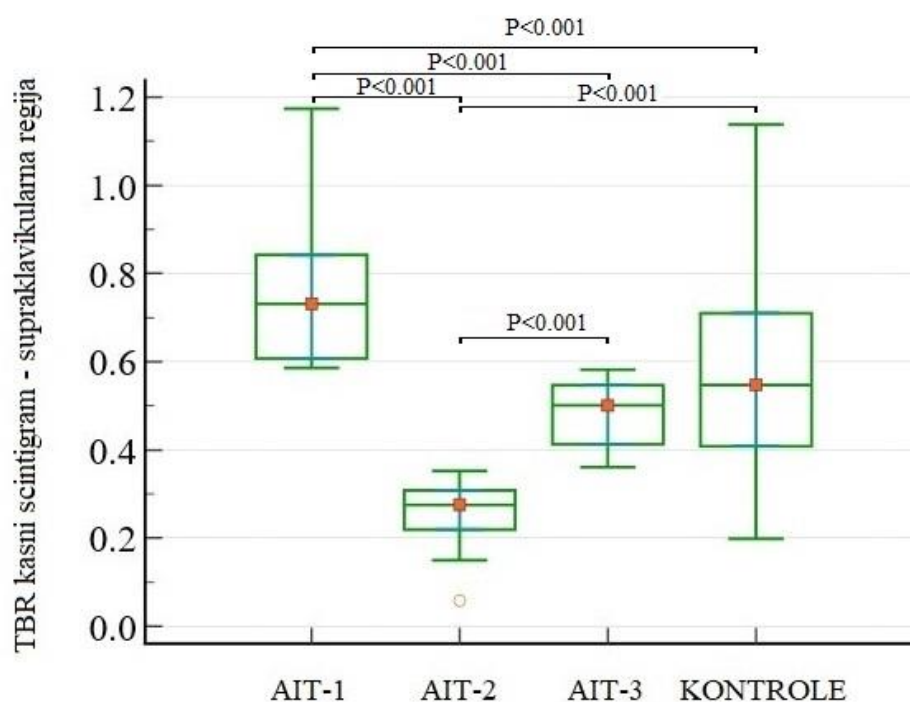
U kontrolnoj skupini, koristeći supraklavikularnu pozadinsku regiju na kasnim scintigramima, vrijednost medijana omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači bila je statistički značajno različita od vrijednosti medijana nakupljanja MIBI-ja u skupinama AIT-1 i AIT-2 ($P<0,001$) (Slika 7.) (Tablica 11.). Skupina AIT-1 imala je statistički značajno viši omjer nakupljanja MIBI-ja od kontrolne skupine (medijan 0,55; IKR 0,41–0,71) ($P<0,001$). S druge strane, skupina AIT-2 imala je značajno niži omjer od kontrolne skupine ($P<0,001$) (Tablica 11.) (Slika 7.).

Tablica 11. Prikaz omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i supraklavikularnoj pozadinskoj regiji kod tri skupine bolesnika s amiodaronom induciranom tireotoksikozom (AIT-1, AIT-2, AIT-3) i u kontrolnoj skupini na kasnim scintigramima.

Skupine	n	Minimum	25. percentil	Medijan	75. percentil	Maksimum
AIT-1	18	0,59	0,61	0,73	0,84	1,17
AIT-2	19	0,06	0,22	0,28	0,31	0,35
AIT-3	18	0,36	0,41	0,50	0,55	0,58
KONTROLE	35	0,20	0,41	0,55	0,71	1,14

t		51,93
P		<0,001

AIT – amiodaronom inducirana tireotoksikoza. $P < 0,05$ predstavlja statistički značajnu razliku. Učinjena je post-hoc analiza.



Slika 7. Grafički prikaz i usporedba omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i supraklavikularnoj pozadinskoj regiji kod tri skupine bolesnika s amiodaronom induciranom tireotoksikozom (AIT-1, AIT-2, AIT-3) i u kontrolnoj skupini na kasnim scintigramima. TBR– omjer cilnog organa i pozadinske regije (eng. target to background ratio). $P < 0,05$ predstavlja statistički značajnu razliku.

U usporedbi s vizualnom metodom, nakon semikvantitativne metode analize koristeći izračun omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i supraklavikularnoj pozadinskoj regiji, ukupno je 24 bolesnika preraspodijeljeno u drugu AIT skupinu, od toga 20 između AIT-1 i AIT-3 skupine te AIT-2 i AIT-3 skupine. Međutim, samo su 4 bolesnika premještena između skupina AIT-1 i AIT-2.

4.7. Granične vrijednosti omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i pozadinskim regijama za razlikovanje AIT-1 i AIT-2 skupine bolesnika na ranim scintigramima

ROC-AUC analiza provedena je s ciljem određivanja graničnih vrijednosti omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači radi točnije diferencijacije između skupina AIT-1 i AIT-2, koristeći semikvantitativnu metodu analize s medijastinalnom i supraklavikularnom regijom na ranim scintigramima.

- Medijastinalna regija: granična vrijednost omjera nakupljanja MIBI-ja između AIT-1 i AIT-2 skupine iznosila je: $>0,422$ (100% osjetljivost, 100% specifičnost, AUC=1) (Slika 8.)
- Supraklavikularna regija: granična vrijednost omjera nakupljanja MIBI-ja između AIT-1 i AIT-2 skupine iznosila je: $>0,609$ (100% osjetljivost, 100% specifičnost, AUC=1) (Slika 9.).

4.8. Granične vrijednosti omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i pozadinskim regijama za razlikovanje AIT-2 i AIT-3 te AIT-1 i AIT-3 skupine bolesnika na ranim scintigramima

ROC-AUC analiza provedena je radi određivanja graničnih vrijednosti omjera nakupljanja MIBI-ja između AIT-2 i AIT-3 te AIT-1 i AIT-3 skupine, koristeći semikvantitativnu metodu s obje pozadinske regije na ranim scintigramima.

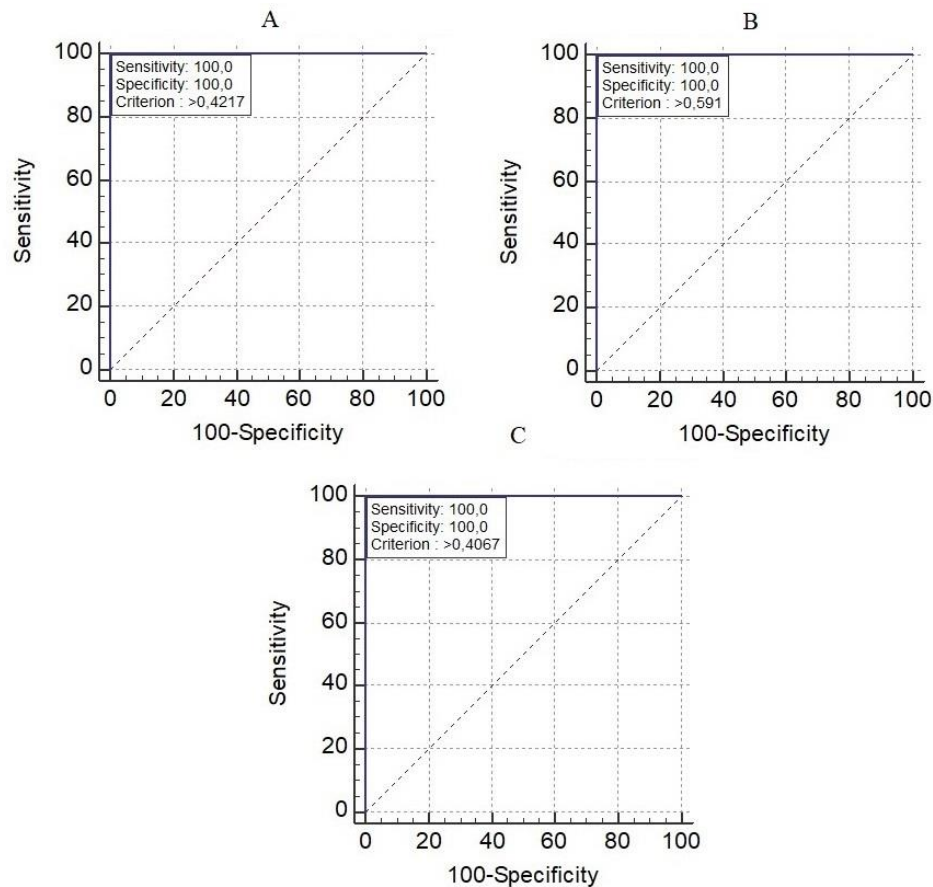
A. Granična vrijednost između skupina AIT-1 i AIT-3:

- Medijastinalna regija: granična vrijednost omjera nakupljanja MIBI-ja između AIT-1 i AIT-3 skupine iznosila je: $>0,591$ (100% osjetljivost, 100% specifičnost, AUC=1) (Slika 8.).
- Supraklavikularna regija: granična vrijednost omjera nakupljanja MIBI-ja između AIT-1 i AIT-3 skupine iznosila je: $>0,931$ (100% osjetljivost, 100% specifičnost, AUC=1) (Slika 9.).

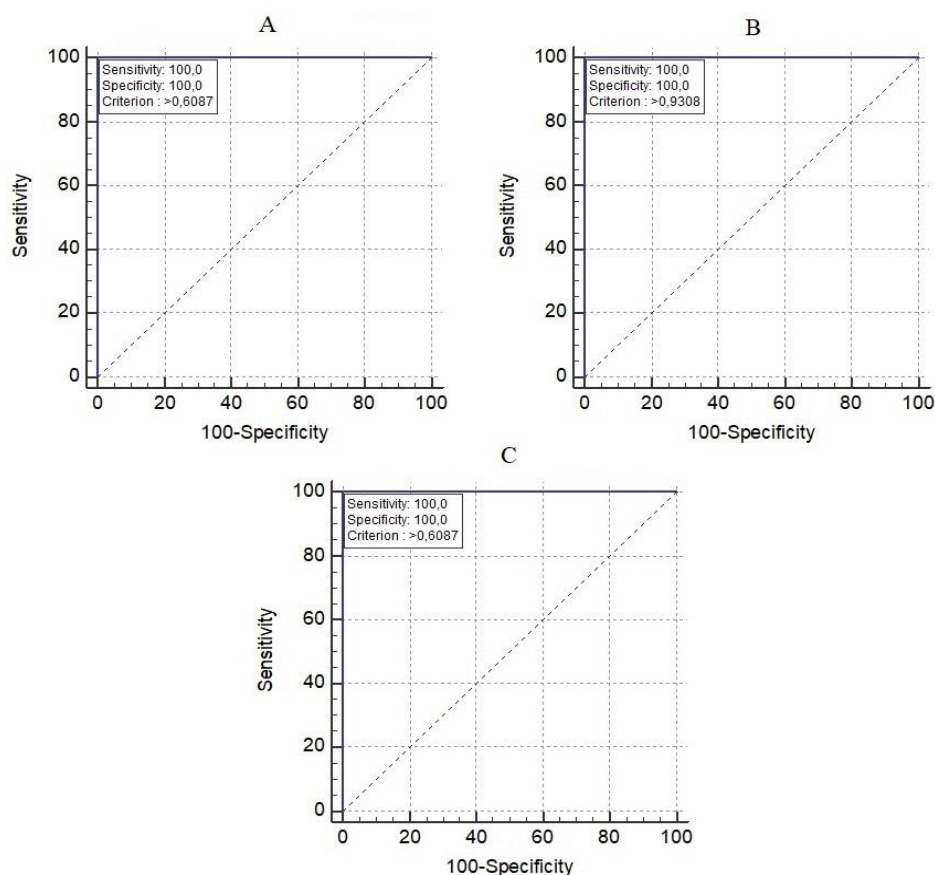
B. Granična vrijednost između skupina AIT-2 i AIT-3:

- Medijastinalna regija: granična vrijednost omjera nakupljanja MIBI-ja između AIT-2 i AIT-3 skupine iznosila je: $>0,407$ (100% osjetljivost, 100% specifičnost, AUC=1) (Slika 8.).

- Supraklavikularna regija: granična vrijednost omjera nakupljanja MIBI-ja između AIT-2 i AIT-3 skupine iznosila je: $>0,609$ (100% osjetljivost, 100% specifičnost, AUC=1) (Slika 9.).



Slika 8. Prikaz graničnih vrijednosti omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i medijastinalnoj pozadinskoj regiji na ranim scintigramima kod tri skupine bolesnika s amiodaronom induciranom tireotoksikozom (AIT). Slika A predstavlja graničnu vrijednost između AIT-1 i AIT-2 skupine, slika B između AIT-1 i AIT-3 skupine bolesnika i slika C između AIT-2 i AIT-3 skupine.



Slika 9. Prikaz graničnih vrijednosti omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i supraklavikularnoj pozadinskoj regiji na ranim scintigramima kod tri skupine bolesnika s amiodaronom induciranom tireotoksikozom (AIT). Slika A predstavlja graničnu vrijednost između AIT-1 i AIT-2 skupine, slika B između AIT-1 i AIT-3 skupine i slika C između AIT-2 i AIT-3 skupine bolesnika.

4.9. Granične vrijednosti omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i pozadinskim regijama za razlikovanje AIT-1 i AIT-2 skupine bolesnika na kasnim scintigramima

Kao i na ranim scintigramima, ROC-AUC analiza provedena je za određivanje graničnih vrijednosti omjera nakupljanja MIBI-ja radi točnije diferencijacije između skupina AIT-1 i AIT-2, koristeći semikvantitativnu metodu analize s medijastinalnom i supraklavikularnom pozadinskom regijom na kasnim scintigramima.

- Medijastinalna regija: granična vrijednost omjera nakupljanja MIBI-ja između AIT-1 i AIT-2 skupine iznosila je: $>0,290$ (100% osjetljivost, 100% specifičnost, AUC=1) (Slika 10.).
- Supraklavikularna regija: granična vrijednost omjera nakupljanja MIBI-ja između AIT-1 i AIT-2 skupine iznosila je $>0,352$ (100% osjetljivost, 100% specifičnost, AUC=1) (Slika 11.).

4.10. Granične vrijednosti omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i pozadinskim regijama za razlikovanje AIT-2 i AIT-3 te AIT-1 i AIT-3 skupine bolesnika na kasnim scintigramima

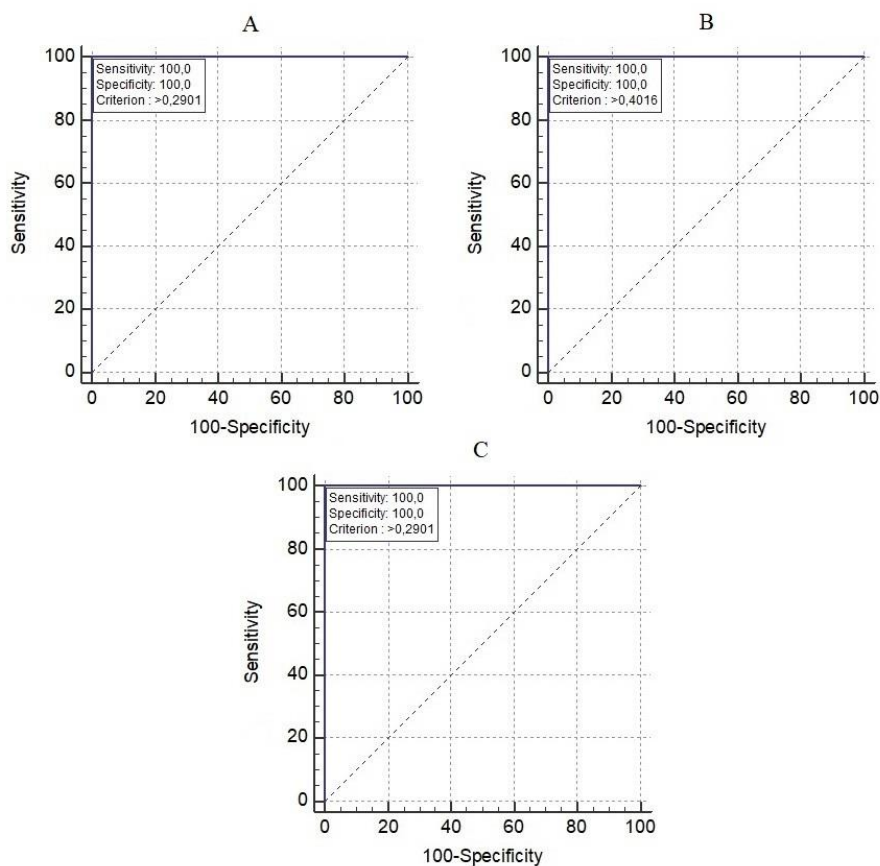
ROC-AUC analiza provedena je radi određivanja graničnih vrijednosti omjera nakupljanja MIBI-ja između AIT-2 i AIT-3 te AIT-1 i AIT-3 skupina bolesnika, koristeći semikvantitativnu metodu s obje pozadinske regije na kasnim scintigramima.

A. Granična vrijednost između skupina AIT-1 i AIT-3:

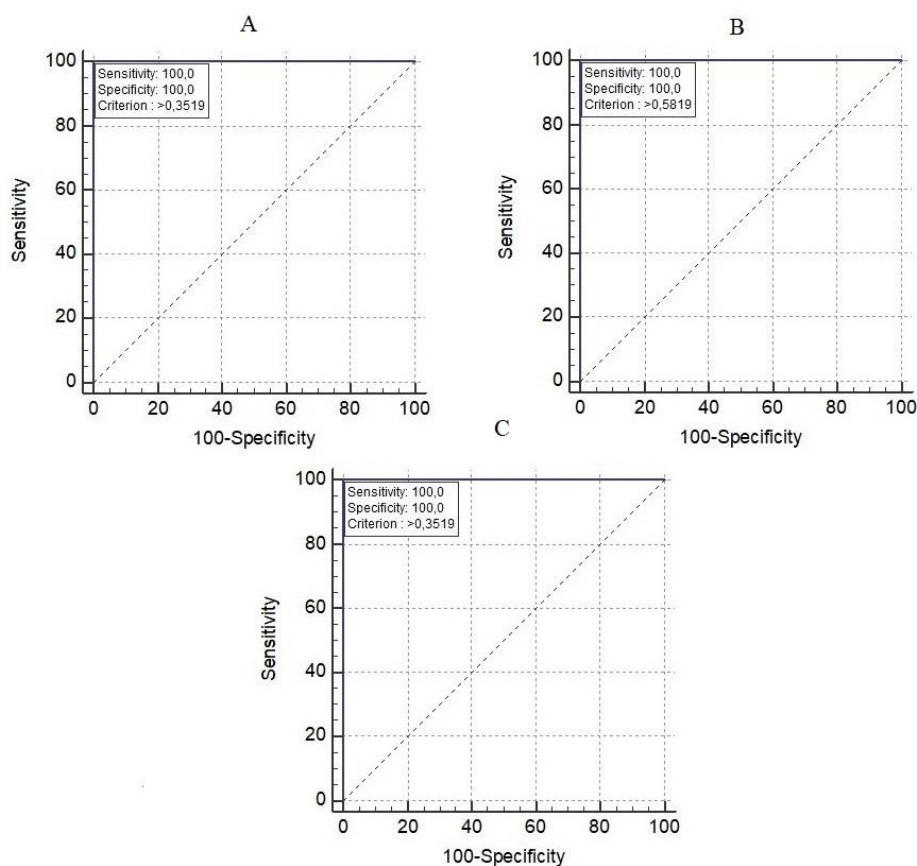
- Medijastinalna regija: granična vrijednost omjera nakupljanja MIBI-ja između AIT-1 i AIT-3 skupine iznosila je: $>0,402$ (100% osjetljivost, 100% specifičnost, AUC=1) (Slika 10.).
- Supraklavikularna regija: granična vrijednost omjera nakupljanja MIBI-ja između AIT-1 i AIT-3 skupine iznosila je $>0,582$ (100% osjetljivost, 100% specifičnost, AUC=1) (Slika 11.).

