

# Hipotireoze - biokemijski, klinički i sestrinski aspekti

---

**Baturina, Krešimir**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Bjelovar University of Applied Sciences / Veleučilište u Bjelovaru**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:144:364163>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-28**



*Repository / Repozitorij:*

[Digital Repository of Bjelovar University of Applied Sciences](#)



VELEUČILIŠTE U BJELOVARU  
PREDDIPLOMSKI STRUČNI STUDIJ SESTRINSTVO

**HIPOTIREOZE - BIOKEMIJSKI, KLINIČKI I  
SESTRINSKI ASPEKTI**

Završni rad br. 56/SES/2020

Krešimir Baturina

Bjelovar, rujan 2020.



**Veleučilište u Bjelovaru**  
Trg E. Kvaternika 4, Bjelovar

## 1. DEFINIRANJE TEME ZAVRŠNOG RADA I POVJERENSTVA

Kandidat: **Baturina Krešimir** Datum: 16.07.2020. Matični broj: 001779  
JMBAG: 0314017704

Kolegij: **OSNOVE MEDICINSKE KEMIJE I BIOKEMIJE**

Naslov rada (tema): **Hipotireoze – biokemijski, klinički i sestrinski aspekti**

Područje: **Biomedicina i zdravstvo** Polje: **Kliničke medicinske znanosti**

Grana: **Sestrinstvo**

Mentor: **dr.sc. Rudolf Kiralj** zvanje: **viši predavač**

Članovi Povjerenstva za ocjenjivanje i obranu završnog rada:

1. Tamara Salaj, dipl.med.techn., predsjednik
2. dr.sc. Rudolf Kiralj, mentor
3. Ksenija Eljuga, mag.med.techn., član

## 2. ZADATAK ZAVRŠNOG RADA BROJ: 56/SES/2020

U radu je potrebno dati pregled poremećaja nedostatnog rada štitne žlijezde – hipotireoza (primarna, sekundarna, tercijarna hipotireoza), opisujući: 1) uzroke i metabolizme hipotireoza s biokemijskog aspekta, te situacije, poremećaje i bolesti s kojima su ti metabolizmi povezani; 2) kliničke aspekte hipotireoza (dijagnostika i liječenje) i njihov javnozdravstveni značaj; 3) sestrinsku ulogu u prevenciji i liječenju hipotireoza.

Zadatak uručen: 16.07.2020.

Mentor: **dr.sc. Rudolf Kiralj**



## ***Zahvala***

Zahvaljujem se profesorima Stručnog studija sestrinstva Veleučilišta u Bjelovaru na cjelokupnom prenesenom znanju tijekom ove tri godine studiranja.

Veliku zahvalu upućujem svom mentoru dr.sc. Rudolfu Kiralju čiji su savjeti i angažiranost u svim područjima studiranja uvelike olakšali pisanje ovog rada, ali i moje cjelokupno studiranje.

Zahvaljujem se obitelji na bezuvjetnoj podršci, strpljenju i razumijevanju.

Sanja, hvala ti što mi nikad nisi dopustila da odlutam. Bez tebe sigurno ne bih bio tu gdje jesam.

## Sadržaj

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>1.1. Anatomija štitnjače</b> .....	3
<b>1.2. Fiziološki učinci štitnjače</b> .....	5
<b>1.3. Uloga i važnost joda</b> .....	6
<b>1.4. Hormoni štitnjače</b> .....	7
<b>1.4.1. Tiroksin</b> .....	7
<b>1.4.2. Trijodtironin</b> .....	8
<b>1.4.3. Kalcitonin</b> .....	9
<b>1.5. Sinteza hormona štitnjače</b> .....	9
<b>1.6. Regulacija izlučivanja hormona štitnjače</b> .....	11
<b>1.6.1. Mehanizam negativne povratne sprege</b> .....	12
<b>2. CILJ RADA</b> .....	13
<b>3. METODE</b> .....	14
<b>4. REZULTATI</b> .....	15
<b>4.1. Hashimotov tireoiditis</b> .....	15
<b>4.2. Endemska gušavost</b> .....	17
<b>4.3. Kongenitalna hipotireoza</b> .....	18
<b>4.3.1. Endemski kretinizam</b> .....	19
<b>4.4. Subklinička hipotireoza</b> .....	19
<b>4.5. Jatrogene hipotireoze</b> .....	20
<b>4.5.1. Postablacijska hipotireoza</b> .....	20
<b>4.5.2. Lijekovima inducirana hipotireoza</b> .....	20
<b>4.6. Centralna hipotireoza</b> .....	21
<b>4.7. Klinička slika i simptomi hipotireoze</b> .....	22
<b>4.7.1. Koža i adneksi</b> .....	22
<b>4.7.2. Kardiovaskularni sustav</b> .....	22
<b>4.7.3. Živčani sustav</b> .....	23
<b>4.7.4. Metabolizam hranjivih tvari</b> .....	23
<b>4.7.5. Miksedemska koma</b> .....	24
<b>4.8. Dijagnostika hipotireoze</b> .....	24
<b>4.8.1. Laboratorijske pretrage</b> .....	24
<b>4.8.2. Ultrazvuk i citološka punkcija štitnjače</b> .....	26
<b>4.9. Liječenje hipotireoze</b> .....	27

<b>5. RASPRAVA</b> .....	28
<b>5.1. Zdravstvena nega bolesnika s hipotireozom</b> .....	28
<b>5.1.1. Sestrinske dijagnoze kod hipotireoze</b> .....	29
<b>6. ZAKLJUČAK</b> .....	31
<b>7. LITERATURA</b> .....	32
<b>8. OZNAKE I KRATICE</b> .....	38
<b>9. SAŽETAK</b> .....	40
<b>10. SUMMARY</b> .....	41

## 1. UVOD

Hipotireoza je stanje koje nastaje kao posljedica smanjenog izlučivanja hormona štitnjače (1). Iako se može javiti u svakoj životnoj dobi, najčešće se dijagnosticira među starijom populacijom, gdje je incidencija gotovo 10% kod žena i 6% kod muške populacije starije od 65 godina (2). Usprkos ovako visokoj incidenciji oboljenja, hipotireoza kod osoba starije životne dobi često ostaje neotkrivena zbog izostanka ili neprepoznatljivosti većine kliničkih simptoma, što predstavlja pravi izazov za stručnjake iz područja endokrinologije koji se usko bave dijagnosticiranjem i liječenjem poremećaja rada štitnjače (3). Štitnjača je do druge polovice 19. stoljeća smatrana rudimentarnim organom u ljudskom tijelu, nije se znala njena prava uloga i nije joj se pridavao bitan značaj u funkcioniranju ljudskog organizma i održavanju homeostaze (4). Brzim napretkom kliničke medicine, pa tako i endokrinologije, krajem 19. stoljeća dolazi se do novih spoznaja o iznimno bitnoj ulozi štitnjače, povezanosti između nedostatka joda i mentalne retardacije kod djece i do razvoja kirurgije štitnjače (4,5). Dugi niz godina, upravo je nedostatak joda bio glavni uzrok nastanka hipotireoze, a u zemljama u razvoju, prvenstveno afričkim i azijskim tropskim državama, nedostatak joda je još uvijek vodeći uzrok nedostatnog rada štitnjače i posljedično tome glavni uzrok nastanka mentalne retardacije kod djece (6). Naime, u određenim područjima svijeta, posebice u planinskim predjelima i područjima udaljenima od velikih mora i oceana, koncentracija joda u tlu je preniska da bi stanovnici konzumacijom biljaka i životinja koje rastu na tom tlu unijeli dovoljnu količinu joda koja je potrebna za normalnu sintezu hormona štitnjače. Nedostatna koncentracija joda dovodi do smanjenog stvaranja hormona štitnjače, posljedično tome dolazi do kompenzatornog umnažanja tireoidnih stanica i povećanja ili hipertrofije samog organa, tzv. gušavosti, čiji će detaljniji mehanizam nastanka biti objašnjen u nastavku rada (2,4,5). Upravo iz tog razloga, uveden je postupak jodiranja kuhinjske soli koji se postiže dodavanjem 15-23 mg joda na 1 kg kuhinjske soli (7).

U razvijenijim zemljama svijeta, gdje se već dugi niz godina provodi jodiranje kuhinjske soli i gdje se postiže zadovoljavajući unos joda putem hrane, glavni uzrok nastanka hipotireoze je autoimuni poremećaj, tzv. Hashimotov tireoiditis ili kronični limfocitni tireoiditis (8). U ovom slučaju do hipotireoze dolazi uslijed uništavanja tireoidnih stanica gdje vlastiti limfociti tireocite prepoznaju kao strano tijelo, uslijed čega dolazi do kronične upale i nedostatne sinteze hormona štitnjače potrebnih za normalan metabolizam ljudskog organizma. Kao i za većinu autoimunih bolesti, točan uzrok Hashimotovog tireoiditisa je još uvijek nepoznat.

Učestalost hipotireoze uvelike varira s obzirom na geografsko područje i ekonomske prilike stanovništva. Uglavnom je pojavnost hipotireoze češća u nerazvijenijim područjima, no primjer Velike Britanije (tablica 1.1.) pokazuje da to ne mora biti pravilo.

Tablica 1.1. Učestalost hipotireoze među općom populacijom u državama svijeta (9)

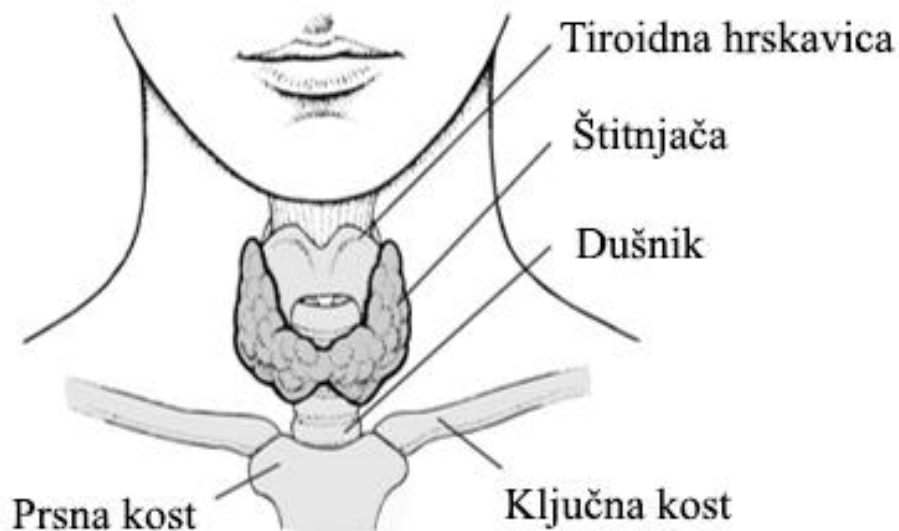
<b>Država</b>	<b>Godina objave studije</b>	<b>Učestalost hipotireoze</b>
Španjolska	2010.	0,2 %
SAD	2002.	0,4 %
Australija	2006.	0,5 %
Norveška	2000.	0,7 %
Brazil	2007.	1,6 %
Kina	2006.	2,0 %
Velika Britanija	1995.	5,8 %
Indija	2013.	11,0 %

Zanimljivo je primijetiti ogromnu razliku u učestalosti hipotireoze između Norveške i Velike Britanije s obzirom na relativnu geografsku blizinu ovih dviju zemalja. U većini zemalja navedenih u tablici, glavni uzrok hipotireoze je Hashimotov tireoiditis, s izuzetkom Indije gdje je nedostatak joda u hrani još uvijek vodeći uzrok hipotireoze.



## 1.1. Anatomija štitnjače

Štitnjača je najveća žlijezda s endokrinim izlučivanjem u ljudskom organizmu, što znači da svoje produkte izlučuje direktno u krvožilni sustav. Smještena je na prednjoj strani vrata, neposredno ispod laringealne hrskavice i svojim izgledom podsjeća na oblik leptira (10). Anatomski se sastoji od tri dijela, lijevog i desnog režnja (lat. *lobus dexter et sinister*) koji su međusobno spojeni centralnim suženjem (lat. *isthmus*). Na stražnjoj strani režnjeva, između vanjske i unutarnje ovojnice koje obavijaju štitnjaču, nalaze se doštitne žlijezde (lat. *glandulae parathyroideae*), strukture čiji je hormon (PTH) zadužen za regulaciju metabolizma kalcija. Prosječna masa štitnjače u odraslih ljudi iznosi od 15 do 20 g, no u slučaju nastanka bolesti ili poremećaja vezanih uz štitnjaču, njena masa se može višestruko povećati (11). Desni reznaj štitnjače je uobičajeno nešto većih dimenzija od lijevog, zahvaljujući jačoj vaskularizaciji što je fiziološka pojava. U zdravih ljudi, štitnjača nije palpabilna (11). Na slici 1.1. jasno je vidljiv oblik i položaj štitnjače naspram priležećih anatomskih struktura (12).

