

S. Đurica*, M. Vuksanovic**

AUTOIMUNSKA BOLEST TIREOIDEJE

Imunski sistem zdrave osobe ima sposobnost da razlikuje strane od svojih sopstvenih antigena, a limfociti osobe prepoznaju strane antigene i odgovaraju na njih, dok na sopstvene (potencijalno antigenične za tu osobu) ne odgovaraju. Taj fenomen je imunska tolerancija (*self-tolerance*). To je stečena sposobnost koju limfociti te osobe nauče u raznim fazama nastanka, sazrevanja, funkcije limfocita, i obavljaju do njihove apoptoze.

Abnormalnosti u indukciji i očuvanju tolerancije (*self-tolerance*) narušavaju ravnotežu imunskog sistema zdrave osobe; limfociti više ne prepoznaju svoje do tada potencijalne antigene (*nonrecognition Sy*), započinje stvaranje autoantitela organ-specifičnih i organ-nespecifičnih, što za posledicu ima nastanak i ispoljavanje autoimunske bolesti.

U kognitivnoj fazi antigen se vezuje za receptore na zrelim limfocitima, koji postoje i pre antigenične stimulacije. Čelije humoralnog imunskog odgovora – B limfociti sintetišu antitela na svojoj površini koja mogu da se vežu za strane proteine, polisaharide ili lipide u solubilnoj fazi. Kooperativno, ćelije čija je funkcija ćelijski imunski odgovor – T-limfociti pokreću sintezu receptora koji prepoznaju delove proteina antigena (u prisustvu MHC molekula) i taj proces se dešava na svim drugim ćelijama.

U fazi aktivacije limfociti proliferišu (klonovi antigen specifičnih limfocita) i uvećava se njihova odbrambena sposobnost. B limfociti, koji su u kognitivnoj fazi upoznali antigen, pokreću mehanizme eliminacije antigena. Neki T-Ly diferencijuju u ćelije koje aktiviraju fagocite (ćelije lize).

Sposobnost T ćelija da prepoznaju ćelijske antigene i pokrenu odbranu od njih je ćelijski imunski odgovor. Tako aktivacija limfocita najčešće uključuje dva signala: prva je pokrenuta antigenom, a druga se ostvaruje sadejstvom drugih ćelija – ćelije koje pomažu (*helper cells*). U fazi aktivacije, povećanjem broja i aktivnosti Ly, ćelijski i biohemijski mehanizmi omogućavaju migraciju Ly na mesto gde je antigen prisutan i započinje efektorna faza.

* Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Srbija.

** Interna klinika KBC „Zvezdara” Beograd, Srbija.

U efektornoj fazi specifičnim antigenom stimulisani Ly, kao i nelimfoidne ćelije (neutrofilni, mononuklearni fagociti, sistem komplementa (aktivisan antitelima)), učestvuju u lizi ćelija i fagocitozi. Neka od antitela stimulišu degranulaciju mastocita i oslobađaju se medijatori vaskularnih promena u akutnom zapaljenju. Aktivisani limfociti sekretuju citokine koji podstiču fagocitozu i zapaljenje. Fagociti, komplement, mastociti, citokini i leukociti jesu komponente prirodnog imunskog odgovora, u prisustvu antigenične supstancije (1,2). Specifični imunski odgovor služi da pojača efektorne mehanizme protiv stranog antigena i u odsustvu aktivacije limfocita.

Histokompatibilnost (major histocompatibility complex – MHC)

Region polimorfnih gena, čiji su produkti ekspimirani na površini svih jedarnih ćelija, određuje histokompatibilnost, koja je značajna za normalan imunski odgovor. Za ovaj region se zna od 1940, a 1960. je ukazano na njegov značaj za imunski odgovor. Imunski odgovor kontrolišu geni imunskog odgovora (Ir). Ir geni kontrolišu aktivaciju T helper Ly, koji su značajni za odgovor antitela na antigen. Sedamdesetih godina prošlog veka, pokazano je da antigen specifični T-Ly ne prepoznaju antigen u solubilnoj fazi, ali prepoznaju deo proteina antigena (peptide) koji su kovalentno vezani za MHC gen produkt, tj. MHC prikazuju antigene peptide T ćelijama.

Postoje dva različita tipa MHC gen produkt molekula; normalno klasa I molekula i aberantna klasa II MHC. Antigenična supstancija može biti prepoznata od T-Ly samo preko MHC klasa I ili klasa II. MHC molekuli su integralne komponente liganda, koji prepoznaje receptori za antigen na T-Ly.