B. Granična vrijednost između skupina AIT-2 i AIT-3:

- Medijastinalna regija: granična vrijednost omjera nakupljanja MIBI-ja između AIT-2 i AIT-3 skupine iznosila je: $>0,290$ (100% osjetljivost, 100% specifičnost, AUC=1) (Slika 10.).
- Supraklavikularna regija: granična vrijednost omjera nakupljanja MIBI-ja između AIT-2 i AIT-3 skupine iznosila je $>0,352$ (100% osjetljivost, 100% specifičnost, AUC=1) (Slika 11.).



Slika 10. Prikaz graničnih vrijednosti omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i medijastinalnoj pozadinskoj regiji na kasnim scintigramima kod tri skupine bolesnika s amiodaronom induciranom tireotoksikozom (AIT). Slika A predstavlja graničnu vrijednost između AIT-1 i AIT-2, slika B između AIT-1 i AIT-3 i slika C između AIT-2 i AIT-3 skupine bolesnika.



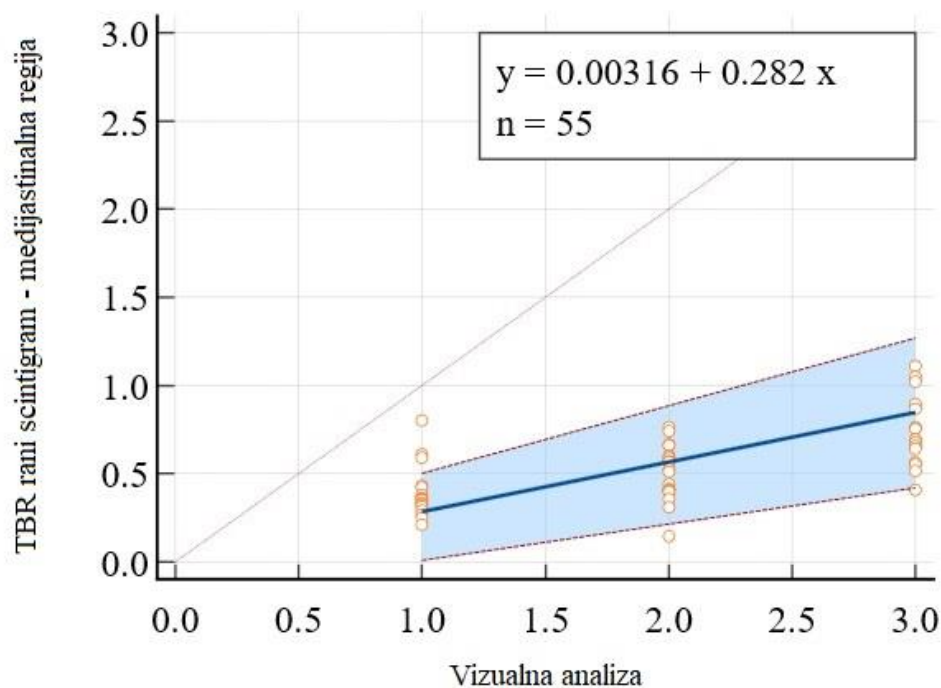
Slika 11. Prikaz graničnih vrijednosti omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i supraklavikularnoj pozadinskoj regiji na kasnim scintigramima kod tri skupine bolesnika s amiodaronom induciranom tireotoksikozom (AIT). Slika A predstavlja graničnu vrijednost između AIT-1 i AIT-2, slika B između AIT-1 i AIT-3 i slika C između AIT-2 i AIT-3 skupine.

4.11. Korelacija vizualne i semikvantitativne metode analize omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači s pozadinskim regijama na ranim scintigramima

Kako bismo istražili korelaciju vizualne metode analize i semikvantitativne metode analize s dvije pozadinske regije na ranim scintigramima, primijenjena je Passing-Bablokova regresija i izračunat Spearmanov koeficijent korelacije.

Uspoređujući vizualnu metodu sa semikvantitativnom metodom analize koristeći medijastinalnu pozadinsku regiju na ranim scintigramima rezultati su pokazali da uvjeti za regresiju nisu zadovoljeni zbog nelinearnosti korelacije ($P=0,02$). Korelacija je iznosila $r_s=0,62$, $P<0,001$, $r^2=0,38$. Vizualna metoda i semikvantitativna metoda analize s

medijastinalnom pozadinskom regijom na ranim scintigramima dobro su povezane te imaju 38% zajedničke varijance. (Tablica 12.) (Slika 12.).



Slika 12. Grafički prikaz korelacije vizualne metode i semikvantitativne metode analize s medijastinalnom pozadinskom regijom na ranim scintigramima. TBR– omjer ciljnog organa i pozadinske regije (eng. target to background ratio).

Tablica 12. Prikaz korelacije vizualne metode i semikvantitativne metode analize s medijastinalnom pozadinskom regijom na ranim scintigramima.

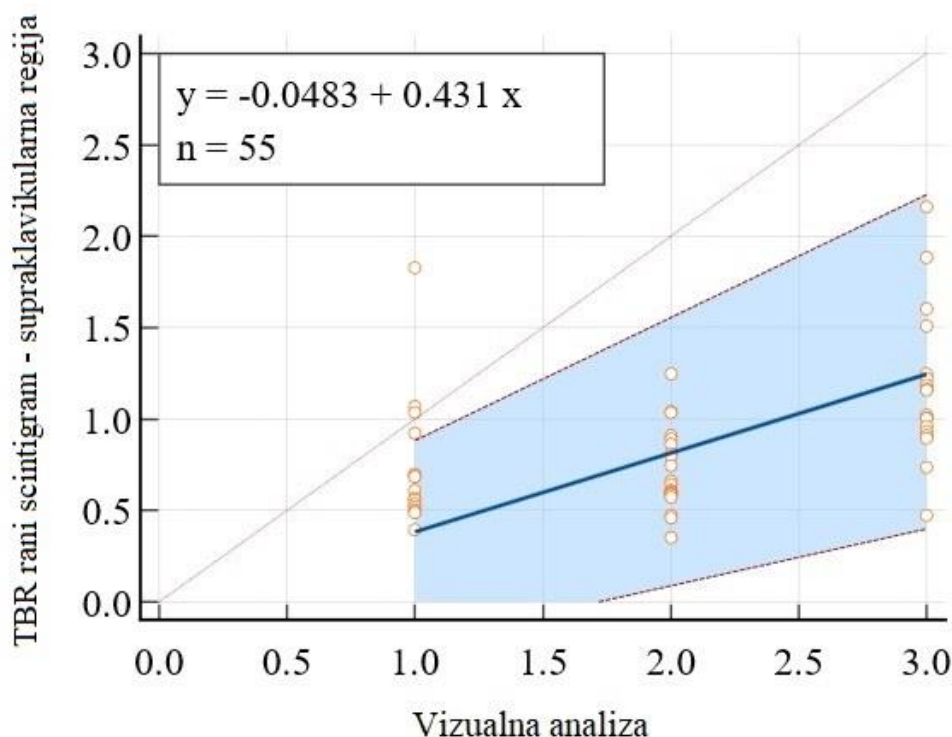
Broj bolesnika=55	Varijabla X	Varijabla Y
Minimum	1	0,15
Maksimum	3	1,11
Aritmetička sredina		0,54
Medijan	2	0,52
Standardna devijacija		0,21
Spearmanov rs	0,62	
P	<0,001	
r ²	0,38	

95%CI	0,43 – 0,76
-------	-------------

Vrijednost P predstavlja statističku značajnost, r_s je Spermanov korelacijski koeficijent, r^2 označava koeficijent determinacije, CI predstavlja interval pouzdanosti.

Uspoređujući vizualnu metodu analize sa semikvantitativnom metodom analize koristeći supraklavikularnu pozadinsku regiju, rezultati su pokazali da uvjeti za regresiju nisu zadovoljeni zbog nelinearnosti korelacije ($P < 0,01$). Korelacija je iznosila $r_s = 0,52$, $P < 0,001$, $r^2 = 0,27$.

Vizualna metoda i semikvantitativna metoda analize sa supraklavikularnom pozadinskom regijom na ranim scintigramima dobro su povezane te imaju 27% zajedničke varijance (Tablica 13.) (Slika 13.).



Slika 13. Grafički prikaz korelacije vizualne metode i semikvantitativne metode analize sa supraklavikularnom pozadinskom regijom na ranim scintigramima. TBR – omjer ciljnog organa i pozadinske regije (eng. target to background ratio).

Tablica 13. Prikaz korelacije vizualne metode i semikvantitativne metode analize sa supraklavikularnom pozadinskom regijom na ranim scintigramima.

Broj bolesnika=55	Varijabla X	Varijabla Y
Minimum	1	0,35
Maksimum	3	2,16
Aritmetička sredina		0,87
Medijan	2	0,80
Standardna devijacija		0,39
Spearmanov rs	0,52	
P	<0,001	
r ²	0,27	
95%CI	0.30 - 0.69	

Vrijednost P predstavlja statističku značajnost, rs je Spearmanov korelacijski koeficijent, r² označava koeficijent determinacije, a CI predstavlja interval pouzdanosti.

4.12. Korelacija podataka dobivenih semikvantitativnom metodom analize omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači s medijastinalnom ili supraklavikularnom pozadinskom regijom

Izračunata je korelacija podataka dobivenih semikvantitativnom metodom analize nakupljanja MIBI-ja učinjenom s dvije različite pozadinske regije, medijastinalnom i supraklavikularnom, na ranim i kasnim scintigramima.

Uspoređujući metodu semikvantitativne analize učinjenu s dvije različite pozadinske regije na ranim scintigramima pokazalo se da su uvjeti za regresiju zadovoljeni (P=0,720) te regresijska jednadžba iznosi:

$$y = -0.0717267 + 1.729490 \cdot x$$

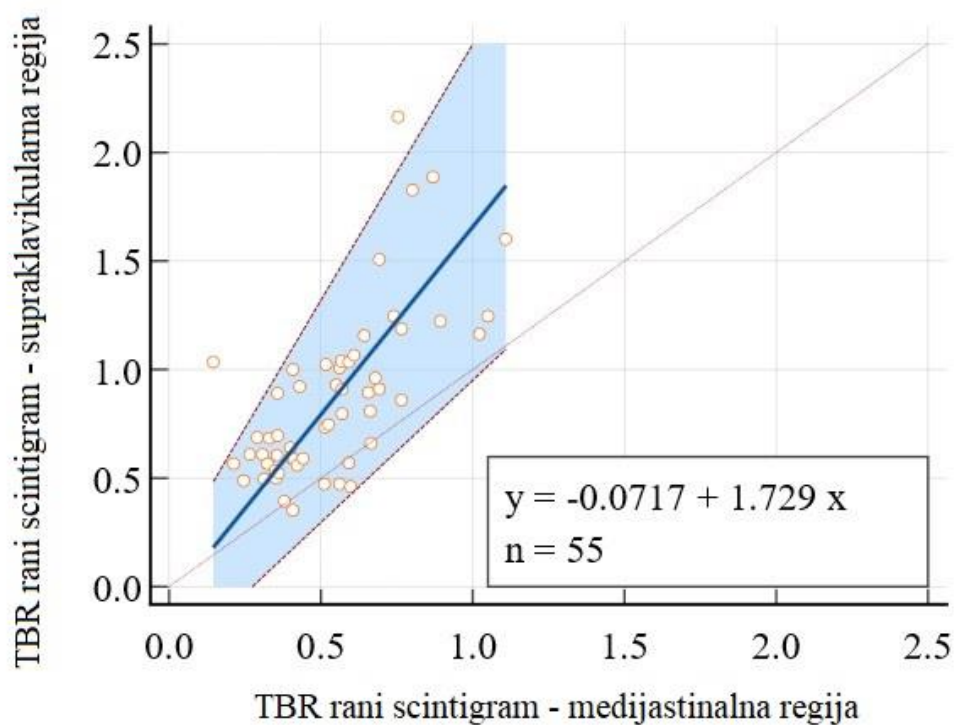
Dobiveni rezultati upućuju na to da, iz vrijednosti semikvantitativne analize koristeći medijastinalnu pozadinsku regiju, možemo predvidjeti vrijednosti semikvantitativne analize koristeći supraklavikularnu regiju na ranim scintigramima. Korelacija je iznosila r_s=0,67, P<0,001, r²=0,45 (Tablica 14.) (Slika 14.).

Rezultati dobiveni s obje pozadinske regije na ranim scintigramima dobro su povezani te imaju 45% zajedničke varijance (Tablica 14.).

Tablica 14. Prikaz korelacije podataka dobivenih semikvantitativnom metodom analize omjera nakupljanja MIBI-ja učinjenom s dvije različite pozadinske regije, medijastinalnom i supraklavikularnom na ranim scintigramima.

Broj bolesnika=55	Varijabla X	Varijabla Y
Minimum	0,15	0,35
Maksimum	1,11	2,16
Aritmetička sredina	0,54	0,87
Medijan	0,52	0,80
Standardna devijacija	0,21	0,39
Spearmanov rs	0,67	
P	<0,001	
r ²	0,45	
95%CI	0,489 to 0,792	

Vrijednost P predstavlja statističku značajnost, rs je Spearmanov korelacijski koeficijent, r² označava koeficijent determinacije, a CI predstavlja interval pouzdanosti.



Slika 14. Grafički prikaz korelacije podataka dobivenih semikvantitativnom metodom analize nakupljanja MIBI-ja učinjenom s dvije različite pozadinske regije, medijastinalnom i supraklavikularnom na ranim scintigramima. TBR– omjer ciljnog organa i pozadinske regije (eng. target to background ratio).

Uspoređujući metodu semikvantitativne analize učinjenu s dvije različite pozadinske regije (medijastinalnom i supraklavikularnom) na kasnim scintigramima pokazalo se da su uvjeti za regresiju zadovoljeni te regresijska jednadžba iznosi:

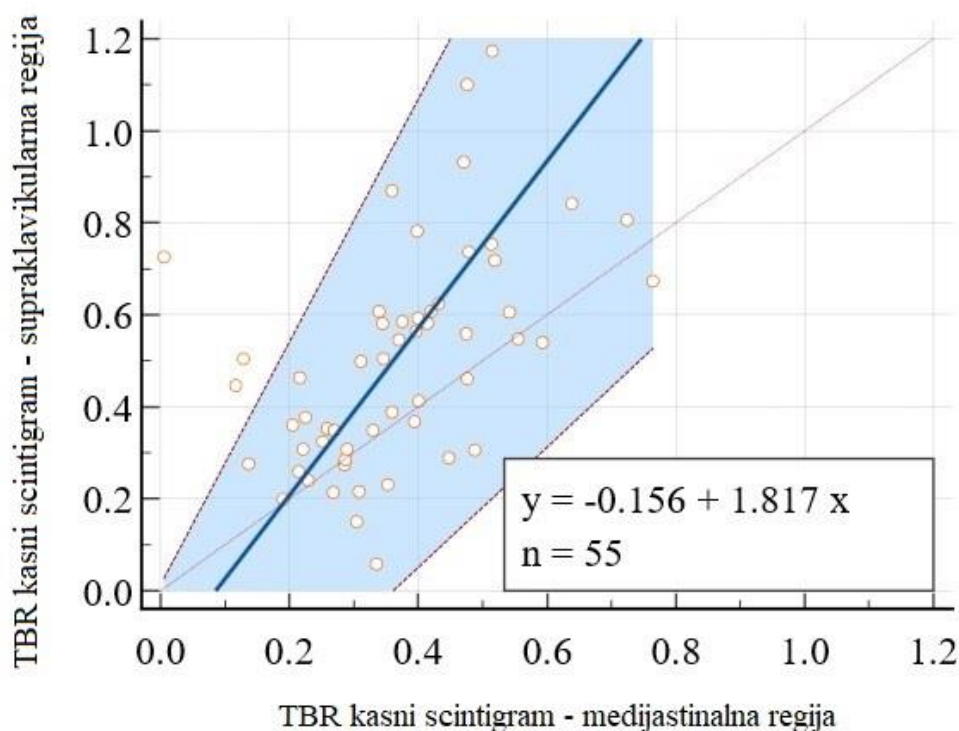
$$y = -0.155791 + 1.816730 x$$

Korelacija je iznosila $r_s=0,61$, $P<0,001$, $r^2=0,37$. Rezultati dobiveni uz obje pozadinske regije na kasnim scintigramima dobro su povezani te imaju 37% zajedničke varijance (Tablica 15.) (Slika 15.).

Tablica 15. Prikaz korelacije podataka dobivenih semikvantitativnom metodom analize omjera nakupljanja MIBI-ja učinjenom s dvije različite pozadinske regije, medijastinalnom i supraklavikularnom na kasnim scintigramima.

Broj bolesnika=55	Varijabla X	Varijabla Y
Minimum	0,004876	0,05841
Maksimum	0,7648	1,1738
Aritmetička sredina	0,3666	0,4985
Medijan	0,3594	0,4987
Standardna devijacija	0,1479	0,2364
Spearmanov r_s	0,61	
P	<0,001	
r^2	0,37	
95%CI	0,41-0,75	

Vrijednost P predstavlja statističku značajnost, r_s je korelacijski koeficijent, r^2 označava koeficijent determinacije, a CI predstavlja interval pouzdanosti.



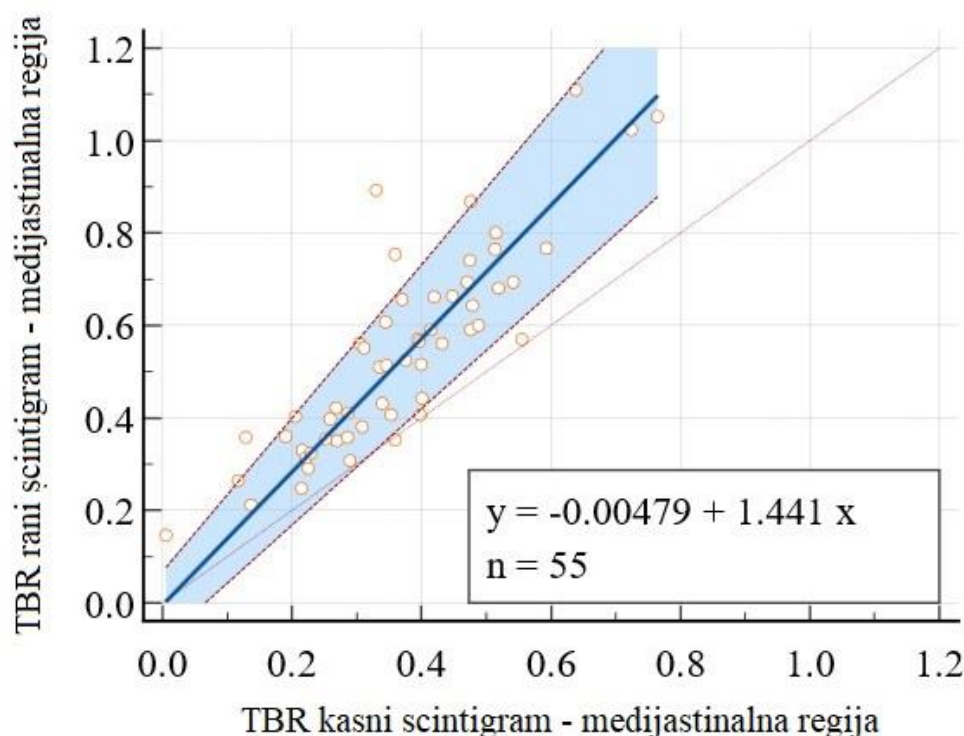
Slika 15. Grafički prikaz korelacije podataka dobivenih semikvantitativnom metodom analize nakupljanja MIBI-ja učinjenom s dvije različite pozadinske regije, medijastinalnom i supraklavikularnom na kasnim scintigramima. TBR– omjer ciljnog organa i pozadinske regije (eng. target to background ratio).

4.12.1. Korelacija ranih i kasnih scintigrama s obzirom na omjer nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i pozadinskim regijama

Ispitivanjem korelacije dobivenih omjera nakupljanja MIBI-ja na ranim i kasnim scintigramima koristeći semikvantitativnu metodu uz primjenu medijastinalne pozadinske regije utvrđeno je da su uvjeti za regresiju zadovoljeni ($P=1$) te regresijska jednadžba iznosi:

$$y = -0.00479234 + 1.441284 x$$

Korelacija je iznosila $r_s=0,86$, $P<0,001$, $r^2=0,77$. Rezultati dobiveni ovom metodom uz primjenu medijastinalne pozadinske regije dobro su povezani između ranih i kasnih scintigrama te imaju 74% zajedničke varijance (Slika 16.).

