

SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ

SESTRINSTVA

Branka Penić

**UTJECAJ DIJETE S REDUKCIJOM JODA NA
USPJEŠNOST RADIOJODNE ABLACIJE**

Završni rad

Split, 2015.g.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ

SESTRINSTVA

Branka Penić

**UTJECAJ DIJETE S REDUKCIJOM JODA NA
USPJEŠNOST RADIOJODNE ABLACIJE**

Završni rad

Mentor:

Prof. prim. dr. sc. Vinko Marković

Split, 2015.g.

Zahvala

Zahvaljujem mentoru, prof. prim. dr. sc. Vinku Markoviću na nesebičnoj pomoći, podršci i savjetima tijekom izrade završnog rada, ali i poboljšavanju profesionalnih vještina i širenju vidika.

Zahvaljujem svojim kolegicama, kao i kompletnom osoblju Zavoda za nuklearnu medicinu splitskog KBC- a na razumijevanju, pomoći i podršci. Raditi s Vama pravi je Božji dar.

Posebno zahvaljujem mojoj obitelji i majci, koji su bili uz mene u ovom iscrpljujućem periodu života, na svojoj ljubavi, pažnji i pomoći koju ste mi pružili. Bez Vas bi sve bilo nevažno...

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Dobro diferencirani karcinomi štitnjače	1
1.2. Dijagnoza	3
1.3. Klasifikacija	5
1.4. Liječenje.....	7
1.4.1. Operativni zahvat.....	7
1.4.2. Radiojodna ablacija ostatnog tkiva štitnjače s J-131 nakon totalne	8
1.5. Radioaktivni J-131	9
1.5.1. Nuspojave primjene J-131	11
1.6. Dijeta s redukcijom joda (Low iodine diet- Dijeta s malo joda).....	12
1.6.1. Nuspojave dijete s redukcijom joda.....	16
1.7. Aherencija	16
2. CILJ RADA.....	19
2.1. Hipoteze	19
3. IZVORI PODATAKA I METODE.....	20
3.1. Ispitanici.....	20
3.2. Metode	21
4. REZULTATI	23
5. RASPRAVA.....	31
6. ZAKLJUČCI	36
7. LITERATURA.....	37
8. SAŽETAK.....	40
9. SUMMARY	42
10. ŽIVOTOPIS	44

1. UVOD

Iako su karcinomi štitnjače rijetki karcinomi (<1% karcinoma čovjeka), oni su najčešći endokrinološki karcinomi (1). Manifestiraju se kao čvor u štitnjači s ili bez lokoregionalnih i/ili udaljenih metastaza. Čvorovi štitnjače su inače česta bolest štitnjače sa stopom učestalosti od 20-50%, što najviše ovisi o metodama detekcije i dobi ispitanika (1). Do 5% čvorova u štitnjači mogu odgovarati karcinomima štitnjače (1).

1.1. Dobro diferencirani karcinomi štitnjače

Karcinome štitnjače dijelimo na dobro diferencirane, slabije diferencirane, nediferencirani (anaplastični) te medularni karcinom. Dobro diferencirani karcinomi štitnjače su papilarni i folikularni karcinom koji čine oko 90% svih karcinoma štitnjače, dok su slabije diferencirani karcinomi solidni, trabekularni i inzularni karcinom. Papilarni i folikularni karcinom imaju i podvarijante kao što su folikularna varijanta papilarnog karcinoma, karcinom visokih, cilindričnih stanica i difuzni sklerozirajući (pri čemu ova zadnja tri imaju nešto agresivnije ponašanje) kao podvarijante papilarnog karcinoma, te opsežno invazivni i Hurthl-cell karcinom kao podvarijante folikularnog karcinoma. Papilarni karcinomi su najčešći (oko 80%) i najviše diferencirani od svih malignoma štitnjače nastalih od folikularnog tkiva štitnjače. Češći su u žena nego muškaraca (omjer 4,8 - 9:1) (2,3).

Zadnjih godina incidencija karcinoma štitnjače, najviše dobro diferenciranog papilarnog karcinoma, je u porastu. U Americi (SAD) u 2009. godini dijagnosticirano je 37 200 karcinoma štitnjače. Godišnja incidencija koja je 1973. godine iznosila 3,7 na 100 000 stanovnika, porasla je na 8,7 na 100 000 stanovnika u 2002. godini s tendencijom daljnjeg rasta (4,5). Pravi uzroci se ne znaju, no s obzirom da se 87% porasta incidencije odnosi na tumore veličine do 2 cm, smatra se da porastu incidencije najviše doprinosi bolja dijagnostika (ultrazvuk i ciljana citološka punkcija pod kontrolom ultrazvuka). Kao mogući drugi uzroci navode se razni čimbenici okoliša, povećana izloženost zračenju i ostalim toksinima (6).

Dobro diferencirani karcinomi štitnjače nose minimalan biološki rizik, dok je slabo diferencirani anaplastični karcinom karcinom štitnjače među najzloćudnijim tumorima u ljudi. Medularni karcinom po svojoj agresivnosti se nalazi između dobro diferenciranog i anaplastičnog karcinoma štitnjače (7).

Papilarni karcinom doseže vrhunac učestalosti u četvrtom i šestom desetljeću života. Čini oko 80% svih karcinoma štitnjače u odraslih. Dugo vremena ostaje ograničen u štitnjači, no tijekom vremena metastazira u vratne i gornje limfne čvorove medijastinuma. Tumori su multicentrični u 20% bolesnika, osobito u djece. Tumor je indolentan i može postojati desetljećima bez vidljivog rasta (7). Ispravno liječeni bolesnici s kliničkim stadijem I i II pokazuju 90% do 100% -tno preživljenje nakon 15-30 godina od postavljanja dijagnoze. Preživljenje bolesnika u stadiju III se smanjuje na 87%, te stadiju IV na 35% nakon 15 godina (7). Tumor je znatno manje agresivan u bolesnika mlađih od 45 godina te je i uz širenje tumora na limfne čvorove vrata prognoza dobra. U starijih osoba, tumor može histološki pokazati područja dediferenciranih stanica s malignijim tijekom. Nazočnost metastaza u lokalnim limfnim čvorovima korelira s učestalošću recidiva, ali je u mladih bolesnika njihov učinak na smrtnost malen. U bolesnika starijih od 45 godina zahvaćenost limfnih čvorova vrata udružena je s češćim recidivima, ali i većom smrtnošću (7). U toj skupini, tumor metastazira i na druga mjesta, osobito u pluća i kosti. Metastaze na plućima mogu biti mikronodularne, makronodularne ili kao difuzna karcinoza. Dugo se dobro podnose, ponekad su funkcionalne te nakupljaju jod (i radioaktivni jod), te mogu sintetizirati hormone štitnjače. Tijekom vremena mogu dovesti do opstruktivne ili restriktivne plućne bolesti. Prognoza bolesti ovisi o veličini tumora, invazivnosti i sklonosti udaljenom metastaziranju. Rjeđe podvrste papilarnog karcinoma nešto agresivnijeg ponašanja su: karcinom visokih stanica, karcinom cilindričnih stanica i difuzna sklerozirajuća varijanta (2,3,7).

Folikularni karcinom štitnjače ima najveću učestalost u petom desetljeću života i čini 10-15% svih karcinoma štitnjače. Raste sporo i najčešće se uoči kao čvor štitnjače prije pojave metastaza. Manji i dobro ograničeni karcinomi uzrokuju manju smrtnost od onih koji značajno invadiraju okolinu (minimalno invazivni i opsežno invazivni oblici). Lokalna limfadenopatija vjerovatno ne povećava rizik, ali opsežna infiltracija čahure i

okolnog tkiva štitnjače povećava smrtnost. Lokalna invazija mišića vrata i dušnika ukazuje na osobito agresivno ponašanje i o tome ovisi mogućnost kirurškog uklanjanja tumora. Smrt može biti posljedica lokalne invazije i opstrukcije dišnog puta. Folikularni karcinomi invadiraju lokalno i metastaziraju hematogeno na udaljena mjesta (kosti, pluća) prije nego u regionalne limfne čvorove (7). Tumor i metastaze često zadržavaju sposobnost nakupljanja joda, što ih čini pogodnima za liječenje radioaktivnim jodom. Neki metastatski folikularni karcinomi proizvode hormone štitnjače u normalnoj ili čak povećanoj količini. Mogu biti uzrok tireotoksikoze, posebno nakon primjene radioaktivnog joda. Osjetljivost metastaza prema radioaktivnom jodu povećava mogućnost preživljenja. Smrtnost od folikularnog karcinoma u periodu od 10 do 15 godina je 30 do 50%. Od umrlih bolesnika, 2/3 podlegnu zbog metastaza, a ostali zbog lokalno agresivne bolesti (7). Karcinom Hürthlovih stanica histološki se razlikuje od ostalih folikularnih karcinoma, ali ima sličan tijek. Ovi tumori lokalno invadiraju i metastaziraju, a nakon operacije pokazuju sklonost recidivu. Najčešće ne nakupljaju jod. Slabije diferencirani oblik folikularnog karcinoma štitnjače je inzularni karcinom. On nalikuje anaplastičnom karcinomu, ali ponekad može imati sposobnost nakupljanja radioaktivnog joda, što ga tada čini pogodnim za liječenje radioaktivnom J-131 čime se osigurava bolja prognoza.

Važna je činjenica da histološki nalaz ne predviđa sa sigurnošću korist liječenja radioaktivnim jodom. Stoga se u svih bolesnika s karcinomom štitnjače mora ispitati u kojoj mjeri tumorsko tkivo nakuplja jod (2,3,7,8).

1.2. Dijagnoza

Najčešće se dobro diferencirani karcinom štitnjače pojavljuje kao pojedinačni čvor, no može pratiti difuznu, difuznu toksičnu (8) ili višečvorastu strumu.

Ultrazvuk štitnjače predstavlja osnovnu metodu pregleda štitnjače kojom je moguće otkriti čvorove veličine 2-3 mm. Iako se dijagnoza karcinoma štitnjače ne postavlja na osnovu ultrazvučnog nalaza, nego ciljanom citološkom punkcijom pod kontrolom ultrazvuka, određene ultrazvučne karakteristike čvorova (hipoehogen izgled,

nepravilan oblik, kuglasti oblik, mikrokalcifikati) upućuju na karcinom štitnjače. Ultrazvuk omogućuje preciznu citološku punkciju i malih promjena u štitnjači veličine nekoliko milimetara, kao i odabir mjesta za citološku punkciju unutar degenerativno promijenjenih čvorova, čime je povećan broj adekvatnih citoloških nalaza u odnosu na citološku punkciju koja se niz godina radila palpacijom čvora (7).

Nakupljanje J-131, J-123 ili Tc-99m-pertechnetata u štitnjači je proporcionalno funkcionalnom stanju štitnjače ili čvorova u štitnjači tako da je scintigrafija štitnjače u osnovi funkcionalna slika štitnjače. Čvorovi u štitnjači se mogu prikazivati kao mjesta pojačanog nakupljanja aktivnosti (scintigrafski topli i vrući čvorovi) ili kao mjesta smanjenog nakupljanja aktivnosti (scintigrafski hladni čvorovi). Karcinomi štitnjače su, u odnosu na zdravo tkivo, afunkcionalni ili hipofunkcionalni, pa se prikazuju kao scintigrafski hladni čvorovi, iako se i benigni tumori štitnjače najčešće prikazuju kao scintigrafski hladni čvorovi. Scintigrafski topli ili vrući čvorovi su benigni tumori, adenomi, iako, izuzetno, mogu biti i karcinomi (8). Scintigrafija cijelog tijela može ukazati na funkcijske metastaze, u pravilu tek nakon totalne tiroidektomije i uspješne ablacije ostatnog tkiva štitnjače radioaktivnim J-131, te nije pretraga u primarnom dijagnostičkom postupku.