MHC molekuli postoje na membranama svih zrelih jedarnih ćelija. Zdrava osoba sa fiziološkim imunskim sistemom ekspimirira MHC I klasu, dok ekspresija II klase MHC nastaje na egzogene antigenične proteine ili na sopstvene koji su izmenjeni (3).

Autoantitela i njihov značaj

Autoimunska bolest tireoideje (AIBT) posledica je slabog prepoznavanja sopstvenih antigena, i pri postojećem genotipu odraz poremećaja regulacije imunskog sistema obolele osobe.

Ispoljava se nezavisno od pola, ali češće kod žena, starosti od 30. do 50. godine, prevalencijom 4% i, tim pre, ako potiču iz porodica gde već neko boluje od neke autoimunske bolesti.

Mnoge tkivne ili organ-specifične autoimunske bolesti uslovljene su stvaranjem autoantitela. Od otkrića antitireoidnih autoantitela (4,5,6) autoimunska tireoidna

bolest (AITB) je neprestano u žiži interesovanja, naučnika istraživača i kliničara. Autoantitela nastala protiv fiziološki važnih molekula, kao što su hormoni, za posledicu imaju oštećenje tireoidnih folikulskih ćelija, poremećaj sinteze i oslobađanja hormona humoralnim i ćelijskim imunskim mehanizmima i ispoljavanje oboljenja endokrinog sistema. Oštećenje folikulskih ćelija nastaje kada se specifično senzibilisani T-limfociti i/ ili autoantitela vežu za tireoidnu ćeliju zbog čega nastaje liza ćelije i zapaljenska reakcija.

Danas se zna da su tri autoantigena uključena u nastajanje i ispoljavanje AIBT: kompleks tireoidne peroksidaze (TPO), tireoglobulin (Tg) i TSH receptor. Pored ovih, postoje i neki drugi autoantigeni (simporter za Na, jod – NIS), mada je njihova uloga nedovoljno izučena.

Tireoidna peroksidaza (TPO) je hemoglikoprotein mase 110 kD, vezan za membranu apikalnog dela tireoidne folikulske ćelije, gde je njena aktivnost neophodna u sintezi tireoidnih hormona. U zavisnosti od strukture, stepena glikolizacije i vezivanja hema, postoji nekoliko formi TPO, pa tireoidna peroksidaza predstavlja heterogeni kompleks enzima (7).

Autoantitela prema TPO su citotoksična (8), učestvuju u destruktivnim procesima koji za posledicu imaju smanjenje tireoidne funkcije – ispoljavanje hipotireoze kod osoba sa Hashimoto tireoiditisom (HT).

Prisustvo autoantitela prema TPOAt u serumu neke osobe prethodi ispoljavanju tireoidne disfunkcije, a broj jedinica (U/ml) odgovara limfoidnoj infiltraciji u tireoideji (AtTPO se stvaraju u limfocitnim germinativnim centrima u tireoideji, a u manjoj meri u okolnim limfnim čvorovima i u koštanoj srži (9,10)), mada ima podataka da se AtTPO mogu dokazati u serumu 12–26% osoba kod kojih ne postoji poremećaj funkcije tireoideje. Zbog toga je od velikog značaja za kliničku praksu ne samo dokazivanje postojanja AtTPO dostupnim veoma senzitivnim testovima, već mnogo više praćenje promena broja jedinica AtTPO tokom vremena, kao i odnos AtTPO i TSH te osobe. U smislu predikcije promena tireoidnog statusa, sprovodi se test hipotalamusnim činiocem (TRH test) i, u zavisnosti od promena koncentracije TSH (delta TSH), tj. stimulisnog TSH odgovora (11, 12), primenjuje lečenje koje doprinosi da se TSH održava u fiziološkom rasponu, a to istovremeno smanjuje titar AtTPO. Antitela na enzimski kompleks tireoperoksidaza su najvažniji marker AIBT. Mogu se naći u serumu skoro svih pacijenata sa HT i u 75% obolelih sa Gravesovim hipertireoidizmom (13).