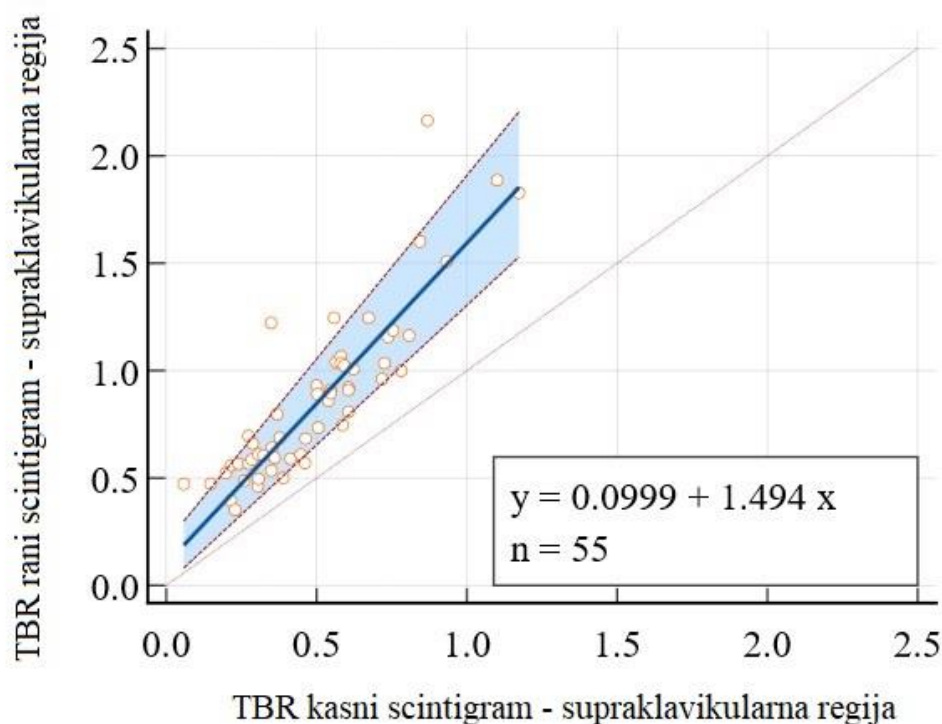


Slika 16. Grafički prikaz korelacije ranih i kasnih scintigrama s obzirom na omjer nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i medijastinalnoj pozadinskoj regiji. TBR – omjer cilnog organa i pozadinske regije (eng. target to background ratio).

Ispitivanjem korelacije ranih i kasnih scintigrama s obzirom na omjer nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i supraklavikularnoj pozadinskoj regiji utvrđeno je da su uvjeti za regresiju zadovoljeni ($P=1$) te regresijska jednadžba iznosi:

$$y = 0.0999426 + 1.494124 x$$

Rezultati upućuju na to da iz vrijednosti omjera nakupljanja MIBI-ja na ranim scintigramima možemo predvidjeti vrijednosti omjera nakupljanja na kasnim scintigramima koristeći supraklavikularnu pozadinsku regiju. Korelacija je iznosila $r_s=0,88$, $P<0,001$, $r^2=0,77$. Metoda semikvantitativne analize omjera nakupljanja MIBI-ja uz primjenu supraklavikularne pozadinske regije pokazuje dobru povezanost između ranih i kasnih scintigrama te ima 77% zajedničke varijance (Slika 17.).



Slika 17. Grafički prikaz korelacije ranih i kasnih scintigrama s obzirom na omjer nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i supraklavikularnoj pozadinskoj regiji. TBR – omjer ciljnog organa i pozadinske regije (eng. target to background ratio).

4.13. Stope ispiranja MIBI-ja iz štitnjače kod bolesnika podijeljenih u AIT skupine temeljem vizualne metode analize

Nakon što su bolesnici na temelju vizualne metode analize podijeljeni u tri skupine (AIT-1, AIT-2, AIT-3), istražili smo razlike u stopama ispiranja MIBI-ja iz štitnjače (eng. washout rate) između svih AIT skupina te usporedili s rezultatima istih u kontrolnoj skupini.

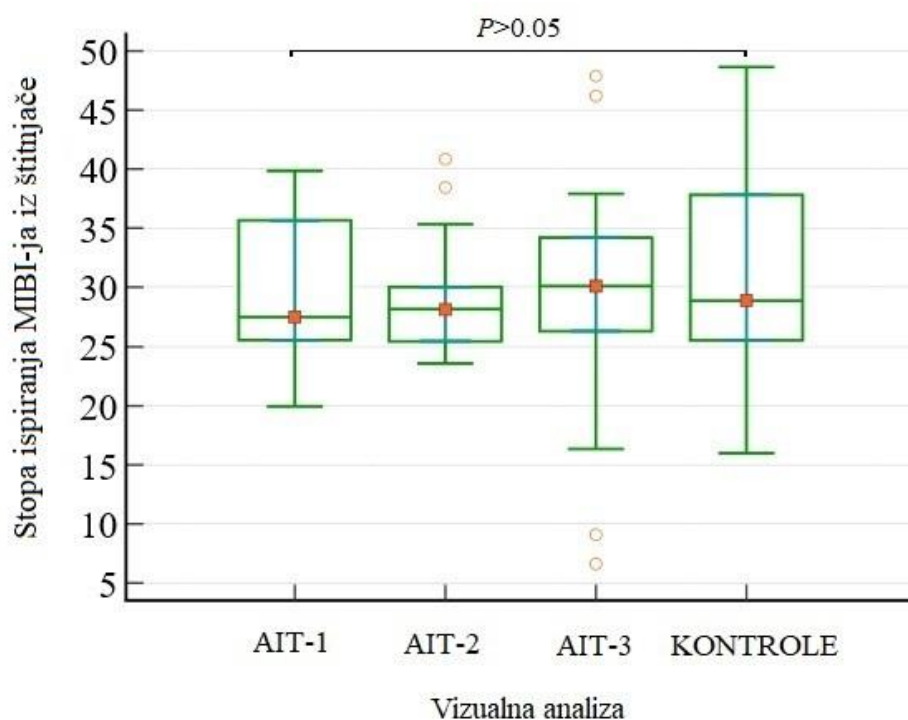
Medijan stope ispiranja MIBI-ja u AIT-1 skupini iznosio je 30,11% (IKR 26,30–34,22%), a u AIT-2 skupini bio je 27,49% (IKR 25,54–35,68%), dok je u AIT-3 skupini iznosio 28,16% (IKR 25,44–30,04%). Medijan stope ispiranja MIBI-ja u kontrolnoj skupini iznosio je 28,8% (IKR 25,52–37,82%) (Tablica 16.).

Nije bilo statistički značajnih razlika u stopama ispiranja MIBI-ja između bolesnika u AIT-1, AIT-2 i AIT-3 skupini te kontrolne skupine (sve vrijednosti $P = 0,823$) (Slika 18.).

Tablica 16. Prikaz vrijednosti stopa ispiranja MIBI-ja iz štitnjače kod bolesnika raspodijeljenih u tri skupine amiodaronom inducirane tireotoksikoze (AIT-1, AIT-2, AIT-3) na temelju vizualne analize te kontrolne skupine.

Skupine	n	Minimum	25. percentil	Medijan	75. percentil	Maksimum
AIT-1	18	6,64	26,30	30,11	34,22	47,87
AIT-2	17	19,94	25,54	27,49	35,68	39,86
AIT-3	20	23,57	25,44	28,16	30,04	40,87
KONTROLE	35	15,98	25,53	28,88	37,83	48,64
t	0,910					
P	0,823					

AIT – amiodaronom inducirana tireotoksikoza. Vrijednost P predstavlja statističku značajnost.



Slika 18. Grafički prikaz i usporedba stopa ispiranja MIBI-ja iz štitnjače kod bolesnika podijeljenih u tri skupine amiodaronom inducirane tireotoksikoze (AIT-1, AIT-2 i AIT-3) vizualnom analizom te usporedba s kontrolnom skupinom.

4.14. Stope ispiranja MIBI-ja iz štitnjače kod bolesnika podijeljenih u AIT skupine temeljem semikvantitativne metode analize s medijastinalnom i supraklavikularnom pozadinskom regijom

Učinjena je analiza stopa ispiranja MIBI-ja iz štitnjače kod bolesnika koji su semikvantitativnom metodom kategorizirani u tri skupine: (AIT-1, AIT-2, AIT-3) koristeći obje pozadinske regije (medijastinalnu i supraklavikularnu). Stope ispiranja su potom uspoređene s ispiranjem radiofarmaka iz štitnjače ispitanika iz kontrolne skupine.

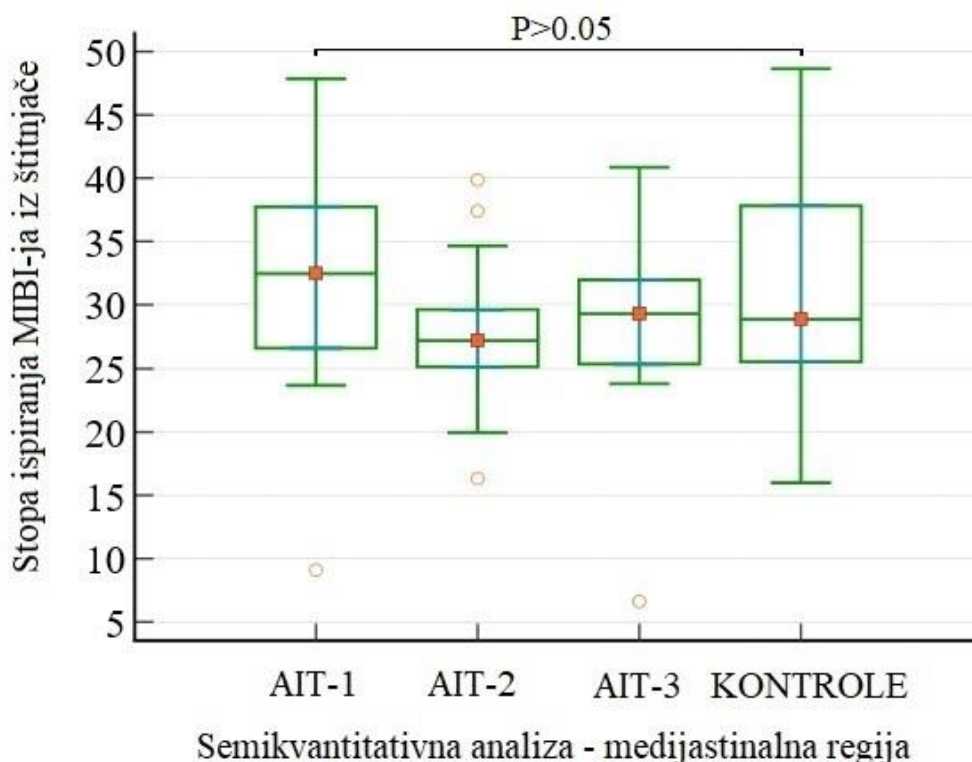
Medijan stope ispiranja MIBI-ja iz štitnjače bolesnika svrstanih u AIT-1 skupinu temeljem semikvantitativne metode s medijastinalnom pozadinskom regijom iznosio je 32,48% (IKR 26,59–37,76), a u AIT-2 skupini bio je 27,19% (IKR 25,13–29,64), dok je u AIT-3 skupini iznosio 29,31% (IKR 25,34–31,99). (Tablica 17.).

Prema dobivenim rezultatima nije bilo značajnih razlika u stopama ispiranja MIBI-ja između bolesnika u skupinama AIT-1, AIT-2, AIT-3 kategoriziranih temeljem semikvantitativne metode analize s medijastinalnom pozadinskom regijom i kontrolne skupine, uz primjenu iste pozadinske regije ($P = 0,258$) (Slika 19.).

Tablica 17. Prikaz vrijednosti stopa ispiranja MIBI-ja iz štitnjače kod bolesnika podijeljenih u tri skupine amiodaronom inducirane tireotoksikoze (AIT-1, AIT-2, AIT-3) temeljem semikvantitativne metode analize s medijastinalnom pozadinskom regijom te kontrolne skupine.

Skupine	n	Minimum	25. percentil	Medijan	75. percentil	Maksimum
AIT-1	19	9,06	26,59	32,48	37,76	47,87
AIT-2	20	16,33	25,13	27,19	29,64	39,86
AIT-3	16	6,64	25,34	29,31	31,99	40,87
KONTROLE	35	15,98	25,53	28,88	37,83	48,64
t	4,027					
P	0,258					

AIT – amiodaronom inducirana tireotoksikoza. Vrijednost P predstavlja statističku značajnost.



Slika 19. Grafički prikaz i usporedba stopa ispiranja MIBI-ja iz štitnjače kod bolesnika podijeljenih u tri skupine amiodaronom inducirane tireotoksikoze (AIT-1, AIT-2 i AIT-3) temeljem semikvantitativne metode analize s medijastinalnom pozadinskom regijom te usporedba s kontrolnom skupinom.

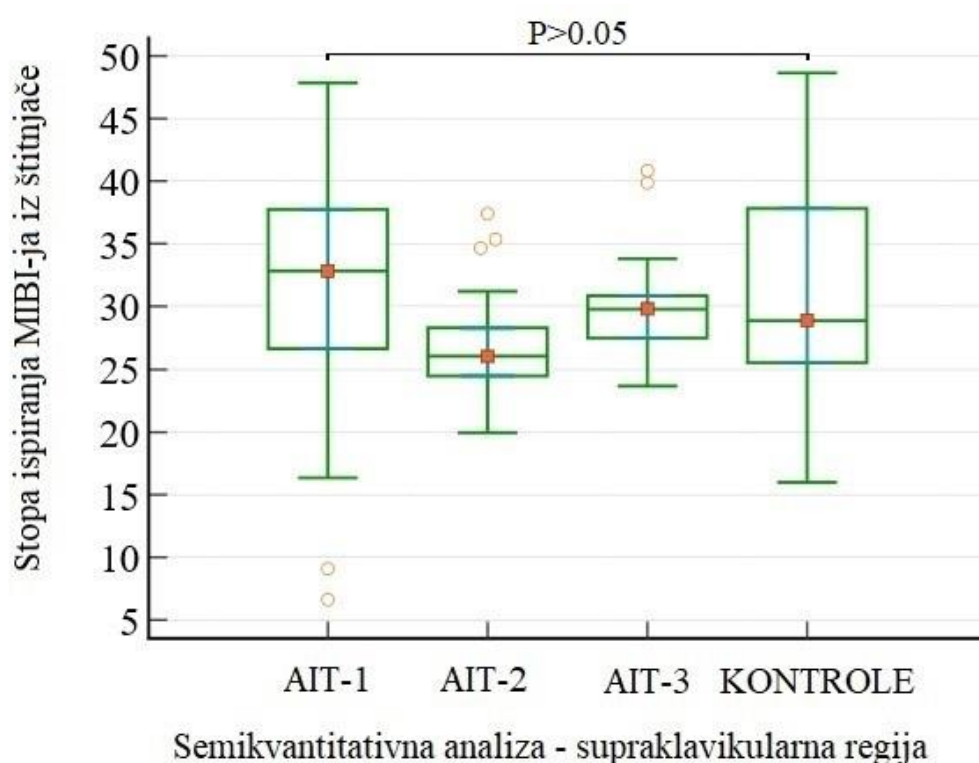
Prema dobivenim rezultatima nije bilo značajnih razlika u stopama ispiranja MIBI-ja između bolesnika u skupinama AIT-1, AIT-2, AIT-3 kategoriziranih temeljem semikvantitativne metode sa supraklavikularnom pozadinskom regijom i kontrolne skupine ($P = 0,120$) (Tablica 18.) (Slika 20.).

Medijan stope ispiranja MIBI-ja u AIT-1 skupini bolesnika koristeći supraklavikularnu pozadinsku regiju iznosio je 32,85% (IKR 26,64–37,76), u AIT-2 skupini bio je 26,04% (IKR 24,46–28,31), dok je u AIT-3 skupini iznosio 29,80% (IKR 27,49–30,86). (Tablica 18.).

Tablica 18. Prikaz vrijednosti stopa ispiranja MIBI-ja iz štitnjače kod bolesnika podijeljenih u tri skupine amiodaronom inducirane tireotoksikoze (AIT-1, AIT-2, AIT-3) temeljem semikvantitativne metode analize sa supraklavikularnom pozadinskom regijom i kontrolne skupine.

Skupine	n	Minimum	25. percentil	Medijan	75. percentil	Maksimum
AIT-1	19	6,64	26,64	32,85	37,76	47,87
AIT-2	19	19,94	24,46	26,04	28,31	37,39
AIT-3	17	23,65	27,49	29,79	30,86	40,87
KONTROLE	35	15,98	25,53	28,88	37,83	48,64
t	5,83					
P	0,120					

AIT – amiodaronom inducirana tireotoksikoza. Vrijednost P predstavlja statističku značajnost.



Slika 20. Grafički prikaz i usporedba stopa ispiranja MIBI-ja iz štitnjače kod bolesnika podijeljenih u tri skupine amiodaronom inducirane tireotoksikoze (AIT-1, AIT-2 i AIT-3) temeljem semikvantitativne metode analize sa supraklavikularnom pozadinskom regijom te usporedba s kontrolnom skupinom.

5. RASPRAVA

Amiodaron je lijek koji se vrlo često koristi za liječenje supraventrikularnih i ventrikularnih tahiaritmija te kod više od 10 % bolesnika s atrijskom fibrilacijom, osobito u starijoj populaciji, gdje se procjenjuje da prevalencija fibrilacije atrijske kod osoba starijih od 80 godina iznosi 9 % [142]. Amiodaron je molekula složene strukture, derivat benzofurana koji u obliku slobodne baze sadrži čak 39,3% joda po težini. Radi se o lipofilnom lijeku koji se visokim afinitetom raspođjeljuje u razna tkiva, prvenstveno u masno tkivo i skeletnu muskulaturu, ali i u organe kao što su srce, jetra, pluća, koža i štitnjača, zbog čega ima izuzetno varijabilnu i produljenu eliminaciju iz tijela. Amiodaron ima značajan utjecaj na funkciju štitnjače. Dvije najčešće komplikacije povezane s liječenjem su AIH i AIT. Amiodaronom inducirana tireotoksikoza dijeli se na dva glavna tipa: AIT-1 i AIT-2, koji se razlikuju prema patofiziološkim mehanizmima nastanka. Smatra se da je tip AIT-1 uzrokovan hiperfunkcijom stanica štitnjače i nešto češće se javlja u bolesnika s prethodno prisutnim autoimunim i čvorastim promjenama u štitnjači, no ne i isključivo. Prema dosadašnjim saznanjima, AIT-2 tip je posljedica citotoksičnog učinka amiodarona na tireocite, što dovodi do oslobađanja hormona iz oštećenih stanica u cirkulaciju. S obzirom na patofiziološki mehanizam nastanka, liječenje AIT-a je različito te se bolesnici s AIT-1 tipom liječe tireostaticima, dok se bolesnici s AIT-2 tipom liječe glukokortikoidima [143]. Osim dva glavna tipa, smatra se da postoji i treći, miješani tip (AIT-3) u kojem su istovremeno prisutna oba patofiziološka mehanizma te se za liječenje istovremeno koriste tireostatici i glukokortikoidi [83]. Amiodaronom inducirana tireotoksikoza je ozbiljna komplikacija terapije i predstavlja značajan dijagnostički izazov zbog nedostatka „zlatnog standarda“ za precizno razlikovanje između 3 tipa AIT-a te posljedično i odabira odgovarajuće terapije, a javlja se u do 23% bolesnika liječenih amiodaronom [58]. Naime, Yiu i suradnici dokazali su da AIT uzrokuje 2,7 puta više ozbiljnih kardiovaskularnih komplikacija u usporedbi s komplikacijama amiodarona u eutireoidnih bolesnika [144].

Klinički se različiti tipovi AIT-a značajno ne razlikuju od tireotoksikoze drugih etiologija, međutim, zbog dugog i varijabilnog vremena eliminacije amiodarona, dodatno je otežano postavljanje dijagnoze točnog tipa AIT-a, a koje je potrebno radi odgovarajućeg terapijskog pristupa.