Od biokemijskih biljega, najčešće se koristi tireoglobulin (Tg). Povišene vrijednosti Tg-a možemo naći kod bolesnika s karcinomom štitnjače, ali nalaz nije specifičan, jer se povećane serumske koncentracije Tg-a nalaze i u adenomu, višечvorastoj strumi i drugim bolestima štitnjače te njegovo određivanje prije operacije ima malu vrijednost i općenito se ne preporučuje. Tek operativnim odstranjenjem štitnjače i uspješnom radiojodnom ablacijom ostatnog tkiva štitnjače, Tg se promovira u visoko osjetljiv i visoko specifičan tumorski marker (7). Negativan Tg (<0,3 ng/ml) u tih bolesnika, uz negativna tireoglobulinska antitijela, znači da ne postoje stanice štitnjače ili karcinoma štitnjače koje bi ga producirale; odnosno, znači da je bolesnik izliječen. Dio bolesnika ima antitijela na Tg (Anti-Tg), koja interferiraju s određivanjem Tg-a, najčešće na način da kod tih bolesnika Tg bude lažno negativan u prisustvu ostatnog tkiva štitnjače ili metastaza; ponekad može biti i lažno pozitivan. Kod tih bolesnika Tg se ne može koristiti kao pokazatelj izliječenja ili perzistencije bolesti (1,6).

Od svih dijagnostičkih procedura, jedino su ultrazvuk i aspiracijska citološka punkcija i analiza značajno unaprijedile dijagnostički postupak. Citološkom analizom moguće je dijagnosticirati papilarni, medularni i anaplastični karcinom štitnjače, dok citološka analiza ne može razlikovati folikularni karcinom od folikularnog adenoma. Karakteristični nalaz folikularnog karcinoma, invazija čahure i žilja, nije dostupan citološkoj analizi. Stoga je potrebno drugim metodama provjeriti stupanj infiltracije štitnjače i lokalnu invazivnost, odnosno nazočnost udaljenih metastaza (različitim slikovnim metodama, scintigrafijom skeleta i dr.). Često je odluka o operaciji isključivo u rukama kliničara, no citološki nalaz folikularne proliferacije u nekom čvoru štitnjače treba razjasniti patohistološkim nalazom nakon ekstirpacije čvora (6).

1.3. Klasifikacija

Što se tiče klasifikacije dobro diferenciranih karcinoma štitnjače, koristimo TNM klasifikaciju (Tumor Nodus Metastasis; T= veličina primarnog tumora, N= status regionalnih limfnih čvorova, M=postojanje udaljenih metastaza-presadnica) iz evropskih i američkih smjernica odnosno Evropskog i Američkog udruženja za štitnjaču: European Thyroid Association-ETA; American Thyroid Association-ATA (1, 6, 9). U smjernicama nalazimo preporuke koje uključuju optimalni kirurški tretman, radiojodnu ablaciju, terapiju levotiroksinom te preporuke koje su povezane s dugoročnim praćenjem bolesnika glede mogućih recidiva i/ili pojave presadnica (1,6,9).

TNM klasifikaciju (tablica 1) koristimo da procijenimo u koju rizičnu skupinu spada bolesnik, a koja se donosi nakon kirurškog zahvata i na osnovi patohistološkog nalaza. U klasifikaciji na stadije u obzir se uzima i dob bolesnika kao jedan od važnih prognostičkih parametara glede recidiva i preživljenja (tablica 2). Ove klasifikacije omogućuju bolju dugoročnu prognozu te sugeriraju učestalost i obim kontrolnih pregleda.

Tablica 1. TNM klasifikacija za dobro diferencirane karcinome štitnjače (6)

T1	Tumor dijametra 2 cm ili manji (T1a-tumor do 1 cm; T1b-tumor od 1 do 2 cm)
T2	Primarni tumor dijametra 2-4 cm
T3	Primarni tumor dijametra >4 cm ograničen na štitnjaču ili s minimalnom invazijom izvan štitnjače
T4a	Tumor koji je neovisno o veličini proširen izvan kapsule štitnjače uključujući subkutano masno tkivo, larinks, traheju, jednjak ili n. laryngeus recurens
T4b	Tumor invadira prevertebralnu fasciju, karotidnu arteriju ili medijastinalne krvne žile
TX	Primarni tumor nepoznate veličine, ali bez ekstratireoidne invazije
N0	Bez metastatskih čvorova
N1a	Metastaze u pretrahealnoj, paratrahealnoj ili prelaringealnoj regiji
N1b	Unilateralne, bilateralne ili kontralateralne cervikalne metastaze ili metastaze u gornjem medijastinumu
NX	Nije poznat status glede eventualnih metastaza u limfne čvorove
M0	Bez udaljenih metastaza
M1	Udaljene metastaze
MX	Nije poznat status glede udaljenih metastaza

Tablica 2. Klasifikacija stadija (6)

	<45 godina	> 45 godina
Stadij I	Bilo koji T, bilo koji N, M0	T1, N0, M0
Stadij II	Bilo koji T, bilo koji N, M1	T2, N0, M0
Stadij III		T3, N0, M0 T1, N1a, M0 T2, N1a, M0 T3, N1a, M0
Stadij IVa		T4a, N0, M0 T4a, N1a, M0 T1, N1b, M0 T2, N1b, M0 T3, N1b, M0 T4a, N1b, M0
Stadij IVb		T4b, bilo koji N, M0
Stadij IVc		Bilo koji T, bilo koji N, M1

1.4. Liječenje

1.4.1. Operativni zahvat

Prevladavajući stav je da se u inicijalnom postupku svi bolesnici s karcinomom štitnjače liječe totalnom ili skoro totalnom tiroidektomijom. Disekcija limfnih čvorova vrata savjetuje se u bolesnika s dokazanom metastatskom limfadenopatijom (1,6,9). Nakon operacije i patohistološkog pregleda, provodi se konačno svrstavanje bolesnika u kliničke stadije (staging) koje omogućuje (6):

- a) prognozu pojedinog bolesnika s dobro diferenciranim karcinomom štitnjače;
- b) planiranje postoperativnog dodatnog liječenja;
- c) planiranje učestalosti, intenziteta i obima postoperativnih kontrola;

- d) usporedbu različitih terapijskih postupaka u usporedivim skupinama bolesnika.

1.4.2. Radiojodna ablacija ostatnog tkiva štitnjače s J-131 nakon totalne tireoidektomije

Nakon totalne tireoidektomije, u pravilu, zaostane nešto funkcionalnog tkiva štitnjače. Ablacija se preporučuje u svih bolesnika s dobro diferenciranim karcinomima štitnjače nakon totalne tireoidektomije ili u bolesnika s kliničkim stadijem III i IV, u svih bolesnika s kliničkim stadijem II mlađih od 45 godina, dobrom dijelu bolesnika starijih od 45 godina s kliničkim stadijem II te u izabраних bolesnika s kliničkim stadijem I (1,6,9). Nekoliko je razloga zašto se apliciranjem određene aktivnosti (doze) J-131 želi uništiti (ablacija) ostatno tkivo štitnjače.

Normalno tkivo štitnjače u znatno većoj mjeri koristi jod, pa tako i J-131, od stanica dobro diferenciranih karcinoma štitnjače, odnosno, mnogo je jači kompetitor za J-131. Uništenjem ostatnog, funkcionalnog tkiva štitnjače s J-131 stvaraju se preduvjeti za scintigrafsku dijagnostiku i liječenje eventualnih presadnica dobro diferenciranih karcinoma štitnjače (1, 6, 9). Ablativnom dozom J-131 uništavaju se i eventualna mikroskopska žarišta karcinoma štitnjače u ostatnom tkivu štitnjače, te se uspješnom ablacijom prevodi Tg u visoko osjetljivi i visoko specifični tumorski marker. Naime Tg (bjelančevina na koju se vežu hormoni štitnjače u folikularnom lumenu) je produkt samo stanica štitnjače ili stanica dobro diferenciranih karcinoma štitnjače. Nakon uspješne ablacije ostatnog tkiva štitnjače, negativan Tg u krvi će značiti da nema tumorskih stanica koje bi ga sintetizirale, dok će u suprotnom, povećan Tg značiti postojanje metastatskog tkiva štitnjače. Osim toga, u bolesnika kod kojih je provedena uspješna ablacija ostatnog tkiva štitnjače manji je rizik za recidiv bolesti, manji je rizik razvoja presadnica te je manji rizik smrtnosti (1,6,9).

Da bi se mogla primijeniti radiojodna ablacija, a poslije i eventualna terapija s J-131, akumulacija J-131 u ostanom tkivu štitnjače i tkivu dobro diferenciranih karcinoma štitnjače se potiče stimulacijom s TSH. Najčešće se primjenjuje endogena stimulacija s TSH, što znači da se bolesniku nakon totalne tireoidektomije ne uvodi hormon štitnjače te je isti nakon 3-4 tjedna u hipotireozu uz značajan rast TSH (>30 mIU/L). Isto tako se

endogena stimulacija s TSH primjenjuje u slučaju terapijske primjene J-131. Zadnjih godina se sve češće primjenjuje egzogena stimulacija s rekombinantnim humanim tireotropinom (rhTSH) dok je bolesnik pod supstitucijskom terapijom hormonima štitnjače, odnosno u eutireozu, te se na taj način izbjegava privremeno hipotireoidno stanje bolesnika, koje mnogi bolesnici teško podnose (1,6,9).

Ablacija se smatra uspješnom kad na kontrolnoj scintigrafiji cijelog tijela s J-131 nakon 6-12 mjeseci od primjene ablacijske doze J-131 nema vidljivog nakupljanja J-131 u ležištu štitnjače na vratu. Neki autori smatraju da je ablacija uspješna kada je akumulacija J-131 u vratnoj regiji manja od 0,1%, dok neki autori drže ablaciju uspješnom kad je akumulacija J-131 u ležištu štitnjače na vratu manja od 1% uz Tg manji od 2 ng/ml. Kod bolesnika kod kojih se i dalje nalazi funkcionalno tkivo štitnjače na vratu provode se dodatne reablacije s novim dozama J-131 (1,6,9).

Aktivnosti J-131 koje se koriste kao ablativne doze kreću se u rasponu od 1,1- 3,7 GBq (30 do 100 mCi) (10). S obzirom da primjena radioizotopa ima i štetne posljedice u obliku ozračenja pojedinih organa i cijelog tijela kao i ozračenja osoba iz okoline, primjena istih u medicini se provodi sukladno ALARA principu (prema engleskom, **As Low As Reasonably Achievable**), tj. pokušava se primijeniti najmanja djelotvorna doza (9).