Autoantitela prema membranskom receptoru visokog afiniteta prema TSH (AtTSHR) jesu glavni autoantigeni u MGB, orbitopatiji i pretibijalnom miksedemu. Ova antitela su heterogena i mogu da stimulišu biološko delovanje TSH (kada izazivaju hipertireoidizam) ili da antagonizuju dejstva TSH i uzrokuju hipotireoidizam, nezavisno od efektnih mehanizama. Ova funkcionalna abnormalnost rezultuje receptor-posredovanom stimulacijom ciljnih ćelija ili interferentnom inhibicijom

funkcije receptora. Primer stimulacije mimikrije funkcije autoantitelima je MGB, tj. posledična tireoidna hiperfunkcija.

Ova antitela prolaze placentu i mogu da dovedu do prolaznog hipertireoidizma i strume novorođenčeta.

Neutralna AtTSHR se vezuju za TSH R, ali ne utiču na delovanje TSH.

Blokirajuća autoantitela prema TSHR ubrzavaju apoptozu tireocita.

Antitela prema tireoglobulinu (TgAt)

Patološka uloga antitela prema tireoglobulinu (TgAt), koja su neutrališuća, nije jasna u dovoljnoj meri. Tireoglobulin (Tg) je solubilni glikoproteid molekulske težine 660 kDa, kvaternerne strukture, koji čine dve identične subjedinice. Veoma je heterogena molekulima, a glikozilacija, jodinacija, sulfacija, polimerizacija, delimična razgradnja, povećavaju njegovu antigeničnost. Sadržaj sijalinske kiseline, i promene tercijerne strukture molekula, takođe doprinose antigeničnosti molekula tireoglobulina.

Kliničko ispoljavanje autoimunske bolesti tireoideje

Autoimunska bolest tireoideje (AIBT) je multifaktorijska, genetski uslovljena bolest, čije ispoljavanje ubrzava delovanje činilaca spoljašnje sredine (14). Autoimunska tireoidna bolest jedna je od tri glavne endokrinopatije u tipu 2, a nalazi se u oko 4% pacijenta u tipu 1. Posledica je poremećaja imunoregulacije, tolerancije i slabijeg prepoznavanja sopstvenih proteina, oligopolisaharida i polipeptida. Incidencija autoimunskih bolesti je u porastu u svim starosnim grupama našeg stanovništva. Prevalencija organ-specifičnih, kao i organ-nespecifičnih antitela, raste sa starenjem. Autoimunske bolesti tireoideje se veoma sporo razvijaju. Gotovo da nije moguće odrediti koliko je vremena proteklo od inicijalne autoimunske promene do ispoljene autoimunske bolesti. U porodicama, gde ima članova koji boluju od neke autoimunske bolesti, neophodno je preventivno ispitati prisustvo antitireoidnih antitela (15,16).

Starenjem se spontano povećava sklonost ka porastu titra antitela u serumu zbog progresivnog opadanja supresorske funkcije timus zavisnih limfocita. Incidencija AIBT dostiže maksimum između šeste i sedme decenije života, nezavisno od prevalencije (17). Tome doprinosi hronična izloženost virusnim, bakterijskim, gljivičnim infekcijama, promene imunog sistema.

Kod starijih od 70 godina oko 20% osoba ima HT, a žene i četiri puta više. Oko 54.8% starijih od 80 godina imaju pozitivna antitela prema sastojcima tireoideje. Kod

16–23% žena, starijih od 65 godina, dokazana su antitela prema Tg. Moguće da pad estrogena doprinosi ekspresiji autoimunih bolesti.

Kod jednojajčanih blizanaca, koji predstavljaju idealan model za izučavanje doprinosa genetskih činilaca u ispoljavanju AIBT, potvrđeno je da MGB i HT imaju sličnu imunogenetsku osnovu i da predstavljaju posledice poremećene imunoregulacije, tolerancije i slabog prepoznavanja sopstvenih proteina zbog nastalih somatskih mutacija limfocita.

Opšte je prihvaćen stav da je povećan broj jedinica AtTPO u serumu neke osobe podatak od najvećeg značaja, za dalje praćenje u smislu ispoljavanja AIBT.