Ovo je prvo istraživanje u kojem je istražena uloga scintigrafije štitnjače s MIBI-jem uz primjenu semikvantitativne metode analize s dvije različite pozadinske regije na ranim i kasnim scintigramima, s ciljem preciznijeg razlikovanja tri tipa amiodaronom inducirane tireotoksikoze

te boljeg razumijevanja patofizioloških mehanizama koji su odgovorni za razvoj AIT-a. Prema našim saznanjima, ovo je prvo istraživanje u kojem su određene granične vrijednosti omjera nakupljanja MIBI-ja između sva tri tipa AIT-a. Rezultati su uspoređeni s vizualnom metodom analize i s rezultatima dobivenim semikvantitativnom metodom u kontrolnoj eutireoidnoj skupini. Nadalje, uspoređene su vrijednosti stopa ispiranja MIBI-ja iz štitnjače između različitih AIT skupina dobivenih semikvantitativnom i vizualnom metodom analize te kontrolne eutireoidne skupine, o čemu do sada nema podataka u literaturi.

U istraživanje je uključeno 55 bolesnika, od kojih 16 žena i 39 muškaraca (70,9%), što je u skladu s dosadašnjim istraživanjima koja ukazuju na veću prevalenciju amiodaronske tireotoksikoze kod muškaraca, vjerojatno zbog veće učestalosti kardiovaskularnih bolesti u muškog spola [50]. Medijan dobi ispitanika iznosio je 69 godina. Slične rezultate imali su Cohen i suradnici u čije je istraživanje bilo uključeno 84 bolesnika prosječne dobi 60 ± 16 god., većina su bili muškarci (62 bolesnika), odnosno, 74% [145].

Pregledom literature, ovo je studija koja uključuje najveći broj bolesnika do sada, u kojoj je ispitana uloga scintigrafije štitnjače s MIBI-jem u diferencijaciji tipova amiodaronom inducirane tireotoksikoze [116].

Naime, do sada je provedeno tek nekoliko istraživanja u kojima je scintigrafska analiza nakupljanja radiofarmaka učinjena kvalitativno, vizualnom procjenom akumulacije i ispiranja (eng. washout) MIBI-ja iz štitnjače na ranim i kasnim scintigramima. Vizualna metoda analize je bila prva, a ujedno i najjednostavnija metoda. Piga i suradnici su je koristili za razlikovanje između AIT- 1 i 2 tipa tireotoksikoze. Prema ovim autorima, pojačano nakupljanje MIBI-ja u hiperfunkcionalnim stanicama štitnjače bogatim mitohondrijima karakteristično je za AIT-1 tip, dok odsutnost nakupljanja MIBI-ja, uslijed nekroze i apoptoze stanica štitnjače, upućuje na AIT-2 tip [112]. U AIT-3 skupinu su Piga i suradnici klasificirali bolesnike kod kojih je akumulacija MIBI-ja u štitnjači vizualno bila intenzitetom između AIT-1 i AIT-2 tipa. Međutim, ova metoda analize je subjektivna i uvelike podložna varijacijama u interpretaciji među liječnicima i ovisi o njihovom iskustvu. Iako se pokazala obećavajućom, vizualna metoda još uvijek nije uključena u rutinsku kliničku praksu, prvenstveno zbog malog broja istraživanja i oskudnih rezultata te jer još uvijek ne postoji standardizirani protokol izvođenja pretrage i interpretacije nalaza scintigrafije štitnjače s MIBI-jem za diferencijaciju tipova AIT-a [93].

Pri vizualnoj metodi analize nakupljanja MIBI-ja u štitnjači kod naših bolesnika, odlučili smo analizirati samo rane scintigrame, koji su prikazivali najjasnije obrasce akumulacije. Osim toga,

prema našim rezultatima, kasni scintigrami nisu značajno doprinijeli točnijoj dijagnostici zbog slične stope ispiranja MIBI-ja u svim skupinama, kao i u kontrolnoj skupini. Temeljem vizualne metode analize ranih scintigrami, 18 bolesnika s intenzivnim nakupljanjem svrstano je u AIT-1 skupinu, 17 bolesnika s minimalnim ili odsutnim nakupljanjem u AIT-2 i 20 bolesnika sa srednjim intenzitetom nakupljanja MIBI-ja u AIT-3 skupinu.

Vizualna metoda analize pokazala se najjasnijom i najmanje dvojbenom kod postavljanja dijagnoze AIT-2 tipa, s obzirom na odsutnost ili minimalnu akumulaciju MIBI-ja u štitnjači. Međutim, diferencijacija između AIT-1 i AIT-3 te AIT-2 i AIT-3 tipa bila je otežana, subjektivna i podložna varijacijama u interpretaciji, ovisno o iskustvu dijagnostičara zbog čega je 20 bolesnika klasificirano kao miješani tip. S ciljem povećanja dijagnostičke točnosti i smanjenja subjektivnosti u procjeni nakupljanja MIBI-ja u štitnjači, odlučili smo istražiti semikvantitativnu metodu analize kao dodatnu metodu.

Koliko nam je poznato, u samo dva istraživanja do sada provedena je semikvantitativna metoda analize nakupljanja MIBI-ja u štitnjači uz izračun omjera nakupljanja, međutim, istraživači su koristili različita vremena snimanja, kao i različite pozadinske regije te stoga rezultati između studija nisu usporedivi. Istraživanja su, osim toga, uključivala i manji broj ispitanika. Censi i suradnici snimali su rane i kasne scintigrame 15 i 60 minuta po injiciranju radiofarmaka, a kvantifikaciju su proveli samo na ranim scintigramima koristeći supraklavikularnu regiju [115]. Pattison i suradnici su za semikvantifikaciju koristili medijastinalnu regiju sa serijom statičkih snimaka 2, 10, 15 i 60 minuta nakon injiciranja radiofarmaka, u ispitivanje je bilo uključeno samo 15 ispitanika [114]. U našem istraživanju, proveli smo semikvantitativnu metodu analize nakupljanja MIBI-ja 10 i 60 minuta nakon injiciranja koristeći obje regije, supraklavikularnu i medijastinalnu za korekciju pozadinske aktivnosti. Dodatno, dobiveni rezultati omjera nakupljanja MIBI-ja u bolesnika s tri tipa AIT-a uspoređeni su s omjerima nakupljanja MIBI-ja u štitnjači eutireoidnih ispitanika, o čemu su podaci u literaturi vrlo oskudni [118]. Pattison i suradnici su u svom istraživanju semikvantitativnom metodom uz medijastinalnu pozadinsku regiju analizirali nakupljanje MIBI-ja na ranim scintigramima u štitnjači 17 ispitanika s normalnom funkcijom štitnjače, dok je u našem istraživanju analiziran omjer nakupljanja MIBI-ja s medijastinalnom i supraklavikularnom regijom u 35 eutireoidnih ispitanika na ranim i kasnim scintigramima [114].

Rezultati semikvantitativne analize omjera nakupljanja MIBI-ja na ranim scintigramima jasno ukazuju na razlike u metaboličkoj aktivnosti među AIT skupinama. Skupina AIT-1 pokazala je

najviši medijan omjera nakupljanja MIBI-ja u odnosu na medijastinalnu pozadinsku regiju ($TBR=0,74$), što ukazuje na pojačanu funkciju štitnjače. Skupina AIT-2 imala je najniži medijan ($TBR=0,35$), što odražava značajno smanjenu funkcionalnu aktivnost zbog dominacije destruktivnih procesa u štitnjači, dok je skupina AIT-3 bila između ($TBR=0,54$) AIT-1 i AIT-2, ukazujući na, ipak, slabiju metaboličku aktivnost u odnosu na AIT-1 tip. Između svih triju AIT skupina uočene su statistički značajne razlike u nakupljanju MIBI-ja ($P<0,001$), što govori u prilog učinkovitosti semikvantitativne metode u razlikovanju tipova AIT-a.

Usporedbom s kontrolnom skupinom, u kojoj je medijan nakupljanja bio 0.66, također smo uočili razlike. Vrijednosti medijana u skupinama AIT-2 i AIT-3 bile su značajno niže ($P<0,001$) od medijana omjera nakupljanja u kontrolnoj skupini, dok se vrijednost medijana u skupini AIT-1 nije značajno razlikovala u odnosu na kontrolu. Ovakav obrazac slabijeg nakupljanja MIBI-ja u AIT-2 i AIT-3 skupini može se objasniti izraženijim destruktivnim promjenama u štitnjači.

Slični rezultati dobiveni su kad se provela analiza omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i supraklavikularnoj pozadinskoj regiji na ranim scintigramima. U skupini AIT-1 ponovno je utvrđen najviši medijan ($TBR=1,16$), dok je skupina AIT-2 imala najniže vrijednosti ($TBR=0,53$) omjera nakupljanja MIBI-ja, a skupina AIT-3 imala je srednje vrijednosti ($TBR=0,80$). Razlike u omjeru nakupljanja MIBI-ja između svih AIT skupina uz primjenu supraklavikularne pozadinske regije bile su također statistički značajne. Kontrolna skupina, s medijanom omjera 0,85, bila je slična skupini AIT-3, dok su razlike u odnosu na omjere nakupljanja u AIT-1 i AIT-2 skupini bile statistički značajne. Razlike u omjeru nakupljanja MIBI-ja između kontrolne skupine i AIT-1, AIT-2 te AIT-3, dobivene korištenjem dviju različitih pozadinskih regija, mogu se objasniti varijacijama u karakteristikama tih regija, odnosno razlikama u količini mekog tkiva između supraklavikularne i medijastinalne regije.

Usporedbom s vizualnom metodom, koristeći semikvantitativnu metodu analize uz izračun omjera nakupljanja MIBI-ja i percentilnu raspodjelu, došlo je do preraspodjele bolesnika u druge AIT skupine. Uz primjenu medijastinalne regije ukupno je 23 bolesnika preraspodijeljeno u druge AIT skupine, od toga 20 bolesnika između AIT-3 i AIT-1 ili AIT-2 skupine, no samo su 3 bolesnika premještena između skupina AIT-1 i AIT-2. Primjenom supraklavikularne regije, također je ukupno 23 bolesnika preraspodijeljeno u druge AIT skupine, od toga 19 između AIT-3 te AIT-1 ili AIT-2 skupine, a samo su 4 bolesnika premještena između skupina AIT-1 i AIT-2. Rezultati upućuju na to da se semikvantitativnom metodom analize smanjuje subjektivnost vizualne metode u interpretaciji nalaza, prvenstveno kod miješanog tipa akumulacije, čime se

potvrđuje važnost upotrebe semikvantitativne metode analize kao metode izbora u dijagnostici AIT-a.

Nakon podjele bolesnika u AIT-1, AIT-2 i AIT-3 skupine temeljem vizualne i semikvantitativne analize s obje pozadinske regije, uspoređeni su klinički i biokemijski podatci bolesnika iz različitih AIT skupina. Najčešće korištena dnevna doza amiodarona bila je 200 mg, što je u skladu s preporukama koje savjetuju primjenu najniže moguće učinkovite doze [146].

U našem uzorku bolesnika utvrdili smo da postoji razlika u duljini liječenja amiodaronom između AIT skupina dobivenih vizualnom metodom analize. Naime, najduži medijan liječenja amiodaronom bio je u AIT-2 skupini i iznosio je 36 mjeseci (raspon 12-108) te je bio statistički značajno duži od medijana liječenja amiodaronom u AIT-1 skupini ($P < 0.05$), koji je iznosio 15,5 mjeseci (raspon 2-60). Medijan liječenja amiodaronom u AIT-3 skupini iznosio je 18 mjeseci (raspon 5-60) i nije se statistički razlikovao od AIT-1 i AIT-2 skupine ($P > 0.05$). Naši rezultati su u skladu s rezultatima Tomisti i suradnika, koji su na uzorku od 200 bolesnika liječenih amiodaronom pokazali da je medijan trajanja liječenja iznosio 3,5 mjeseci kod AIT-1 tipa te 30 mjeseci kod AIT-2 tipa. Njihova podjela na AIT-1 i AIT-2 tip temeljila se isključivo na biokemijskim i ultrazvučnim nalazima [81].

Biokemijski parametri koji mogu pomoći u diferencijaciji tipova AIT-a uključuju mjerenje titra autoprotutijela (TSI, TPOAt i TgAt), čije povišene vrijednosti upućuju na veću vjerojatnost razvoja AIT-1 tipa zbog prisutne tireoidne autoimunosti koja se može povezati s hiperfunkcijom štitnjače. Međutim, ovi parametri ne isključuju mogućnost istovremenog razvoja AIT-2 tipa. Naime, Tomisti i suradnici su na uzorku od 20 bolesnika s AIT-om utvrdili da povišen titar autoprotutijela ne utječe na ishod terapije glukokortikoidima, što potvrđuje da prisutnost autoimunosti ne isključuje istovremeno odvijanje citotoksičnih procesa i razvoj destruktivnog tipa AIT-a [94]. Prema našim rezultatima, kao i u ranijim istraživanjima, nisu pronađene statistički značajne razlike u kliničkoj prezentaciji između AIT skupina dobivenih vizualnom analizom, kao ni značajne razlike u razinama titra TSI, TPOAt i TgAt između 3 tipa tireotoksikoze (svi $P > 0.05$). U skupini AIT-1 povišeni titar TSI zabilježen je u 5 bolesnika, TPOAt u 6, a povišen titar TgAt u 5 bolesnika. U skupini AIT-2, povišeni titar TSI utvrđen je kod 3 bolesnika, TPOAt kod 2, a TgAt kod 1 bolesnika. U skupini AIT-3 povišeni titar TPOAt imala su samo 3 bolesnika. Naši rezultati potvrđuju rezultate prethodnih studija u kojima je dokazano da određivanje titra autoprotutijela ne može koristiti za dijagnostičko razlikovanje tipova AIT-a [94]. Nakon podjele bolesnika na tri AIT skupine temeljem semikvantitativne

metode uz primjenu medijastinalne pozadinske regije, titar autoprotutijela (TSI, TPOAt, TgAt) između AIT skupina nije se bitnije razlikovao u odnosu na rezultate dobivene vizualnom metodom, odnosno nije bilo statistički značajne razlike između AIT skupina ($P > 0,05$). Uz primjenu supraklavikularne regije povišen titar TSI autoprotutijela zabilježen je kod 7 bolesnika u AIT-1 skupini, što je statistički značajno više u odnosu na AIT-2 i AIT-3 skupinu ($P = 0,033$). Nije utvrđena statistički značajna razlika u prisutnosti povišenog titra TPOAt, dok računanje razlike nije bilo moguće za titar TgAt zbog premalog broja bolesnika s pozitivnim nalazom. Ovi rezultati su u skladu s dosadašnjim istraživanjima koja upućuju na nešto veću učestalost povišenog titra autoprotutijela kod AIT-1 tipa, osobito TSI, no autoprotutijela, niti prema našim rezultatima, nisu dovoljno specifičan i pouzdan marker za razlikovanje tipova AIT-a [83]. Istraživanje Capellani i suradnika, koje je obuhvatilo 309 ispitanika s AIT-om, pokazalo je da je 60% bolesnika s povišenim titrom TRAt autoprotutijela imalo AIT-2 tip, što sugerira da ova autoprotutijela na TSH receptor nisu dovoljna za sigurnu diferencijaciju tipova AIT-a [147]. Isti autori navode da do sada nije istražena povezanost između tipova AIT-a i titra TSI autoprotutijela te sugeriraju da bi uporaba specifičnijeg autoprotutijela na TSH receptor, poput TSI-a, mogla smanjiti dijagnostičku nesigurnost [93]. Ova pretpostavka može biti u skladu s našim rezultatom nešto veće pojavnosti TSI autoprotutijela u AIT-1 skupini uz primjenu semikvantitativne metode, no u istraživanje je, svakako, potrebno uključiti veći broj ispitanika. Istražili smo i koncentraciju tireoglobulina u serumu bolesnika te utvrdili da nije bilo statistički značajne razlike u broju bolesnika s povišenom razinom tireoglobulina između AIT skupina dobivenih na temelju vizualne analize ($P = 0.178$), iako je primijećena nešto veća učestalost povišenog Tg-a u AIT-2 skupini. Također, nakon semikvantitativne metode analize uz primjenu obje pozadinske regije nije bilo statistički značajne razlike u broju bolesnika s povišenom razinom Tg-a u serumu između AIT skupina, što je sukladno rezultatima dobivenim vizualnom metodom, a o čemu nema podaka u literaturi. Kako je Tg često povišen kod benignih stanja poput nodozne guše, kao i kod karcinoma štitnjače, može se zaključiti da on nije dovoljno specifičan biomarker za diferencijaciju tipova AIT-a [148].

Najčešće korištena dijagnostička metoda u početnoj evaluaciji bolesnika s AIT-om je ultrazvuk. Naime, intenzivnija vaskularizacija parenhima češće se povezuje s AIT-1 tipom zbog pretpostavljene hiperfunkcije tireocita [149]. Stoga je svim bolesnicima uključenim u istraživanje učinjen ultrazvuk štitnjače s izračunom volumena, dok je u 52 bolesnika također provedena procjena vaskularizacije parenhima. Od ukupnog broja bolesnika, kod njih 10 smo uočili obrasce umjereno ili izrazito povećane vaskularizacije parenhima štitnjače, no prema

našim rezultatima, nije bilo statistički značajne razlike u volumenu štitnjače, intenzitetu vaskularizacije, niti autoimunim promjenama parenhima između različitih AIT grupa (svi $P > 0,05$) dobivenih temeljem vizualne metode analize. Usporedili smo i razlike u rezultatima dobivenim ultrazvučnim pregledom štitnjače između AIT skupina nakon provedene semikvantitativne analize s obje pozadinske regije. Kao i nakon vizualne metode analize, nije utvrđena statistički značajna razlika u volumenu štitnjače, kao ni vaskularizaciji parenhima između svih AIT-skupina, što je u skladu s novijim podacima u literaturi prema kojima se na temelju procjene vaskularizacije parenhima štitnjače ne može sa sigurnošću dijagnosticirati tip AIT-a [103]. Naime, iako je ultrazvuk najdostupnija slikovna metoda, nije se pokazala dovoljno specifičnom. Naši rezultati su u skladu s rezultatima istraživanja Tande i suradnika, u kojem su liječnici klasificirali bolesnike u miješanu, odnosno AIT-3 skupinu, kada, temeljem procjene vaskularizacije parenhima, nije bilo moguće jasno razlikovati AIT-1 od AIT-2 tipa. Prema njihovim rezultatima, oko 15% liječnika u Sjevernoj Americi i 27% liječnika u Europi smatra da nije moguće precizno razlikovati tipove AIT-a na temelju razlika u vaskularizaciji parenhima [150]. Procjena vaskularizacije parenhima je subjektivna i njezina pouzdanost uvelike ovisi o iskustvu liječnika koji interpretira nalaz, kao i o vremenskom okviru od početka bolesti do trenutka provođenja pretrage.

Osim toga, Wang i suradnici utvrdili su na uzorku od 15 bolesnika da je korištenjem CDFS-a odnosno procjene vaskularizacije parenhima trećina bolesnika s AIT-om bila pogrešno dijagnosticirana te smatraju da je točnija diferencijacija tipova AIT-a postignuta primjenom scintigrafije s MIBI-jem [103].

Iako se prisutnost autoimunih promjena parenhima češće povezuje s AIT-1 tipom, ona ne isključuje istovremeno odvijanje destruktivnih procesa u štitnjači. U našem istraživanju ultrazvučno smo uočili autoimune promjene parenhima štitnjače kod 19 bolesnika, no nije bilo statistički značajne razlike među AIT skupinama ($P = 0,810$) prema vizualnoj metodi analize. Nakon primjene semikvantitativne metode analize uz obje pozadinske regije (medijastinalnu i supraklavikularnu), ispitali smo razlike u prisutnosti autoimunih promjena u parenhimu štitnjače. Utvrdili smo da također nije bilo značajnih razlika između AIT skupina, što je u skladu s rezultatima dobivenim vizualnom analizom i ukazuje na to da se autoimune promjene u štitnjači ne mogu koristiti kao specifičan parametar za razlikovanje tipova AIT-a, bez obzira na primijenjenu metodu analize ($P > 0,05$).