1.5. Radioaktivni J-131

J-131 se koristi za liječenje raznih oblika hipertireoza te za ablaciju ostatnog tkiva štitnjače nakon „totalne“ tireoidektomije kod bolesnika operiranih zbog dobro diferenciranih karcinoma štitnjače kao i za liječenje presadnica kod istih bolesnika. J-131 je fisijski produkt, β -minus i γ emiter s fizikalnim poluvijekom od 8.06 dana. Gama fotoni energije 364 keV-a koriste se za dijagnostičke testove, prvenstveno za određivanje akumulacije J-131 u štitnjači i efektivnog poluvijeka, kao i za scintigrafiju cijelog tijela u bolesnika operiranih zbog karcinoma štitnjače, a radi detekcije ostatnog tkiva i eventualnih presadnica. Energija β -minus čestice (maksimalna energija = 606 keV) koristi se u terapijske svrhe. Važno je istaknuti da je energetski spektar beta-minus

čestica kontinuiran, tj. pojedina čestica može nositi kinetičku energiju malo veću od nule pa do maksimalne, karakteristične za pojedini beta emiter, u ovom slučaju 606 keV-a. U dozimetrijske svrhe, tj. kad se računa energija deponirana u tkivu, koristi se prosječna energija beta čestice, koja za slučaj J-131 iznosi 192 keV. Beta-minus čestica J-131 se apsorbira u tkivu unutar 0 - 2.2 mm (11). Primjena J-131 dovodi do oštećenja folikularnih stanica izazivajući radijacijski tireoiditis. Ovisno o intenzitetu ozračenja neke će stanice primiti letalnu dozu, dok će druge preživjeti, pretrpivši razne oblike oštećenja, kao što je gubitak sposobnosti replikacije, ali uz očuvanje funkcije. Kao posljedica radijacijskog tireoiditisa ponekad se pojavi otok i bolnost štitnjače. Konačni rezultat ozračenja štitnjače, ovisno o apsorbiranoj dozi zračenja, veća je ili manja atrofija štitnjače, praćena obliteracijskim endarteritisom i intersticijalnom fibrozom (11).

Uz danu, oralno apliciranu radioaktivnost joda-131 (mjerenu u broju raspada jezgri J-131 u jedinici vremena, tj. u SI sustavu u bekerelima; $1 \text{ Bq} = 1 \text{ raspad/s}$), apsorbirana doza tkiva štitnjače (mjerena u energiji po jedinici mase štitnjače, tj. u SI sustavu u grejima; $1 \text{ Gy} = 1 \text{ džul/kilogram}$) ovisi o tri poznata i mjerljiva čimbenika: masi štitnjače, postotku akumulacije radiojoda u štitnjači (ostatak izluče bubrezi) i vremenu zadržavanja radiojoda u žlijezdi. Masu štitnjače možemo dobro procijeniti ultrazvučnim mjerenjem, a postotak akumulacije radiojoda i vrijeme zadržavanja radiojoda u žlijezdi procjenjuje se pomoću davanja male, probne aktivnosti J-131. S obzirom da se početna radioaktivnost u žlijezdi u vremenu eksponencijalno smanjuje i zbog fizikalnog raspada radiojoda i zbog njegove biološke eliminacije (vezanog za sekreciju hormona štitnjače), zadržavanje radiojoda u štitnjači opisujemo tzv. efektivnim poluvijekom (efektivni $T_{1/2}$). Glavnina apsorbirane doze štitnjače uslijed raspada jezgri J-131 potiče od beta-minus čestica (brzih elektrona), dok se doprinos pripadnog gama zračenja može zanemariti (11).

Idealan cilj radiojodne terapije je dati minimalnu radiokativnost J-131 koja će polučiti željeni efekat, a neželjene efekte svesti na minimum. U slučaju davanja ablativnih aktivnosti cilj je uništiti ostatno tkivo štitnjače, dok je u liječenju hipertireoza cilj oštetiti upravo toliko tkiva štitnjače da rezultira eutireoza. Metoda apsorbirane doze na ostatak štitnjače, u slučaju postoperativne ablacije ostataka štitnjače nakon totalne

tireoidektomije, nije moguća jer nije moguća pouzdana procjena mase ostatka štitnjače. Naime, radi se o malim ostacima štitnjače mase najčešće oko jednog grama, a koje nije lako uočiti ultrazvukom u postoperativnom polju ispunjenom edemom i fibrozom, a time niti procijeniti veličinu, odnosno volumen i masu ostatnog tkiva štitnjače. Zato se primjenjuju empirijske aktivnosti (doze), u rasponu od 1,1 do 3,7 GBq J-131 (30 do 100 mCi). Najčešće korištene aktivnosti su 30 i 100 mCi J-131. Još uvijek ne postoji opće-prihvaćena najmanja ablativna aktivnost koja bi u većine bolesnika rezultirala uspješnom ablacijom ostatnog tkiva (1,6,9).

1.5.1. Nuspojave primjene J-131

Nuspojave primjene J-131 obično su blage i prolazne no ovise o pojedinoj ablativnoj aktivnosti i ukupno kumuliranoj aktivnosti. Možemo ih podijeliti na rane i kasne.

Rane:

- 1) Mučnina, želučana bol i povraćanje tijekom nekoliko dana; terapija simptomatska.
- 2) Sijaloadenitis uz oticanje i bolove u slinovnicama. U konačnici može dovesti do kserostomije i karijesa. Bolesnike se savjetuje da obilno piju i žvaču žvakaće gume i bombone s ciljem poticanja lučenja sline (koja sadrži J-131).
- 3) Privremeni gubitak okusa i mirisa je dosta čest, traje po nekoliko dana.
- 4) Suhoća očiju, opstrukcija nazolakrimalnog kanala.
- 5) Radijacijski tireoiditis u slučaju većeg ostatka štitnjače, terapija kortikosteroidi.
- 6) Ozračenje crijeva i mokraćnog mjehura. Daju se laksativi i potiče se obilan unos tekućine uz češće izmokravanje.
- 7) Prolazna oligospermija uz porast FSH. Trajno oštećenje se može javiti pri kumulativnim aktivnostima od 18.5–22.2 GBq (500–600 mCi). Za muškarce s raširenom bolesti za koje se očekuje višekratna primjena J-131, kumulativne aktivnosti od 400 i više mCi, savjetuje se prije iste pohrana sperme u banku sperme.
- 8) U žena se može javiti prolazna amenoreja ili oligomenoreja. Kod 20-27% žena koje dobiju terapijsku dozu J-131 od 100 i više mCi J-131 javi se ameneoreja ili oligomenoreja trajanja od 4-10 mjeseci. Moguća je ranija menopauza.

Preporuča se eventualnu trudnoću odgoditi za 6 mjeseci. U slučaju trudnoće unutar 6 mjeseci učestalija je pojava pobačaja (1,6,9).

Kasne:

- 1) Povećana učestalost sekundarnog karcinoma (dojke, crijeva, bubrega, mokraćnog mjehura, slinovnica, kostiju, mijeloma i leukemije) uz linearan odnos prema primjenjenoj aktivnosti (6,9,20). Nakon 10 godina od primjene ablativne aktivnosti od 3,7 GBq (100 mCi) kod 10 000 bolesnika, sekundarni malignitet će nastati kod 53 bolesnika, dok će to biti slučaj samo u 16 bolesnika koji su dobili ablativnu dozu od 1,1 GBq (30 mCi J-131)(20).

Nema aktivnosti J-131 koja bi bila kompletno sigurna i bez nuspojava. Nuspojave su češće uz veće aktivnosti i veće kumulativne doze. Radi svega navedenoga treba primjenjivati najmanje aktivnosti koje mogu u velikog broja bolesnika dovesti do uspješne ablacije ostatnog tkiva štitnjače (1,6,9).

1.6. Dijeta s redukcijom joda (Low iodine diet- Dijeta s malo joda)

Cilj dijete s redukcijom joda je smanjiti količinu stabilnog joda (J-127) u tijelu što rezultira većom akumulacijom J-131 u štitnjači ili ostacima štitnjače nakon primjene ablativno-terapijske doze-aktivnosti, odnosno većom akumulacijom J-131 u eventualnim presadnicama, a time i boljim ablacijsko-terapijskim učinkom. Po nekim istraživanjima akumulacija radioaktivnog J-131 se može povećati za 65% kod bolesnika na dijeti s malo joda (12). Drugim riječima, takav bolesnik koji dobije ablativnu aktivnost od 1,1 GBq (30 mCi) J-131 će imati jednaku akumulaciju J-131 kao i bolesnik koji je dobio ablativnu aktivnost od 1,85 GBq (50 mCi), a bez prethodno držane dijete s malo joda.

Kako se smatra da joda nema dovoljno u hrani, u većini država u svijetu se provodi jodna suplementacija hrane, najčešće soli. Kod nas se od 1996. godine dodaje 25 mg joda na 1 kilogram kuhinjske soli. Osim toga, kod bolesnika koji su držali dijetu s redukcijom joda, zabilježeno je i produženje efektivnog poluvijeka J-131 u ostacima

štitnjače ili presadnicama za 20% (13) kao i povećanje apsorbirane doze na tumorske stanice od 48-108% (14).

Gore navedeni učinci rezultiraju većim ozračenjem ciljnih stanica odnosno boljim ablacijsko-terapijskim učinkom (12) iako postoje i radovi gdje se to nije uspjelo dokazati (15).

Preporučeni dnevni unos joda, prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO), iznosi (16):

- 90 µg za predškolsku djecu (0 to 59 mjeseci);
- 120 µg za školsku djecu (6 to 12 godina);
- 150 µg za odrasle (iznad 12 godina);
- 200- 250 µg za trudnice i dojilje.

Procjena jodne suplementacije se vrši preko određivanja količine joda u urinu te se teškim jodnim deficitom smatra količina manja od 20 µg/L; srednje teškim nedostatkom joda količina od 20-49 µg/L, a blažim jodnim deficitom količina joda od 50-99 µg/L (16). Većina smjernica preporuča ograničiti unos joda do 50 µg dnevno tijekom 2 tjedna. U europskim smjernicama se čak preporuča odgoditi ablacijsko-terapijsku primjenu J-131 u slučaju kad bolesnik ima koncentraciju joda u mokraći veću od 150-200 µg/L (17). Dakako, učinak dijete s redukcijom joda ovisi i o prosječnoj količini joda koja se dnevno unosi u organizam hranom i jodnom suplementacijom, a što opet ovisi o količini joda koja se dodaje namirnicama, u raznim dijelovima svijeta. Kod nas dodatak 25 mg joda na 1 kg soli rezultira prosječnim dnevnim lučenjem joda od 248 µg/L (18). U nekim zemljama unos joda je znatno veći te je npr. u Južnoj Koreji prosječna dnevna količina joda u mokraći 480µg/L (19), pa je samorazumljivo da je u tim uvjetima teže postići gore navedene, ciljne vrijednosti joda u urinu.

Glede trajanja dijete s redukcijom joda ista se najčešće provodi u tijekom 2 tjedna (1,6,9) dok ima i onih koji preporučavaju trajanje dijete tijekom sedam dana prije primjene ablacijske doze J-131 (19). Dijete s redukcijom joda se provode na dva načina: blaži i stroži dijetni režim. Blaži dijetni režim uključuje usmeno obavještanje bolesnika da dva tjedna prije primjene ablativne doze izbjegava hranu koja ima puno soli, ribu i ostale plodove mora te da izbjegava dosoljavanje hrane, dok stroži dijetni

režim uključuje pisane upute. Iako su svi naši ispitanici dobili pisane upute o dijeti s redukcijom joda, vjerojatno se je samo dio naših ispitanika pridržavao strogog dijetnog režima, dok se dio ispitanika pridržavao blažeg dijetnog režima, a dio ispitanika se nije uopće pridržavao nikakve dijete s redukcijom joda (većinom ispitanici iz drugih županija i BIH), što upućuje na to da je držanje dijete s redukcijom joda zahtjevno i zamorno za bolesnike, te da nije jednostavno planirati i provesti dvotjednu dijetu s malo joda. Posvećenost terapiji (adherencija-pridržavanje danih uputa), odnosno posvećenost dijeti s redukcijom joda kod naših bolesnika vjerojatno nije zadovoljavajuća.