Autoimunske promene se ispoljavaju različitim kliničkim i morfološkim entitetima, između kojih postoji etiopatogenetska povezanost, tj. sve su uzrokovane poremećajem regulacije imunskog sistema. Bolesti kao što su *Thyreoiditis lymphocytaria Hashimoto* (HT), imunogeni hipertireoidizam (*Morbus Graves Basedow*, MGB), nekad i sa ispoljenom tireotoksičnom, endokrinom orbitopatijom, često udruženo prate autoimunske bolesti drugih organa kao što su: hronična insuficijencija pljuvačnih žlezda (*Sy Sjögren*), autoimunska hemolizna anemija, dilatativna kardiopatija (18), megalocitna, perniciozna anemija, trombocitopenija (19,20,21), *Rheumatoid arthritis*, *Diabetes mellitus* (češće typ II, ali i typ I), *Morbus Addison*, *Coeliakia*, *Myasthenia gravis*, kao i druge autoimunske bolesti, kao što su sistemske bolesti vezivnog tkiva (*Lupus erythematosus-SLE*, *Sclerodermia*, *Vasculitis superficialis*).

Posledice autoimunske bolesti tireoideje i udruženo ispoljenih bolesti značajne su ne samo medicinski nego i socioekonomski. Npr., neprepoznata AIBT progresivno vodi u hipotireozu sa hiperlipidemijom, promenama na krvnim sudovima, osteoporozom, deformitetima, invaliditetom i zahteva tuđu negu i skupo lečenje.

Međutim, rano dijagnostikovana i lečena, sprečava ispoljavanje drugih poremećaja imunskog sistema i značajno doprinosi kvalitetu življenja obolele osobe, pri čemu su ulaganja društvene zajednice neuporedivo manja.

Morbus Graves's – Basedow je autoimunska bolest tireoideje, uzrokovana nastalim autoantitelima prema receptoru za TSH na ćelijskim membranama tireocita. Tireoidno-stimulišući imunoglobulini (TSIs) se vezuju za visokoafinitetne receptore za TSH na plazma tireoidnim membranama, aktiviraju se membranski receptori za TSH i ispoljava (funkcionalna mimikrija) se biološki efekat TSH stimulacije tireoidnih ćelija – uvećanje volumena i povećanje oslobađanja i sinteze tireoidnih hormona. Povećana sinteza tireoidnih hormona u MGB ubrzava metaboličke procese u organizmu, posebno katalitičke. Ovo rezultuje simptomima i znacima MGB: napetost, nervoza, razdražljivost, česte promene raspoloženja, gubitak telesne mase uprkos većem apetitu, pojačano znojenje tople kože, dijareja, nesanica, tremor, opadanje kose, uvećanje tireoideje, protruzija očnih jabučica zbog orbitopatije, tahikardija i aritmije, hipertenzija. MGB može da uzrokuje potencijalno životno

opasne komplikacije (*Cor thyreotoxicum*, *Flutter atrialis*, *Decompenzatio cordis*, *Effusio pleurae*).

Naša prethodna istraživanja su pokazala da je kod 40 starijih osoba sa AIBT najčešće ekspimirana normalna A i B MHC I klasa humanih leukocitnih antigena.

Kod starijih sa *Morbus Graves Basedow* ekspresija B8 i B5 lokusa je prisutna kod 65% ispitanika. Međutim, zapazili smo ekspresiju lokusa A9 i B35 kod starih sa orbitopatijom. Samo 15% je imalo aberantnu ekspresiju lokusa DR3 aberantne MHC II. Kod njih su pozitivna i AtTPO (868 U/ml \pm 18, X \pm SD) i antitireoglobulinska antitela (684 U/ml \pm 28), kao i AtTSHR (52 U/l \pm 8.92).

Humani leukocitni antigeni značajno modulišu pojavu antitela prema tireoglobulinu, kao i prema mikrozomima tireocita kod starijih osoba sa autoimunom bolešću tireoideje.

Pouzdana dijagnoza MGB zahteva pažljiv klinički pregled, EKG, analizu koncentracija hormona tireoidno-hipofizne osovine, kao i dokaz AtTSHR, AtTPO. Morfološke promene se, posle pregleda, vizualizuju scintigrafski (^{131}I , $^{99\text{m}}\text{TcO}_4$).

MGB se leči derivatima imidazola i tioureje (mercapto 1-methyl imidazol, Propylthiouracil) sa ciljem da se postigne stabilna remisija. Kod nekih bolesnika, koji su još u fertilnom periodu, izbor lečenja je suptotalna tireoidektomija u remisiji, posle pripreme, a ako su stariji od 50 godina primena beta energije ^{131}I , primenjene u terapijske svrhe. Simptomatska terapija je suportivna i ublažava simptome (22).