U našem istraživanju čvorovi u štitnjači su ultrazvukom zabilježeni u 32 bolesnika, što je i očekivano, s obzirom na to da se radi o strukturalnim promjenama koje su vrlo česta pojava u općoj populaciji, većinom benignog karaktera. Naime, prema podacima u literaturi čvoraste promjene u štitnjači ultrazvučno se dijagnosticiraju u 35% bolesnika opće populacije te prilikom 65% obdukcija [151]. Prema našim rezultatima nije utvrđena statistički značajna razlika u pojavnosti čvorova između bolesnika podijeljenih u AIT skupine temeljem vizualne analize, kao niti temeljem semikvantitativne metode analize uz primjenu obje pozadinske regije. Iako se prema literaturi čvorasto promijenjena štitnjača više povezuje s razvojem AIT-1 tipa, sama prisutnost čvorova nije specifična za određeni tip amiodaronske tireotoksikoze, već može odražavati opću prevalenciju čvorova u populaciji [151].

U našem ispitivanju scintigrafija štitnjače s ^{99m}Tc -pertehnetatom nije značajno pridonijela dijagnostičkoj diferencijaciji tipova AIT-a, budući da je samo 5 od ukupno 55 bolesnika imalo mjerljivu akumulaciju ^{99m}Tc -pertehnetata, što je u skladu s podacima iz literature [152]. Nakon podjele u AIT skupine temeljem vizualne metode, 3 bolesnika iz AIT-1 skupine, 1 iz AIT-2 i 1 iz AIT-3 skupine imali su pozitivan nalaz scintigrafije štitnjače s ^{99m}Tc -pertehnetatom. Isto tako, nakon podjele bolesnika u AIT skupine temeljem semikvantitativne metode koristeći medijastinalnu i supraklavikularnu pozadinsku regiju, pozitivan nalaz zabilježen je kod 4 bolesnika u AIT-1 te 1 bolesnika u AIT-3 skupini, što potvrđuje sukladnost između pozadinskih regija, no bez značajne razlike između AIT skupina, kao i kod analize vizualnom metodom. U našoj analizi nije utvrđena statistički značajna razlika u akumulaciji ^{99m}Tc -pertehnetata između 3 tipa AIT-a ($P=0,858$), što je sukladno ranijim opažanjima Wiersinge i suradnika, koji su u svom radu izvijestili o smanjenom nakupljanju ^{99m}Tc -pertehnetata kod bolesnika liječenim amiodaronom sa suprimiranim TSH-om [152]. Slična istraživanja, poput onog koje su proveli Oki i suradnici, uspoređivala su rezultate scintigrafije štitnjače s ^{99m}Tc -pertehnetatom i MIBI-jem kod bolesnika na terapiji amiodaronom, no njihova studija uključivala je samo četiri bolesnika s tireotoksikozom [117]. Budući da visok postotak joda u amiodaronu zasićuje NIS u tireocitima, vrlo često se na scintigramu vidi vrlo niska ili odsutna akumulacija ^{99m}Tc -pertehnetata u štitnjači. Stoga možemo zaključiti da ova metoda ne može pridonijeti razlikovanju tipova amiodaronom inducirane tireotoksikoze.

Nadalje, analiza omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači na kasnim scintigramima pokazala je izvjesne razlike između različitih pozadinskih regija na ranim i kasnim scintigramima. Kod analize primjenom medijastinalne regije, skupina AIT-1 imala je najviši medijan omjera nakupljanja ($\text{TBR}=0,49$), dok je AIT-3 skupina imala srednje vrijednosti ($\text{TBR}=0,36$), a AIT-2

skupina najniži omjer ($TBR=0,22$), kao i na ranim scintigramima. Međutim, za razliku od ranih scintigrama, nije bilo značajne razlike u omjeru nakupljanja MIBI-ja između AIT-2 i AIT-3 skupine, što bi se moglo objasniti nižom metaboličkom aktivnošću tireocita zbog odvijanja destruktivnih promjena u parenhimu kod ova dva tipa tireotoksikoze u odnosu na AIT-1 tip, ali vjerojatno i manjim brojem impulsa na kasnim scintigramima uslijed ispiranja MIBI-ja iz štitnjače. U usporedbi kontrolne skupine s ispitivanim AIT skupinama nije bilo razlike u medijanima u odnosu na rezultate dobivene na ranim scintigramima. Naime, medijan omjera nakupljanja MIBI-ja u kontrolnoj skupini na kasnim scintigramima ($TBR=0,48$) bio je sličan medijanu omjera nakupljanja u AIT-1 skupini i značajno viši nego u AIT-2 i 3 skupini, kao i na ranim scintigramima, što upućuje na sličnu dinamiku ispiranja MIBI-ja iz štitnjače u kontrolnoj i AIT-1 skupini.

Pri analizi omjera nakupljanja MIBI-ja uz supraklavikularnu regiju na kasnim scintigramima, skupina AIT-1 također je imala najviši medijan omjera nakupljanja MIBI-ja ($TBR=0,73$), dok su AIT-3 i AIT-2 skupine imale srednje ($TBR=0,50$) i niže vrijednosti ($TBR=0,27$). Razlike u medijanima između svih AIT skupina bile su statistički značajne ($P < 0,001$), kao i na ranim scintigramima. Slično tome, u kontrolnoj skupini medijan omjera nakupljanja MIBI-ja ($TBR=0,55$) bio je značajno viši od vrijednosti medijana u AIT-2 te niži od medijana omjera u AIT-1 skupini kao i na ranim scintigramima. Ovi rezultati ukazuju na sukladnost između ranih i kasnih scintigrama korištenjem istih pozadinskih regija. Manje razlike u rezultatima dobivene korištenjem različitih pozadinskih regija na kasnim scintigramima mogu biti posljedica i manjeg broja impulsa iz ispitivanih regija 60 minuta nakon injiciranja radiofarmaka u odnosu na rane scintigrame koji se snimaju nakon 10 minuta po injiciranju. Naši rezultati, stoga, upućuju na važnost analize omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i pozadinskim regijama na ranim scintigramima jer se na taj način postiže najbolja diferencijacija između različitih AIT tipova. Osim toga, koliko nam je poznato, ovo je prvo istraživanje u kojem je analiziran omjer nakupljanja MIBI-ja na kasnim scintigramima te uspoređen s omjerom dobivenim na ranim scintigramima primjenom dvije različite pozadinske regije.

ROC-AUC analiza provedena je s ciljem određivanja graničnih vrijednosti omjera nakupljanja MIBI-ja radi točnije diferencijacije između AIT skupina na ranim i kasnim scintigramima. Naime, ROC-AUC analiza omogućuje nam procjenu dijagnostičke sposobnosti semikvantitativne metode u razlikovanju dviju AIT skupina, čime se povećava dijagnostička točnost koja se u našem istraživanju pokazala vrlo dobrom. Naime, uspješno su određene granične vrijednosti (eng. cutoff values) omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i pozadinskim

regijama, čime olakšavamo razdvajanje različitih AIT grupa. Do sada nema dovoljno takvih istraživanja i prema našim saznanjima jedino su Censi i suradnici ROC-AUC analizom kod 30 bolesnika izračunali graničnu vrijednost za razlikovanje AIT-2 od AIT-1 i AIT-3 skupine na ranim scintigramima koristeći samo supraklavikularnu pozadinsku regiju [115]. Međutim, u istraživanju nisu izračunali granične vrijednosti između AIT-1 i 3 skupine. Osim toga, izračun se temeljio na kliničkoj normalizaciji laboratorijskih nalaza bolesnika za što ne postoji standardizacija, a u istraživanje nisu uključili kontrolnu skupinu ispitanika [115]. U naše istraživanje uključen je veći broj bolesnika, a koristili smo rane i kasne scintigrame kako bismo dobili granične vrijednosti za razlikovanje AIT skupina. Analizirali smo omjer nakupljanja MIBI-ja u štitnjači koristeći dvije pozadinske regije, medijastinalnu i supraklavikularnu, što nam je omogućilo usporedbu podataka obje regije i u različitim vremenima snimanja scintigrama. Ovakav pristup dao nam je bolji uvid u razlike između AIT skupina i pomogao da cijeli dijagnostički proces bude standardiziran i pouzdaniji.

Tako su ROC-AUC analizom dobivene granične vrijednosti omjera nakupljanja MIBI-ja za diferencijaciju AIT-1 i AIT-2 skupine iznosile $>0,422$ uz korištenje medijastinalne pozadinske regije i $>0,609$ uz korištenje supraklavikularne regije na ranim scintigramima. Ove vrijednosti jasno odvajaju AIT-1 i AIT-2 skupinu, potvrđujući hiperfunkciju i povećanu mitohondrijsku aktivnost tireocita kod AIT-1, odnosno odražavaju jasnu razliku u metaboličkoj aktivnosti štitnjače kod različitih tipova AIT-a. Na kasnim scintigramima dobivene granične vrijednosti su bile očekivano niže, $>0,290$ uz medijastinalnu regiju i $>0,352$ uz supraklavikularnu pozadinsku regiju, što je posljedica ispiranja MIBI-ja iz štitnjače tijekom vremena, ali još uvijek omogućuje diferencijaciju između skupina.

Provedenom ROC-AUC analizom dobili smo i granične vrijednosti za razlikovanje AIT-3 od AIT-1 i AIT-2 skupine te su granične vrijednosti za razlikovanje AIT-1 i AIT-3 skupine na ranim scintigramima iznosile $>0,591$ uz medijastinalnu regiju i $>0,931$ uz supraklavikularnu pozadinsku regiju. Sličan obrazac uočen je i na kasnim scintigramima, gdje su vrijednosti bile $>0,402$ uz korištenje medijastinalne regije i $>0,582$ uz korištenje supraklavikularne regije. Naši rezultati potvrđuju da skupina AIT-1 ima intenzivnije nakupljanje MIBI-ja u štitnjači u usporedbi s AIT-3 skupinom, što se može pripisati višoj metaboličkoj aktivnosti u AIT-1. Nadalje, ROC-AUC analizom dobivene su granične vrijednosti za diferencijaciju između AIT-2 i AIT-3 skupine. Naime, na ranim scintigramima granične vrijednosti bile su $>0,407$ uz medijastinalnu regiju i $>0,601$ uz supraklavikularnu pozadinsku regiju. Na kasnim

scintigramima, granične vrijednosti između AIT-2 i AIT-3 skupine su bile očekivano niže i iznosile su $>0,290$ uz medijastinalnu i $>0,352$ uz supraklavikularnu regiju.

ROC-AUC analiza omogućila nam je određivanje graničnih vrijednosti omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači, s ciljem preciznije diferencijacije između AIT skupina, što dodatno doprinosi visokoj dijagnostičkoj vrijednosti metode, uz postignutu specifičnost i osjetljivost od 100% za diferencijaciju između AIT skupina. Ove granične vrijednosti temelje se na omjeru nakupljanja MIBI-ja u štitnjači uz korištenje medijastinalne i supraklavikularne pozadinske regije, pri čemu su obje regije pokazale učinkovitost u uspješnom razlikovanju AIT skupina.

Najviši omjer nakupljanja MIBI-ja u AIT-1 skupini u skladu je s očekivanjima, jer se povezuje s pojačanom funkcionalnom aktivnošću stanica štitnjače, dok AIT-3 skupinu karakterizira mješoviti obrazac koji uključuje oba patofiziološka procesa. Naime, uz očuvani metabolizam, prisutna je i destrukcija tireocita, što dovodi do umjerenog nakupljanja MIBI-ja. Suprotno tome, u AIT-2 tipu dominiraju destruktivni procesi u štitnjači, što rezultira minimalnim nakupljanjem MIBI-ja. Naši rezultati naglašavaju važnost semikvantitativne analize u diferencijaciji AIT skupina, osobito AIT-3 skupine, posebno kada se koristi u kombinaciji s ROC-AUC analizom za određivanje graničnih vrijednosti. U kliničkoj praksi, ove vrijednosti mogu doprinijeti kvalitetnijem liječenju bolesnika s AIT-om, odabirom ciljanog terapijskog pristupa, čime se smanjuje nepotrebno liječenje kombinacijom tireostatika i glukokortikoida te omogućava brzo postizanje normalne funkcije štitnjače, što je od izuzetnog značaja za kardiološke bolesnike.

Koliko nam je poznato, naše istraživanje jedno je od prvih prospektivnih istraživanja u kojem je analizirana povezanost metoda analize nakupljanja MIBI-ja u štitnjači kod bolesnika s AIT-om. Analizirali smo korelaciju vizualne metode i semikvantitativne metode analize omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači, uz korištenje obje pozadinske regije na ranim scintigramima, a rezultati su pokazali značajnu korelaciju između tih metoda. Naime, vizualna metoda i semikvantitativna metoda analize s medijastinalnom pozadinskom regijom na ranim scintigramima dobro su povezane te imaju 38% zajedničke varijance, regija ($rS = 0,62$, $P < 0,001$, $r^2 = 0,38$). Utvrđena je i dobra povezanost između vizualne metode analize i semikvantitativne metode uz supraklavikularnu pozadinsku regiju s 27% zajedničke varijance ($rS = 0,52$, $P < 0,001$, $r^2 = 0,27$). Prema dobivenim rezultatima, korelacija između vizualne i semikvantitativne metode analize bila je bolja kada se koristila medijastinalna, u usporedbi sa supraklavikularnom pozadinskom regijom. Ovi rezultati mogu se objasniti većim varijacijama u tjelesnoj težini te količini mekoga tkiva u supraklavikularnoj regiji u odnosu na

medijastinalnu regiju. Osim toga, iako smo utvrdili korelaciju između metoda, glavno ograničenje vizualne metode analize leži u subjektivnosti procjene nakupljanja MIBI-ja na scintigramima, što je teško standardizirati i uvelike ovisi o iskustvu liječnika koji interpretira nalaz. Prednost vizualne metode je u brzosti i jednostavnoj procjeni u slučaju nedvojbenih nalaza koji upućuju na AIT-2 tip, zbog odsutnosti nakupljanja MIBI-ja. S druge strane, semikvantitativna analiza omjera nakupljanja radiofarmaka omogućava veću objektivnost interpretacije, standardizaciju metode te veću točnost u dijagnosticiranju AIT tipova.

Nadalje smo, također, analizirali postoji li korelacija između podataka dobivenih semikvantitativnom metodom analize nakupljanja MIBI-ja učinjenom s dvije različite pozadinske regije na ranim i kasnim scintigramima. Ovim istraživanjem dokazali smo da postoji značajna korelacija podataka dobivenih semikvantitativnom metodom analize učinjenom s dvije različite pozadinske regije, medijastinalnom i supraklavikularnom na ranim scintigramima, a dobiveni rezultati imaju 45% zajedničke varijance. Usporedba rezultata dobivenih s medijastinalnom i supraklavikularnom regijom, na ranim scintigramima, pokazala je visoku razinu korelacije ($r_s = 0,67$, $P < 0,001$, $r^2 = 0,45$). Ovi rezultati upućuju na to da, iz vrijednosti semikvantitativne analize koristeći medijastinalnu pozadinsku regiju, možemo predvidjeti vrijednosti semikvantitativne analize koristeći supraklavikularnu regiju na ranim scintigramima. Iz navedenog proizlazi da se obje pozadinske regije mogu koristiti pri semikvantitativnoj analizi omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači kod analize. Ovaj rezultat je od velike vrijednosti u kliničkim situacijama gdje potencijalne anatomske prepreke ograničavaju uporabu jedne od regija.

Naši rezultati su također pokazali dobru povezanost između podataka dobivenih semikvantitativnom metodom analize nakupljanja MIBI-ja, učinjenom s dvije različite pozadinske regije na kasnim scintigramima uz 37% zajedničke varijance ($r_s = 0,61$, $P < 0,001$, $r^2 = 0,37$). Korelacija na kasnim scintigramima bila je nešto niža nego na ranim scintigramima, što sugerira veću varijabilnost u rezultatima tijekom kasnijih faza snimanja. Ipak, povezanost ostaje dovoljno visoka da podrži zaključak da se obje pozadinske regije mogu koristiti pri semikvantitativnoj analizi.

Daljnjom analizom povezanosti ranih i kasnih scintigrama s obzirom na omjer nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i pozadinskim regijama, utvrđena je vrlo visoka korelacija, neovisno o korištenoj regiji (supraklavikularna: $r_s = 0,88$, $P < 0,001$, $r^2 = 0,77$; medijastinalna: $r_s = 0,86$, $P < 0,001$, $r^2 = 0,74$). Povezanost ranog i kasnog scintigrama uz semikvantitativnu analizu s

medijastinalnom pozadinskom regijom ima 74% zajedničke varijance, dok sa supraklavikularnom pozadinskom regijom ima 77% zajedničke varijance. Dobiveni rezultati upućuju na to da su vrijednosti omjera nakupljanja MIBI-ja na ranim scintigramima pouzdan pokazatelj za predviđanje vrijednosti omjera nakupljanja na kasnim scintigramima te potvrđuju važnost analize ranih scintigrama. Našim istraživanjem dokazali smo da je semikvantitativna analiza omjera nakupljanja MIBI-ja na ranim scintigramima s medijastinalnom ili supraklavikularnom regijom dostatna za adekvatnu interpretaciju nalaza, odnosno diferencijaciju tipa amiodaronom inducirane tireotoksikoze.

Podjela bolesnika u AIT skupine vizualnom metodom analize temelji se, osim na procjeni intenziteta nakupljanja MIBI-ja na ranim snimkama, i na vizualnoj analizi brzine i potpunosti ispiranja radiofarmaka iz štitnjače na kasnim scintigramima. Prema dosadašnjim istraživanjima, u slučaju intenzivnog nakupljanja MIBI-ja u štitnjači na ranim scintigramima te potpunog ispiranja aktivnosti na kasnim scintigramima, bolesnicima je dijagnosticiran AIT-1 tip [112]. Prema istraživačima Censi i suradnicima te Piga i suradnicima, ukoliko je nakupljanje MIBI-ja izostalo na ranim i kasnim scintigramima, bolesnicima je dijagnosticiran AIT-2 tip. Nadalje, Censi i suradnici predlažu da se AIT-3 tip podijeli na dva podtipa, odnosno miješani/AIT-1 i miješani/AIT-2 tip. Miješani/AIT-1 tip dijagnosticiran je kada se na scintigramima uočava normalno ili blago niže nakupljanje, nego u AIT-1 tipu na ranim scintigramima uz samo djelomično ispiranje na kasnim snimkama. Miješani/AIT-2 tip odgovara nešto većem nakupljanju MIBI-ja na ranim snimkama u odnosu na AIT-2 tip uz djelomično ili potpuno ispiranje na kasnim scintigramima [115]. Ovakva vizualna interpretacija, pogotovo AIT-3 tipa, izrazito je subjektivna i podliježe značajnoj varijabilnosti u interpretaciji dijagnostičara koji analiziraju scintigrame. Da bismo utvrdili može li izračun stope ispiranja MIBI-ja iz štitnjače bolesnika s AIT-om doprinijeti točnijoj diferencijaciji tipa tireotoksikoze, analizirali smo postotak smanjenja nakupljanja radiofarmaka na kasnim u odnosu na rane scintigrame kod različitih AIT skupina dobivenih vizualnom i semikvantitativnom analizom s dvije različite pozadinske regije te usporedili s kontrolnom skupinom.

Naši rezultati pokazali su da nema statistički značajnih razlika u stopama ispiranja MIBI-ja iz štitnjače između različitih skupina amiodaronom izazvane tireotoksikoze i kontrolne skupine, neovisno o primijenjenoj metodi analize.

Nakon što su bolesnici temeljem vizualne metode analize podijeljeni u tri skupine, medijan stope ispiranja MIBI-ja u AIT-1 skupini iznosio je 30,11%, a u AIT-2 skupini bio je 27,49%,

dok je u AIT-3 skupini iznosio 28,16%, bez statistički značajne razlike između skupina. Stopa ispiranja se nije statistički razlikovala ni od vrijednosti ispiranja MIBI-ja u kontrolnoj skupini (28,8%) (sve vrijednosti $P = 0,823$).