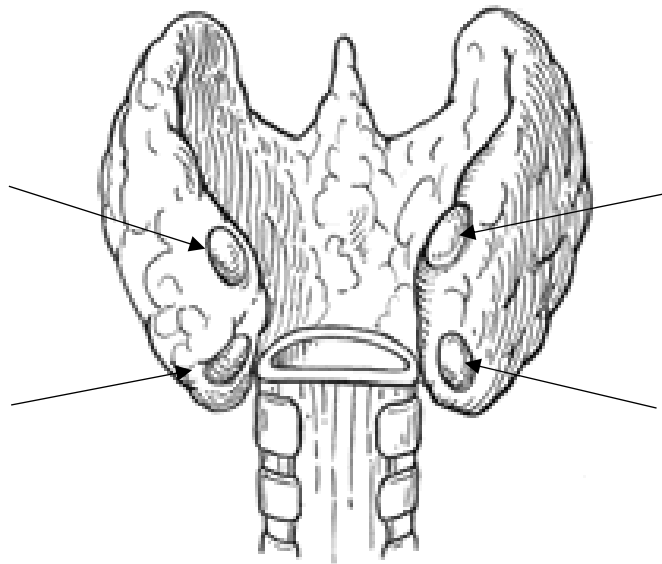


Slika 1.1. Oblik i smještaj štitnjače u ljudskom tijelu (12)

S obzirom da je štitnjača žlijezda s endokrinim izlučivanjem, za tu ulogu je potrebna snažna vaskularizacija tkiva. Opskrba krvlju se odvija putem dvije glavne arterije, gornje i donje štitne arterije (lat. *a. thyroidea superior et inferior*) koje su ogranci vanjske potključne i karotidne arterije, a venska drenaža se nastavlja putem donje, gornje i srednje štitne vene koje dalje skupljaju krv u unutarnju jugularnu venu (13). Povezanost štitnjače sa živčanim sustavom se odvija preko povratnog laringealnog i gornjeg laringealnog živca. Bitno je napomenuti da regulacija izlučivanja

hormona nije kontrolirana ovim putem nego se odvija putem mehanizma negativne povratne sprege između hipotalamusa, hipofize i same štitnjače, što će biti detaljnije pojašnjeno u nastavku rada. Na slici 1.1. jasno je vidljiv oblik i položaj štitnjače naspram priležećih anatomskih struktura.

Gledano s histološke strane, štitnjača je izgrađena od folikula koji su različite veličine i oblika, ovisno o trenutnoj aktivnosti. Folikuli su okrugle tvorbe obložene jednoslojnim epitelom i ispunjene koloidom, bistrom želatinoznom proteinskom masom koja čini glavnu masenu udjela same štitnjače kod zdravog čovjeka. Upravo je koloid glavna supstanca iz koje se dalje sintetiziraju hormoni štitnjače i regulira metabolizam gotovo svih organskih sustava ljudskog organizma. Između gusto zbijenih folikula nalazi se razgranata mreža krvnih i limfnih kapilara koje su smještene unutar vezivnih tračaka. Uz folikularne stanice u štitnjači nalazimo još i parafolikularne ili C-stanice koje mogu biti odvojene od nakupina folikularnih stanica ili mogu biti sadržane skupa s njima. C-stanice su zaslužne za proizvodnju hormona kalcitonina čija je uloga regulacija metabolizma kalcija u organizmu (10,11,14). Kalcitonin ima djelovanje suprotno PTH hormonu kojeg luče paratireoidne žlijezde, a one su na slici 1.2. označene strelicama.



Slika 1.2. Prikaz paratireoidnih žlijezdi i stražnje strane štitnjače (15)

## 1.2. Fiziološki učinci štitnjače

Štitnjača lučenjem svojih hormona u krvotok utječe na gotovo sva tkiva i stanice u ljudskom tijelu. Djelovanje hormona štitnjače je vrlo kompleksno, no glavna značajka njihovog djelovanja je ubrzavanje i pojačavanje metabolizma u stanicama nakon što se povežu na unutarstanične receptore. Glavne značajke utjecaja hormona štitnjače na ljudski organizam jesu (1,11,15,17):

- ubrzavanje i pojačavanje bazalnog metabolizma
- djelovanje na sintezu i razgradnju lipida (ovisno o hormonskom statusu)
- utjecaj na rast, razvoj, spolno sazrijevanje i sazrijevanje svih tkiva
- pojačavanje sinteze mnogih proteina, ali isto tako i proteolize ovisne o ATP-u
- djelovanje na mitohondrijski mehanizam - stimuliranje mitohondrijskog disanja i oksidativne fosforilacije, posljedično oslobađanje veće količine energije
- povećavanje broja beta adrenergičkih receptora u odnosu na alfa adrenergičke receptore - posljedično naglašenije periferno djelovanje adrenalina i noradrenalina na receptore (objašnjenje simptoma hipertireoze - drhtanje, ubrzan puls, nervoza itd.)
- utjecaj na metabolizam ugljikohidrata - glukoneogeneza, glikogenoliza
- pojačavanje aktivnosti  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATP-aze u jetri, miokardu, skeletnim mišićima i bubrezima što dovodi do povećane sinteze i potrošnje ATP-a i stvaranje topline (objašnjenje simptoma hipertireoze - neprestani osjećaj vrućine, znojenje, topli i vlažni dlanovi, ubrzano disanje zbog povećane potrošnje kisika)
- u sinergiji sa spolnim hormonima, uvelike djeluju na plodnost, ovulaciju i menstrualni ciklus žena
- neprocjenjiv utjecaj na razvoj i sazrijevanje živčanog sustava u embrija i fetusa ali i na daljnji psihofizički razvoj djeteta; naime, u sinergiji sa hormonom rasta, hormoni štitnjače utječu na razvoj kostiju stimulacijom hondrocita, osteoklasta i osteoblasta i time pridonose normalnom rastu i razvoju djeteta.

S obzirom na gore navedene fiziološke učinke hormona štitnjače, vidljivo je da poremećaj u lučenju istih može dovesti do najrazličitijih fizičkih i psihičkih simptoma bolesti koje je bez pravilne dijagnostike lako zamijeniti sa simptomima ostalih bolesti i metaboličkih poremećaja.

### 1.3. Uloga i važnost joda

Jod je kemijski element iz skupine halogenih elemenata, nemetal je, a u periodnom sustavu je određen simbolom „I“. Njegov atomski redni broj je 53, a relativna masa je 126,90447 (18). Vrlo je rijedak u zemljinoj kori, a u prirodi, prvenstveno u vodi, nalazi se u obliku jodida i jodata. Jod je najteži kemijski element koji se redovno pojavljuje u živim bićima i njegova niska koncentracija u tlu dovodi do njegovog nedostatka kod mnogih živih organizama pa tako i kod ljudi (7). U odraslom ljudskom organizmu se nalazi oko 15 do 20 mg joda, a 80% ukupne količine je pohranjeno upravo u štitnjači. Jod je esencijalni oligoelement u ljudskom organizmu, što znači da ga moramo unositi putem hrane, nužan je za sintezu hormona štitnjače i njegov nedostatak je još uvijek glavni uzrok hipotireoze i mentalne retardacije kod djece čije su majke tijekom trudnoće imale nedostatnu koncentraciju joda u organizmu (6,11). Naime u mnogim područjima svijeta, prvenstveno planinskim i ekvatorijalnim područjima sklonima poplavljanju i erodiranju tla, postoji problem nedostatnog unosa joda. Razvijenija društva su uspjela riješiti taj problem uvođenjem zakona o obveznom jodiranju kuhinjske soli. Naprimjer, Sjedinjene Američke Države su već 1920. donijele zakon o obveznom jodiranju kuhinjske soli (19). U Republici Hrvatskoj, jod se dodaje u kuhinjsku sol još od 1953. godine. Naime, tijekom povijesti, u dijelovima Slavonije i Like, a posebice u selu Rude pokraj Zagreba, nedostatak joda u hrani je uzrokovao endemsku gušavost (izrazito povećanje štitnjače među populacijom na određenom području) (6). Sol je izabrana kao nosač iz vrlo jednostavnog razloga, upotrebljava se u gotovo svim jelima, svi ju konzumiraju i tako se osigurava dovoljan unos kako bi se spriječio nastanak hipotireoze, endemske gušavosti i ostalih poremećaja vezanih uz nedostatan unos joda. Međutim, unatoč svim naprecima na području medicine i javnog zdravstva, procjenjuje se da oko 2 milijarde ljudi, prvenstveno u nerazvijenim zemljama, još uvijek ne unosi dovoljnu količinu joda putem hrane (19).

Preporučeni dnevni unos joda za djecu iznosi oko 90 do 120 µg, za odrasle ljude oko 150 µg, a u trudnoći bi unos joda trebalo povisiti na 200 µg na dan zbog povećanih potreba vezanih uz razvoj fetusa, a posebice nesmetanog razvitka živčanog sustava (11).

Također je preporučljivo unositi namirnice poput jaja, plodova mora, tikvice, češnjaka, špinata, sezama i mliječnih proizvoda koji su bogati jodom. Za razliku od prethodno nabrojanih namirnica, određene namirnice, prvenstveno kupusnjače poput brokule, kelja i cvjetače sadržavaju goitrogene glukozinolate, tvari koje mogu negativno djelovati na rad štitnjače i njihov unos se ne preporučuje osobama koje boluju od hipotireoze jer mogu još više pogoršati ionako narušenu sintezu hormona štitnjače.

## 1.4. Hormoni štitnjače

Hormone općenito možemo definirati kao kemijske signale koji služe za međusobnu komunikaciju između različitih stanica u organizmu (11). Uloga hormona u organizmu je regulacija cjelokupnog metabolizma i održavanje konstantnog kemijskog sastava stanične i izvanstanične tekućine. Regulacijom metabolizma soli, vode, ugljikohidrata, masti i proteina također kontroliraju razvoj i rast organizma (11,20). Hormonska aktivnost usko je vezana s funkcijom živčanog, kardiovaskularnog, respiracijskog i probavnog sustava. Upravo je komunikacija između nabrojanih tjelesnih sustava, za koju su zaduženi hormoni, zaslužna za održavanje homeostaze i zdravlja organizma.

Hormoni po svojoj kemijskoj građi mogu biti vrlo različiti spojevi. Upravo o njihovoj strukturi ovisi i njihovo djelovanje pa tako i najmanje strukturne promjene uzrokuju velike promjene u djelovanju na stanice i tkiva.

Prema kemijskoj građi, hormone možemo podijeliti u 4 glavne skupine:

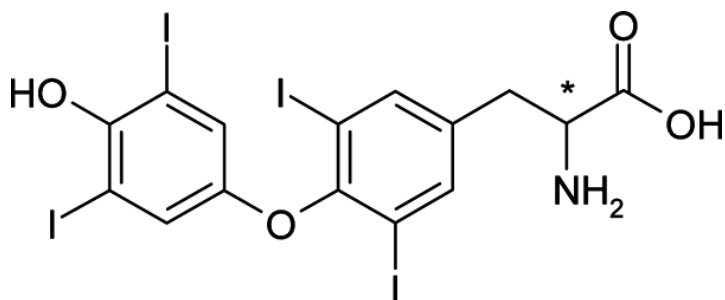
- steroidni hormoni (spolni hormoni, kortikosteroidi)
- proteinski hormoni ( prolaktin, FSH ili folikulstimulirajući hormon, LH ili luteinizirajući hormon, TSH ili tireoidni stimulirajući hormon)
- peptidni i polipeptidni hormoni (inzulin, glukagon, somatotropin, antidiuretički hormon itd.)
- hormoni nastali od aminokiselina (tiroksin, trijodtironin, dopamin, adrenalin, noradrenalin)

Kao što je navedeno, hormoni štitnjače pripadaju skupini hormona nastalih od aminokiselina, u ovom slučaju aminokiseline tirozina. Tirozin je neesencijalna aminokiselina, što znači da ju ljudski organizam može sam sintetizirati.

### 1.4.1. Tiroksin

Tiroksin (3,5,3',5'- tetrajodtironin, T<sub>4</sub>) je po svojoj kemijskoj strukturi derivat aminokiseline tirozina i joda (slika 1.3.). Konkretno u ovom slučaju vezivanjem dvije aminokiseline tirozina i dodavanjem 4 atoma joda na 4 pozicije aromatskog prstena tirozina nastaje tiroksin. U štitnjači je tiroksin pohranjen u folikularnim stanicama vezan za glikoprotein tireoglobulin koji je glavni sastojak koloida. U perifernoj cirkulaciji, tiroksin je reverzibilno vezan za proteinske nosače. Najveći udio, oko 60 % je vezano za glikoprotein TBG (eng. *Thyroid binding globuline*, globulin koji veže tiroksin) koji se sintetizira u jetri, oko 30 % je vezano za prealbumin (TBPA), a 10 %

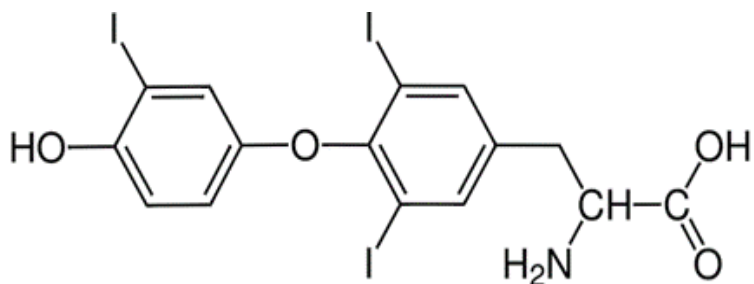
tiroksina je vezano za albumin (TBA). Proteini nosači ujedno služe i kao skladište hormona štitnjače (20). Slobodna frakcija tiroksina koji nije vezan za proteine nosače, biološki aktivan oblik hormona, iznosi samo 0,04%. Oko 93 % ukupno sintetiziranih hormona štitnjače čini tiroksin, dok na trijodtironin otpada ostalih 7 %, no u konačnici, većina tiroksina će se procesom dejodinacije konvertirati u trijodtironin što će biti detaljnije objašnjeno u nastavku rada.



Slika 1.3. Prikaz kemijske strukture tiroksina (22).