Thyreoiditis lymphocytaria Hashimoto (HT) je autoimunska bolest tireoideje, češća kod žena (30–50g), sa pozitivnom porodičnom anamnezom za autoimunske bolesti. Dokazano je da osobe koje boluju od HT pripadaju HLA-DR5 MHC genotipu.

Ključni marker AIBT jesu tireoperoksidaza antitela i mogu se naći kod gotovo svih pacijenata sa HT (80%). Visina titra TPO antitela ispoljava stepen limfocitne infiltracije bez obzira na to da li postoji i poremećaj funkcije (hipotireoidizam). Autoimunska bolest tireoideje ima svoju evoluciju. Iskustvo je pokazalo da kod mladih osoba HT može da ima kliničku sliku povećane tireoidne funkcije (*Hashitoxicosis*), koja tokom starenja postepeno prelazi u hipotireoidizam (23). Kod osobe obolele od AIBT antigenom senzibilisani T-Ly produkuju gama-interferon i indukuju II klasu HLA, pri čemu se oslobađaju brojni medijatori imunološke reakcije poznog tipa.

Kod osoba sa AIBT smanjuje se kvalitativno i kvantitativno aktivnost T supresornih limfocita (T_s -Ly) i posledično se smanjuje lučenje interleukina-1 (IL-1). Istovremeno, veoma je izražena senzibilizacija T_h -Ly na neki od mogućih antigena tireoidne epitelijalne ćelije.

Kooperacijom sa makrofagama kroz sinergizam ćelijskog i humoralnog imunog odgovora kao i K-ćelijama, formiraju se imuni kompleksi različitih masa. Neki od

njih direktno citolitično i oštećuju bazalnu membranu tireoidnih ćelija a neki imuni kompleksi su prisutni i u serumu.

Zapaljenjski infiltrat na bazalnoj membrani (limfociti, granulociti, histiociti, plazmociti, monociti, makrofage) deluje citolitično i svojom prokoagulantnom aktivnošću i medijatorima zapaljenjske reakcije oštećuje tireoidne ćelije.

Naša prethodna izučavanja su pokazala da je kod starijih osoba sa autoimunskim hroničnim zapaljenjem tireoideje više eksprimiran lokus B35 (MHC klasa I) nego kod onih sa MGB. Zapaženo je da su starije osobe sa HLA B35 imale u kliničkoj slici periode povećanog lučenja hormona tireoideje (*Hashitoxicosis*). Međutim, nalaz HLA-DR3 (MHC klasa II), potvrđen kod 25% obolelih od hroničnog zapaljenja štitaste žlezde, ukazao je na atrofični oblik, dok je HLA-DR5 (MHC klasa II) bio prisutan kod starijih osoba sa multinodusnom strumom tj. hipertrofičnim oblikom HT.

Kako se ispoljava *Thyreoiditis lymphocytaria Hashimoto* (HT)?

Malo je bolesnika koji u HT nemaju simptome, češće se ispolji neki od 48 različitih simptoma i znakova: struma, difuzno, nodusno, polinodusno uvećanje tireoideje (24,25), protruzija bulbusa, hipotireoidizam, kognitivni poremećaji, brzo zaboravljanje, encefalopatija, usporenost, bradikardija, osetljivost na hladnoću, lako dobijanje u telesnoj masi, suva, gruba koža, hroničan umor, depresija, opadanje kose, opstipacija, promena boje glasa, bledilo, brojni muskulo-skeletni poremećaji kao što su slabost i grčevi mišića, periodične paralize, a takođe se mogu ispoljiti poremećaji u menstrualnom ciklusu, sterilitet.

Sindrom hroničnog umora (*Chronic fatigue and immune dysfunction syndrome, CFIDS*) – sve se češće opisuje kao deo složene kliničke slike kako se HT može da ispolji. CFIDS je često udružen sa postojanjem produžene virusne infekcije (*Epstein Barr virus*, humani herpes virus 6, enterovirusi, retrovirusi kod osoba u hroničnom stresu, sa genetskom dispozicijom, sa poremećajem imunskog sistema. Ispoljava se kod odraslih osoba, mlađih od 45 godina, a incidencija je veća kod žena. Ispoljava se hroničnim umorom, slabošću skeletne muskulature, fibromijalgijom.

Dijagnoza HT se potvrđuje kliničkim pregledom, postojanjem AtTPO, a kod nekih bolesnika i aspiracionom citodijagnostičkom punkcijom tireoideje (26, 27, 28).