Slično tome, rezultati analize stopa ispiranja MIBI-ja iz štitnjače bolesnika podijeljenih u AIT skupine na temelju semikvantitativne metode analize s obje pozadinske regije pokazali su da nema statistički značajnih razlika između svih AIT skupina i kontrolne skupine.

Medijan stope ispiranja u bolesnika svrstanih u AIT-1 skupinu uz medijastinalnu pozadinsku regiju iznosio je 32,48%, a u AIT-2 skupini bio je 27,19%, dok je u AIT-3 skupini iznosio 29,31%, što se nije bitnije razlikovalo od medijana stope ispiranja u kontrolnoj skupini ($P=0,258$).

Slične vrijednosti stope ispiranja dobivene su i u bolesnika podijeljenih u AIT skupine uz supraklavikularnu pozadinsku regiju. Medijan stope ispiranja MIBI-ja u AIT-1 skupini bolesnika iznosio je 32,85%, u AIT-2 skupini bio je 26,04%, dok je u AIT-3 skupini iznosio 29,80% ($P=0,120$).

Ovi rezultati predstavljaju značajan doprinos dijagnostičkom algoritmu obrade bolesnika s AIT-om, budući da, prema našem saznanju, ovo predstavlja prvo istraživanje koje je dokazalo da nema značajnih razlika u stopama ispiranja MIBI-ja između različitih skupina bolesnika s amiodaronom induciranom tireotoksikozom i kontrolne skupine. Iako je izračun stope ispiranja MIBI-ja pokazao veliku korisnost u dijagnostici drugih patoloških promjena, poput procjene metaboličke aktivnosti čvorova u štitnjači, rezultati našeg istraživanja upućuju na zaključak da ova analiza ne doprinosi točnijoj dijagnostici tipova AIT-a.

Našim smo istraživanjem dokazali da semikvantitativna metoda analize nakupljanja MIBI-ja u štitnjači značajno doprinosi dijagnostičkoj točnosti u razlikovanju tri tipa AIT-a, kao i boljem razumijevanju patofizioloških mehanizama koji se odvijaju u ovom poremećaju te, u konačnici, optimalnom i personaliziranom liječenju bolesnika s amiodaronom induciranom tireotoksikozom.

6. ZAKLJUČCI

Naše istraživanje prvo je prospektivno ispitivanje koje je primijenilo semikvantitativnu metodu analize scintigrama štitnjače s MIBI-jem s ciljem točnije diferencijacije AIT tipova, uspoređujući pritom rezultate dobivene primjenom dvije različite pozadinske regije (medijastinalnu i supraklavikularnu) i određujući granične vrijednosti između AIT tipova pomoću ROC-AUC analize. Dobiveni rezultati uspoređeni su s rezultatima dobivenim vizualnom metodom analize nakupljanja MIBI-ja u štitnjači. Također, analizirali smo stope ispiranja MIBI-ja iz štitnjače između različitih AIT skupina te usporedili s kontrolnom skupinom eutireoidnih bolesnika.

1. Vizualnom metodom analize ranih scintigrama, temeljenom na procjeni intenziteta nakupljanja MIBI-ja, 18 bolesnika svrstano je u AIT-1 skupinu, 17 bolesnika u AIT-2, a 20 bolesnika u AIT-3 skupinu. Vizualna metoda bila je najpreciznija u dijagnozi AIT-2 tipa, dok je diferencijacija između AIT-1 i AIT-3, kao i između AIT-2 i AIT-3 tipa, bila otežana i subjektivna, podložna razlikama u interpretaciji.
2. Rezultati našeg istraživanja su pokazali da semikvantitativna metoda analiza omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i obje pozadinske regije na ranim scintigramima povećava dijagnostičku točnost u odnosu na vizualnu metodu, omogućavajući preciznije razlikovanje AIT-1, AIT-2 i AIT-3 skupine. Naši rezultati su dokazali da postoji statistički značajna razlika ($P < 0,001$) u medijanu omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i objema pozadinskim regijama između sve tri AIT skupine na ranim scintigramima, što odražava i u skladu je s opisanim patofiziološkim procesima koji se odvijaju u različitim tipovima AIT-a.
3. Nakon primjene semikvantitativne metode s medijastinalnom pozadinskom regijom na ranim scintigramima, medijani u skupinama AIT-2 i AIT-3 bili su značajno niži ($P < 0,001$) u odnosu na kontrolnu skupinu. Pri primjeni supraklavikularne regije, nakupljanje MIBI-ja u AIT-1 skupini bilo je značajno veće, dok je nakupljanje u AIT-2 bilo značajno niže u odnosu na kontrolnu skupinu ($P < 0,001$). Dobivene razlike u omjeru nakupljanja MIBI-ja između kontrolne i AIT skupina, pri korištenju dviju različitih pozadinskih regija, mogu se objasniti varijacijama u karakteristikama tih regija, posebno u pogledu količine mekog tkiva, što može utjecati na distribuciju i intenzitet nakupljanja MIBI-ja.

4. Usporedbom s vizualnom metodom, koristeći semikvantitativnu metodu analize uz izračun omjera nakupljanja MIBI-ja i percentilnu raspodjelu, došlo je do preraspodjele bolesnika u druge AIT skupine. Međutim, uz primjenu medijastinalne regije samo su 3 bolesnika premještena između skupina AIT-1 i AIT-2, a primjenom supraklavikularne regije samo 4 bolesnika. Naši rezultati upućuju na to da se semikvantitativnom metodom analize smanjuje subjektivnost vizualne metode u interpretaciji nalaza, prvenstveno kod slučajeva nakupljanja MIBI-ja koji su između AIT-1 i 2 tipa, čime se potvrđuje važnost upotrebe semikvantitativne metode analize kao metode izbora u dijagnostici AIT-a.
5. Analiza omjera nakupljanja MIBI-ja na kasnim scintigramima pokazala je statistički značajne razlike između AIT-1 i AIT-2 te AIT-1 i AIT-3 skupine pri korištenju medijastinalne regije ($P < 0,001$), dok razlika između AIT-2 i AIT-3 nije bila značajna. Kod supraklavikularne regije, omjeri nakupljanja MIBI-ja pokazali su statistički značajne razlike između svih AIT skupina ($P < 0,001$), što je uočeno i na ranim scintigramima.
6. ROC-AUC analizom dobivene su granične vrijednosti omjera nakupljanja MIBI-ja za diferencijaciju AIT-1 i AIT-2 skupine uz korištenje medijastinalne i supraklavikularne regije na ranim i kasnim scintigramima. Dodatno, ROC-AUC analizom dobivene su granične vrijednosti za razlikovanje AIT-1 i AIT-3 te AIT-2 i AIT-3 skupine uz primjenu obje pozadinske regije na ranim i kasnim scintigramima. Temeljem dobivenih graničnih vrijednosti omogućena je preciznija i objektivnija diferencijacija između AIT skupina.
7. Analiza titra autoprotutijela (TSI, TPOAt i TgAt) i koncentracije tireoglobulina nije pokazala dovoljnu specifičnost za pouzdanu diferencijaciju tipova AIT, što je u skladu s prethodnim istraživanjima. Nije bilo statistički značajne razlike u titru autoprotutijela između AIT skupina dobivenih vizualnom i semikvantitativnom metodom analize, osim titra TSI autoprotutijela koji je bio značajno viši u AIT-1 u odnosu na AIT-2 i AIT-3 skupinu nakon semikvantitativne metode uz supraklavikularnu pozadinsku regiju.
8. Ultrazvučnom metodom nije utvrđena statistički značajna razlika u volumenu štitnjače, vaskularizaciji parenhima, niti u prisutnosti čvorastih ili autoimunih promjena između tri AIT skupine, ni kod vizualne, ni kod semikvantitativne metode analize uz obje pozadinske regije. Scintigrafija s ^{99m}Tc -pertehnetatom nije dala dodatnu vrijednost u dijagnostici tipa AIT-a, budući da nije bilo statistički značajnih razlika u akumulaciji

aktivnosti između tri AIT skupina, bez obzira na primijenjenu metodu analize scintigrafije s MIBI-jem.

9. Vizualna metoda i semikvantitativna metoda analize s medijastinalnom pozadinskom regijom na ranim scintigramima dobro su povezane te imaju 38% zajedničke varijance, regija. Utvrđena je i dobra povezanost između vizualne metode analize i semikvantitativne metode uz supraklavikularnu pozadinsku regiju s 27% zajedničke varijance.
10. Utvrđena je značajna korelacija podataka dobivenih semikvantitativnom analizom nakupljanja MIBI-ja primjenom medijastinalne i supraklavikularne pozadinske regije, pri čemu rezultati na ranim scintigramima pokazuju 45% zajedničke varijance, dok je na kasnim scintigramima dokazana dobra povezanost uz 37% zajedničke varijance.
11. Analizom povezanosti ranih i kasnih scintigrama, s obzirom na omjer nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i pozadinskim regijama, utvrđena je vrlo visoka korelacija. Povezanost ranih i kasnih scintigrama uz semikvantitativnu analizu s medijastinalnom pozadinskom regijom ima 74% zajedničke varijance, dok sa supraklavikularnom pozadinskom regijom ima 77% zajedničke varijance.
12. Nisu utvrđene statistički značajne razlike u stopama ispiranja MIBI-ja iz štitnjače između različitih AIT skupina i kontrolne skupine, bez obzira na primijenjenu metodu analize. Na temelju ovih rezultata možemo zaključiti da analiza stope ispiranja MIBI-ja ne doprinosi točnijoj dijagnostici tipa AIT-a. Stoga, za preciznu diferencijaciju tipova AIT-a, potrebno je analizirati omjer nakupljanja MIBI-ja na ranim scintigramima, što omogućava smanjenje ukupnog trajanja pretrage, a povoljnije je za bolesnike i smanjuje opterećenje medicinskog osoblja.

Ovim smo istraživanjem potvrdili važnost semikvantitativne analize omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači uz primjenu medijastinalne ili supraklavikularne pozadinske regije na ranim scintigramima za razlikovanje tipova AIT-a. Pri postavljanju točne dijagnoze, uvelike nam mogu pomoći predložene granične vrijednosti između AIT skupina dobivene ROC-AUC analizom, čime se značajno poboljšava točnost metode, što je preduvjet za implementaciju ove pretrage u dijagnostički algoritam obrade. Rezultati ovog istraživanja, ne samo da omogućuju unaprjeđenje dijagnostike i pridonose personaliziranom liječenju kardioloških bolesnika s AIT-om, već i doprinose boljem razumijevanju patofizioloških mehanizama kod razvoja AIT-a.

Daljnja istraživanja na većem broju bolesnika te suradnja s drugim ustanovama potrebni su za standardizaciju semikvantitativne metode i njezinu širu primjenu u dijagnostici AIT-a.

7. LITERATURA

- [1] Istratoaie S, Sabin O, Vesa Ștefan C, Cismaru G, Donca VI, Buzoianu AD. Efficacy of amiodarone for the prevention of atrial fibrillation recurrence after cardioversion. *Cardiovasc J Afr*. 2021 Nov-Dec 23;32(6):327-38.
- [2] Podrid PJ. Amiodarone: Reevaluation of an Old Drug. *Ann Intern Med*. 1995 May 1;122(9):689-700.
- [3] Latini R, Tognoni G, Kates RE. Clinical Pharmacokinetics of Amiodarone. *Clin Pharmacokinet*. 1984 Mar-Apr;9(2):136-56.
- [4] Libersa CC, Brique SA, Motte KB, i sur. Dramatic inhibition of amiodarone metabolism induced by grapefruit juice. *Br J Clin Pharmacol*. 2000 Apr;49(4):373-8.
- [5] Veronese M, McLean S, Hendriks R. Plasma protein binding of amiodarone in a patient population: measurement by erythrocyte partitioning and a novel glass-binding method. *Br J Clin Pharmacol*. 1988 Dec;26(6):721-31.
- [6] Sutrisna E. The Role of CYP3A4 and CYP2C8 Polymorphism on Amiodarone Responses: Review Article. *Pharmacognosy journal*. 2023 Jun 30;15(3):467–70.
- [7] Siddoway LA. Amiodarone: guidelines for use and monitoring. *Am Fam Physician*. 2003 Dec 1;68(11):2189-96.
- [8] Hamilton D, Nandkeolyar S, Lan H, i sur. Amiodarone: A Comprehensive Guide for Clinicians. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2020 Dec;20(6):549-58.
- [9] Levine JH, Massumi A, Scheinman MM, i sur. Intravenous amiodarone for recurrent sustained hypotensive ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 1996 Jan;27(1):67-75.
- [10] Somberg JC, Bailin SJ, Haffajee CI, i sur. Intravenous lidocaine versus intravenous amiodarone (in a new aqueous formulation) for incessant ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 1996 Jan;27(1):67-75.

- [11] Greene HL, The Cascade Investigators. The CASCADE study: Randomized antiarrhythmic drug therapy in survivors of Cardiac Arrest in Seattle. *Am J Cardiol.* 1993 Nov 26;72(16):70F-4.
- [12] Soar J, Böttiger BW, Carli P, i sur. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Adult advanced life support. *Resuscitation.* 2021 Apr;161:115-51.
- [13] Vardas PE, Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Tsatsakis AM, Simantirakis EN, Chlouverakis GI. Amiodarone as a First-Choice Drug for Restoring Sinus Rhythm in Patients With Atrial Fibrillation. *Chest.* 2000 Jun;117(6):1538-45.
- [14] Florek JB, Lucas A, Girzadas D. Amiodarone. U: StatPearls. StatPearls Publishing; 2025. [citirano 1.10.2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482154/>.
- [15] Testa A, Ojetti V, Migneco A, i sur. Use of amiodarone in emergency. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2005 May-Jun;9(3):183-90.
- [16] Yamreudeewong W, DeBisschop M, Martin LG, Lower DL. Potentially Significant Drug Interactions of Class III Antiarrhythmic Drugs: *Drug Saf.* 2003;26(6):421-38.
- [17] Kerin NZ, Blevins RD, Goldman L, Faitel K, Rubenfire M. The incidence, magnitude, and time course of the amiodarone-warfarin interaction. *Arch Intern Med.* 1988 Aug;148(8):1779-81.
- [18] Boutitie F, Boissel JP, Connolly SJ, i sur. Amiodarone Interaction With β -Blockers: Analysis of the Merged EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) and CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Trial) Databases. *Circulation.* 1999 May 4;99(17):2268-75.
- [19] Nicolau DP, Uber WE, Crumbley AJ, Strange C. Amiodarone-cyclosporine interaction in a heart transplant patient. *J Heart Lung Transplant.* 1992 May-Jun;11(3 Pt 1):564-8.
- [20] Naccarato M, Yoong D, La Porte C, Fong I. Amiodarone and Concurrent Antiretroviral Therapy: A Case Report and Review of the Literature. *Antivir Ther.* 2014;19(4):329-39.
- [21] Flach AJ, Dolan BJ, Sudduth B, Weddell J. Amiodarone-Induced Lens Opacities. *Arch Ophthalmol.* 1983 Oct;101(10):1554-6.

- [22] Sahyoun JY, Sabeti S, Robert MC. Drug-induced corneal deposits: an up-to-date review. *BMJ Open Ophthalmol*. 2022 Mar 25;7(1).
- [23] Mäntyjärvi M, Tuppurainen K, Ikäheimo K. Ocular Side Effects of Amiodarone. *Surv Ophthalmol*. 1998 Jan-Feb;42(4):360-6.
- [24] Wang AG, Cheng HC. Amiodarone-Associated Optic Neuropathy: Clinical Review. *Neuroophthalmology*. 2016 Nov 18;41(2):55-8.
- [25] Papiris SA, Triantafyllidou C, Kolilekas L, Markoulaki D, Manali ED. Amiodarone: Review of Pulmonary Effects and Toxicity. *Drug Saf*. 2010 Jul 1;33(7):539-58.
- [26] Calderon-Martinez E, Landazuri-Navas S, Kaya G, Cinicola J. Chronic Oral Amiodarone as a Cause of Acute Liver Failure. *J Med Cases*. 2023 Feb;14(2):59-63.
- [27] Lewis JH, Mullick F, Ishak KG, i sur. Histopathologic analysis of suspected amiodarone hepatotoxicity. *Hum Pathol*. 1990 Jan;21(1):59-67.
- [28] Hussain N, Bhattacharyya A, Prueksaritanond S. Amiodarone-Induced Cirrhosis of Liver: What Predicts Mortality? *ISRN Cardiology*. 2013 Mar 14;2013:1–14.
- [29] Jaworski K, Walecka I, Rudnicka L, Gnatowski M, Kosior DA. Cutaneous adverse reactions of amiodarone. *Med Sci Monit*. 2014 Nov 21;20:2369-72.
- [30] Chiovato L, Martino E, Tonacchera M, i sur. Studies on the in vitro cytotoxic effect of amiodarone. *Endocrinology*. 1994 May;134(5):2277-82.
- [31] Weetman AP, Bhandal SK, Burrin JM, Robinson K, McKenna W. Amiodarone and thyroid autoimmunity in the United Kingdom. *BMJ*. 1988 Jul 2;297(6640):33.
- [32] Beddows SA, Page SR, Taylor AH, i sur. Cytotoxic effects of amiodarone and desethylamiodarone on human thyrocytes. *Biochem Pharmacol*. 1989 Dec 15;38(24):4397-403.
- [33] Pitsiavas V, Smerdely P, Li M, Boyages S. Amiodarone induces a different pattern of ultrastructural change in the thyroid to iodine excess alone in both the BB/W rat and the Wistar rat. *Eur J Endocrinol*. 1997 Jul;137(1):89-98.

- [34] Di Matola T, D'Ascoli F, Fenzi G, i sur. Amiodarone induces cytochrome c release and apoptosis through an iodine-independent mechanism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Nov;85(11):4323-30.
- [35] Sagini K, Buratta S, Delo F, i sur. Drug-Induced Lysosomal Impairment Is Associated with the Release of Extracellular Vesicles Carrying Autophagy Markers. *Int J Mol Sci.* 2021 Nov 29;22(23):12922.
- [36] Golli-Bennour EE, Bouslimi A, Zouaoui O, Nouira S, Achour A, Bacha H. Cytotoxicity effects of amiodarone on cultured cells. *Exp Toxicol Pathol.* 2012 Jul;64(5):425-30.
- [37] Chang YL, Liu ST, Wang YW, Lin WS, Huang SM. Amiodarone promotes cancer cell death through elevated truncated SRSF3 and downregulation of miR-224. *Oncotarget.* 2018 Feb 3;9(17):13390-406.
- [38] Bogusławska J, Godlewska M, Gajda E, Piekiełko-Witkowska A. Cellular and molecular basis of thyroid autoimmunity. *Eur Thyroid J.* 2022;11(1):R1–16
- [39] Coscia F, Taler-Verčič A, Chang VT, i sur. The structure of human thyroglobulin. *Nature.* 2020 Feb;578(7796):627-30.
- [40] Vargas-Uricoechea H, Nogueira JP, Pinzón-Fernández MV, Schwarzstein D. The Usefulness of Thyroid Antibodies in the Diagnostic Approach to Autoimmune Thyroid Disease. *Antibodies (Basel).* 2023 Jul 22;12(3):48.
- [41] Xu S, Shao W, Wu Q, i sur. Evaluation of the diagnostic performance of thyroid-stimulating immunoglobulin and thyrotropin receptor antibodies for Graves' disease. *J Clin Lab Anal.* 2023 Apr;37(8).
- [42] Michalek K, Morshed SA, Latif R, Davies TF. TSH receptor autoantibodies. *Autoimmun Rev.* 2009 Dec;9(2):113-6.
- [43] Safran M, Martino E, Aghini-Lombardi F, i sur. Effect of amiodarone on circulating antithyroid antibodies. *BMJ.* 1988 Aug 13;297(6646):456-7.
- [44] Martino E, Aghini-Lombardi F, Bartalena L, i sur. Enhanced susceptibility to amiodarone-induced hypothyroidism in patients with thyroid autoimmune disease. *Arch Intern Med.* 1994 Dec 12-26;154(23):2722-6.