Nismo bili u mogućnosti provjeravati količinu joda u urinu, prije početka držanja dijete s malo joda te ponovo, neposredno prije primjene ablativne aktivnosti - doze, te na taj način ustanoviti do kolikog je pada jodne suplementacije dovela dvotjedna dijeta s redukcijom joda, odnosno, jesmo li kod naših ispitanika uspjeli postići preporučena stanja srednje teškog nedostatka joda (dnevni unos 20-49 μg) ili blažeg jednog deficita (50-99 μg dnevno) (9,16).

Tablica 3. Dijeta s redukcijom joda Kliničkog zavoda a za nuklearnu medicinu u Splitu

Dijeta s redukcijom joda	
Opće napomene	
Temelj dijete s redukcijom joda je korištenje nejodirane soli.	
Nejodirana morska sol se također ne smije koristiti jer sadrži jod.	
Prehrambeni artikli koji sadrže normalne količine jodirane soli se trebaju izbjegavati ili jesti u minimalnim količinama. Sol (nejodirana) se inače tijekom držanja dijete s malo joda treba koristiti (da se izbjegne hiponatrijemija).	
Dijeta s redukcijom joda se počinje koristiti 2 tjedna prije hospitalizacije radi primjene ablativnih ili terapijskih doza J-131 te završava dva dana nakon primjene J-131.	
Ne jesti	
Morske ribe, rakove, školjke...	
Mlijeko, sireve, jogurte, sladolede i druge mliječne proizvode	

Sve komercijalne pekarske proizvode (kruh, peciva, kolači,..)

Suhomesnate proizvode

Žumanjak od jaja (bjelance može)

Čokolade (zato što sadrže mlijeko)

Soju i proizvode od soje

Konzerviranu hranu

Određene boje se dodaju hrani, tabletama ili kapsulama. Crvena boja (eritrozin), sinonim: CI Crvena 14 za hranu. Kemijski naziv: dinatrij 2 -(2,4,5,7 tetraiodo-3-oksido-6-oksoksanten-9-il) benzoat monohidrat. Kemijska formula:

$C_{20}H_6I_4Na_2O_5H_2O$. U SAD-u se navodi pod oznakom Red Dye #3, a u Velikoj Britaniji pod imenom E127) sadrži jod radi čega treba izbjegavati prehrambene proizvode koji su crvene, narančaste ili smeđe boje.

Dodatne napomene:

Ne jesti hranu iz restorana: u pravilu koriste jodiranu sol.

Vitamini i minerali: mnogi sadrže jod-provjeriti.

Mnoga radiološka kontrastna sredstva sadrže jod- primjenu J-131 odgoditi za 3-4 mj.

Neki antiseptici i ekspektoransi sadrže jod: provjeriti prije upotrebe.

Hrana koja sadrži minimalne količine joda i može se jesti bez ograničenja uz uvjet da se za eventualnu pripremu iste koristi nejodirana sol

Svježe voće i povrće

Orasi, lješnjaci, šećer, med

Biljna ulja

Voda, kava, čaj, limunada, pivo, vino

Domaći kruh i kolači uz korištenje nejodirane soli

Špageti, makaroni i sl. uz korištenje nejodirane soli

Napomena vezana za meso

Svježa piletina, govedina, svinjetina, teletina, janjetina, puretina - do dva obroka tjedno uz korištenje nejodirane soli prilikom pripreme.

Izvor: Američko udruženja bolesnika operiranih od karcinoma štitnjače www.thyca.org

1.6.1. Nuspojave dijete s redukcijom joda

Poneki bolesnici samoinicijativno produže vrijeme pridržavanja dijete, a poneki uopće ne koriste sol, tj. jedu neslanu hranu (sve u želji da “dodatno pojačaju učinak dijete s redukcijom joda”). Ako pri tome još koriste i diuretike, mogu razviti simptomatsku hiponatrijemiju (sniženje serumske razine Na ispod 136 mmol/L). Simptomi hiponatrijemije su uglavnom neurološki (zbog osmotskog pomaka vode u stanice): glavobolja, promjena ličnosti, tromost, smetenost, a pri teškoj hiponatrijemiji (Na manji od 115 mmol/L) javljaju se povećana neuromišićna podražljivost, edem mozga, stupor, konvulzije, koma i smrt. Promjene se brže razvijaju i teže su kod bolesnika starije životne dobi (14).

Kod ispravnog pridržavanja dijete s redukcijom joda, ne postoji opasnost razvoja hiponatrijemije.

1.7. Adherencija

Kako bi liječenje bolesnika bilo uspješno, bolesnici moraju uzimati propisane lijekove, na odgovarajući način i dovoljno dugo, kao i slušati ostale savjete liječnika. U literaturi postoje brojni pojmovi kojima se opisuje bolesnikova suradnja s liječnikom u području liječenja. Najčešće spominjani termini su (20,21,22):

- a) suradljivost, engl. compliance,
- b) adherencija, engl. adherence, pridržavanje, posvećenost
- c) podudarnost, engl. concordance, te
- d) ustrajnost, engl. persistence.

Suradljivost (compliance) odnosno non-compliance (nesuradljivost) znači da bolesnik ne uzima lijek po propisanim uputama iz racionalnih ili iracionalnih razloga. Na suradljivost utječe i međusobni odnos bolesnika i liječnika. Njihov dobar odnos najviše utječe na visok stupanj suradljivosti. Loša suradljivost je glavni uzrok neuspjeha u liječenju bolesnika diljem svijeta, pogotovu za najčešće kronične bolesti kao što su diabetes mellitus, hipertenzija, astma, itd. Procjene Svjetske zdravstvene organizacije su da tek oko 50% bolesnika u razvijenim zemljama slijedi upute vezano za liječenje

kroničnih bolesti, što je onda glavni uzrok relativnog neuspjeha u liječenju istih. Stupanj suradljivosti, koji se navodi u medicinskoj literaturi je veći nego u stvarnom životu jer se navode podatci iz randomiziranih kliničkih studija (20,21,22).

Adherencija - posvećenost terapiji je termin koji opisuje uzimanje lijekova na način da se poštuju sva propisana pravila, da se bolesnik pridržava preporučenog režima prehrane uz usuglašen odnos liječnika i bolesnika te, iako vrlo sličan pojmu suradljivosti, je nešto širi pojam od iste. Adherencija obuhvaća (20,21,22):

- a) uzimanje odgovarajućeg lijeka;
- b) uzimanje odgovarajućeg lijeka u propisanoj dozi;
- c) uzimanje odgovarajućeg lijeka u odgovarajuće vrijeme (natašte, prije jela, nakon jela);
- d) uzimanje odgovarajućeg lijeka točno određenim putem (parenteralno, na usta, preko kože, rektalno..);
- e) uzimanje odgovarajućeg lijeka u odgovarajućoj učestalosti (1 x dnevno, 2 x dnevno, ...);
- f) uzimanje odgovarajućeg lijeka dovoljno dugo (mjesec, godina,...);
- g) ispravno korištenje odgovarajućih pomagala;
- h) poštivanje propisanog dijetnog režima (npr. dijeta s redukcijom joda, ..);
- i) korektno provođenje propisanih vježbi.

Suglasnost, podudarnost - concordance, je proces u kojem i bolesnik i liječnik zajedno usuglašavaju odluku o tretmanu, nakon što je bolesnik informiran o svojoj bolesti, mogućnostima liječenja, nuspojavama lijekova; mogućnostima propisivanja minimalnog broj lijekova, propisivanje lijekova sa što jednostavnijim režimom uzimanja (npr. jednom dnevno, jednom tjedno, itd....), diskutiranje drugih opcija liječenja ako predložena opcija ne bude učinkovita.

Ustrajnost, engl. persistence: uzimanje lijeka onoliko dugo koliko je potrebno.

Ova dva zadnja pojma su uži u svom značenju te su oba sadržana u adherenciji. Iako i danas postoje rasprave o tome koji izraz treba upotrebljavati (uglavnom za suradljivost i adherenciju), adherencija je izraz koji koristi Svjetska zdravstvena

organizacija, Američko udruženje farmakologa i Američki nacionalni institut za zdravlje (20,21,22).

2. CILJ RADA

1. Istražiti u kojoj mjeri su se ispitanici pridržavali uputa o dijeti s redukcijom joda, odnosno koji dio ispitanika se pridržavao pisanih uputa (strožeg režima) dijete s redukcijom joda, koji dio ispitanika se djelomično pridržavao (blaži režim, samo usmenih uputa), a koji dio ispitanika se uopće nije pridržavao dijete s redukcijom joda, tj. istražiti kolika je adherencija ispitanika na dijetu s redukcijom joda;
2. Istražiti utjecaj dijete s redukcijom joda na ishod radiojodne ablacije kod ispitanika operiranih od dobro diferenciranih karcinoma štitnjače veličine tumora do 4 cm, a bez infiltracije okolnog tkiva te bez lokoregionalnih ili udaljenih presadnica;
3. Istražiti utjecaj drugih mogućih prediktora ishoda radiojodne ablacije kod navedenih ispitanika.

1.8. Hipoteze

- H₁. Samo dio ispitanika se pridržavao pisanih uputa (strožeg dijetnog režima) o dijeti s redukcijom joda (nedovoljna adherencija za dijetu s redukcijom joda);
- H₂. Uspjeh ablacije s J-131, procijenjen negativizacijom jednog scintigrama, će biti najveći kod ispitanika koji su se pridržavali pisanih uputa (strožeg dijetnog režima) o dijeti s redukcijom joda, manji kod onih ispitanika koji su se djelomično pridržavali uputa, a najmanji kod onih koji nisu držali nikakvu dijetu s redukcijom joda.

3. IZVORI PODATAKA I METODE

1.9. Ispitanici

Ispitanici su bili bolesnici životne dobi od 18 - 80 godina, kod kojih je dijagnosticiran dobro diferencirani karcinom štitnjače te koji su nakon totalne tireoidektomije po TNM klasifikaciji svrstani kao T1N0M0 ili T2N0M0. Isti su hospitalizirani u Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu radi radiojodne ablacije ostatnog tkiva štitnjače s J-131 u razdoblju od 01.01.2012.-31.12.2013.g. a do konca 2014. kod svih je provedena kontrolna obrada nakon ablacije. U 2012.g. hospitalizirano je 107, a 2013.g. 117, ukupno 224 bolesnika. Među ispitanicima je bilo 169 (75%) žena i 55 (25%) muškarca.

Kriteriji uključenja ispitanika su bili:

- a) totalna tireoidektomija, T1 i T2 karcinomi (karcinomi ograničeni na štitnjaču veličine do 4 cm), bez lokoregionalnih ili udaljenih presadnica,
- b) ablativne aktivnosti (doze) 1,1 GBq (30 mCi) J-131,
- c) pozitivan postablacijski scintigram.

Kriteriji isključenja ispitanika su bili:

- a) ispitanici s T3 i T4 karcinomima (karcinomi veći od 4 cm, karcinomi bilo koje veličine, ali s ekstratireoidnim širenjem), N1, M1,
- b) ispitanici koji su bili izloženi unosu većih količina joda u obliku tableta (Cordarone), kontrastnih rendgenoloških sredstava, vitamina koji sadrže jod,...
- c) ispitanici koji nisu obavili kontrolnu scintigrafiju cijelog tijela 6-12 mjeseci nakon radio-jodne ablacije,
- d) ispitanici koji su imali negativan postablacijski scintigram i
- e) ispitanici mlađi od 18 godina (zbog poteškoća u dobivanju informiranog pristanka za sudjelovanje u istraživanju od strane roditelja).