Bolesnici sa HT i hipotireoidizmom zahtevaju supstituciju LT4 (0.75–2.25 mcg/kg TM) uz suportivnu terapiju pratećih oboljenja (antilipemik, koronarni dilator, antioksidanti, vitamin D, kalcijum i dr). Sindrom hroničnog umora se ublaži primenom tricikličnih antidepresiva (doxepin), histamine 2-blokatora (cimetidine) i anksioliticima (alprazolam).

Poznato je da postoji realni rizik da se kod osoba sa HT razvije diferentovani karcinom tireoideje, pa su kontrole neophodne.

AIBT i komorbidnost

U skladu sa demografskim proračunima, u Srbiji bi se, u 21. veku, udvostručio broj starih, a gotovo četiri puta broj osoba starijih od 80 godina, sa dominacijom osoba ženskog pola.

U cilju da ispita komorbidnost kod starijih osoba sa AIBT, ispitano je 226 žena prosečne starosti 74 godina (65–82) uključenih u prospektivnu studiju. Takođe je određivana koncentracija 25(OH)D₃. Ispitivanja su sprovedena u Beogradu, u periodu septembar–decembar iste godine.

Rezultati su pokazali da 68% sa AIBT ima smanjenu tireoidnu funkciju; 1% starijih osoba ima hipertireozu, a 21% starijih sa AIBT je očuvalo eutireoidnu funkciju. Kod 82% sa AIBT potvrđen je *Sjogren sindrom*, kod 17% reumatoidni artritis, 7% je imalo autoimunska anemiju, 4% trombocitopeniju, 1% *Myasthenia gravis*, 15% *Vitiligo*, 8% *Diabetes mellitus* (typ II, INDDM), 4,5% DM (typ I, IDDM). Kod 148/226 starijih sa AIBT (65.49%) dokazana je hipovitaminoza D₃ (61 nM/l ± 4.22).

Vrlo stare osobe (1920–1929, n=18), sa AIBT, imaju manje vrednosti (p<0.01) koncentracija 25(OH)D₃ (39.32nM/l±4.69), u odnosu na primenjeni metod (75–250 nM/l). Utvrđeno povećanje koncentracije parathormona (PTH) posledica je insuficijencije D₃.

Vitamin D je neophodan za normalnu aktivnost imunskog sistema pa je opravdano pitanje: da li je smanjen D₃ posledica AIBT ili je pre jedan od uzroka složene, multifaktorijelne autoimunske bolesti?

Rezultati ove studije obavezuju: da se mora prepoznati komorbidnost u AIBT i da je neophodna suplementacija 25(OH)D₃, koji je veoma značajan faktor za nastanak osteopenije i osteoporoze.

Tabela 1. Starije bolesnice sa AIBT imaju i hipovitaminozu D₃, sa posledičnim hiperparatiroidizmom i osteopenijom

God.	broj	T score L1-L4	AtTPO (<10U/ml)	PTH (<65 pg/ml)	25OHD ₃ (75–250 nM/l)
1920–1929.	18	2.3SD±0,3	13.53±2,71	100.60±12,46	39.32±4,69
1930–1939.	80	2.1SD±0,1	76.59±3,56	69.53±7,22	71.04±7,55
1940–1949.	50	2.1SD±0,1	286.60±93,84	54.71±3,10	72.59±6,10