#### 1.4.2. Trijodtironin

Trijodtironin (3,5,3'-trijodtironin,  $T_3$ ) je kao i tiroksin derivat aminokiseline tirozina i joda. Razlikuje se od tiroksina u tome što ima jedan atom joda manje vezan za aromatski prsten tirozina (slika 1.4.). Također je vezan za glikoproteine u perifernoj cirkulaciji, većinom za TBG kao i tiroksin. Iako čini ukupno samo 7 % izlučenih hormona štitnjače, procesom dejodinacije i daljnjom perifernom konverzijom tiroksina u trijodtironin, većinom u jetri, 90 % ukupne količine hormona koji se vezuju za stanične receptore i utječu na ekspresiju gena čini upravo trijodtironin (21).



Slika 1.4. Prikaz kemijske strukture trijodtironina (23)

### 1.4.3. Kalcitonin

Kalcitonin je polipeptidni hormon kojeg luče parafolikularne ili C-stanice štitnjače. Uloga kalcitonina je regulacija metabolizma kalcija i fosfata. Kalcitonin djeluje kao antagonist paratireoidnog hormona (PTH) kojeg luče paratireoidne ili doštitne žlijezde. Svojom aktivnošću on inhibira djelovanje osteoklasta i na taj način smanjuje razinu serumskog kalcija i razgradnju kostiju. Njegovo izlučivanje regulirano je upravo razinom serumskog kalcija putem mehanizma negativne povratne sprege (24).

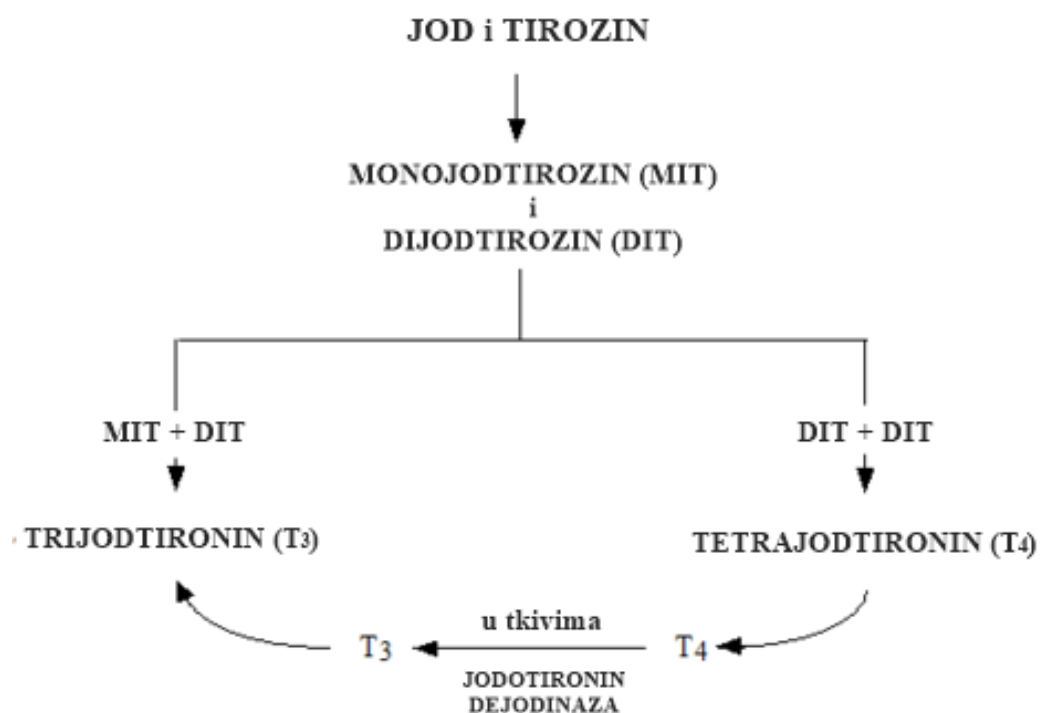
### 1.5. Sinteza hormona štitnjače

Prva faza u sintezi hormona štitnjače je transport joda iz sustavnog krvotoka u samu štitnjaču. Radi se o aktivnom transportu koji se odvija pomoću jodidne pumpe (eng. *NIS, sodium/ iodide symporter*) koja se nalazi na bazalnoj membrani tireocita. Zahvaljujući ovom mehanizmu, koncentracija joda u štitnjači može biti i do 250 puta veća nego u krvotoku (20,21). Po jedan ion joda zajedno s dva iona natrija ulazi u tireocite gdje se dalje vežu na tireoglobulin, veliki glikoprotein koji se sintetizira u štitnjači. Tireoglobulin u sebi sadrži molekule aminokiseline tirozina koja je glavna komponenta hormona štitnjače. Nakon što je jod transportiran u tireocite, dolazi do „jodinacije“, oksidativne reakcije koja je katalizirana enzimom TPO (tireoidnom peroksidazom) uz prisutnost vodikovog peroksida nakon čega iz jodida nastaje elementarni jod. Po završetku oksidacije, jod se veže za tirozinske ostatke čime nastaju prekursori hormona štitnjače, MIT (monojodtirozin) i DIT (dijodtirozin). Daljnjim povezivanjem dijodtirozina s još jednim dijodtirozinom nastaje tetrajodtironin (tiroksin,  $T_4$ ), a povezivanjem dijodtirozina s monojodtirozinom nastaje trijodtironin ( $T_3$ ) što je prikazano na slici 1.5.

Po završetku sinteze, svaka molekula tireoglobulina će sadržavati oko 30 molekula tiroksina i po nekoliko molekula trijodtironina. U ovom obliku, vezani za tireoglobulin, ostaju sve dok u stanicama nema potrebe za njima. U slučaju potrebe, tada se procesom pinocitoze čestice koloida fagocitiraju spajajući se s lizosomima te tako dolazi do odcjepljenja hormona od molekule tireoglobulina i njihovog ulaska u sustavni krvotok (20,21). U trenutku otpuštanja hormona u sustavni krvotok, oko 93% hormona čini tiroksin, a samo 7% čini trijodtironin. U sustavnom krvotoku, više od 99% hormona štitnjače je vezano za proteinske nosače, većinom za TBG, a manje od 1% iznosi slobodna frakcija hormona. Važno je napomenuti kako su samo slobodni hormoni, nevezani za proteine, biološki aktivni i ostvaruju svoj učinak na tkiva i stanice. Iako

tiroksin čini ogromnu većinu ukupno izlučenih hormona, tijekom sljedećih nekoliko dana po završetku sinteze većina tiroksina će se u perifernim tkivima, najvećim dijelom u jetri, konvertirati u trijodtironin procesom dejodinacije. Naime, uz prisustvo enzima 5'-dejodinaze dolazi do uklanjanja jednog atoma joda s vanjskog tirozinskog prstena tiroksina pri čemu nastaje trijodtironin. Posljedično tome i činjenici da stanični receptori imaju i do 30 puta viši afinitet za vezivanje trijodtironina od tiroksina, 90% hormona koji se vežu za stanične receptore i imaju biološko djelovanje čini trijodtironin ili  $T_3$  hormon (25).

Specifičnost štitnjače je njena velika sposobnost skladištenja i koncentracije hormona. Naime, zalihe hormona pohranjene u folikulima štitnjače gdje se nalaze molekule tireoglobulina, dovoljne su za normalan metabolizam ljudskog organizma u razdoblju od 2 do 3 mjeseca bez sinteze novih hormona štitnjače (21).



Slika 1.5. Pojednostavljena shema sinteze hormona štitnjače



## 1.6. Regulacija izlučivanja hormona štitnjače

Izlučivanje hormona štitnjače posredovano je hipotalamus-hipofiza-štitnjača osovinom za koju će u nastavku rada biti korištena kratica HHS-os. Rad štitnjače je kontroliran od strane hipofize putem negativne povratne sprege kao i rad većine endokrinih žlijezdi, a rad hipofize je kontroliran od strane hipotalamusa. Naime, na sintezu i količinu izlučivanja hormona štitnjače utječe hormon pod nazivom TSH - tireotropni hormon (eng. *thyroid stimulating hormon*). TSH kojeg još nazivamo tireotropin ili tireotropni hormon, je peptidni hormon kojeg luči adenohipofiza (26).

TSH djeluje na pojačano oslobađanje  $T_3$  i  $T_4$  iz folikula štitnjače, a mehanizmi kojima to postiže su sljedeći (11,21):

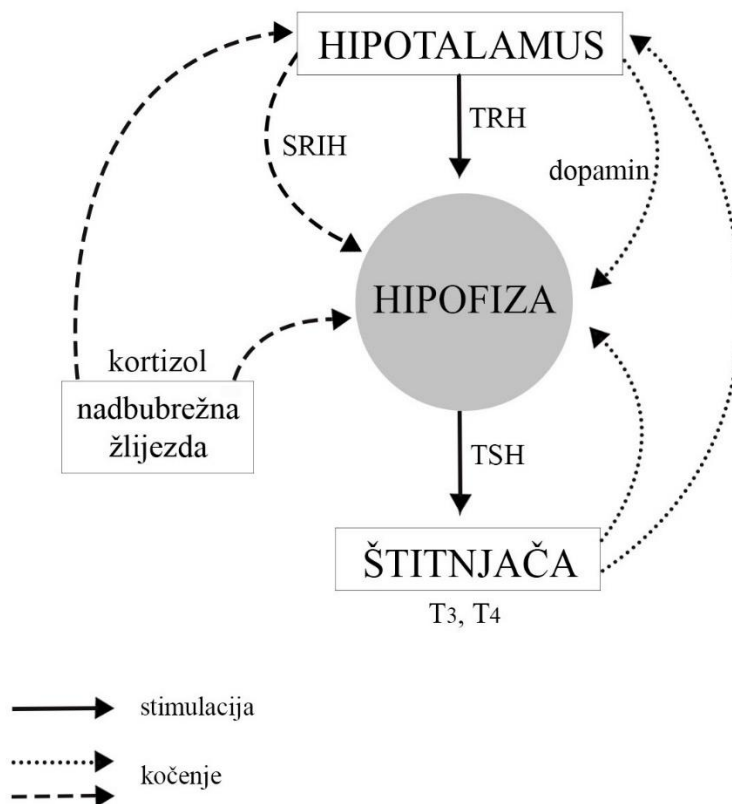
- pojačava proteolizu tireoglobulina pohranjenog u folikulima što rezultira pojačanim oslobađanjem  $T_3$  i  $T_4$  u sistemnu cirkulaciju i smanjuje količinu pohranjenih hormona
- pojačava aktivnost NIS ili tzv. „jodidne pumpe“ što rezultira pojačanim nakupljanjem joda u stanicama štitnjače koji će poslužiti za pojačanu sintezu hormona
- stimulira intenzivniju jodinaciju tirozina što rezultira pojačanom sintezom MIT-a i DIT-a a posljedično tome i  $T_3$  i  $T_4$
- djeluje na samo povećanje veličine tireocita i pojačava njihovu sekretornu aktivnost
- djeluje na povećanje broja tireocita i istodobno mijenja oblik već postojećih tireocita u aktivnije oblike stanica

Kao što je vidljivo, TSH na mnogo načina potiče štitnjaču na pojačan rad i pojačanu proizvodnju njenih hormona, no najvažniji mehanizam je pojačavanje proteolize tireoglobulina gdje se u vrlo kratkom vremenu, već za 30 minuta, povećava koncentracija hormona štitnjače u krvotoku (11,21).

Izlučivanje TSH je regulirano hormonom TRH- tireotropin oslobađajući hormon (eng. *thyrotropin releasing hormone*) koji se izlučuje iz živčanih završetaka *eminetiae mediane* u hipotalamusu. Nakon izlučivanja u hipotalamusu, putem hipotalamo-hipofiznog portalnog krvotoka dolazi do prednjeg režnja hipofize gdje stimulira pojačano oslobađanje TSH (11,21,26).

### 1.6.1. Mehanizam negativne povratne sprege

Kontrola izlučivanja hormona štitnjače se temelji na mehanizmu negativne povratne sprege koji je zaslužan za održavanje većine homeostatskih procesa u ljudskom tijelu (21,26). Pojednostavljeno, TRH stimulira lučenje TSH koji stimulira lučenje  $T_3$  i  $T_4$ . Povišena koncentracija  $T_3$  i  $T_4$  signalizira hipotalamusu koji izlučuje TRH, a posebice hipofizi koja izlučuje TSH da smanje svoju aktivnost kako bi se koncentracija hormona vratila na normalnu razinu. Obrnuto, u slučaju smanjene koncentracije  $T_3$  i  $T_4$ , hipofiza će pojačati sekretornu aktivnost i pojačano stvarati TSH koji će djelovati na daljnje pojačano stvaranje  $T_3$  i  $T_4$  svim onim mehanizmima navedenim na prethodnoj stranici. Na slici 2.6. vidljivo je da dopamin i somatostatin također imaju važnu ulogu u regulaciji izlučivanja hormona štitnjače.



Slika 1.6. Prikaz kontrole izlučivanja hormona štitnjače

## **2. CILJ RADA**

Opći cilj ovog rada bio je prikupiti i analizirati dostupne znanstvene informacije o hipotireozama i ulozi štitnjače, te sustavno prikazati problematiku vezanu uz hipotireoze iz različitih gledišta, prvenstveno biokemijskog, kliničkog i sestrinskog aspekta.