- [45] Sogol PB, Hershman JM, Reed AW, Dillmann WH. The effects of amiodarone on serum thyroid hormones and hepatic thyroxine 5'-monodeiodination in rats. *Endocrinology*. 1983 Oct;113(4):1464-9.
- [46] Kaptein EM, Egodage PM, Hoopes MT, Burger AG. Amiodarone alters thyroxine transfer and distribution in humans. *Metabolism*. 1988 Dec;37(12):1107-13.
- [47] Pollak PT, Bouillon T, Shafer SL. Population pharmacokinetics of long-term oral amiodarone therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2000 Jun;67(6):642-52.
- [48] Melmed S, Nademanee K, Reed AW, Hendrickson JA, Singh BN, Hershman JM. Hyperthyroxinemia with bradycardia and normal thyrotropin secretion after chronic amiodarone administration. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981 Nov;53(5):997-1001.
- [49] Franklyn JA, Davis JR, Gammage MD, Littler WA, Ramsden DB, Sheppard MC. Amiodarone and thyroid hormone action. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1985 Mar;22(3):257-64.
- [50] Narayana SK, Woods DR, Boos CJ. Management of amiodarone-related thyroid problems. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2011 Jun;2(3):115-26.
- [51] EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for iodine. *EFS2*. 2014;12(5).
- [52] Rao RH, McCready VR, Spathis GS. Iodine kinetic studies during amiodarone treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986 Mar;62(3):563-8.
- [53] Sugiyama K, Kobayashi S, Kurihara I, i sur. Effect of long-term amiodarone treatment on thyroid function in euthyroid Japanese patients: a 12-month retrospective analysis. *Endocr J*. 2020 Dec 28;67(12):1247-52.
- [54] Ross DS, Burch HB, Cooper DS, i sur. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016 Oct;26(10):1343-421.
- [55] Sharma A, Stan MN. Thyrotoxicosis: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc*. 2019 Jun;94(6):1048-64.

- [56] Delivanis DA, Gustafson MP, Bornschlegl S, i sur. Pembrolizumab-Induced Thyroiditis: Comprehensive Clinical Review and Insights Into Underlying Involved Mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Aug 1;102(8):2770-80.
- [57] Danzi S, Klein I. Amiodarone-induced thyroid dysfunction. *J Intensive Care Med.* 2015 May;30(4):179-85.
- [58] Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev.* 2001 Apr;22(2):240-54.
- [59] Bouvy ML, Heerdink ER, Hoes AW, Leufkens HGM. Amiodarone-induced thyroid dysfunction associated with cumulative dose. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002 Oct-Nov;11(7):601-6.
- [60] Aleksić Z, Aleksić A. Incidence of amiodarone-induced thyroid dysfunction and predictive factors for their occurrence. *Med Pregl.* 2011 Nov-Dec;64(11-12):533-8.
- [61] Anfinson OG, Lima K. Amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2021 Nov 8;141(16).
- [62] Kusić Z, Jukić T, Rogan SA, i sur. Current status of iodine intake in Croatia--the results of 2009 survey. *Coll Antropol.* 2012 Mar;36(1):123-8.
- [63] Martino E, Safran M, Aghini-Lombardi F, i sur. Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. *Ann Intern Med.* 1984 Jul;101(1):28-34.
- [64] Trip MD, Wiersinga W, Plomp TA. Incidence, predictability, and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Am J Med.* 1991 Nov;91(5):507-11.
- [65] Zosin I, Balaş M. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in an iodine-replete area: epidemiological and clinical data. *Endokrynol Pol.* 2012;63(1):2-9.
- [66] Uchida T, Kasai T, Takagi A, i sur. Prevalence of amiodarone-induced thyrotoxicosis and associated risk factors in Japanese patients. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:1–6.

- [67] Jukić T, Punda M, Franceschi M, Staničić J, Granić R, Kusić Z. Amiodarone and the thyroid function. *Liječnički vjesnik* [Internet]. 2015 [pristupljeno 3.10.2024.];137(5-6). Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/172706>
- [68] Cohen-Lehman J, Dahl P, Danzi S, Klein I. Effects of amiodarone therapy on thyroid function. *Nat Rev Endocrinol*. 2010 Jan;6(1):34-41.
- [69] Mohammadi K, Shafie D, Vakhshoori M, Bondariyan N, Rezvanian H, Heidarpour M. Prevalence of amiodarone-induced hypothyroidism; A systematic review and meta-analysis. *Trends Cardiovasc Med*. 2023 May;33(4):252-62.
- [70] Rand S, Olesen MS, Ostrowski SR, i sur. Genome-wide association study of amiodarone-induced hypothyroidism. *Eur Heart J*. 2023;44(Suppl 2). [citirano 1.10.2024.]. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehad655.2872>.
- [71] Sharma P, Sheikh R, Siribaddana N, Sathyanarayanan A, Fernando D, Muraleedharan V. Monitoring thyroid function during amiodarone use. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2024 Jan 2;85(1):1-5.
- [72] Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017 Sep 23;390(10101):1550-62.
- [73] Loh KC. Amiodarone-induced thyroid disorders: a clinical review. *Postgrad Med J*. 2000 Mar;76(893):133-40.
- [74] Bogazzi F, Bartalena L, Tomisti L, i sur. Potassium perchlorate only temporarily restores euthyroidism in patients with amiodarone-induced hypothyroidism who continue amiodarone therapy. *J Endocrinol Invest*. 2008 Jun;31(6):515-9.
- [75] Blick C, Nguyen M, Jialal I. Thyrotoxicosis. U: StatPearls. StatPearls Publishing; 2025. [citirano 2.10.2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482216/>.
- [76] Pearce EN. Diagnosis and management of thyrotoxicosis. *BMJ*. 2006 Jun 10;332(7554):1369-73.
- [77] Sabir S, Akhtar MF, Saleem A. Endocrine disruption as an adverse effect of non-endocrine targeting pharmaceuticals. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2019 Jan;26(2):1277-86.

- [78] Mariotti S, Loviselli A, Murenu S, i sur. High prevalence of thyroid dysfunction in adult patients with beta-thalassemia major submitted to amiodarone treatment. *J Endocrinol Invest.* 1999 Jan;22(1):55-63.
- [79] Pokhrel B, Bhusal K. Graves Disease. U: StatPearls. StatPearls Publishing; 2025. [citirano 2.10.2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448195/>.
- [80] Seminara SB, Daniels GH. Amiodarone and the thyroid. *Endocr Pract.* 1998 Jan-Feb;4(1):48-57.
- [81] Tomisti L, Rossi G, Bartalena L, Martino E, Bogazzi F. The onset time of amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT) depends on AIT type. *Eur J Endocrinol.* 2014 Sep;171(3):363-8.
- [82] Bogazzi F, Bartalena L, Dell'Unto E, i sur. Proportion of type 1 and type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis has changed over a 27-year period in Italy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007 Oct;67(4):533-7.
- [83] Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, Hubalewska-Dydejczyk A, Links TP, Vanderpump M. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J.* 2018 Mar;7(2):55-66.
- [84] Rose HR, Zulfiqar H, Anastasopoulou C. Jod-Basedow Syndrome. U: StatPearls. StatPearls Publishing; 2025. [citirano 5.10.2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544277/>.
- [85] Stanbury JB, Ermans AE, Bourdoux P, i sur. Iodine-induced hyperthyroidism: occurrence and epidemiology. *Thyroid.* 1998 Jan;8(1):83-100.
- [86] Nakajima K, Yamazaki K, Yamada E, i sur. Amiodarone stimulates interleukin-6 production in cultured human thyrocytes, exerting cytotoxic effects on thyroid follicles in suspension culture. *Thyroid.* 2001 Feb;11(2):101-9.
- [87] Yamazaki K, Yamada E, Kanaji Y, i sur. Interleukin-6 (IL-6) inhibits thyroid function in the presence of soluble IL-6 receptor in cultured human thyroid follicles. *Endocrinology.* 1996 Nov;137(11):4857-63.

- [88] Biakina O, Mitina Y, Gognieva D, i sur. DUOX1 Gene Missense Mutation Confers Susceptibility on Type 2 Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 16;24(4):4016.
- [89] Erdoğan MF, Güleç S, Tutar E, Güldal M, Başkal N, Erdoğan G. HLA-B40-, HLA-Cw3-, and HLA-DR5-associated susceptibility to amiodarone-induced thyroid dysfunction. *Thyroid.* 2000 Apr;10(4):369-70.
- [90] Cappiello E, Boldorini R, Tosoni A, Piraneo S, Bernasconi R, Raggi U. Ultrastructural evidence of thyroid damage in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Endocrinol Invest.* 1995 Dec;18(11):862-8.
- [91] Yamazaki K, Mitsunashi T, Yamada E, i sur. Amiodarone reversibly decreases sodium-iodide symporter mRNA expression at therapeutic concentrations and induces antioxidant responses at supraphysiological concentrations in cultured human thyroid follicles. *Thyroid.* 2007 Dec;17(12):1189-200.
- [92] Yamato M, Wada K, Fujimoto M, i sur. Association between N-desethylamiodarone/amiodarone ratio and amiodarone-induced thyroid dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017 Mar;73(3):289-96.
- [93] Cappellani D, Bartalena L, Bogazzi F. Short review: novel concepts in the approach to patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Endocrinol Invest.* 2024 Feb;47(2):275-83.
- [94] Tomisti L, Urbani C, Rossi G, i sur. The presence of anti-thyroglobulin (TgAb) and/or anti-thyroperoxidase antibodies (TPOAb) does not exclude the diagnosis of type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Endocrinol Invest.* 2016 May;39(5):585-91.
- [95] Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014 Sep 4;6(10).
- [96] Weetman AP, Bright-Thomas R, Freeman M. Regulation of interleukin-6 release by human thyrocytes. *J Endocrinol.* 1990 Nov;127(2):357-61.
- [97] Cardenas GA, Cabral JM, Leslie CA. Amiodarone induced thyrotoxicosis: diagnostic and therapeutic strategies. *Cleve Clin J Med.* 2003 Jul;70(7):624-6, 628-31.

- [98] Appetecchia M, Solivetti FM. The association of colour flow Doppler sonography and conventional ultrasonography improves the diagnosis of thyroid carcinoma. *Horm Res.* 2006;66(5):249-56.
- [99] Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S, i sur. Color flow Doppler sonography rapidly differentiates type I and type II amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Thyroid.* 1997 Aug;7(4):541-5.
- [100] Bogazzi F, Martino E, Dell'Unto E, i sur. Thyroid color flow doppler sonography and radioiodine uptake in 55 consecutive patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Endocrinol Invest.* 2003 Jul;26(7):635-40.
- [101] Katoh D, Yoshino H, Ikehara K, i sur. Successful Treatment of Amiodarone-induced Thyrotoxicosis Type 1 in Combination with Methimazole and Potassium Iodide in a Patient with Hashimoto's Thyroiditis. *Intern Med.* 2020 Feb 1;59(3):383-8.
- [102] Loy M, Perra E, Melis A, i sur. Color-flow Doppler sonography in the differential diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Acta Radiol.* 2007 Jul;48(6):628-34.
- [103] Wang J, Zhang R. Evaluation of ^{99m}Tc-MIBI in thyroid gland imaging for the diagnosis of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Br J Radiol.* 2017 Mar;90(1071).
- [104] Becker D, Charles ND, Dworkin H, i sur. Procedure guideline for thyroid scintigraphy: 1.0. Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med.* 1996 Jul;37(7):1264-6.
- [105] Brian SR, Cheng DW, Goldberg PA. Unusual case of amiodarone-induced thyrotoxicosis: "illicit" use of a technetium scan to diagnose a transiently toxic thyroid nodule. *Endocr Pract.* 2007 Jul-Aug;13(4):413-6.
- [106] Czepczyński R. Nuclear medicine in the diagnosis of benign thyroid diseases. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2012 Aug 29;15(2):113-9.
- [107] Martino E, Bartalena L, Mariotti S, i sur. Radioactive iodine thyroid uptake in patients with amiodarone-iodine-induced thyroid dysfunction. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1988 Oct;119(2):167-73.

- [108] Daniels GH. Amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jan;86(1):3-8.
- [109] Sinusas AJ, Beller GA, Watson DD. Cardiac imaging with technetium 99m-labeled isonitriles. *J Thorac Imaging.* 1990 Jul;5(3):20-30.
- [110] Crane P, Laliberté R, Heminway S, Thoolen M, Orlandi C. Effect of mitochondrial viability and metabolism on technetium-99m-sestamibi myocardial retention. *Eur J Nucl Med.* 1993 Jan;20(1):20-5.
- [111] Sutter CW, Joshi MJ, Stadalnik RC. Noncardiac uptake of technetium-99m MIBI. *Semin Nucl Med.* 1994 Jan;24(1):84-6.
- [112] Piga M, Cocco MC, Serra A, Boi F, Loy M, Mariotti S. The usefulness of 99mTc-sestaMIBI thyroid scan in the differential diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Eur J Endocrinol.* 2008 Oct;159(4):423-9.
- [113] Hiromatsu Y, Ishibashi M, Nishida H, i sur. Technetium-99 m sestamibi imaging in patients with subacute thyroiditis. *Endocr J.* 2003 Jun;50(3):239-44.
- [114] Pattison DA, Westcott J, Lichtenstein M, i sur. Quantitative assessment of thyroid-to-background ratio improves the interobserver reliability of technetium-99m sestamibi thyroid scintigraphy for investigation of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Nucl Med Commun.* 2015 Apr;36(4):356-62.
- [115] Censi S, Bodanza V, Manso J, i sur. Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis: Differential Diagnosis Using 99mTc-SestaMIBI and Target-to-Background Ratio (TBR). *Clin Nucl Med.* 2018 Sep;43(9):655-62.
- [116] Elshimy G, Alsayed M, Targovnik J, Sidarous G, Milas KM. The Use of 99mTc-Methoxy-isobutyl-isonitrile (sestaMIBI) Uptake on Scintigraphy (99m-STs) in Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis: Case Series and Review of the Literature. *Case Rep Endocrinol.* 2020 Aug 3;2020:1–9.
- [117] Oki GCR, Zantut-Wittmann DE, De Oliveira Santos A, i sur. Tc-99m Sestamibi Thyroid Imaging in Patients on Chronic Amiodarone Treatment: A Comparison With Tc-99m Per technetate Imaging. *Clin Nucl Med.* 2010 Apr;35(4):223-7.

- [118] Santos AO, Zantut-Wittmann DE, Nogueira RO, i sur. 99mTc-sestamibi thyroid uptake in euthyroid individuals and in patients with autoimmune thyroid disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005 Jun;32(6):702-7.
- [119] Awosika AO, Singh G, Correa R. Methimazole. U: StatPearls. StatPearls Publishing; 2025. [citirano 4.10.2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545223/>.
- [120] Amisha F, Rehman A. Propylthiouracil (PTU). U: StatPearls. StatPearls Publishing; 2025. [citirano 4.10.2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549828/>.
- [121] Soldin OP, Braverman LE, Lamm SH. Perchlorate clinical pharmacology and human health: a review. *Ther Drug Monit*. 2001 Aug;23(4):316-31.
- [122] Puckett Y, Gabbar A, Bokhari AA. Prednisone. U: StatPearls. StatPearls Publishing; 2025. [citirano 4.10.2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534809/>.
- [123] Gough J, Gough IR. Total thyroidectomy for amiodarone-associated thyrotoxicosis in patients with severe cardiac disease. *World J Surg*. 2006 Nov;30(11):1957-61.
- [124] Houghton SG, Farley DR, Brennan MD, van Heerden JA, Thompson GB, Grant CS. Surgical management of amiodarone-associated thyrotoxicosis: Mayo Clinic experience. *World J Surg*. 2004 Nov;28(11):1083-7.
- [125] Albino CC, Paz-Filho G, Graf H. Recombinant human TSH as an adjuvant to radioiodine for the treatment of type 1 amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 May;70(5):810-1.
- [126] Hermida JS, Tcheng E, Jarry G, i sur. Radioiodine ablation of the thyroid to prevent recurrence of amiodarone-induced thyrotoxicosis in patients with resistant tachyarrhythmias. *Europace*. 2004 Mar;6(2):169-74.
- [127] Bogazzi F, Tomisti L, Ceccarelli C, Martino E. Recombinant human TSH as an adjuvant to radioiodine for the treatment of type 1 amiodarone-induced thyrotoxicosis: a cautionary note. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 Jan;72(1):133-4.

- [128] Czarnywojtek A, Warmuz-Stangierska I, Woliński K, i sur. Radioiodine therapy in patients with type II amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Pol Arch Med Wewn.* 2014;124(12):695-703.
- [129] Moazezi T, Koh CK. The Use of Plasmapheresis in a Severe Case of Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis. *JCEM Case Rep.* 2023 Nov 3;1(6):1-4.
- [130] Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S, i sur. Treatment of amiodarone associated thyrotoxicosis by simultaneous administration of potassium perchlorate and methimazole. *J Endocrinol Invest.* 1986 Jun;9(3):201-7.
- [131] Dickstein G, Shechner C, Adawi F, Kaplan J, Baron E, Ish-Shalom S. Lithium treatment in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Am J Med.* 1997 May;102(5):454-8.
- [132] Eskes SA, Endert E, Fliers E, i sur. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Feb;97(2):499-506.
- [133] Bogazzi F, Bartalena L, Cosci C, i sur. Treatment of type II amiodarone-induced thyrotoxicosis by either iopanoic acid or glucocorticoids: a prospective, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 May;88(5):1999-2002.
- [134] Hashimoto K, Ota M, Irie T, i sur. A Case of Type 2 Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis That Underwent Total Thyroidectomy under High-Dose Steroid Administration. *Case Rep Endocrinol.* 2015;2015:e416145. [citirano 1.11.2024.]. Dostupno na: <https://www.hindawi.com/journals/crie/2015/416145/>.
- [135] Rummaan A, Maryam M, Ali A, Mandal S, Saeed T. Resistant type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis responsive to cholestyramine as an adjunctive therapy. *Clin Med (Lond).* 2021 Sep;21(5):e529-e30.
- [136] Vanderpump MPJ. Thyroid gland: use of glucocorticoids in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Nat Rev Endocrinol.* 2009 Dec;5(12):650-1.
- [137] Maqdasy S, Benichou T, Dallel S, i sur. Issues in amiodarone-induced thyrotoxicosis: Update and review of the literature. *Ann Endocrinol (Paris).* 2019 Feb;80(1):54-60.
- [138] Bogazzi F, Bartalena L, Tomisti L, Rossi G, Brogioni S, Martino E. Continuation of amiodarone delays restoration of euthyroidism in patients with type 2 amiodarone-induced

- thyrotoxicosis treated with prednisone: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Nov;96(11):3374-80.
- [139] Simundic AM, Bölenius K, Cadamuro J, i sur. Joint EFLM-COLABIOCLI Recommendation for venous blood sampling. *Clin Chem Lab Med.* 2018 Nov 27;56(12):2015-38.
- [140] Shabana W, Peeters E, De Maeseneer M. Measuring thyroid gland volume: should we change the correction factor? *AJR Am J Roentgenol.* 2006 Jan;186(1):234-6.
- [141] Dighe M, Barr R, Bojunga J, i sur. Thyroid Ultrasound: State of the Art Part 1 - Thyroid Ultrasound reporting and Diffuse Thyroid Diseases. *Med Ultrason.* 2017 Jan 31;19(1):79-93.
- [142] Nantsupawat T, Nugent K, Phrommintikul A. Atrial fibrillation in the elderly. *Drugs Aging.* 2013 Aug;30(8):593-601.
- [143] Ylli D, Wartofsky L, Burman KD. Evaluation and Treatment of Amiodarone-Induced Thyroid Disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Jan 1;106(1):226-36.
- [144] Yiu KH, Jim MH, Siu CW, i sur. Amiodarone-induced thyrotoxicosis is a predictor of adverse cardiovascular outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jan;94(1):109-14.
- [145] Conen D, Melly L, Kaufmann C, i sur. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: clinical course and predictors of outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Jun 19;49(24):2350-5.
- [146] Srinivasan M, Ahmad L, Bhindi R, Allahwala U. Amiodarone in the aged. *Aust Prescr.* 2019 Oct;42(5):158-62.
- [147] Cappellani D, De Marco G, Ferrarini E, i sur. Identification of Two Different Phenotypes of Patients with Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis and Positive Thyrotropin Receptor Antibody Tests. *Thyroid.* 2021 Oct;31(10):1463-71.
- [148] Bonefačić B, Crnčić TB, Tomaš MI, Girotto N, Ivanković SG. The significance of serum thyroglobulin measurement before and after the treatment of toxic nodular goiter with 131I. *Nucl Med Commun.* 2020 Apr;41(4):344-9.