Literatura

1. Prokić Lj., Vilić I., Đurica S., Basal and induced procoagulant activity in patients with chronic thyroiditis. *J. Med. Biochem*, 1998,17 (4): 395–399.
2. Đurica S., Prokić Lj., Vilić I., Jevtić R., Marković O., Kliničke implikacije prokoagulantne aktivnosti (PKA) mononukleara (MN) bolesnika sa endokrinom orbitopatijom. *Medicinska istraživanja* 1999, 33 (4): 66–72.
3. Đurica S., Prokić Lj., Miletić V., Ilić B., Afgan-Stefanović A., GRAVES, orbitopathy, HLA and some immunological parameters important in therapy. *International Symposium on Graves, Ophthalmopathy, Amsterdam, avgust 1991*, 41.
4. Rose NR and Witebsky E., Studies in organ specificity. V Changes in the thyroid glands of rabbits following active immunization with rabbit thyroid extracts. *Journal of Immunology* 1956, 76 :417–427.
5. Roitt IM, Doniach D, Campbell PN and Vaughan Hudson R., Autoantibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goitre). *Lancet* 1956, II 820–821.
6. Adams DD and Purves HD., Abnormal responses in the assay of thyrotrophin. *Proceedings of the University of Otago Medical School* 1956, 34: 11–12.
7. Marcocci C and Chiovato L., Thyroid -directed antibodies. In: *Thyroid. B. L.U. RD, editor. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. 2000*, 414–31.
8. Guo J, Jaume JC, Rapoport B and McLachlan SM., Recombinant thyroid peroxidase-specific Fab converted to immunoglobulin G (IgG)molecules: evidence for thyroid cell damage by IgG1, but not IgG4, autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82:925–31.
9. Weetman AP and McGregor AM., Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocr Rev.* 1994, 15: 788–830.
10. Saravanan P and DayanCM., Thyroid autoantibodies. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001, 30: 315–337.
11. Đurica S., Milošević D., Ćirović M., Fast, short-term response to TRH stimulation in geriatric patients and its clinical importance. *Archives of Gerontology and Geriatrics*; 1991, 13: 151–160.
12. Đurica S., Petrović M., Davidović M., Milošević D. P., Rajić M., Clinical implications of biochemical alterations induced by hypothalamic thyrotropin hormone in elderly people. *Jugosl Med Biochem.* 2003, (JMB) 22 (3) : 243–248.
13. Kuijpers JL, Hann-Meulman M, Vader HL et al, Cell-mediated immunity and postpartum thyroid dysfunction: a possibility for the prediction of disease? *J Clin Endocrinol Metab.* 1998, 83: 1959–1966.
14. Prummel MF, Strieder T and Wiersinga WM., The environment and autoimmune thyroid diseases. *Eur J Endocrinol.*2004, 150: 605–618.
15. Đurica S, Trbojević B, Milošević PD, Marković N., Autoimunska bolest tireoideje, klinicka ispoljavanja. *Srpski arhiv* 2005 (Supl 1): 16–25.
16. Trbojević B, Đurica S., Racionalna dijagnostika autoimunske bolesti tireoideje. *Srpski arhiv* 2005 (Supl 1): 25–34.

17. Đurica S., Milošević D., Ćirović M., Davidović M., Mrdja J., Ristić R., Korolija P., Perić G., Učestalost pojave antitireoglobulinskih antitela kod starijih entireoidnih bolesnika. *Gerontologija*, 1990, 34–38.
18. Marković N, Đurica S, Brajović M, Milošević PD, Dilatativna kardiopatija udruženo ispoljena sa autoimunskom bolešću tireoideje. *Srpski arhiv* 2005 (Supl.1): 46–52.
19. Milošević PD, Đurica S, Davidović M, Marković N, Stević R., Manifestna i subklinička hipotireoza. *Srpski arhiv* 2005 (Supl 1): 34–40.
20. Radojković I, Radojković J, Đurica S: Dijagnostika osteoporozе, udruženo ispoljene sa autoimunskom bolešću tireoideje. *Srpski arhiv* 2005 (Supl.1): 40–46.
21. Rajić M, Đurica S, Milošević PD, Davidović M., Bolesti hematopoeznog tkiva udruženo ispoljene sa autoimunskom bolešću tireoideje. *Srpski arhiv* 2005 (Supl.1): 52–55.
22. Đurica S., Vulović M., Korićanac G., Ristić Z., Jevtić R., Marković O., Ribarac-Stepić N., Efikasnost kortikosteroida u lecenjeu endokrine orbitopatije. *Med. istraživanja* 1999, 33 (4): 73–78.
23. Đurica S., Žakula Z., Isenović E., Ribarac-Stepić N., Age-related changes of TSH receptors in thyroid tissues obtained from euthyroid patients. *Arch. of Gerontol. and Geriatrics*. 1993, 17: 203–210.
24. Đurica S., Žakula Z., Ratković M., Stepić-Ribarac N., Receptori za TSH na plasma membranama tireoidnih nodusa, *Medicinska istraživanja*, 1993, 26(1-2): 50–55.
25. Đurica S., Milošević D., Davidović M., Postreceptorski efekat TSH kod starijih osoba. *Gerontologija* 1993, 2/93: 216–219.
26. Smith S.D., *Field Guide to Bedside Diagnosis*. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
27. *Thyroid enlargement. Professional Guide to Signs & Symptoms (Fifth Edition)* Springhouse. Publisher: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.