Specifični ciljevi rada su:

- prikazati biokemijsku podlogu nastanka hipotireoze
- objasniti mehanizam nastanka različitih vrsta hipotireoza
- navesti simptome hipotireoze i dati uvid u kliničku sliku
- pojasniti dijagnostiku i važnost liječenja hipotireoze
- prikazati sestrinsku ulogu u zbrinjavanju oboljelih

### 3. METODE

Tijekom izrade ovog rada korištene su dvije metode pretraživanja literature

- prva metoda se temeljila na pretraživanju i proučavanju knjiga, udžbenika, časopisa i ostale stručne literature dostupne u Gradskoj knjižnici i čitaonici u Virovitici te pretraživanju stručne literature iz vlastite zbirke
- druga metoda uključuje pretraživanje stručnih članaka, znanstvenih radova, knjiga dostupnih u PDF formatu, sažetaka radova i ostale stručne literature u digitalnom obliku dostupne putem internetskih pretraživača i baza podataka: Google (google.com), Google Scholar (scholar.google.com), Hrcak - portal hrvatskih znanstvenih i stručnih časopisa (hrcak.srce.hr), PubMed (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov), ScienceDirect (sciencedirect.com). U internetske pretraživače i baze podataka upisivane su ključne riječi koje su povezane s temom i problematikom ovog rada.

Pretraživana je i korištena literatura na engleskom, hrvatskom i drugim razumljivim južnoslavenskim latiničnim jezicima, s najvećim udjelom one na engleskom jeziku zbog široke dostupnosti i višestruko većeg broja istraživanja, članaka i radova. Rad može poslužiti učenicima i studentima sestinstva u savladavanju gradiva iz raznih kolegija s obzirom da se anatomija štitnjače, uloga i poremećaji koji nastaju uslijed bolesti štitnjače, a koji su objašnjeni u ovom radu, opisuju i obrađuju u više temeljnih i kliničkih medicinskih znanosti.

## **4. REZULTATI**

Hipotireoza je patološko stanje čije je glavno obilježje smanjeno stvaranje hormona štitnjače, tiroksina i trijodtironina, a ona je ujedno i najčešći poremećaj funkcije štitnjače (21). Dvadesetogodišnja studija koja je provedena u Ujedinjenom Kraljevstvu pokazuje godišnju incidenciju od 3,5 slučajeva na 1000 žena i 0,6 slučajeva na 1000 muškaraca (27). Hipotireoza može biti stečena tijekom života ili prirođena. Gledajući na nivo na kojemu dolazi do poremećaja na HHŠ-osi, ona može biti primarna, sekundarna i tercijarna. Sekundarnu i tercijarnu hipotireozu nazivamo još i centralnom hipotireozom. Primarna hipotireoza je uzrok u 99% slučajeva bolesti (11). S obzirom na izraženost simptoma i kliničke slike, možemo ju podijeliti na blagu, izraženu i subkliničku hipotireozu.

Nedostatak joda u prehrani i dalje je glavni uzrok hipotireoze u nerazvijenim zemljama, no u zapadnim i razvijenim zemljama gdje je unos joda među stanovništvom dostatan, glavni uzrok hipotireoze je autoimuni tireoiditis, autoimuna upalna bolest štitnjače poznatija pod nazivom Hashimotov tireoiditis (28).

### **4.1. Hashimotov tireoiditis**

Kronični limfocitni tireoiditis, poznatiji pod nazivom Hashimotov tireoiditis ili Hashimotova bolest, je najčešći uzrok nastanka hipotireoze u područjima s dostatnom dijetalnom konzumacijom joda (28). Učestalije obolijevaju žene od muškarca i čine oko 90% svih slučajeva, najčešće u dobi od 40 do 60 godina (11). Glavno obilježje Hashimotovog tireoiditisa je kronična autoimuna upala i limfocitna infiltracija žljezdanog tkiva štitnjače. Iako je duboko istražena genetička podloga bolesti, etiologija je još uvijek nerazjašnjena. Prvi je ovaj poremećaj opisao japanski liječnik Hakaru Hashimoto još 1912. godine po kome je bolest i nazvana. Kod četiri bolesnika s poremećajem rada štitnjače uočio je karakterističan nalaz patohistološke dijagnoze tkiva u kojem su sadržana temeljna obilježja Hashimotovog tireoiditisa: limfocitna infiltracija parenhima štitnjače, fibroza i atrofija žljezdanog tkiva, te pojava Hurthleovih stanica (29). Iako je Hashimotov tireoiditis najčešći uzrok nastanka hipotireoze, razvoj kliničke slike može se kretati i prema hipertireozu, a dio oboljelih može dugo vremena biti u fazi eutireoze koju obilježava normalna razina hormona štitnjače (11).

Hashimotov tireoiditis karakteriziran je imunološkim poremećajem koji dovodi do stvaranja autoantitijela uslijed čega dolazi do razaranja epitela štitnjače. Autoantitijela su usmjerena na

tireoidne antigene, prvenstveno na tireoglobulin, protein koji na sebe veže hormone štitnjače, gdje u krvi bolesnika nalazimo anti-Tg (tireoglobulinska protutijela). U cirkulirajućoj krvi prisutna su i autoantitijela usmjerena protiv enzima tireoperoksidaze, tzv. anti-TPO antitijela (11,21,29). Ova dva autoantitijela nalaze se kod gotovo svih bolesnika oboljelih od Hashimotovog tireoiditisa i njihova rana detekcija ima najveći dijagnostički i klinički značaj. U oko 20% bolesnika nalaze se i autoantitijela usmjerena protiv TSH receptora, anti-TSHr autoantitijela koja u ovom slučaju blokiraju TSH receptore za razliku od slučaja kada ih stimuliraju uslijed čega dolazi do hipertireoze kod Gravesove bolesti (30). U vrlo rijetkim slučajevima, autoantitijela mogu biti usmjerena još i protiv NIS (jodidne pumpe) i samih hormona štitnjače.

Oko 15 % žena i 3 % muškaraca koji imaju pozitivna autoantitijela usmjerena protiv antigena štitnjače, ne pokazuju nikakve kliničke znakove i simptome hipotireoze. Unatoč tomu, trinaestogodišnja longitudinalna studija provedena u Australiji pokazuje da eutireoidne žene s prisutnim autoantitijelima protiv štitnjače i razinom TSH u gornjoj polovici referentnih vrijednosti imaju velik rizik za razvitak simptomatske hipotireoze (31).

Etiologija Hashimotovog tireoiditisa je kao i za većinu autoimunih poremećaja još uvijek nepoznata, no gledano s patofiziološke strane glavnu ulogu u destrukciji žljezdanog parenhima imaju T limfociti, stanice stečene imunosti koji se aktiviraju u kontaktu s antigenom, u ovom slučaju, autoantigenom (29).

U prvoj fazi autoimunog odgovora Hashimotovog tireoiditisa dolazi do pojačanog nakupljanja antigen predočnih stanica u tkivu štitnjače što je, pretpostavlja se, rezultat upalne reakcije potaknute vanjskim i okolišnim faktorima. Nakon što antigen predočne stanice fagocitiraju antigene štitnjače i dospiju u regionalne limfne čvorove, predočuju antigene štitnjače limfocitima T, točnije CD4+ T limfocitima, takozvanim pomoćničkim limfocitima (21).

Nakon predočavanja antigena, CD4+ limfociti se diferenciraju u Th1, Th2 ili Th17 pomoćničke limfocite od kojih najveću ulogu u razvoju upalne reakcije imaju Th1 limfociti. Oni naime nakon aktivacije izlučuju upalne medijatore poput interleukina i tumor nekrotizirajućeg faktora (TNF) te potiču aktivaciju makrofaga i CD8+ citotoksičnih stanica koje dalje infiltriraju žljezdani parenhim (29). Za razliku od Th1 limfocita koji posreduju staničnom imunosnom odgovoru, Th2 limfociti iniciraju humoralni imunosni odgovor aktivacijom limfocita B. Limfociti B, nositelji humoralne imunosti, diferenciraju u plazma stanice zaslužne za sintezu autoantitijela poput anti-TPO autoantitijela (29,32). Od svih navedenih komponenti imunosnog odgovora, glavnu ulogu u destrukciji žljezdanog tkiva štitnjače imaju CD8+ T limfociti, tzv. citotoksični limfociti. Uslijed

njihove infiltracije i upalnog djelovanja udruženog s ostalim upalnim medijatorima, dolazi do razaranja folikula, i disfunkcije cijele štitnjače (11,21,29,32).

Postoji mnogo okolišnih rizičnih faktora koji mogu pridonijeti razvoju ove bolesti, poput infekcije, zračenja, pušenja, ali isto tako ni genetski faktori nisu zanemarivi. Pokazuje to učestala prisutnost tireoidnih autoantitijela u bliskih članova obitelji. Ovoj činjenici pridonosi i studija provedena u Danskoj objavljena 2000. godine gdje je u istraživanje uključeno 2945 parova monozigotnih blizanaca. Naime, istraživanjem je utvrđena izrazito veća pojavnost autoimunog tireoiditisa kod homozigotnih nego kod dizigotnih blizanaca (33).

Klinička slika i simptomi Hashimotovog tireoiditisa variraju ovisno o stadiju bolesti i stupnju oštećenja štitnjače i oni će biti detaljnije opisani u nastavku rada. Za istaknuti je pojavnost guše ili strume, povećane štitnjače koja je najučestaliji i najprepoznatljiviji znak ove bolesti. Guša koja nastaje kod Hashimotovog tireoiditisa razvija se postupno, većinom je srednje veličine, bezbolna i pomična. Palpacijski, štitnjača je tvrda, prožeta fibroznim i ožiljkastim tkivom (11).

## **4.2. Endemska gušavost**

Gušavost je karakterizirana povećanjem štitne žlijezde koja se javlja uslijed umnažanja tireoidnih stanica. Posljedica je to pojačane stimulacije štitnjače od strane TSH čije djelovanje dovodi do hiperplazije žljezdanog tkiva kako bi se nadomjestila njena nedovoljna funkcija i sinteza hormona uslijed kroničnog nedostatka joda (21). Endemsku gušavost možemo definirati kao pojavu gušavosti u ljudi koji žive na područjima gdje je tlo siromašno jodom. Pretpostavlja se da se s ovim problemom suočava oko 200 milijuna ljudi diljem svijeta, prvenstveno u planinskim predjelima, alpskom, himalajskom i andskom području, gdje neprestanim otapanjem ledenjaka dolazi do erozije i ispiranja joda iz tla, čime posljedično dolazi do njegove smanjene konzumacije među stanovništvom (5,6,7,34). Naime, jod je esencijalna komponenta hormona štitnjače stoga će njegov manjak u organizmu uzrokovati disfunkciju štitnjače i posljedičnu hipotireozu. Jod se uobičajeno nalazi u morskoj vodi u obliku jodida u količinama od oko 50 µg/L. Njegovom oksidacijom i isparavanjem te oborinama se raspoređuje dalje po tlu. U područjima koja su jako udaljena od obala mora i oceana može se pojaviti manjak joda u tlu. Manjak joda u tlu rezultira i manjkom joda u biljkama i životinjama, a posljedično tome i manjkom joda u ljudskom organizmu.

Endemska gušavost ne mora nužno uzrokovati i hipotireozu. Oboljeli često ostaju eutireotični, s normalnom razinom T<sub>3</sub> i T<sub>4</sub> hormona zahvaljujući kompenzatornim mehanizmima koji održavaju

razinu hormona u referentnim vrijednostima (34). Hormonski status ovisi o stupnju nedostatka joda. Kod izrazitog nedostatka joda,  $T_4$  će biti na donjoj granici referentnih vrijednosti ili ispod, a  $T_3$  relativno dugo ostaje unutar referentnih vrijednosti zahvaljujući njegovoj konverziji iz  $T_4$ . TSH obično biva blago povišen ili u gornjem dijelu referentnih vrijednosti (35).

Posljednjih desetljeća, endemska gušavost je uvelike smanjena zahvaljujući uvođenju jodne profilakse (34). U mnogim zemljama svijeta postoje zakoni koji reguliraju obvezno jodiranje kuhinjske soli što predstavlja vrlo jednostavno rješenje za veliki javnozdravstveni problem (4,7). Koncentracija od 15 mg kalijevog jodida na 1 kg soli dovoljna je za prevenciju nastanka endemske gušavosti (7).

### **4.3. Kongenitalna hipotireoza**

Urođeni nedostatak hormona štitnjače koji se javlja kod novorođenčadi naziva se kongenitalna hipotireoza (11). Incidencija ovog poremećaja se kreće oko 1 na 3000 novorođenčadi i na prvom je mjestu od svih endokrinoloških poremećaja kod novorođene djece (36). U oko 85 % slučajeva uzrok je disgeneza štitnjače, tj. nepravilan razvoj štitne žlijezde, a ostalih 15 % čine urođene pogreške biosinteze i metabolizma hormona štitnjače (36). Kao i hipotireoze nastale kod odraslih, kongenitalna hipotireoza također može biti sekundarna i tercijarna, tj. može biti uzrokovana na bilo kojem nivou HHŠ-osi. Prema trajanju, može biti trajna ili prolazna gdje se funkcija štitnjače oporavlja u prvih nekoliko mjeseci života (37). Etiologija ovog poremećaja nije do kraja razjašnjena, iako postoje dokazani rizični faktori poput smanjenog ili prevelikog unosa joda, rane trudnoće i genetskog nasljeđa (38). Kongenitalna hipotireoza je jedna od bolesti na koju se u većini zemalja svijeta radi rani probir. Razlog su vrlo teške posljedice koje nastaju po novorođenčad u vidu teških intelektualnih, mentalnih i tjelesnih oštećenja. Simptomi pri rođenju su često neprimjetni i klinička slika kongenitalne hipotireoze može izostati s obzirom na prisutnost još uvijek cirkulirajućih hormona štitnjače koji potječu iz majčinog krvotoka. Najčešći simptomi koji se javljaju na početku kliničke manifestacije su prekomjerno spavanje, letargija i slaba pokretljivost, a roditelji često opisuju djecu terminima „dobar“ i „miran“. Kod izražene kliničke slike možemo naći makroglosiju (povećan jezik), grube crte lica, pupčanu kilu, blijedu, suhu i hladnu kožu i izrazito velike fontanele, s obzirom da hormoni štitnjače imaju veliku ulogu u razvitku koštanog sustava (37). U oko 3-7 % slučajeva nalaze se i prirođene srčane anatomske anomalije poput atrijskog i ventrikularnog septalnog defekta (39).