Promatrani parametri su:

1. Odnos - udio ispitanika koji se nisu pridržavali dijeta s redukcijom joda, ispitanika koji su se djelomično pridržavali uputa o dijeti s redukcijom joda (npr. samo usmenih uputa; nekompletno pridržavanje pisanih uputa,..) i ispitanika koji su se pridržavali pisanih uputa (stroži dijetni režim) o dijeti s redukcijom joda,
2. dob i spol ispitanika,
3. tip dobro diferenciranog karcinoma štitnjače,
4. TSH u vrijeme ablacije
5. postablacijski scintigram cijelog tijela i scintigram cijelog tijela s J-131 6-12 mj. nakon ablacije,
6. koncentracija tireoglobulina u serumu neposredno prije ablacije
7. tireoglobulinska antitijela u vrijeme ablacije,

Uspješnost ablacije definirala sam kao negativan jodni scintigram 6-12 mjeseci nakon primjene ablativne aktivnosti.

Podaci o ishodu radiojodne ablacije dobiveni su na temelju uvida u povijesti bolesti ispitanika.

Istraživanjem je obuhvaćeno 135 ispitanika, različite životne dobi i spola.

1.10. Metode

Istraživanje je provedeno metodom intervjua (upitnika) i uvidom u arhivu Kliničkog zavoda za nuklearnu medicinu, KBC Split, za ispitanike operirane zbog dobro diferenciranog karcinoma štitnjače u razdoblju od 01.01.2012. - 31.12.2013. te kontrolirane na Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu do 31. 12. 2014. godine. Istraživanje je odobreno od Etičkog povjerenstva KBC Split (kl. 500-03/14-01/44; ur.br.2181-147-01/06/J.B.-14-2). Sudjelovanje ispitanika je bilo dobrovoljno uz jamčenu anonimnost i informiranu suglasnost ispitanika.

Prikupljeni podatci uneseni su u Microsoft Exell program za Windows. Obrada podataka napravljena je u statističkom paketu Statistica 8.0. Rezultati su interpretirani

na razini značajnosti od $P < 0,05$. U obradi podataka su korišteni Kruskal Wallis test, Mann-Whitney test, χ^2 test.

4. REZULTATI

U retrospektivnoj studiji provedenoj u Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu KBC Split u periodu od 2012.-2014.g. sudjelovao je 224 ispitanika. Po kriterijima isključenja isključeno je 89 ispitanika:

- 43 ispitanika koji su imali T3 ili T4 ili N1 i (ili) M1 uz bilo koji T
- 31 ispitanik koji nisu obavili kontrolnu scintigrafiju cijelog tijela 6-12 mj. nakon radio-jodne ablacije (6 državljana BIH)
- 2 ispitanika mlađa od 18 g
- 10 ispitanika nije bilo dostupno ili nisu bili voljni sudjelovati u istraživanju
- 3 ispitanika koji su imali negativan postablacijski scintigram

Ukupno je 135 ispitanika udovoljavalo kriterijima uključenja.

Prema tipu dobro diferenciranog karcinoma štitnjače (DDKŠ) bilo je:

- a) 128 (95%) ispitanika s papilarnim,
- b) 1 (1%) ispitanik s papilarnim i folikularnim,
- c) 6 (4%) ispitanika s folikularnim karcinomom.

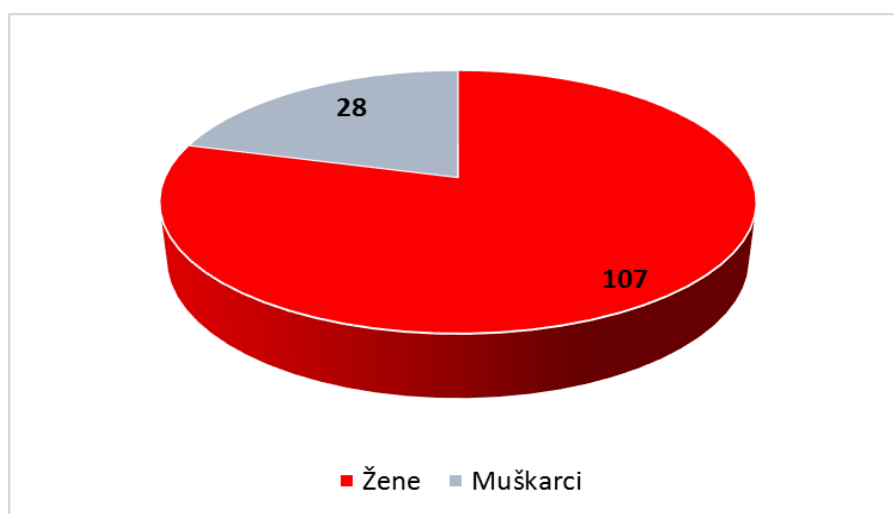
Prema veličini tumora bilo je:

- a) 118 (87%) ispitanika s tumorom veličine do 20 mm (T1),
- b) 17 (13%) ispitanika s tumorom veličine od 21-40 mm (T2).

Od ukupnog broja od 135 ispitanika, 107 (79%) su bile žene, medijana životne dobi 53 god. (raspon:19-79 god.) i 28 (21%) su bili muškarci, medijana životne dobi 59 god. (raspon: 27-78 god.) (Tablica 4, Slika 1). Dakle, žena je bilo gotovo četiri puta više.

Tablica 4. Struktura ispitanika prema dobnim skupinama

Dobna kategorija ispitanika	Broj ispitanika (N=135)	Postotak (%)
18 - 29 godina	5	4%
30 – 39 godina	17	13%
40 - 49 godina	30	22%
50 - 59 godina	35	26%
60 - 69 godina	34	25%
70 i više godina	14	10%



Slika 1. Prikaz ispitanika prema spolu (N)

Najveća učestalost karcinoma zabilježena je u 6-om i 7-om desetljeću života uz uobičajen odnos učestalosti DDKŠ u žena i muškaraca od 4:1 (6).

Od ukupnog broja ispitanika, njih 25 (18,5%) nije dobilo nikakvu informaciju o dijete i važnosti provođenja dijete s redukcijom joda prije radiojodne ablacije (ispitanici

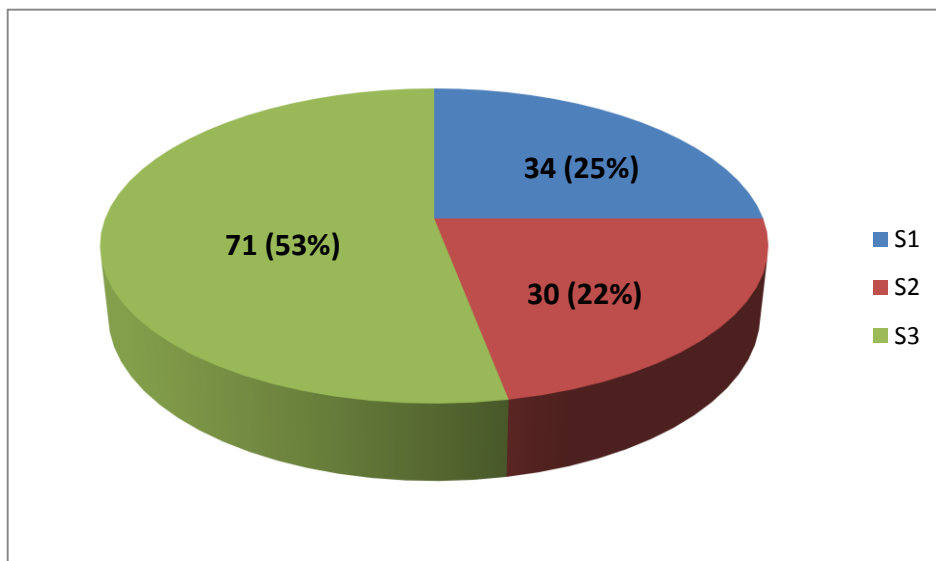
iz drugih županija, ispitanici iz BIH, nekonzistentno provođenje dijete s redukcijom joda na samom Zavodu za nuklearnu medicinu) a 110 (81,5%) jest.

Uputstva o dijete ispitanici su dobili na slijedeći način:

- samo usmenu uputu: 13 (12%) ispitanika,
- samo u pisanom obliku: 6 (5%) ispitanika,
- usmenu i uputu u pisanom obliku: 91 (83%) ispitanik.

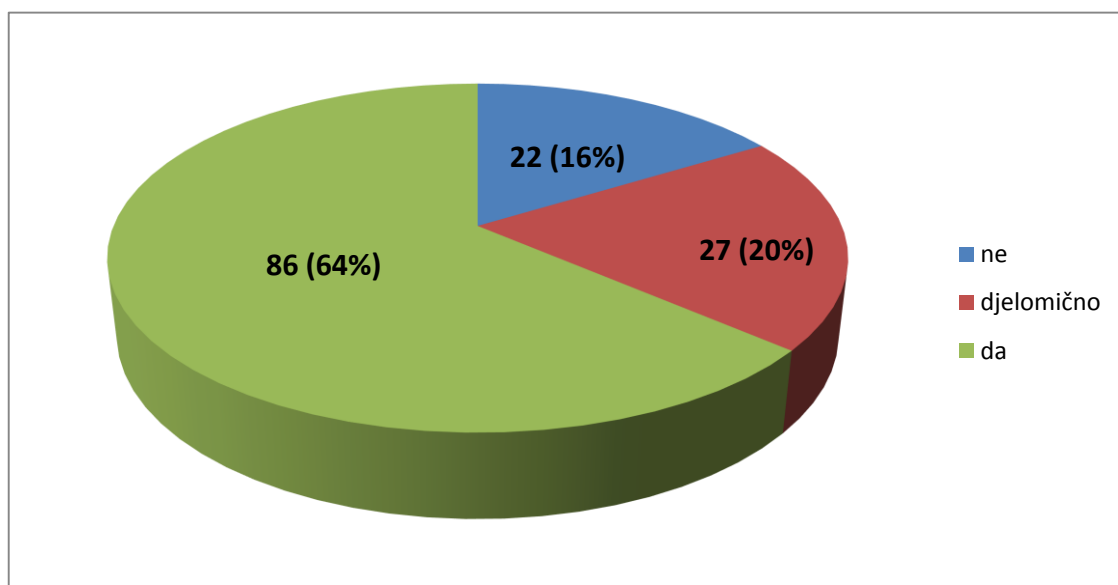
Ispitanike sam podijelila u tri skupine:

- S1 - skupina od 34 (25%) ispitanika koji se nisu pridržavali dijete s redukcijom joda,
- S2 - skupina od 30 (22%) ispitanika koji su se djelomično pridržavali uputa o dijete s redukcijom joda i
- S3 - skupina od 71 (53%) ispitanika koji su se strogo držali dijete s redukcijom joda (Slika 2).



Slika 2. Prikaz ispitanika prema načinu pridržavanja dijete (%) pri prvoj hospitalizaciji (n=135)

Strožeg dijetnog režima, kojeg smatramo optimalnim, pridržavalo se samo 53% ispitanika, dakle tek nešto malo više od polovice, a što se po svim izvještajima smatra nedovoljnim (22).



Slika 3. Prikaz ispitanika (n=135) prema načinu pridržavanja dijetne pri prvoj kontrolnoj hospitalizaciji, odnosno 6-12 mj. nakon prve hospitalizacije.