- [149] Eaton SEM, Euinton HA, Newman CM, Weetman AP, Bennet WM. Clinical experience of amiodarone-induced thyrotoxicosis over a 3-year period: role of colour-flow Doppler sonography. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 Jan;56(1):33-8.
- [150] Tanda ML, Piantanida E, Lai A, i sur. Diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis: similarities and differences between North American and European thyroidologists. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Nov;69(5):812-8.
- [151] Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008 Dec;22(6):901-11.
- [152] Wiersinga WM, Touber JL, Trip MD, van Royen EA. Uninhibited thyroidal uptake of radioiodine despite iodine excess in amiodarone-induced hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986 Aug;63(2):485-91.

Ilustracije

Popis slika

Slika 1. Algoritam za liječenje amiodaronom inducirane tireotoksikoze. Prilagođeno iz: Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, Hubalewska-Dydejczyk A, Links TP, Vanderpump M. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. Eur Thyroid J. 2018;7(2):55-66.

Slika 2. Scintigrafija štitnjače s MIBI-jem u bolesnika s amiodaronom induciranom tireotoksikozom (AIT). Prikazani su primjeri tri obrasca nakupljanja MIBI-ja u štitnjači na temelju kojih se bolesnici dijele u različite AIT skupine vizualnom metodom. Slika A prikazuje primjer bolesnika s AIT-1, slika B primjer bolesnika s AIT-2, a slika C primjer bolesnika s AIT-3.

Slika 3. Prikaz i usporedba duljine liječenja amiodaronom bolesnika podijeljenih u tri skupine amiodaronom inducirane tireotoksikoze (AIT) vizualnom metodom analize ranih scintigrama.

Slika 4. Grafički prikaz i usporedba omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i medijastinalnoj pozadinskoj regiji na ranim scintigramima kod tri skupine bolesnika s amiodaronom induciranom tireotoksikozom (AIT-1, AIT-2, AIT-3) i u kontrolnoj skupini. TBR– omjer ciljnog organa i pozadinske regije (eng. target to background ratio). $P < 0,05$ predstavlja statistički značajnu razliku.

Slika 5. Grafički prikaz i usporedba omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i supraklavikularnoj pozadinskoj regiji kod tri skupine bolesnika s amiodaronom induciranom tireotoksikozom (AIT-1, AIT-2, AIT-3) i u kontrolnoj skupini na ranim scintigramima. TBR– omjer ciljnog organa i pozadinske regije (eng. target to background ratio) $P < 0,05$ predstavlja statistički značajnu razliku.

Slika 6. Grafički prikaz i usporedba omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i medijastinalnoj pozadinskoj regiji kod tri skupine bolesnika s amiodaronom induciranom tireotoksikozom (AIT-1, AIT-2, AIT-3) i u kontrolnoj skupini na kasnim scintigramima. TBR– omjer ciljnog organa i pozadinske regije (eng. target to background ratio). $P < 0,05$ predstavlja statistički značajnu razliku.

Slika 7. Grafički prikaz i usporedba omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i supraklavikularnoj pozadinskoj regiji kod tri skupine bolesnika s amiodaronom induciranom tireotoksikozom (AIT-1, AIT-2, AIT-3) i u kontrolnoj skupini na kasnim scintigramima. TBR– omjer ciljnog

organa i pozadinske regije (eng. target to background ratio). $P < 0,05$ predstavlja statistički značajnu razliku.

Slika 8. Prikaz graničnih vrijednosti omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i medijastinalnoj pozadinskoj regiji na ranim scintigramima kod tri skupine bolesnika s amiodaronom induciranom tireotoksikozom (AIT). Slika A predstavlja graničnu vrijednost između AIT-1 i AIT-2 skupine, slika B između AIT-1 i AIT-3 skupine bolesnika i slika C između AIT-2 i AIT-3 skupine.

Slika 9. Prikaz graničnih vrijednosti omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i supraklavikularnoj pozadinskoj regiji na ranim scintigramima kod tri skupine bolesnika s amiodaronom induciranom tireotoksikozom (AIT). Slika A predstavlja graničnu vrijednost između AIT-1 i AIT-2 skupine, slika B između AIT-1 i AIT-3 skupine i slika C između AIT-2 i AIT-3 skupine bolesnika.

Slika 10. Prikaz graničnih vrijednosti omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i medijastinalnoj pozadinskoj regiji na kasnim scintigramima kod tri skupine bolesnika s amiodaronom induciranom tireotoksikozom (AIT). Slika A predstavlja graničnu vrijednost između AIT-1 i AIT-2, slika B između AIT-1 i AIT-3 i slika C između AIT-2 i AIT-3 skupine bolesnika.

Slika 11. Prikaz graničnih vrijednosti omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i supraklavikularnoj pozadinskoj regiji na kasnim scintigramima kod tri skupine bolesnika s amiodaronom induciranom tireotoksikozom (AIT). Slika A predstavlja graničnu vrijednost između AIT-1 i AIT-2, slika B između AIT-1 i AIT-3 i slika C između AIT-2 i AIT-3 skupine.

Slika 12. Grafički prikaz korelacije vizualne metode i semikvantitativne metode analize s medijastinalnom pozadinskom regijom na ranim scintigramima. TBR – omjer ciljnog organa i pozadinske regije (eng. target to background ratio).

Slika 13. Grafički prikaz korelacije vizualne metode i semikvantitativne metode analize sa supraklavikularnom pozadinskom regijom na ranim scintigramima. TBR – omjer ciljnog organa i pozadinske regije (eng. target to background ratio).

Slika 14. Grafički prikaz korelacije podataka dobivenih semikvantitativnom metodom analize nakupljanja MIBI-ja učinjenom s dvije različite pozadinske regije, medijastinalnom i supraklavikularnom na ranim scintigramima. TBR – omjer ciljnog organa i pozadinske regije (eng. target to background ratio).

Slika 15. Grafički prikaz korelacije podataka dobivenih semikvantitativnom metodom analize nakupljanja MIBI-ja učinjenom s dvije različite pozadinske regije, medijastinalnom i supraklavikularnom na kasnim scintigramima. TBR – omjer ciljnog organa i pozadinske regije (eng. target to background ratio).

Slika 16. Grafički prikaz korelacije ranih i kasnih scintigrama s obzirom na omjer nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i medijastinalnoj pozadinskoj regiji. TBR – omjer ciljnog organa i pozadinske regije (eng. target to background ratio).

Slika 17. Grafički prikaz korelacije ranih i kasnih scintigrama s obzirom na omjer nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i supraklavikularnoj pozadinskoj regiji. TBR – omjer ciljnog organa i pozadinske regije (eng. target to background ratio).

Slika 18. Grafički prikaz i usporedba stopa ispiranja MIBI-ja iz štitnjače kod bolesnika podijeljenih u tri skupine amiodaronom inducirane tireotoksikoze (AIT-1, AIT-2 i AIT-3) vizualnom analizom te usporedba s kontrolnom skupinom.

Slika 19. Grafički prikaz i usporedba stopa ispiranja MIBI-ja iz štitnjače kod bolesnika podijeljenih u tri skupine amiodaronom inducirane tireotoksikoze (AIT-1, AIT-2 i AIT-3) temeljem semikvantitativne metode analize s medijastinalnom pozadinskom regijom te usporedba s kontrolnom skupinom.

Slika 20. Grafički prikaz i usporedba stopa ispiranja MIBI-ja iz štitnjače kod bolesnika podijeljenih u tri skupine amiodaronom inducirane tireotoksikoze (AIT-1, AIT-2 i AIT-3) temeljem semikvantitativne metode analize sa supraklavikularnom pozadinskom regijom te usporedba s kontrolnom skupinom.

Popis tablica

Tablica 1. Prikaz duljine liječenja bolesnika amiodaronom (u mjesecima) podijeljenih u tri skupine amiodaronom inducirane tireotoksikoze (AIT-1, AIT-2, AIT-3) temeljem vizualne metode analize ranih scintigrama.

Tablica 2. Prikaz biokemijskih parametara bolesnika podijeljenih u tri skupine amiodaronom inducirane tireotoksikoze (AIT-1, AIT-2, AIT-3) temeljem vizualne metode analize ranih scintigrama.

Tablica 3. Prikaz rezultata slikovnih podataka bolesnika podijeljenih u tri skupine amiodaronom inducirane tireotoksikoze (AIT-1, AIT-2, AIT-3) temeljem vizualne metode analize ranih scintigrama.

Tablica 4. Prikaz omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i medijastinalnoj pozadinskoj regiji na ranim scintigramima kod tri skupine bolesnika s amiodaronom induciranom tireotoksikozom (AIT-1, AIT-2, AIT-3) i u kontrolnoj skupini.

Tablica 5. Prikaz biokemijskih parametara bolesnika podijeljenih u tri skupine amiodaronom inducirane tireotoksikoze (AIT-1, AIT-2, AIT-3) temeljem semikvantitativne metode analize s medijastinalnom pozadinskom regijom na ranim scintigramima.

Tablica 6. Prikaz rezultata slikovnih pretraga bolesnika podijeljenih u tri skupine amiodaronom inducirane tireotoksikoze (AIT-1, AIT-2, AIT-3) temeljem semikvantitativne metode analize s medijastinalnom pozadinskom regijom na ranim scintigramima.

Tablica 7. Prikaz omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i supraklavikularnoj pozadinskoj regiji kod tri skupine bolesnika s amiodaronom induciranom tireotoksikozom (AIT-1, AIT-2, AIT-3) i u kontrolnoj skupini na ranim scintigramima.

Tablica 8. Prikaz biokemijskih parametara bolesnika podijeljenih u tri skupine amiodaronom inducirane tireotoksikoze (AIT-1, AIT-2, AIT-3) temeljem semikvantitativne metode analize sa supraklavikularnom pozadinskom regijom na ranim scintigramima.

Tablica 9. Prikaz rezultata slikovnih pretraga bolesnika podijeljenih u tri skupine amiodaronom inducirane tireotoksikoze (AIT-1, AIT-2, AIT-3) temeljem semikvantitativne metode analize sa supraklavikularnom pozadinskom regijom na ranim scintigramima.

Tablica 10. Prikaz omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i medijastinalnoj pozadinskoj regiji kod tri skupine bolesnika s amiodaronom induciranom tireotoksikozom (AIT-1, AIT-2, AIT-3) i u kontrolnoj skupini na kasnim scintigramima.

Tablica 11. Prikaz omjera nakupljanja MIBI-ja u štitnjači i supraklavikularnoj pozadinskoj regiji kod tri skupine bolesnika s amiodaronom induciranom tireotoksikozom (AIT-1, AIT-2, AIT-3) i u kontrolnoj skupini na kasnim scintigramima.

Tablica 12. Prikaz korelacije vizualne metode i semikvantitativne metode analize s medijastinalnom pozadinskom regijom na ranim scintigramima.

Tablica 13. Prikaz korelacije vizualne metode i semikvantitativne metode analize sa supraklavikularnom pozadinskom regijom na ranim scintigramima.

Tablica 14. Prikaz korelacije podataka dobivenih semikvantitativnom metodom analize omjera nakupljanja MIBI-ja učinjenom s dvije različite pozadinske regije, medijastinalnom i supraklavikularnom na ranim scintigramima.

Tablica 15. Prikaz korelacije podataka dobivenih semikvantitativnom metodom analize omjera nakupljanja MIBI-ja učinjenom s dvije različite pozadinske regije, medijastinalnom i supraklavikularnom na kasnim scintigramima.

Tablica 16. Prikaz vrijednosti stopa ispiranja MIBI-ja iz štitnjače kod bolesnika raspodijeljenih u tri skupine amiodaronom inducirane tireotoksikoze (AIT-1, AIT-2, AIT-3) na temelju vizualne analize te kontrolne skupine.

Tablica 17. Prikaz vrijednosti stopa ispiranja MIBI-ja iz štitnjače kod bolesnika podijeljenih u tri skupine amiodaronom inducirane tireotoksikoze (AIT-1, AIT-2, AIT-3) temeljem semikvantitativne metode analize s medijastinalnom pozadinskom regijom te kontrolne skupine.

Tablica 18. Prikaz vrijednosti stopa ispiranja MIBI-ja iz štitnjače kod bolesnika podijeljenih u tri skupine amiodaronom inducirane tireotoksikoze (AIT-1, AIT-2, AIT-3) temeljem semikvantitativne metode analize sa supraklavikularnom pozadinskom regijom i kontrolne skupine.

Popis pokrata

- ^{99m}Tc - ^{99m}Tc -tehnećiji-pertehnetat
- AIT – Amiodaronom inducirana tireotoksikoza
- AIH – Amiodaronom inducirana hipotireoza
- AV – Atrioventrikularni
- AUC – Površina ispod krivulje (eng. area under the curve)
- BG ROI – Pozadinska regija od interesa (eng. background region of interest)
- CFDS – Dopplerska sonografija u boji (eng. color Doppler flow sonography)
- CLIA – Kemiluminiscentni imunokemijski test (eng. chemiluminescent immunoassay)
- CYP – Citokrom P450
- DEA – Dezatilamiodaron
- DUOX – Dualna oksidaza (eng. dual oxidase)
- FT3 – Slobodni trijodtironin (eng. free triiodothyronine)
- FT4 – Slobodni tiroksin (eng. free thyroxine)
- GBq – Gigabekerel
- HLA – Humani leukocitni antigen
- Hsp – Protein toplinskog šoka (eng. heat shock protein)
- hTSHR – Ljudski TSH receptor (eng. human thyroid stimulating hormone receptor)
- ICD – Implantabilni kardioverter-defibrilator (eng. implantable cardioverter defibrillator)
- IL-6 – Interleukin 6
- IopAc – Iopanoična kiselina
- MBq – Megabekerel
- MIBI – sestamibi (eng. methoxyisobutylisonitrile)
- NIS – Natrij-jodid simporter

- PTU – Propiltiouracil
- pVT – Ventrikularna tahikardija bez pulsa (eng. pulseless ventricular tachycardia)
- rT3 – Reverzni trijodtironin (eng. reverse triiodothyronine)
- RAIU – Test akumulacije radioaktivnog joda
- ROC – Područje ispod krivulje (eng. receiver operating characteristic)
- ROI – Regija od interesa (eng. region of interest)
- SPECT – Jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija (eng. single photon emission computed tomography)
- TBR – Omjer akumulacije u ciljnoj regiji i pozadini (eng. target to background ratio)
- TPO – Tireoidna peroksidaza
- TPOAt – Autoprotutijela na tireoidnu peroksidazu
- Tg – Tireoglobulin
- TgAt – Autoprotutijela na tireoglobulin
- TSH – Tireotropin
- TRAt – Autoprotutijela na TSH receptor
- TSI – Tireostimulirajući imunoglobulin (eng. thyroid stimulating immunoglobulin)
- T3 – Ukupni trijodtironin (eng. total triiodothyronine)
- T4 – Ukupni tiroksin (eng. total thyroxine)
- VF – Ventrikularna fibrilacija
- VT – Ventrikularna tahikardija
- WR – Stopa ispiranja (eng. washout rate)

Životopis

OSOBNE INFORMACIJE

Ime i prezime: Leo Fischer

Adresa: Podpinjol 6, 51000 Rijeka, Hrvatska

Mobitel: +385 98 940 5861

E-mail: leo.medri@gmail.com

Datum rođenja: 11.04.1985.

Državljanstvo: hrvatsko

RADNO ISKUSTVO

Od: 11.12.2019. – trenutno

Poslodavac: Klinički bolnički centar Rijeka, Krešimirova 42, 51000 Rijeka, Hrvatska

Radno mjesto: liječnik specijalist nuklearne medicine

Od: 2.1.2025. – trenutno

Poslodavac: Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Katedra za nuklearnu medicinu, Braće

Branchetta 20, 51000 Rijeka, Hrvatska

Radno mjesto: asistent

Od: 11.09.2018. – 11.09.2024.

Poslodavac: Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Katedra za nuklearnu medicinu, Braće

Branchetta 20, 51000 Rijeka, Hrvatska

Radno mjesto: naslovni asistent

Od: 31.08.2014. – 10.12.2019.

Poslodavac: Klinički bolnički centar Rijeka, Krešimirova 42, 51000 Rijeka, Hrvatska

Radno mjesto: liječnik specijalizant nuklearne medicine

Od: 07.04.2013. – 30.08.2014.

Poslodavac: Dom zdravlja Slunj, Plitvička 18A, 47240 Slunj, Hrvatska

Radno mjesto: voditelj tima u ambulanti obiteljske medicine, liječnik u hitnoj medicinskoj pomoći

Od: 14.06.2012. – 29.09.2012.

Poslodavac: Zavod za hitnu medicinu Primorsko-goranske županije, B. Blečića 7, 51000
Rijeka, Hrvatska

Radno mjesto: liječnik u hitnoj medicinskoj pomoći

Od: 03.10.2010. – 02.10.2011.

Poslodavac: Klinika za ortopediju Lovran, Šetalište Maršala Tita, 51415 Lovran, Hrvatska

Radno mjesto: liječnik-pripravnik

OBRAZOVANJE

Od: 2017. – trenutno

Ustanova: Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Studij: Poslijediplomski studij Zdravstveno i ekološko inženjerstvo

Od: 2016. – 2019.

Ustanova: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Studij: Sveučilišni specijalistički studij Nuklearna medicina

Titula: sveučilišni specijalist (univ.spec.med.)

Od: 31.08.2003. – 18.07.2010.

Ustanova: Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Studij: Medicina

Titula: doktor medicine

Od: 31.08.1999. – 23.06.2003.

Ustanova: Medicinska škola u Rijeci

Studij: medicinski tehničar

VJEŠTINE

Materinji jezik: hrvatski jezik

Ostali jezici:

- engleski jezik (C1)
- talijanski jezik (B1)

Digitalne vještine:

- izvrsno korištenje MS Office paketa (Word, Excel, PowerPoint)

ČLANSTVO U STRUČNIM/ZNANSTVENIM DRUŠTVIMA:

1. Hrvatska liječnička komora (od 2010.)
2. Hrvatsko društvo za nuklearnu medicinu (od 2013.)

ZNANSTVENA AKTIVNOST

1. Znanstveni radovi objavljeni u časopisima indeksiranim u SCIE i CC bazama podataka
 - Fischer L, Maja Ilić Tomaš, Tatjana Bogović Crnčić, Giroto N, Pribanić I, Svjetlana Grbac-Ivanković. The role of 99mTc-MIBI in the evaluation of non-functional thyroid gland nodules. *Medicina Fluminensis*. 2019 Mar 1;55(1):59–64.
 - Fischer L, Giroto N, Ilić Tomaš M, Mavrinac M, Lekić A, Antončić D, Bogović Crnčić T. Enhanced Differentiation of Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis Types Using Semi-Quantitative 99mTc-MIBI Uptake Analysis: A Pilot Study. *Med Sci Monit*. 2024 Sep 25;30:e945444.
2. Konferencije i stručni skupovi:
 - 7th International Conference Ljubljana – Graz - Rijeka, 2023.
 - 35th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, 2022.
 - 10. međunarodni kongres Hrvatskog društva za nuklearnu medicinu, 2021.
 - ESMIT ljetna škola, 2018.
 - Europska škola nuklearne medicine 61. CEE, 2016.
 - Poslijediplomski tečaj "Ultrazvuk vratnih organa", KBC Zagreb, 2015.
 - Dopunska izobrazba o zaštiti od ionizirajućeg zračenja, Rijeka, 2014.
3. Poglavlja u knjizi
 - Fischer L, Giroto N. Probavni sustav. U: Giroto N, Bogović Crnčić T, Divošević S, i sur. *Nuklearna medicina za studente preddiplomskih studija*.

Rijeka: Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet Rijeka, Fakultet zdravstvenih studija Rijeka; 2022. Str. 155-162.

- Fischer L. Scintigrafija i SPECT/CT pluća. U: Girotto N, Bogović Crnčić T, Divošević S, i sur. Nuklearna medicina za studente preddiplomskih studija. Rijeka: Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet Rijeka, Fakultet zdravstvenih studija Rijeka; 2022. Str. 148-153.