### **4.3.1. Endemski kretinizam**

Pojavu kongenitalne hipotireoze i pripadajuće kliničke slike u novorođenčadi rođene u regijama gdje postoji veliki nedostak joda i rasprostranjena endemska gušavost nazivamo endemski kretinizam (34). Oba roditelja oboljele novorođenčadi najčešće boluju od endemske gušavosti a klinička slika je u ovom slučaju vrlo izražena. Razlikujemo dva oblika endemskog kretinizma, miksedemski i neurološki tip. Kod neurološkog tipa prisutna su teška neurološka oštećenja uslijed nepravilnog razvoja živčanog sustava: gluhoonijemost, spastičnost, motorna disfunkcija i teška intelektualna oštećenja. Miksedemski tip je manje obilježen neurološkim oštećenjima a više su izražena anatomska razvojna oštećenja: disgeneza skeletnog sustava, smanjen rast u visinu, ageneza spolnog sustava (40). Endemski kretinizam je još uvijek glavni uzrok nastanka mentalne retardacije kod djece (6).

### **4.4. Subklinička hipotireoza**

Subklinička hipotireoza je karakterizirana normalnom serumskom razinom  $T_3$  i  $T_4$ , ali lagano povišenom razinom serumskog TSH (11). Često se još naziva i blagom ili tihom hipotireozom zbog izostanka svih simptoma hipotireoze, iako pri snažnijem povećanju TSH može doći do pojave simptoma. Predstavlja vrlo čestu pojavu u populaciji starijoj od 60 godina gdje oko 10 % ukupne populacije ima lagano povišenu razinu TSH (41). Subklinička hipotireoza često može prethoditi nastanku simptomatske hipotireoze, a stajališta o potrebama liječenja subkliničke hipotireoze i nadomjesnim liječenjem hormonima štitnjače je vrlo podijeljeno (42). Iako nema usuglašenog stajališta, kod starije populacije dokazano je pozitivno djelovanje terapije levotiroksinom u smislu zaštite od kardiovaskularnih bolesti i sprječavanju nastanka simptomatske hipotireoze (41,42).

## **4.5. Jatrogene hipotireoze**

Jatrogena hipotireoza je svaka hipotireoza uzrokovana dijagnostičkim, terapijskim ili farmakološkim postupkom (11,20). Najčešće uzrokovana jatrogena hipotireoza je tzv. postablacijska hipotireoza do koje dolazi nakon kirurškog odstranjenja štitnjače ili primjene radioaktivnog joda  $^{131}\text{I}$ , uslijed liječenja zloćudnih bolesti štitnjače ili stanja hipertireoze kod poremećaja poput Gravesove bolesti, toksičnog adenoma i toksične multinodozne strume (11).

### **4.5.1. Postablacijska hipotireoza**

$^{131}\text{I}$  je radioaktivni izotop joda, u medicini se koristi pri dijagnostici bolesti štitnjače u manjim količinama i u ablacijskom liječenju bolesti štitnjače u većim količinama (18). Naime, sposobnost štitnjače da u sebi nakuplja izrazito velike količine joda nasuprot ostatka organizma, vrlo vješto i mudro je iskorištena u liječenju radioaktivnim jodom. Prilikom nakupljanja radioaktivnog joda, dolazi do uništavanja parenhima štitnjače, zloćudnih stanica i svih prisutnih struktura koje uzrokuju hipertireozu. Posljedica ovakve terapije je gotovo neizbježan nastanak hipotireoze s obzirom na destrukciju parenhima, što je uračunat rizik prije same ablacije i nakon ovakvog agresivnog postupka najčešće je potrebna doživotna supstitucija sintetskim hormonima štitnjače, najčešće levotiroksinom (11).

Vrlo česta hipotireoza uzrokovana liječenjem je i hipotireoza nakon totalne tireoidektomije tj. potpunog kirurškog uklanjanja tkiva štitnjače ili parcijalne tireoidektomije tj. djelomičnog uklanjanja tkiva štitnjače kada se uklanja samo jedan režanj ili dio režnja. Kod totalne tireoidektomije neizbježna je doživotna supstitucija levotiroksinom, dok kod parcijalne tireoidektomije sinteza i izlučivanje hormona štitnjače može ostati očuvano (11).

### **4.5.2. Lijekovima inducirana hipotireoza**

Hipotireoza može biti uzrokovana lijekovima koji se koriste pri liječenju hipertireoze ili pri liječenju drugih stanja i bolesti. Pri liječenju hipertireoze propiltiouracilom i metimazolom vrlo često može doći do prijelaza u hipotireozu (43). Propiltiouracil i metimazol su lijekovi koji blokiraju djelovanje tireoidne peroksidaze, smanjuju organifikaciju joda i ometaju spajanje MIT-a i DIT-a pri čemu dolazi do hipotireoze (44). Hipotireoza može biti uzrokovana i litijem koji se koristi kao stabilizator raspoloženja i uzrokuje kočenje otpuštanja tireoidnih hormona, ali najčešće

je uzrokovana amiodaronom, antiaritmikom koji u svom sastavu sadrži jod. Amiodaron je vrlo učinkovit i često korišten antiaritmik, u svom sastavu sadrži oko 37 % joda, a ovisno o trenutnom hormonskom statusu može uz hipotireozu izazvati i hipertireozu.

#### **4.6. Centralna hipotireoza**

Centralna hipotireoza se javlja kada do poremećaja u lučenju hormona dolazi u gornjem dijelu HHŠ-osi. Uzrok može biti hipofiza koja ne luči ili luči premalo TSH što se naziva sekundarnom hipotireozom, ili hipotalamus kada može postojati nepravilnost u lučenju TRH što se naziva tercijarnom hipotireozom (45). Centralna hipotireoza je vrlo rijedak uzrok hipotireoze i čini manje od 1 % svih slučajeva (11). Glavno obilježje centralne hipotireoze je normalna razina TSH i smanjena razina T<sub>4</sub>. Može biti prirođena i stečena tijekom života. Najčešći uzrok nastanka kod odraslih su novotvorine hipofize i posljedice liječenja istih. Prirođena ili kongenitalna centralna hipotireoza najčešće je posljedica mutacije gena PIT-1, PROP-1, LHX3 i HESX1 koji su zaduženi za regulaciju sinteze hormona hipofize (46). Rijetko kada se pojavljuje kao izolirani slučaj disfunkcije hipofize i često su zahvaćene funkcije nadbubrežne žlijezde, a prisutan je i poremećaj spolnih hormona i hormona rasta.

Klinička slika kod centralne hipotireoze je uobičajeno nešto lakša nego kod primarnih hipotireoza i simptomi su nešto blaži. Razlog tomu je činjenica da je jedan mali ali u ovom slučaju znatan dio štitnjače (oko 10 do 15 %) neovisan o poticanju TSH pri sintezi hormona (11,45). Kod oboljelih najčešće nije prisutna guša s obzirom da nema stimulacije rasta i umnažanja stanica štitnjače od strane TSH kao kod primarnih hipotireoza. Uzrok centralne hipotireoze mogu biti i primjenjeni lijekovi pri liječenju ostalih stanja i bolesti kao što su sintetski pripravci hormona: glukokortikoidi, agonisti dopamina, pripravci hormona rasta i somatostatina (44,47).

Liječenje bi se teoretski moglo temeljiti na nadoknadi TRH i TSH koji se mogu umjetno sintetizirati, no taj pristup je napušten zbog velike skupoće liječenja. Danas se centralna hipotireoza tretira primjenom levotiroksina kao i kod primarne hipotireoze (48).

## **4.7. Klinička slika i simptomi hipotireoze**

Bez obzira na uzrok hipotireoze, bio on autoimuni, urođeni ili uzrokovan manjkom joda, simptomi koji se javljaju uvijek su jednaki jer su posljedica jednog stanja - manjka hormona štitnjače. Posljedice hipotireoze mogu zahvatiti sve organske sustave, a zbog svoje nespecifičnosti često mogu ostati nezamijećeni, posebice u starijoj populaciji kada se umor, zbunjenost, osjetljivost na hladnoću i intelektualna tupost pripisuju starosti i demenciji (2). Svi simptomi koji se pojavljuju posljedica su deficita hormona štitnjače i njihova težina i ozbiljnost ovisiti će upravo o težini deficita hormona u organizmu. Klinička slika kod primarne hipotireoze uobičajeno je teža od one kod sekundarne ili tercijarne hipotireoze (11,45).

### **4.7.1. Koža i adneksi**

Hipotireoza uzrokuje prekomjerno nakupljanje hijaluronske kiseline i hondroitin sulfata u dermisu što uzrokuje nakupljanje izvanstanične tekućine i pridonosi edematoznom i napuhnutom izgledu bolesnika, tzv. „miksodematoznom izgledu“ (11). Najizraženija mjesta s depozitima hijaluronske kiseline su dorzumi šaka i stopala, područje oko očiju i supraklavikularne jame. Takva koža je najčešće blijeda, suha i hladna kao rezultat periferne vazokonstrikcije i supresije rada lojnih žlijezdi. Ovakvom izgledu može doprinijeti i anemija koja se javlja kod hipotireoze. Kosa i tjelesne dlake su suhe, sklone lomljenju i pojačanom ispadanju, a rast im je usporen. Nokti su kao i kosa sklone lomljenju, izrazito su stanjeni i poprečno i uzdužno izbrazdani. Iskusnom liječniku vanjski izgled pacijenta je često prvi znak koji upućuje na postojanje hipotireoze čak i bez navođenja simptoma od strane pacijenta.

### **4.7.2. Kardiovaskularni sustav**

Zbog izostanka pozitivnog inotropnog i kronotropnog djelovanja hormona štitnjače, dolazi do smanjenja frekvencije i minutnog volumena srca u mirovanju (48). S obzirom na već prisutan periferni edem i povećan periferni vaskularni otpor, dolazi do još veće redukcije opskrbe perifernih tkiva što pridonosi bljedoći i hladnoći kože. Pri težim oblicima hipotireoze prisutna je hipertrofija cijelog miokarda i auskultatorno utišavanje srčanih tonova. Uočljive su i promjene na EKG nalazu u obliku sinus bradikardije, produženja PR intervala, sniženog P vala i QRS kompleksa i inverzije ili izravnjanja T valova. Mogući su i nalazi povišenja srčanih enzima poput CK i LDH markera (48). Hipotireoza se često povezuje s nalazima povišenog LDL kolesterola (eng. *low density*

*lipoprotein*) pri čemu dolazi do poboljšanja nalaza nakon primjene levotiroksina što ukazuje na povezanost hipotireoze i hiperlipidemije.

#### **4.7.3. Živčani sustav**

Hormoni štitnjače imaju neprocjenjivu ulogu u pravilnom rastu i razvoju živčanog sustava (36,37). Nedostatak hormona štitnjače tijekom fetalnog razvoja uzrokovat će velike razvojne neurološke deficite poput hipoplazije kortikalnih neurona, smanjene mijelinizacije neurona i smanjene vaskularizacije živčanog tkiva što može uzrokovati tešku mentalnu retardaciju. Ukoliko se pri rođenju na vrijeme ne prepozna klinička slika, neurološke promjene ubrzo postaju ireverzibilne. Hipotireoza uzrokuje smanjenje gotovo svih intelektualnih funkcija (49). Javlja se usporen govor, bezvoljnost i somnolencija, a otežano pamćenje i teško prisjećanje u starijoj životnoj dobi se često pogrešno pripisuju senilnoj demenciji (2). Mogu se javiti i psihotični simptomi kod težih oblika hipotireoze (49). Usporen i nerazumljiv govor često je uzrokovan makroglosijom, tj. izrazitim povećanjem jezika i oteknućem sluznice usne šupljine. Pacijenti su često usporeni i nespretni prilikom izvođenja svakodnevnih radnji.

#### **4.7.4. Metabolizam hranjivih tvari**

Manjak hormona štitnjače djeluje na smanjenje brzine metabolizma i bitno utječe na metabolizam ugljikohidrata, masti i bjelančevina. Usporavanje metabolizma rezultira niskim bazalnim metabolizmom, smanjenim apetitom, osjetljivošću na hladnoću i laganim sniženjem tjelesne temperature (50).

Sinteza i razgradnja bjelančevina su istodobno smanjeni što dovodi do usporenog rasta i obnavljanja koštano-mišićnog sustava. Povećana je i propusnost kapilarne membrane za bjelančevine pri čemu dolazi do povećane razine bjelančevina u cerebrospinalnom likvoru.

Poremećaji metabolizma ugljikohidrata su prisutni u obliku smanjenog odlaganja glukoze u mišićna i masna tkiva i u vidu smanjenja glukoneogeneze. Kod oboljelih od dijabetesa, potrebe za inzulinom mogu biti smanjene (51).

Kao i kod metabolizma bjelančevina i u slučaju metabolizma masti dolazi do smanjenja sinteze i razgradnje. Laboratorijskim testovima se kod većine oboljelih nalazi povišenje serumskog LDL kolesterola, a uzročno-posljedična veza s hipotireozom je potvrđena u mnogim studijama (52).