Iako su tijekom prve hospitalizacije zbog postupka radiojodne ablacije, svih 135 ispitanika ponovo dobili pismene i usmene upute o dijeti s redukcijom joda, pri kontrolnoj hospitalizaciji 6-12 mjeseci poslije, pisanih uputa odnosno strožeg dijetnog režima se pridržavalo 86 (64%) ispitanika, blažeg dijetnog režima (usmene upute) se pridržavalo njih 27 (20%), a 22 (16%) ispitanika se nisu uopće pridržavali dijetne. Za uočiti je da je 11% više ispitanika provodilo strogu dijetu prilikom kontrolne hospitalizacije 6-12 mj. nakon radiojodne ablacije (Slika 3.), odnosno može se zaključiti da je došlo do povećanja adherencije glede držanja dijetne s redukcijom joda. No isto tako za uočiti je da otprilike jedna trećina ispitanika (22+27 ili 36%) i dalje nije provodila strogu dijetu, iako im je potreba o provođenju iste naglašena prilikom prve hospitalizacije.

Možemo zaključiti da i dalje imamo nedovoljnu adherenciju za dijetu što se donekle može opravdati očekivanjima svakog pojedinog ispitanika da mu je radiojodna ablacija koju je dobio pred 6-12 mj. bila uspješna.

Tablica 5. Osnovne karakteristike ispitivanih skupina prema kvalitativnim i kvantitativnim parametrima

		S1 ^{&}	S2 [§]	S3 [*]	UKUPNO
		n=34	n=30	n=71	n=135
Dob (god.)		56,5±12,2 ^a 57,5 (29-78) ^b	53±13 ^a 53,5 (26-78) ^b	51,8±13,4 ^a 52 (19-79) ^b	53,3±13,1 ^a 54 (19-79) ^b
Spol	Muškarci (%)	10 (29)	5 (17)	13 (18)	28 (21)
	Žene (%)	24 (71)	25 (83)	58 (82)	107 (79)
Vrsta DDKŠ ^α	Papilarni (%)	32 (94)	29 (97)	67 (94)	128 (95)
	Foliku. (%)	2 (6)	1 (3)	3 (4)	6 (4)
	Kombin. (%)	0	0	1 (1)	1 (1)
TNM	T1 (%)	29 (85)	26 (87)	63 (89)	118 (87)
	T2 (%)	5 (15)	4 (13)	8 (11)	17 (13)
Stimulirani TSH u vrijeme ablacije		74±22,6 ^a 75,5 (26-100) ^b	84±21,6 ^a 97 (14,5-100) ^b	74±22,6 ^a 78,5 (14-100) ^b	72,3±22,6 ^a 87,6 (14-100) ^b
Dijag. jod. sc. 6-12 mj. nakon ablacije	Pozitivan (%)	11 (32)	8 (27)	21 (30)	40 (30)
	Neg. (%)	23 (68)	22 (73)	50 (70)	95 (70)
Stimulirani Tg# u vrijeme ablacije	Pozit. (%)	22 (65)	21 (70)	45 (63)	88 (65)
	Neg. (%)	12 (35)	9 (30)	26 (37)	47 (35)
Stimulirani Tg# u vrijeme ablacije		ng/ml 2,1±2,8 ^a 0,745 (0,2-10) ^b	1,9±2,6 ^a 0,73 (0,2-9,7) ^b	2,3±3,0 ^a 1,0 (0,2-14,7) ^b	2,1±2,9 ^a 0,8 (0,2-14,7) ^b
Anti- Tg u vrijeme ablacije	Pozit. (%)	1 (3)	4 (13)	16 (23)	21 (16)
	Neg. (%)	33 (97)	26 (87)	55 (77)	114 (84)

a- aritmetičke sredine± SD; b- medijani i rasponi; S1[&] skupina ispitanika koja se nije pridržavala dijetete s redukcijom joda; S2[§] skupina ispitanika koja se djelomično pridržavala uputa za dijetu s redukcijom joda (blaži režim); S3^{*}- skupina ispitanika koja se pridržavala pisanih-strogih uputa za dijetu s redukcijom joda; DDKŠ^α - dobro diferencirani karcinomi štitnjače; Tg[#] - Stimulirani Tg u serumu u vrijeme ablacije

Za uočiti je da je Tg prije ablacije negativan u otprilike trećine ispitanika (30-37%; ukupno u 47 (35%) od 135 ispitanika.), dijelom i zbog pozitivnih tireoglobulinskih antitijela (u 21 (16%)) ispitanika. Kad bi Tg uzeli kao jedini parameter postojanja ostatnog tkiva štitnjače onda ovi ispitanici ne bi trebali ni dobiti ablacijsku dozu J-131. No to što su svi gore navedeni ispitanici (pa i ovi) imali pozitivan postablacijski scintigram, ukazuje na to da postablacijski scintigram ima veću osjetljivost u detekciji ostatnog tkiva štitnjače od tireoglobulina. Uočiti je i niži stimulirani Tg u serumu uoči ablacije u S2 skupini. Donekle je iznenađujuće što učestalost pozitivnih tireoglobulinskih antitijela varira od 3% u S1 do 23 % u S3 skupini, što ukazuje na to da su navedene skupine ipak dosta heterogene (s obzirom da je poznato da je učestalost pozitivnih tireoglobulinskih antitijela u bolesnika s DDKŠ oko 25 % (6). Objašnjenje za ovo u našem istraživanju nismo pronašli.

Od ukupno 135 ispitanika, 95 (70%) su, 6-12 mj. nakon primjene ablativne doze J-131, imali negativan dijagnostički jodni scintigram, tj. kod istih je provedena radiojodna ablacija bila uspješna, dok je 40 (30%) ispitanika imalo pozitivan jodni scintigram 6-12 mj. nakon radiojodne ablacije, tj. kod istih radiojodna ablacija nije bila uspješna te su dobili dodatnu dozu J-131 tj. dobili su reablaciju.

Posebno smo ispitali mogući utjecaj poznatih prediktora ishoda radiojodne ablacije (TSH i Tg-a uoči ablacije) kao i ishod radiojodne ablacije po ispitivanim skupinama glede dijete s redukcijom joda te mogući utjecaj dobi ispitanika.

Tablica 6. Prikaz vrijednosti istraživanih prediktora u odnosu na reablaciju ispitanika

	Reablacija		P
	Ne (n=98)	Da (n=37)	
Dob (god)	53,4±13,5 ^a 54 (26-53) ^b	53±13,5 ^a 53 (19-76) ^b	0,988*
TSH (IU/L)	79,5±21 ^a 86,8 (26,2- 100) ^b	76,7±27,7 ^a 88,4 (14-100) ^b	0,902*
Tg (ng/ml)	1,8±2,5 ^a 0,63 (0,2-14,7) ^b	3±3,5 ^a 1,45 (0,2-13,5) ^b	0,037*
S-1	23 (68%)	11 (32%)	0,313*
S-2	22 (73%)	8 (27%)	
S-3	50 (70%)	21 (30%)	

*Mann-Whitney test; a- aritmetičke sredine± SD; b- medijani i rasponi;

Životna dob ispitanika nije utjecala na ishod radiojodne ablacije ($z=0,015$; $P=0,988$).

Ispitanici koji su dobili reablaciju nisu imali statistički značajno različitu vrijednost TSH (IU/L) u odnosu na ispitanike kod kojih je radiojodna ablacija bila uspješna ($z=0,123$; $P=0,902$).

Vrijednost Tg-a (srednja vrijednost i medijan) za 1,7 i 0,82 ng/ml je statistički značajno veća kod ispitanika koji su dobili reablaciju, bez obzira kojoj skupini pripadali, u odnosu na ispitanike kod kojih je ablacija bila uspješna ($z=2,09$; $P=0,037$), što ukazuje na to da su ispitanici koji su dobili reablaciju vjerojatno imali značajno veći ostatak štitnjače nakon totalne tireoidektomije (što ne čudi s obzirom na heterogenost operatera: Zagreb, Split, susjedne županije, BIH).

Iako se broj reablacija u pojedinim ispitivanim skupinama glede držanja dijete s redukcijom joda razlikovao (27% u skupini s blažim dijetnim režimom, 30% u skupini sa strožim dijetnim režimom te 32% u skupini koja nije držala dijetu), isti nije dostigao

statističku značajnost, odnosno razdioba ispitanika prema učestalosti reablacija u odnosu na način provođenja dijete nije se statistički značajno razlikovala ($\chi^2=2,3$; $P=0,313$).

Nismo dokazali statistički značajnu razliku u ishodu radiojodne ablacije između skupine ispitanika koja se nije pridržavala i skupine ispitanika koja se djelomično pridržavala dijete s redukcijom joda (68 vs. 73%) ($\chi^2=2,06$; $P=0,151$).

Nismo dokazali statistički značajnu razliku između skupine ispitanika koja se nije pridržavala i skupine koja se strogo pridržavala dijete u odnosu na uspjeh ablacije (68 vs. 70%) ($\chi^2=0,08$; $P=0,774$).

Nismo dokazali statistički značajnu razliku između skupine ispitanika koja se djelomično pridržavala i skupine koja se strogo pridržavala dijete u odnosu na uspjeh ablacije (73 vs. 70%) ($\chi^2=1,82$; $P=0,177$).

5. RASPRAVA

Dijeta s redukcijom joda ili dijeta s malo joda (*low iodine diet*) smanjuje količinu stabilnog joda (J-127) u tijelu a što onda rezultira većom akumulacijom J-131 u štitnjači ili ostacima štitnjače nakon primjene ablativno-terapijske doze-aktivnosti, odnosno većom akumulacijom J-131 u eventualnim presadnicama, a time i boljim ablacijsko-terapijskim učinkom, bar po nekim istraživanjima (12). Osim toga, držanje dijete s redukcijom unosa joda rezultira produženjem efektivnog poluvijeka J-131 u ostacima štitnjače ili presadnicama za 20% (13) kao i povećanjem apsorbirane doze na tumorske stanice od 48-108% (14).

Dakle, cilj držanja dijete s redukcijom joda jest poboljšanje ishoda radiojodne ablacije ili terapije, a što ima višestruko pozitivne učinke: manji broj reablacija dovodi do manjeg ozračenja bolesnika, s manje ranih i kasnih nuspojava primjene J-131, manjeg ozračenje okoline, te financijske uštede na radiofarmaku kao i u broju dana hospitalizacije.

Držanjem dijete s redukcijom joda bolesnika se nastoji dovesti u stanje jednog deficita. Dijete s malo joda se provode na dva načina, blaži i stroži dijetni režim. Blaži dijetni režim uključuje usmeno obavještanje bolesnika da dva tjedna prije primjene ablativne doze ne jedu ribu i ostale plodove mora, hranu koja ima puno soli te da izbjegavaju dosoljavanje hrane dok stroži dijetni režim uključuje pisane upute. Iako je većina naših ispitanika dobila upute o dijeti s redukcijom joda (82%), neki ispitanici su provodili blaži dijetni režim, a drugi nisu uopće držali dijetu s redukcijom joda.

Što se tiče adherencije bolesnika za dijetu s redukcijom joda, samo 53% bolesnika se pridržavalo pisanih-strožih uputa za dijetu s redukcijom joda, što smatramo nedovoljnim, a što nam govori da držanje dijete, pogotovo stroge, za bolesnike nije baš lako ni jednostavno. Svi su bolesnici prilikom hospitalizacije zbog radiojodne ablacije upoznati s razlozima držanja dijete s redukcijom joda, pa je pri kontrolnoj hospitalizaciji

broj onih koji su se pridržavali strožeg dijetnog režima porastao s 53 na 64%, što je i dalje nedovoljno.