#### **4.7.5. Miksedemska koma**

Miksedemska koma je vrlo rijetka, ali najteža i najsmrtonosnija komplikacija hipotireoze (11). Javlja se nakon dugotrajne i najčešće neliječene i neprepoznate hipotireoze i karakterizirana je ekstremnom hipotermijom, komom, depresijom disanja i arefleksijom, a smrtnost u slučaju nastupa ovih simptoma iznosi čak 60 % (53). Do miksedemske kome najčešće dolazi uslijed primarne infekcije, određene traume, lijekova koji suprimiraju središnji živčani sustav i uslijed izlaganja hladnoći što djelomično potvrđuje činjenica da najčešće obolijevaju žene u zimskim mjesecima (53). Liječenje miksedemske kome se provodi intravenskom aplikacijom visokih doza T<sub>3</sub> ili T<sub>4</sub>, pri čemu paralelno treba primijeniti i kortikosteroide kako bi se isključila mogućnost centralne hipotireoze. Bolesnika je potrebno i brzo ugrijati, a svi ovi postupci se provode na jedinicama intenzivnog liječenja s obzirom da se radi o izrazito teškoj i smrtonosnoj komplikaciji hipotireoze.

### **4.8. Dijagnostika hipotireoze**

Uspješnom dijagnosticiranju hipotireoze i ostalih poremećaja štitnjače izrazito su doprinijeli nagli razvoj biokemijske i ultrazvučne medicine. Uz kvalitetan klinički pregled i kvalitetno uzetu obiteljsku anamnezu, laboratorijski testovi i ultrazvučne pretrage su glavne metode kojima se današnja endokrinološka struka služi pri postavljanju dijagnoze hipotireoze.

#### **4.8.1. Laboratorijske pretrage**

Određivanje koncentracije TSH u serumu venske krvi je zlatni standard u probiru i dijagnosticiranju svih poremećaja funkcije štitnjače pa tako i hipotireoze (54). Pretpostavljajući da je pri testiranju kod pacijenta očuvana hipotalamo-hipofizna os, što je u više od 99 % slučajeva istina, ukoliko je TSH u granicama referentnih vrijednosti, s 99-postotnom sigurnošću možemo isključiti prisutnost hipotireoze i tragati za drugim uzrocima prisutnih simptoma (11,54). Referentne vrijednosti za TSH određene imunometrijskim metodama iz seruma venske krvi iznose od 0,4-4,2 mIU/L (miliinternacionalne jedinice po litri krvi) s malim odstupanjima ovisno o laboratorijima u kojima se određuje (11). Razina TSH najčešće korelira sa težinom kliničke slike kod hipotireoze, pa tako bolesnici s razinom TSH 5-15 mIU/L najčešće neće imati nikakve simptome ili će oni biti vrlo blagi. Ukoliko je nalaz TSH uredan, može se isključiti postojanje hipotireoze. U slučaju da se TSH nalazi u rasponu od 5-10 mIU/L, u sljedećih nekoliko tjedana

potrebno je ponoviti pretragu kako bi se eliminirala laboratorijska pogreška ili prolazno povišenje razine TSH (11,54).

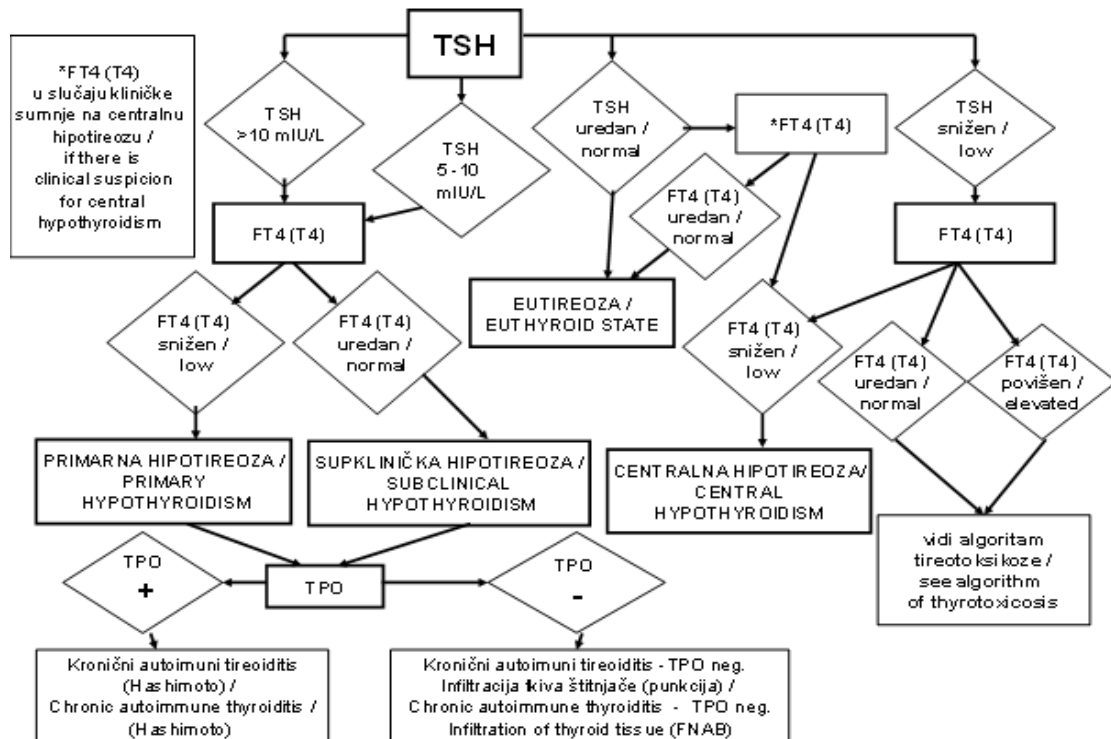
Ukoliko je vrijednost i dalje povišena, pristupa se određivanju  $fT_4$  (eng. *free T<sub>4</sub>*), slobodne frakcije tiroksina. Određivanje slobodne frakcije  $T_4$  pouzdanije je od određivanja ukupne količine  $T_4$  s obzirom da je gotovo 99,9 %  $T_4$  vezano za proteinske nosače, a mnoge bolesti i stanja mogu utjecati na metabolizam i razinu proteina što može dovesti do lažnog nalaza (11,20,55). Referentna vrijednost za  $fT_4$  iznosi 9-30 pmol/L, a za ukupni  $T_4$  iznosi 64-142 nmol/L. Ukoliko je razina  $fT_4$  snižena, radi se o primarnoj hipotireozii, a ako je razina normalna, tada se radi o subkliničkoj hipotireozii. Određivanje  $T_3$  i  $fT_3$  nije dio rutinskih pretraga pri početnoj diferencijaciji hipotireoze zbog uobičajene konverzije  $T_4$  u  $T_3$  u tkivima, zbog čega razina  $T_3$  i  $fT_3$  može ostati unutar referentnih vrijednosti čak i kod teških oblika hipotireoze. Inače normalna razina  $fT_3$  iznosi 3-8 pmol/L, a razina ukupnog  $T_3$  iznosi 1,1-2,9 nmol/L (11,55,56).

U slučaju povišene vrijednosti TSH i snižene vrijednosti  $fT_4$ , uobičajeno se pristupa određivanju anti-TPO (autoantitijela na tireoperoksidazu) i anti-TG (autoantitijela na tireoglobulin). Ukoliko su navedena antitijela pozitivna, gotovo sigurno se radi o Hashimotovom tireoiditisu, a negativna antitijela upućuju na neke od neuobičajenih uzroka hipotireoze poput infiltrativnih bolesti štitnjače, prolazne hipotireoze ili vanjskih izvora zračenja i daljnju dijagnostiku je potrebno usmjeriti u tom pravcu (54,55,56).

U slučaju snižene razine  $fT_4$  i istodobno snižene ili normalne razine TSH, potrebno je daljnju dijagnostiku usmjeriti na otkrivanje bolesti hipofize i hipotalamusa s obzirom da ovakvi nalazi upućuju na centralnu hipotireozu gdje poremećaj najvjerojatnije nije na razini štitnjače (11,54,55).

Osim određivanja hormona štitnjače, TSH i autoantitijela, u laboratorijskoj dijagnostici se često koristi i određivanje TBG-a (globulin koji veže tiroksin). TBG se određuje kod pacijenata kod kojih se sumnja da njegova smanjena razina dovodi do hipotireoze (20).

Laboratorijske pretrage koje se koriste pri dijagnosticiranju stanja hipotireoze predstavljaju veliki financijski trošak za zdravstvene ustanove s obzirom na visoku cijenu reagensa koji su potrebni za laboratorijske analize. Iz tog razloga, većina svjetskih društava za bolesti štitnjače je odredila algoritme i smjernice za racionalnu dijagnostiku poremećaja funkcije štitnjače. Hrvatsko društvo za štitnjaču također je donijelo smjernice za racionalno postupanje pri dijagnosticiranju hipotireoze (Slika 4.1.).



Slika 4.1. Smjernice za racionalno postupanje pri sumnji na hipotireozu (54)

#### 4.8.2. Ultrazvuk i citološka punkcija štitnjače

Ultrazvuk štitnjače je uz određivanje laboratorijskih parametara štitnjače najčešća pretraga koja se koristi pri dijagnosticiranju hipotireoze (8). Ultrazvuk je ključna metoda kod diferencijalne dijagnostike hipotireoze, posebno kada su ranije spomenuta autoantitijela negativna i kada je uzrok hipotireoze nepoznat. Ovom metodom se može vrlo jasno vizualizirati oblik štitnjače, njena ehostruktura i moguće nodozne ili difuzne promjene koje mogu biti prisutne (57). Ukoliko se pod kontrolom ultrazvuka pri uočavanju nodoznih promjena učini i citološka punkcija štitnjače, moguće je jasnije odrediti etiologiju hipotireoze i moguće maligne promjene te izbjeći daljnje skupe i potencijalno štetne radionuklearne pretrage poput scintigrafije štitnjače.

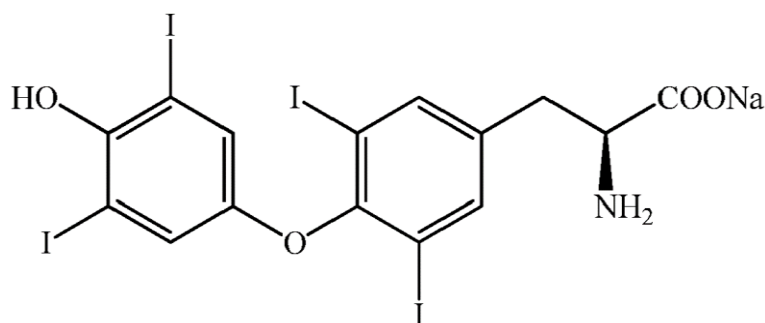


## 4.9. Liječenje hipotireoze

Unatoč svim teškim komplikacijama hipotireoze, liječenje je vrlo učinkovito i odlično reagira na primjenu levotiroksina. Levotiroksin je sintetski oblik hormona T<sub>4</sub> i njegovom primjenom se provodi uspješno liječenje svih oblika hipotireoze još od sedamdesetih godina dvadesetog stoljeća. Prije ere liječenja levotiroksinom glavni nadomjestak hormona štitnjače je bio sasušeni ekstrakt štitnjače životinjskog porijekla, a koji još i danas ima svoju primjenu u nekim zemljama zapadnog svijeta.

Djelatna tvar levotiroksina, u Republici Hrvatskoj dostupnim pod zaštićenim imenima *Euthyrox* i *Letrox*, je levotiroksin natrij tj. natrijeva sol levotiroksina. Sintetski oblik levotiroksina ima identičnu kemijsku strukturu kao i T<sub>4</sub> (slika 4.2.) te ih ljudski organizam ne može razlikovati (55). U liječenju hipotireoze koristi se i liotironin, sintetski oblik T<sub>3</sub> (natrijeva sol liotironina), no liječenje primjenom liotironina je puno zahtjevnije s obzirom na poteškoće u titriranju doze lijeka. Naime, iako je T<sub>3</sub> metabolički aktivan oblik hormona štitnjače i upravo se on u najvećem dijelu veže na stanične receptore, svrha primjene T<sub>4</sub> leži u činjenici da će se njegovom primjenom postići daljnja periferna konverzija u T<sub>3</sub> u količinama koje su potrebne organizmu što je zapravo repliciranje idealnog fiziološkog stanja (25). Dugi poluživot levotiroksina koji iznosi oko 7 dana pridonosi njegovom puno lakšem titriranju od liotironina čiji je poluživot samo 1-2 dana (59). Iako se u nekim slučajevima hipotireoze koristi kombinirana terapija levotiroksina i liotironina, individualna terapija levotiroksinom čini zlatni standard modernog liječenja hipotireoze (60).

Primijenjena doza levotiroksina ovisi o dobi, spolu, i idealnoj tjelesnoj masi, a uobičajena dnevna doza levotiroksina je od 1,6 µg/kg do 1,8 µg/kg idealne tjelesne mase. Širokom paletom doza levotiroksina koji je dostupan u dozama od 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125 i 150 µg može se postići idealna doza supstitucije primjenom samo jedne tablete što bitno olakšava suradljivost pacijenta tijekom liječenja.