Uobičajeni način upoznavanja bolesnika s potrebom držanja dijete s redukcijom joda je, da se bolesniku nakon operativnog zahvata, a prilikom pregleda u Ambulanti za bolesti štitnjače, ukratko objasni smisao dijete s redukcijom joda i tom prilikom mu se uruči pisana uputa. Očito to nije dovoljno za dobru adherenciju. Da bi povećali adherenciju bolesnika za dijetu s redukcijom joda, vjerojatno bi objašnjavanju iste trebalo posvetiti znatno više vremena. Kako to nije moguće zbog obima posla u Ambulanti za bolesti štitnjače, za taj posao bi trebalo dobro pripremiti medicinske sestre u Stacionaru, koje bi edukaciji bolesnika mogle posvetiti više, odnosno dovoljno vremena. U tom smislu bi bolesnik nakon pregleda u Ambulanti za bolesti štitnjače i određivanja termina hospitalizacije radi primjene ablacijske doze, bio upućen k medicinskoj sestri u Stacionar, gdje bi onda podrobno bio upoznat s dijetom. Za daljnje poboljšanje adherencije za dijetu s redukcijom joda, trebalo bi vjerojatno dodatno individualizirati pristup svakom pojedinom bolesniku na način da se pojedinačno procijene kognitivne i motoričke sposobnosti, te u slučaju da isti nije sposoban samostalno pripremati obroke, potrebno je u edukaciju uključiti članove obitelji ili druge osobe. Također bi se bolesnike moglo savjetovati da se za bilo kakvu dilemu ili problem mogu telefonski obratiti medicinskim sestrama u stacionaru. Vjerojatno bi najveću adherenciju postigli kada bi se bolesniku uručio i primjerak kompletnog dijetnog jelovnika za oba tjedna držanja dijete s redukcijom joda.

Izveštaji o utjecaju dijete s redukcijom joda na uspjeh ablacije ostatnog tkiva štitnjače s J-131 su proturječni. Koristeći negativan scintigram s J-131 nakon dijagnostičke aktivnosti od 185 MBq (5 mCi) J-131 i negativan Tg u serumu kod bolesnika s negativnim tireoglobulinskim antitijelima kao kriterije uspješne ablacije, Pluijmen i sur. (12) su imali značajno veći uspjeh ablacije kod bolesnika koji su držali dijetu s malo joda tijekom dva tjedna prije ablacije (65%) u odnosu na bolesnike koji nisu držali dijetu s malo joda (48%). S druge strane Moris i suradnici (15) nisu našli značajnu razliku u uspjehu ablacije između bolesnika koji su držali i bolesnika koji nisu držali dijetu s malo joda (68,2% vs. 62,0%). Veći uspjeh ablacije za obje skupine bolesnika kod Morisa se može opravdati većim ablativnim dozama-aktivnostima koje je

primjenjivao (3,7-7,5 GBq odnosno 100-200 mCi J-131). Po nekim istraživanjima akumulacija radioaktivnog J-131 se može povećati za 65% kod bolesnika na dijeti s malo joda (12) što omogućava davanje manjih ablativnih aktivnosti uz isti uspjeh ablacije ili veći uspjeh ablacije uz istu ablativnu aktivnost-dozu. Glavni problem u eventualnom određivanju apsorbirane doze na ostatak štitnjače, a time i potrebne aktivnosti za uspješnu ablaciju, je nemogućnost procjene količine ostatnog tkiva štitnjače nakon totalne tireoidektomije. Ostaci štitnjače nakon totalne tireoidektomije često su manji od 1 grama i ne mogu se ultrazvučno pouzdano detektirati zbog promjena u postoperativnom polju (edem, fibroza), pa se tako ne može odrediti niti masa ostatka štitnjače. Time je onemogućen individualni pristup svakom pojedinom bolesniku, odnosno primjena određene apsorbirane doze J-131 na ostatak štitnjače. Radi navedenog primjenjuju se empirijske, fiksne aktivnosti, najčešće 1,1 ili 3,7 GBq (30 ili 100 mCi) J-131. Veći postoperativni ostatak će zahtijevati veću ablativnu dozu za uspješnu ablaciju, odnosno, davanje manjih ablativnih doza u tom će slučaju rezultirati neuspješnom ablacijom. S druge strane, iza iskusnog operatera će ostati manji ostatak štitnjače nego iza operatera u ustanovi u kojoj se operacije štitnjače rade rijetko (1, 6, 9, 10). Veća serumska koncentracija Tg-a u naših bolesnika koji su trebali reablaciju, upućuje upravo na tu mogućnost da su isti imali veći postoperativni ostatak štitnjače.

U procjeni ishoda ablacije kod primjene dijetne s redukcijom joda postoji i problem različitog definiranja uspješne ablacije. Koriste se različiti kriteriji, od najstrožih (bilo kakva aktivnost u području ležišta štitnjače na vratu), do manje strožih kao npr. aktivnost u području ležišta štitnjače manja od dvostrukog iznosa osnovnog zračenja, ili manja od 1%, ili manja 0,1% dane dijagnostičke aktivnosti, ili $Tg < 2,0$ ng/ml (1, 6, 9, 10). Kao kriterij uspješne ablacije, u ovom istraživanju, odabrala sam najstroži kriterij, tj. odsustvo bilo kakvog nakupljanja aktivnosti, odnosno J-131 u ležištu štitnjače na vratu.

Jedan od problema u provođenju ablacije je to što neki autori prije ablacije daju razne dijagnostičke doze (aktivnosti) J-131, najčešće 18,5 MBq (5 mCi) J-131, nakon kojih se snima dijagnostički scintigram cijelog tijela kojim se prikazuje ostatak štitnjače i eventualne metastaze (pa bi se prema nalazu istog eventualno prilagodila ablativna ili terapijska doza). Navedene dijagnostičke doze-aktivnosti mogu ošamutiti, odnosno

moгу dovesti do omamljivanja (engl. stunninga) folikularnih stanica u ostatnom tkivu, što za posljedicu ima smanjeni uptake ablativne ili terapijske doze J-131, odnosno manju uspješnost ablacije ili terapije. Naime, smatra se da aktivnost dijagnostičke doze može djelomično umrtviti, ošamutiti, omamiti stanice štitnjače u ostatku štitnjače pa će uptake, akumulacija J-131 nakon davanja ablativne doze u ostatku štitnjače biti manja nego da se je ista ablativna doza dala bez prethodne primjene dijagnostičke doze. Po nekim istraživanjima uptake J-131 u ostatnom tkivu štitnjače može biti manji i do 50% nakon primjene dijagnostičke doze od 17,5 MBq (5 mCi) J-131 (23). Zbog toga neki autori, ako su u mogućnosti, koriste teže dostupan i znatno skuplji J-123, koji je samo gama emiter pa ne izaziva stunning. Zadnjih godina većina autora daje ablativne doze bez prethodnog davanja dijagnostičke aktivnosti, što je praksa i u našem Zavodu (1,6,9).

Glede ablativnih doza, većina centara koristi empirijske, fiksne ablativne doze, u rasponu od 1,1 do 3,7 GBq (30 do 100 mCi) J-131. Još uvijek ne postoji opće prihvaćena najmanja ablativna doza koja bi u većine bolesnika rezultirala uspješnom ablacijom ostatnog tkiva. Davanje manjih ablativnih doza rezultira višestrukom koristi za bolesnike, uključujući manje vrijeme u izolacijskoj sobi, kraću hospitalizaciju, ponegdje samo ambulantni tretman, manje izlaganje zračenju bolesnika i okoline te manje nuspojava. Također je i manji rizik od sekundarnih neoplazmi zbog upotrebe J-131 (24). Nije zanemariv i podatak (imajući gore navedeno na umu) da je davanjem manjih ablativnih doza trošak liječenja takvih bolesnika znatno manji. S druge strane, davanje manjih ablativnih doza, može rezultirati nešto slabijim uspjehom radiojodne ablacije.

Sukladno stalnom promišljanju o što boljem liječenju bolesnika s karcinomom štitnjače uz minimaliziranje neizbježnih štetnih posljedica zračenja, kao i kontinuiranom praćenju znanstvenih postignuća u svijetu, u Zavodu za nuklearnu medicinu u Splitu se više ne daju dijagnostičke doze od 5 mCi J-131. Također se više ne daju niti ablativne doze od 100 mCi J-131 za tumore veličine do 4 cm bez lokoregionalne invazije i bez lokoregionalnih ili udaljenih metastaza (približno 80% bolesnika), nego doze-aktivnosti od 1,1 GBq (30 mCi) uz nesigifikantno manji uspjeh ablacije nego pri dozama od 3,7 GBq (100 mCi)(25). Prosječna primjenjena aktivnost po uspješnoj ablaciji kod bolesnika koji su dobili 1,1 GBq (30 mCi) J-131 je 41 mCi te je 2,6 puta manja nego

prosječna aktivnost (107 mCi) po uspješnoj ablaciji kod bolesnika koji su dobili ablativnu dozu od 100 mCi J-131 (25).

Uspješnost ablacije, procijenjena negativizacijom jednog scintigrama u skupini ispitanika koja se je pridržavala strožeg dijetnog režima je 70%, te je manja u odnosu na skupinu ispitanika koja se pridržavala blažeg dijetnog režima (73%), dok je u skupini koja se nije pridržavala dijete uspjeh ablacije iznosio 68%. Ove razlike nisu desegle statističku značajnost. Moglo bi se na prvi pogled zaključiti da držanje dijete s redukcijom joda ne utječe na ishod radiojodne ablacije. Mišljenja smo ipak, da je bolji uspjeh ablacije kod ispitanika koji su držali strogu dijetu, u odnosu na ostale dvije skupine, izostao zbog heterogenosti i malog broj ispitanika u pojedinoj skupini (heterogenost ispitanika po skupinama vidljiva je i po potpuno različitoj učestalosti tireoglobulinskih antitijela).

Glede tireoglobulina isti je bio negativan, a time i neupotrebljiv kod 47 (35%) ispitanika, kod dijela ispitanika zbog istovremeno prisutnih tireoglobulinskih antitijela (16%). Vjerojatno se radi o nedovoljnoj osjetljivosti Tg kod ispitanika s minimalnim postoperativnim ostatkom štitnjače. Tako je Tg prije ablacije bio pozitivan, tj. ukazivao je na postojanje ostatnog tkiva štitnjače samo kod 88 (65%) ispitanika.

Na koncu ostaje i pitanje učinka produžetka dijete nakon primjene radiojodne ablacije. Većina studija navodi da prekidaju dijetni režim nakon aplikacije ablativne ili terapijske doze J-131 (12,14-15). Povratak u normalan dijetni režim našim bolesnicima preporučamo dva dana nakon primjene ablativne doze. Trebalo bi ispitati učinak držanja dijete s redukcijom joda više dana nakon primjene ablativne doze- možda do snimanja postablacijskog scintigrama (4 dana nakon primjene ablativne doze od 1,1 GBq (30 mCi), a 7-10 dana nakon primjene doza od $\geq 3,7$ GBq J-131(≥ 100 mCi).

I na koncu nešto o nedostacima ovog istraživanja. Najveći nedostatak leži prvenstveno u činjenici da nismo mogli provjeriti učinak dijete s redukcijom joda na koncentraciju joda u urinu te tako iz istraživanja isključiti bolesnike kontaminirane stabilnim jodom ili one bolesnike kod kojih nisu postignute ciljne vrijednosti umjerenog ili bar blagog jodnog deficita prije primjene radiojodne ablacije.