Slika 4.2. Prikaz kemijske strukture levotiroksina (61)

## 5. RASPRAVA

Poistovjećivanje mnogobrojnih simptoma hipotireoze s fiziološkim slabljenjem mentalnih i tjelesnih funkcija kod ljudi starije životne dobi često može rezultirati izostankom pravovremene dijagnoze i prekasnog sprječavanja progresije bolesti (3). Važnosti ove činjenice pridonosi i podatak da oko 10 % žena i oko 6 % muškaraca starijih od 65 godina boluje od nekog oblika hipotireoze, a u nekim zemljama ovaj postotak se može primijeniti i na cjelokupnu populaciju (2,62). Unatoč naporima svjetskih javnozdravstvenih organizacija, nedostatak joda u prehrani je i dalje vodeći uzrok hipotireoze i gušavosti u svijetu, najvećim dijelom u zemljama u tranziciji i zemljama pogođenim siromaštvom (6). U zemljama koje su nedostatak joda kao uzrok hipotireoze riješile vrlo jednostavnim postupkom, jodiranjem kuhinjske soli, glavni uzrok hipotireoze je kronični limfocitni tireoiditis, autoimuna bolest štitnjače poznatija pod nazivom Hashimotov tireoiditis (8). S obzirom na relativno veliku pojavnost ove bolesti u općoj populaciji, medicinska sestra mora posjedovati temeljna znanja o uzroku, kliničkoj slici, simptomima i liječenju hipotireoze kako bi mogla pravilno primijeniti proces zdravstvene njege u skrbi bolesnika.

### 5.1. Zdravstvena njega bolesnika s hipotireozom

Uobičajeno povijesno shvaćanje medicinske sestre kao osobe koja je bila zadužena isključivo za brigu i tjelesnu njegu bolesnih, ranjenih, nemoćnih i siromašnih, napretkom medicine ali i sestrinstva kao zasebne biomedicinske znanosti, tijekom vremena se je transformiralo i razvilo u nekoliko smjerova. Usporedno s napretkom medicine, sestrinstvo je tijekom vremena izraslo u znanstvenu disciplinu, što potvrđuje činjenica da se temelj pružanja zdravstvene njege i procesa sestriinske skrbi sastoji od integracije tri najvažnija dijela svake znanosti: teorije, istraživanja, i primjene rezultata u praksi (63).

Razvitkom sestrinstva kao profesije, tijekom vremena su se definirale i određene uloge medicinske sestre koju one mogu zauzeti u procesu zdravstvene njege. Jedna od novijih uloga medicinske sestre je i uloga edukatorice. Edukacija i savjetovanje pojedinaca, koji ne moraju nužno biti bolesni, u budućnosti bi trebala činiti glavninu djelovanja i posla medicinske sestre. Pravovremeno ukazivanje na štetne posljedice nezdravog ponašanja i nepridržavanja zdravstvenih mjera može bitno utjecati na smanjenje broja oboljelih od kroničnih bolesti. Kako bi medicinska sestra uspješno mogla zauzeti ulogu edukatorice u zbrinjavanju pacijenata s hipotireozom, nužna je

primjena procesa zdravstvene njege, a za što je preduvjet široko znanje o svim aspektima hipotireoze, biokemijskim, kliničkim i sestrinskim aspektima.

Proces zdravstvene njege se definira kao sustavan, logičan i racionalan pristup u otkrivanju i rješavanju pacijentovih problema iz područja zdravstvene njege (64). U prvoj fazi procesa zdravstvene njege, gdje medicinska sestra utvrđuje potrebe za zdravstvenom njegom, ističe se važnost poznavanja patofizioloških mehanizama koji dovode do hipotireoze i simptoma do kojih ti mehanizmi dovode. Kako bi uspješno definirala sestrinsku dijagnozu i odredila intervencije usmjerene k rješavanju sestrinskog problema, medicinska sestra mora posjedovati osnovna znanja iz temeljnih i kliničkih medicinskih znanosti čije je poznavanje osnova djelovanja svakog uspješnog zdravstvenog djelatnika. Činjenica da medicinska sestra od svih zdravstvenih djelatnika provede najviše vremena uz korisnika zdravstvene skrbi, upućuje na njenu važnu ulogu u dijagnosticiranju i liječenju hipotireoze. Dobrim poznavanjem kliničke slike i simptoma hipotireoze, tijekom provođenja zdravstvene njege, medicinska sestra može lakše uočiti nastanak ovog poremećaja čije se tjelesne manifestacije često krivo poistovjećuju sa slabljenjem mentalnih i tjelesnih funkcija koje nastupaju tijekom starije životne dobi.

Kao što medicinska dijagnoza čini polazište i temelj liječnikove skrbi za pacijenta, tako i sestrinska dijagnoza čini temelj i polazište sestrinskog rada. Pojam „sestrinska dijagnoza“ počinje se koristiti tijekom pedesetih godina prošlog stoljeća, prvenstveno u Sjedinjenim Američkim Državama gdje je sestrinstvo kao profesija i doživjelo pravi procvat i razvitak. Sestrinska dijagnoza precizno opisuje prisutni ili potencijalni zdravstveni problem kod pojedinca ili obitelji, a koji je ona kompetentna i ovlaštena tretirati i djelovati u svrhu njegovog rješavanja (65). Sestrinska dijagnoza se razlikuje od medicinske dijagnoze po tome što ne identificira bolest na temelju simptoma nego identificira problem koji medicinska sestra može riješiti primjenom procesa zdravstvene njege.

### **5.1.1. Sestrinske dijagnoze kod hipotireoze**

Po završetku studijskog školovanja, medicinska sestra ili tehničar bi trebali posjedovati kompetencije za samostalnu primjenu procesa zdravstvene njege i samostalno definiranje sestrinskih dijagnoza. Iako svaka država ima otprilike standardizirane sestrinske dijagnoze, u Hrvatskoj su standardizirane od strane Hrvatske komore medicinskih sestara, mogućnosti za definiranje sestrinskih dijagnoza su beskonačne. Neke od sestrinskih dijagnoza prisutnih kod

oboljelih od hipotireoze a koje možemo naći u priručnicima o sestrinskim dijagnozama izdanim od strane stručnjaka iz Hrvatske komore medicinskih sestara su sljedeće (66,67,68):

- Smanjeno podnošenje napora
- Hipotermija
- Opstipacija
- Anksioznost
- Umor
- Neupućenost
- Socijalna izolacija
- Neprihvatanje vlastitog tjelesnog izgleda
- Poremećaj misaonog procesa
- Poremećaj spavanja

Zanimljivo je da se navedene sestrinske dijagnoze mogu naći kod velikog broja bolesti i poremećaja i da se ne mogu usko povezati niti s jednim određenim poremećajem. Stoga je vrlo bitno uzeti kvalitetnu sestrinsku anamnezu i razlikovati uzroke sestrinskih problema. Pa tako npr. socijalna izolacija, poremećaj spavanja i poremećaj misaonog procesa mogu biti obilježja, kako depresije, tako i hipotireoze. Medicinska sestra bi trebala biti sposobna proučavati i razumjeti cjelokupnu medicinsku dokumentaciju, znati svrhu dijagnostičkih i terapijskih postupaka i biti ravnopravan i kompetentan član medicinskog tima koji sudjeluje u liječenju i njezi bolesnika oboljelih od hipotireoze. S obzirom da većina pacijenata oboljelih od hipotireoze ne zahtijeva stacionarno liječenje, izuzev teških slučajeva miksedske kome, patronažne sestre i sestre koje rade u ambulantama obiteljske medicine imaju najvažniju ulogu u edukaciji i praćenju samih pacijenata.

## 6. ZAKLJUČAK

Hipotireoza je poremećaj karakteriziran smanjenom razinom hormona štitnjače koji može zahvatiti osobe svih uzrasta. Unatoč vrlo uspješnom liječenju u većini slučajeva, još uvijek su česte komplikacije hipotireoze koje nastaju zbog kasnog dijagnosticiranja samog stanja. Za razliku od hipotireoze koja nastaje u mlađoj životnoj dobi, najčešće kao posljedica Hashimotovog tireoiditisa, hipotireoza koja se pojavljuje kod ljudi starije životne dobi često ostaje nedijagnosticirana zbog činjenice da u starosti inače nastupa fiziološko slabljenje tjelesnih, mentalnih i kognitivnih funkcija. Stoga nije neopravdana ideja nekih zemalja u kojima se provodi skrining na hipotireozu određivanjem TSH iz serumske krvi kao što se provodi skrining na neke od zloćudnih bolesti poput karcinoma dojke, debelog crijeva, pluća i ostalih malignih bolesti. Uzimajući u obzir činjenicu da prema nekim istraživanjima oko 10 % ženske i 6 % muške populacije starije od 65 godina boluje od nekog od oblika hipotireoze, ovakva ideja se čini još opravdanijom. Sve dostupniji i jeftiniji procesi uzorkovanja, laboratorijske dijagnostike i određivanja razine TSH hormona doprinose opravdanosti ideje o skriningu na hipotireozu gledajući i s ekonomske strane. Unatoč jasno razjašnjenim patofiziološkim mehanizmima i poremećajima na biokemijskim razinama u organizmu koji dovode do hipotireoze, točan uzrok autoimunih oblika hipotireoze još uvijek nije poznat. S obzirom na svakodnevni, i čini se nezaustavljivi napredak medicine, nije neskromno za očekivati da će se u skoroj budućnosti umjesto posljedica autoimunih oblika hipotireoza liječiti njihov uzrok. Za očekivati je da će za to vrijeme vrlo uspješna supstitucijska terapija levotiroksinom, sintetskim oblikom tiroksina, ostati zlatni standard liječenja hipotireoze.

Medicinske sestre, koje čine najbrojniju skupinu zdravstvenih stručnjaka i provode najviše vremena s pacijentima, imaju neprocjenjivu ulogu u dijagnosticiranju, liječenju i praćenju oboljelih od hipotireoze. Razvitkom sestrinstva kao profesije i kao medicinske znanosti, medicinska sestra mora ovladati određenim kompetencijama za čije je usvajanje nužno poznavanje temeljnih i kliničkih biomedicinskih znanosti. Jer da bi uspješno educirali pacijente i oboljele od hipotireoze, potrebno je imati dobru teorijsku podlogu koja čini osnovu kvalitetnog rada svake medicinske sestre.

## 7. LITERATURA

1. Gamulin S. Patofiziologija za visoke zdravstvene škole. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
2. MSD priručnik dijagnostike i terapije. Hipotireoza [Online]. 2020. Dostupno na adresi: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/endokrinologija/bolesti-stitnjace/hipotireoza> (02.07.2020.)
3. Bahemuka M, Hodkinson HM. Screening for hypothyroidism in elderly inpatients. *British Medical Journal*. 1975;2(5971):601-603.
4. Lindholm J, Laurberg P. Hypothyroidism and thyroid substitution: Historical aspects. *Journal of Thyroid Research* [Elektonički časopis]. 2011. Dostupno na: <https://www.hindawi.com/journals/jtr/2011/809341/>. (02.07.2020.)
5. Kapil U. Health consequences of iodine deficiency. *Sultan Qaboos University Medical Journal*. 2007;7(3):262-272.
6. Dunn JT. Endemic goiter and cretinism: an update on iodine status. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2001;14(Supl 6):1469-1473.
7. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Jod i štitnjača [Online]. 2017. Dostupno na adresi: <https://www.hzjz.hr/sluzba-zdravstvena-ekologija/jod-i-stitnjaca/> (02.07.2020.)
8. Caturegli P, Remigis AD, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria. *Autoimmunity Reviews*. 2014;13(4-5):391:397.
9. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, i sur. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nature Review Endocrinology*. 2018;14(5):301-316.
10. Keros P, Matković B. Anatomija i fiziologija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2014
11. Melmed S, Polonsky KS, Reed Larsen P, Kronenberg HM. *Williams textbook of endocrinology*. 13th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
12. MSD Manual. Hypothyroidism [Online]. 2020. Dostupno: <https://www.msdmanuals.com/en-jp/home/quick-facts-hormonal-and-metabolic-disorders/thyroid-gland-disorders/hypothyroidism>. (07.09.2020.)
13. Netter FH. *Atlas of human anatomy*. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2011.

14. Crumbie L. Kenhub. Thyroid gland histology: want to learn more about it? [Online]. 2020. Dostupno na adresi: <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/histology-of-the-thyroid-gland>. (02.07.2020.)
15. StatPearls. Physiology, thyroid function [Online]. 2020. Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537039/>. (02.07.2020.)
16. The endocrine System. Thyroid [Online]. 2020. Dostupno: <https://thewonderfulendocrinesystem.weebly.com/index.html>. (07.09.2020.)
17. Mughal BB, Fini JB, Demeneix BA. Thyroid-disrupting chemicals and brain development: an update. *Endocrine Connections*. 2018;7(4):160-186.
18. Periodni sustav elemenata. Jod [Online]. 2008. Dostupno na: <http://www.pse.pbf.hr/hrvatski/elementi/i/index.html>. (04.07.2020.)
19. Woody Sistrunk J. Iodine and the thyroid: The connection you should know about. *Empower*. 2013;5(3)20-22.
20. Čvorišćec D, Čepelak I. Štrausova medicinska biokemija. Zagreb: Medicinska naklada; 2009.
21. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija- udžbenik. 2. izd. Kukulja Taradi S, Andreis I, ur. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
22. ResearchGate. The chemical structure of thyroxine [Online]. 2011. Dostupno na: [https://www.researchgate.net/figure/The-chemical-structure-of-thyroxine\\_fig1\\_254340320](https://www.researchgate.net/figure/The-chemical-structure-of-thyroxine_fig1_254340320). (04.07.2020.)
23. Wikipedia. Trijodtironin [Online]. 2016. Dostupno na: <https://sh.wikipedia.org/wiki/Trijodotironin>. (04.07.2020.)
24. Plosnić M. Status kalcitonina kod pacijenata s Hashimotovim tireoiditisom (diplomski rad). Split: Medicinski fakultet; 2019.
25. Štitnjača.com. Sinteza hormona štitnjače [Online]. 2015. Dostupno na: <http://stitnjaca.com/sinteza-hormona-stinjace/>. (04.07.2020.)
26. StatPearls. Physiology, Thyroid stimulating hormone (TSH) [Online]. 2020. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499850/>. (04.07.2020.)

27. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, i sur. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clinical Endocrinology*. 1995;43:55–68.
28. McGrogan A, Seaman H, Wright JW, de Wries CS. The incidence of autoimmune thyroid disease: A systematic review of the literature. *Clinical Endocrinology*. 2008;69(5):687-696.
29. Baretić M. 100 godina Hashimotova tireoiditisa, bolesti koja još uvijek intrigira– prikaz bolesnice. *Acta Medica Croatica*. 2011;65:453-457.
30. McLachlan SM, Rapoport B. Thyrotropin-blocking autoantibodies and thyroid-stimulating autoantibodies: potential mechanisms involved in the pendulum swinging from hypothyroidism to hyperthyroidism or vice versa. *Thyroid*. 2013;23:14-24.
31. Walsh JP, Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, Brown SJ, O'Leary P. Thyrotropin and thyroid antibodies as predictors of hypothyroidism: a 13-year, longitudinal study of a community-based cohort using current immunoassay techniques. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95(3):1095:1104.
32. Rydzewska M, Jaromin M, Pasierowska IE, i sur. Role of the T and B lymphocytes in pathogenesis of autoimmune thyroid diseases [Elektronički časopis]. *Thyroid Research*. 2018;11(2).  
Dostupno na: <https://thyroidresearchjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13044-018-0046-9>. (02.07.2020.)
33. Brix TH, Kyvik KO, Hegedus L. A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2000;85:536:539.
34. Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocrine Reviews*. 2009;30:376-498.
35. Gereben B, Zavacki AM, Ribich S, i sur. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling. *Endocrine Reviews*. 2008;29:898:938.
36. Gruters A, Krude H. Detection and treatment of congenital hypothyroidism. *Nature reviews Endocrinology*. 2012;8:104-113.
37. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism [Elektronički časopis]. *Orphanet Journal of Rare Disease*. 2010;5. Dostupno na: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-5-17>. (07.07.2020.)



38. Parks JS, Lin M, Grosse SD, Hinton CF, Drummond-Borg M, Borgfeld L, Sullivan KM. The impact of transient hypothyroidism on the increasing rate of congenital hypothyroidism in the United States. *Pediatrics*. 2010;125(Supl 2):54-63.
39. Stoll C, Dott B, Alembik Y, Koehl C. Congenital anomalies associated with congenital hypothyroidism. *Annals of Human Genetics*. 1999;42(1):17-20.
40. Halpern J, Boyages SC, Maberly GF, Collins JK, Eastman CJ, Morris JGL. The neurology of endemic cretinism: a study of two endemias. *Brain*. 1991;114(2):825-841.
41. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002;87(2):489-499.
42. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007;97(12):4575-4582.
43. Cancer Therapy Advisor. Drug-induced hypothyroidism [Online]. 2017. Dostupno na: <https://www.cancertherapyadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/labmed/drug-induced-hypothyroidism/>. (11.07.2020.)
44. MSD priručnik dijagnostike i terapije. Hipertireoza [Online]. 2020. Dostupno na adresi: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/endokrinologija/bolesti-stitnjace/hipertireoza> (11.07.2020.)
45. Gupta V, Lee M. Central hypothyroidism. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2011;15(Supl 2):99-106.
46. de Moraes DC, Vaisman M, Conceicao FL, Ortiga-CarvalhoTM. Pituitary development: a complex temporal regulated process dependent on specific transcriptional factors. *Journal of Endocrinology*. 2012;215:239-245.
47. Haugen BR. Drugs that suppress tsh or cause central hypothyroidism. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009;23(6):793-800.
48. Kahaly DJ, Dillman WH. Thyroid hormone action in the heart. *Endocrine Reviews*. 2005;26:704-728.

49. Wood-Allum CA, Shaw PJ, Thyroid disease and the nervous system. *The Handbook of Clinical Neurology*. 2014;120:703-735.
50. Mullur R, Liu YY, Brent GA, Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiological Reviews*. 2014;94:355-382.
51. Chidakel A, Mentuccia D, Celi FS. Peripheral metabolism of thyroid hormone and glucose homeostasis. *Thyroid*. 2005;15:899:903.
52. Pearce EN. Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012;97:326-333.
53. Rodríguez I, Fluiters E, Perez-Mendez LF, Luna R, Paramo C, García-Mayor RV. Factors associated with mortality of patients with myxoedema coma: prospective study in 11 cases treated in a single institution. *The Journal of Endocrinology*. 2004;180(2):347-50.
54. Kusić Z, Jukić T, Franceshi M, Dabelić N, Rončević M, Lukinac Lj, i sur. Smjernice Hrvatskog društva za štitnjaču za racionalnu dijagnostiku poremećaja funkcije štitnjače. *Liječnički Vjesnik*. 2009;131:328-338.
55. American Thyroid Association. Thyroid function tests [Online]. 2019. Dostupno na: <https://www.thyroid.org/thyroid-function-tests/>. (14.07.2020.)
56. Gereben B, Zavacki AM, Ribich S, i sur. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling. *Endocrine Reviews*. 2008;29:898-938.
57. Current Topics in Hypothyroidism with Focus on Development. The role of ultrasound in the differential diagnosis of hypothyroidism [Online]. 2012. Dostupno na: <https://www.intechopen.com/books/current-topics-in-hypothyroidism-with-focus-on-development/the-role-of-ultrasound-in-the-differential-diagnosis-of-hypothyroidism> (15.07.2020.)
58. Snyder S, Listecky RE. Bioidentical thyroid replacement therapy in practice: Delivering a physiologic T4:T3 ratio for improved patient outcomes with the ListeckySnyder protocol *International Journal of Pharmaceutical Compounding*. 2012;16:376-380.
59. PubChem. Liothyronine [Online]. 2020. Dostupno na: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Liothyronine->. (22.07.2020.)

60. Biondi B, Wartofsky L. Treatment with thyroid hormone. *Endocrine Reviews*. 2014;35:433-512.
61. Google Patents. A process for preparation of levothyroxine and salts thereof [Online]. 2018. Dostupno na: <https://patents.google.com/patent/EP3126324B1/en>. (22.07.2020.)
62. Unnikrishnan AG, Kalra S, Sahay RK, Bantwal G, John M, Tewari N. Prevalence of hypothyroidism in adults: An epidemiological study in eight cities of India. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2013;17(4):647-652.
63. Mojsović Z, i sur. *Sestrinstvo u zajednici*. Zagreb: Visoka zdravstvena škola; 2004.
64. Fučkar G. *Proces zdravstvene njege*. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1995.
65. Fučkar G. *Uvod u sestrinske dijagnoze*. Zagreb: Hrvatska udruga za medicinsku edukaciju; 1996.
66. Šepec S, Kurtović B, Munko T, Vico M, Abou Aldan D, Babić D, i sur. *Sestrinske dijagnoze*. Zagreb: Hrvatska komora medicinskih sestara; 2011.
67. Kadović M, Abou Aldan D, Babić D, Kurtović B, Piškorjanac S, Vico M. *Sestrinske dijagnoze 2*. Zagreb: Hrvatska komora medicinskih sestara; 2013.
68. Abou Aldan D, Babić D, Kadović M, Kurtović B, Režić S, Rotim C i sur. *Sestrinske dijagnoze 3*. Zagreb: Hrvatska komora medicinskih sestara; 2015.

## 8. OZNAKE I KRATICE

anti-Tg – protutijela protiv tireoglobulina

anti-TPO – protutijela protiv tireoperoksidaze

ATP – adenzin trifosfat

ATP-aza – adenzintrifosfataza

DIT – dijodtirozin

EKG – elektrokardiogram

FSH – folikulstimulirajući hormon

fT<sub>3</sub> – slobodna frakcija trijodtironina

fT<sub>4</sub> – slobodna frakcija tiroksina

g – gram

HHS-os – hipotalamus hipofiza štitnjača os

I – jod

<sup>123</sup>I – radioaktivni izotop joda

K – kalij

kg – kilogram

L – litra

LDL – lipoproteini niske gustoće

LH – luteinizirajući hormon

μg – mikrogram

mg – miligram

MIT – monojodtirozin

mIU – miliinternacionalna jedinica

mmol – milimol

Na – natrij

NIS – jodidna pumpa

p – piko

pmol – pikomol

PTH – paratireoidni hormon

T<sub>3</sub> – trijodtironin

T<sub>4</sub> – tiroksin

TBA – albumin koji veže tiroksin

TBG – globulin koji veže tiroksin

TBPA – prealbumin koji veže tiroksin

TNF – tumornekrotizirajući faktor

TPO – tireoperoksidaza

TRH – tireotropin oslobađajući hormon

TSH – tireotropni hormon

## 9. SAŽETAK

Naslov: Hipotireoze – biokemijski, klinički i sestrinski aspekti

Sažetak: Hipotireoza je najučestaliji poremećaj funkcije štitnjače i bolest s drugom najvećom incidencijom u području endokrinologije, odmah poslije šećerne bolesti. Glavno obilježje hipotireoze je smanjena razina hormona štitnjače, trijodtironina i tiroksina, u kombinaciji s tipičnom kliničkom slikom koju najčešće karakterizira suha koža, umor, pospanost, usporenost govora, promuklost i bezvoljnost. Može se javiti u svakoj životnoj dobi, a najčešće se dijagnosticira među starijom populacijom. Iako simptomi mogu biti vrlo izraženi u mlađih ljudi, kod starije populacije oni su najčešći atipični i suptilni. Manjak joda u prehrani najčešći je uzrok hipotireoze i gušavosti u siromašnim dijelovima svijeta dok je u razvijenim dijelovima svijeta najčešći uzrok hipotireoze kronična autoimuna upalna bolest štitnjače poznatija pod imenom Hashimotov tireoiditis čije je glavno obilježje kronična limfocitna infiltracija parenhima štitnjače. Vrlo rijetko, hipotireoza može biti uzrokovana poremećajem rada hipofize ili hipotalamusa. Laboratorijska dijagnostika hipotireoze temelji se na analizi i mjerenju razine tireotropnog hormona, trijodtironina, njihovih slobodnih frakcija i na detekciji prisutnih tireoidnih autoantitijela. Liječenje hipotireoze temelji se na supstitucijskoj primjeni levotiroksina, sintetskog oblika tiroksina. Medicinska sestra kao član zdravstvenog tima koji provodi najviše vremena s bolesnikom ima veliku ulogu u edukaciji i prevenciji mogućih komplikacija hipotireoze.

Ključne riječi: hipotireoza, štitnjača, jod, Hashimotov tireoiditis, tireotropni hormon, trijodtironin, tiroksin

## 10. SUMMARY


Title: Hypothyroidism – biochemical, clinical and nursing aspects

Summary: Hypothyroidism is the most common thyroid dysfunction and disease with the second highest incidence in endocrinology, immediately after diabetes. The main features of hypothyroidism are decreased levels of thyroid hormones, triiodothyronine and thyroxine, combined with a typical clinical picture most commonly characterized by dry skin, fatigue, drowsiness, slow speech, hoarseness and lethargy. It can occur at any age, and is most commonly diagnosed among the elderly population. Although symptoms can be very pronounced in younger people, in the older population they are most often atypical and subtle. Iodine deficiency in the food is the most common cause of hypothyroidism and goiter in undeveloped parts of the world while in developed parts of the world the most common cause of hypothyroidism is chronic autoimmune inflammatory thyroid disease known as Hashimoto's thyroiditis whose main feature is chronic lymphocytic infiltration of the parenchyma. Very rarely, hypothyroidism can be caused by a disorder of the pituitary gland or hypothalamus. Laboratory diagnosis of hypothyroidism is based on the analysis and measurement of the levels of thyroid hormone, triiodothyronine, their free fractions and on the detection of thyroid autoantibodies present. Treatment of hypothyroidism is based on the replacement use of levothyroxine, a synthetic form of thyroxine. The nurse as a member of the healthcare team who spends the most time with the patient plays a major role in educating and preventing possible complications of hypothyroidism.

Key words: hypothyroidism, thyroid, iodine, Hashimoto's thyroiditis, thyrotropic hormone, triiodothyronine, thyroxine,

## IZJAVA O AUTORSTVU ZAVRŠNOG RADA

Pod punom odgovornošću izjavljujem da sam ovaj rad izradio/la samostalno, poštujući načela akademske čestitosti, pravila struke te pravila i norme standardnog hrvatskog jezika. Rad je moje autorsko djelo i svi su preuzeti citati i parafraze u njemu primjereno označeni.

Mjesto i datum	Ime i prezime studenta/ice	Potpis studenta/ice
U Bjelovaru, <u>2.9.2020.</u>	KREŠIMIR BATURINA	



Prema Odluci Veleučilišta u Bjelovaru, a u skladu sa Zakonom o znanstvenoj djelatnosti i visokom obrazovanju, elektroničke inačice završnih radova studenata Veleučilišta u Bjelovaru bit će pohranjene i javno dostupne u internetskoj bazi Nacionalne i sveučilišne knjižnice u Zagrebu. Ukoliko ste suglasni da tekst Vašeg završnog rada u cijelosti bude javno objavljen, molimo Vas da to potvrdite potpisom.

Suglasnost za objavljivanje elektroničke inačice završnog rada u javno dostupnom nacionalnom repozitoriju

KREŠIMIR BATURINA

*ime i prezime studenta/ice*

Dajem suglasnost da se radi promicanja otvorenog i slobodnog pristupa znanju i informacijama cjeloviti tekst mojeg završnog rada pohrani u repozitorij Nacionalne i sveučilišne knjižnice u Zagrebu i time učini javno dostupnim.

Svojim potpisom potvrđujem istovjetnost tiskane i elektroničke inačice završnog rada.

U Bjelovaru, 8.9.2020.

Baturina  
*potpis studenta/ice*