6. ZAKLJUČCI

1. Adherencija naših ispitanika za dijetu s redukcijom joda od 53% , odnosno 64% na kontrolnoj hospitalizaciji je nedovoljna. Za poboljšanje iste predlažem dodatno individualizirati pristup te posvetiti više vremena edukaciji bolesnika uz uručivanje primjerka dvotjedne dijetе s redukcijom joda svakom bolesniku.
2. Nismo našli značajnu razliku u uspjehu ablacije kod ispitivanih skupina s obzirom na način držanja dijetе s redukcijom joda, vjerojatno zbog heterogenosti i malog broja ispitanika u skupinama.
3. Ispitanici koji su dobili radiojodnu reablaciju su imali značajno veće vrijednosti Tg-a u serumu od ispitanika kod kojih je ablacija bila uspješna ($3,0 \pm 3,5$ vs. $1,8 \pm 2,5$ ng/ml) bez obzira kojoj su skupini pripadali što upućuje na to su ti ispitanici imali veći ostatak štitnjače nakon totalne tireoidektomije.
4. Za bolje rezultate radiojodnih ablacija uz dijetu s redukcijom joda potrebno je određivati jod u urinu čime bi se provjerio učinak držanja dijetе s redukcijom joda i izbjeglo, odnosno odgodilo davanje ablacijsko-terapijskih aktivnosti J-131 bolesnicima koji nisu postigli stanja umjerenog ili bar blažeg jodnog deficita.

7. LITERATURA

1. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W; European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(6):787-803.
2. Ivančević D, Dodig D, Kusić Z. *Klinička nuklearna medicina*, Zagreb. Medicinska Naklada;1999.
3. Solter M. *Bolesti štitnjače. Klinička tireoidologija*. Zagreb: Medicinska Naklada; 2007.
4. Wartofsky L. Increasing world incidence of thyroid cancer: Increased detection or higher radiation exposure? *Hormones.* 2010; 9(2):103-8.
5. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002. 2006; *JAMA* 295:2164–2167.
6. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger KM, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM; Revised American Thyroid Association Management Guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19(11):1167-1214.
7. Braverman LE, Utiger RD, ur. Werner & Ingbar's *The thyroid: A fundamental and clinical text*. 9 izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
8. Marković V, Eterović D, Punda A, Pešutić-Pisac V, Kuna T. Preoperative Tc-99m-pertechnetate scan visualization of gross neck metastases from microcarcinoma papillare and another papillary carcinoma of tall cell variant scintigraphically presented like small warm nodule in Graves disease patient. *Clin Nucl Med.* 2010 Nov;35:858-61.
9. Pacini F, Schlumberger M, Harmer C, Berg GG, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, Limbert E, Lind P, Reiners C, Sanchez Franco F, Smit J, Wiersinga W. Post-surgical use of radioiodine (131I) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation: a consensus report. *Eur J Endocrinol.* 2005 Nov;153(5):651-9. Review.

10. Hackshaw A, Harmer C, Mallick U, Haq M and Franklyn JA. Activity for remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer: A systemic review. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007; 92(1):28–38.
11. Links JM, Wagner HN Jr. Radiation Physics. U: Ingbar SH, Braverman LE, ur. Werner's the thyroid: a fundamental and clinical text. 5. izd. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1986, str. 417-43.
12. Pluijmen MJ, Eustatia-Rutten C, Goslings BM, Stokkel MP, Arias AM, Diamant M, Romijn JA, Smit JW. Effects of low-iodide diet on postsurgical radioiodide ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003; 58(4):428-35.
13. Goslings BM 1975 Proceedings: Effect of a low iodine diet on 131-I therapy in follicular thyroid carcinomata. *J Endocrinol* 64:30P.
14. Sawka AM, Thephamongkhon K, Brouwers M, Thabane L, Browman G & Gerstein HC. A systemic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004;89:3668–3676.
15. Morris LF, Wilder MS, Waxman AD, Braunstein GD. Reevaluation of the impact of a stringent low-iodine diet on ablation rates in radioiodine treatment of thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2001;1:749-55
16. WHO, UNICEF, ICCIDD. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders And Monitoring Their Elimination. World Health Organisation, 2001. WHO Document WHO/NHD/01.1
17. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJ, Tennvall J, Bombardieri E. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; 35:1941–1959.
18. Kusić Z, Jukić T, Rogan SA, Juresa V, Dabelić N, Stančić J, Borić M, Lukinac L, Mihaljević I, Punda A, Smokvina A, Topalović Z, Katalenić M. Current status of iodine intake in Croatia--the results of 2009. *Coll Antropol*. 2012 Mar;36(1):123-8. PubMed PMID: 22816208.).
19. Lee M, Lee YK, Jeon TJ, Chang HS, Kim BW, Lee YS, Park CS, Ryu YH. Low iodine diet for one week is sufficient for adequate preparation of high dose radioactive iodine ablation therapy of differentiated thyroid cancer patients in

- iodine-rich areas. *Thyroid*. 2014 Aug;24(8):1289-96. doi: 10.1089/thy.2013. 0695. Epub 2014 Jun 5. PubMed PMID: 24731156.
20. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005 Aug 4;353(5):487-97. Review. PubMed PMID: 16079372.
 21. Krueger KP, Berger BA, Felkey B. Medication adherence and persistence: a comprehensive review. *Adv Ther*. 2005 Jul-Aug;22(4):313-56. Review. PubMed PMID:16418141.
 22. Julius RJ, Novitsky MA Jr, Dubin WR. Medication adherence: a review of the literature and implications for clinical practice. *J Psychiatr Pract*. 2009 Jan;15(1):34- 44. doi: 10.1097/01.pra.0000344917.43780.77. Review. PubMed PMID: 19182563.
 23. Yeung HW, Humm JL, Larson SM. Radioiodine uptake in thyroid remnants during therapy after tracer dosimetry. *J Nucl Med*.2000;41(6):1082-5.
 24. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, Hall P, Schwartz C, Couette JE, Dondon MG, Abbas MT, Langlois C, SchlumbergerM. Second primary malignancies in Thyroid cancer patients. *Br J Cancer* 2003; 89:1638–1644.
 25. Marković V, Eterović D, Punda A. Non-inferiority of 30 versus 100 mCi ¹³¹I in post- surgical ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40.(Suppl 2):S276.

8. SAŽETAK

Cilj: Istražiti u kojoj mjeri se bolesnici operirani od dobro diferenciranih karcinoma štitnjače veličine tumora do 4 cm, bez infiltracije okolnog tkiva te bez lokoregionalnih ili udaljenih presadnica, pridržavaju uputa o dijeti s redukcijom joda s obzirom na režim jodne dijetе (strogi, blaži, nepridržavanje), odnosno istražiti kolika je adherencija bolesnika na dijetu s redukcijom joda prije radiojodne ablacije, te istražiti utjecaj dijetе s redukcijom joda na ishod radiojodne ablacije kod tih ispitanika.

Ispitanici i metode: U retrospektivnoj studiji provedenoj u Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu KBC Split, sudjelovao je 135 ispitanika operiranih zbog dobro diferenciranih karcinoma štitnjače tijekom 2012 i 2013.g., te koji su dobili radiojodnu ablaciju od 1,1 GBq (30mCi) J-131. Ispitanici su podijeljeni u tri skupine: S1 skupina od 34 ispitanika koja se nije pridržavala uputa o dijeti s redukcijom joda, S2 skupina od 30 ispitanika koja se pridržavala blažeg dijetnog režima i S3 skupina od 71 ispitanika koja se je pridržavala strogog dijetnog režima. Istraživanje je provedeno metodom intervjuа (pomoću upitnika) i uvidom u arhivu Kliničkog zavoda za nuklearnu medicinu, KBC Split.

Rezultati: Adherencija bolesnika za dijetu s redukcijom joda iznosila je 53% prilikom prve hospitalizacije te 64 % prilikom druge hospitalizacije, što smatramo nedovoljnim. Broj reablacija u pojedinim ispitivanim skupinama glede držanja dijetе s redukcijom joda je iznosio 32% u skupini S1, 27% u skupini S2, te 30% u skupini S3. Ta razlika nije dostigla statističku značajnost ($\chi^2=2,3$; $P=0,313$).

Ispitanici koji su dobili reablaciju su imali znatno veću koncentraciju tireoglobulina nakon operacije a prije radiojodne ablacije, bez obzira na način pridržavanja ili nepridržavanja dijetе s redukcijom joda ($3,0\pm 3,5$ vs. $1,8\pm 2,5$ ng/ml).

Zaključak: Nedovoljna je adherencija ispitanika za dijetu s redukcijom joda te za poboljšanje iste predlažem dodatno individualizirati pristup tim bolesnicima. Vjerojatno bi najveću adherenciju postigli kada bi se bolesniku uručio primjerak kompletnog

dijetnog jelovnika za oba tjedna držanja dijeta s redukcijom joda. Nismo dokazali pozitivan učinak dijeta s malo joda na poboljšanje ishoda radiojodne ablacije u ispitivanim skupinama, vjerojatno zbog heterogenosti skupina i malog broja ispitanika u pojedinoj skupini. Radi boljeg praćenja učinka dijeta s redukcijom joda na ishod radiojodne ablacije, potrebno je određivati jod u urinu. Ispitanici koji su dobili reablaciju imali su veću predablacijsku koncentraciju tireoglobulina, što upućuje na veći postoperativni ostatak štitnjače kod tih ispitanika.

9. SUMMARY

Aim: The aim of this study was to investigate what adherence for low iodine diet was in patients operated from well differentiated thyroid cancers with primary tumors up to 4 cm without locoregional invasion and without locoregional or distant metastases with respect to type of diet (strong, partially or without diet) and to investigate the success rate of ablation with respect to the type of diet.

Patients and methods: This retrospective study was conducted on the Department of Nuclear Medicine, University Hospital Split and involved 135 patients operated from well differentiated thyroid cancers and ablated with 1,1 GBq (30 mCi) of I-131 over two years period (2012 and 2013). Three groups of patients were formed: S1 with 34 patients which didn't hold-up any iodine diet, S2 group of 30 patients that only partially hold-up low iodine diet and S3 group which consists of 71 patients on strong diet regime. Investigation was conducted with questionnaire form and using patients medical records.

Results: Adherence for low iodine diet was 53% at the first and 64% at the second hospitalization, which we judged to be insufficiently. Reablation rate was slightly different within groups: 32% for the S1 group, 27% for the S2 group and 30% for the S3 group. These difference didn't reached statistical significance ($\chi^2=2,3$; $P=0,313$). Patients who received reablation had significantly greater Tg concentration before the first ablation than the patients who were successfully ablated with one dose of radioiodine ($3,0\pm 3,5$ vs. $1,8\pm 2,5$ ng/ml), regardless of diet type.

Conclusion: Patients adherence for low iodine diet is unsatisfactory and we advise individual approach to each patient to improve it. Probably, the best way is to provide each patient with two week menu of low iodine diet. We didn't demonstrated better results of radioiodine ablation in patients on low iodine diet. We can speculate that the reason was heterogenous of patients characteristics and small number of patients in each group. For better results of radioiodine ablation we recommend a routine measurement

of iodine urine concentration. Patients who received reablation had higher Tg concentration which indicates a greater postoperative thyroid remnant.

10. ŽIVOTOPIS

Osobni podatci:

Ime i prezime: Branka Penić

Adresa: Trg dr Franje Tuđmana 5, 21230 Sinj, Hrvatska

Telefon: (021) 510-417

E-adresa: brankapen@gmail.com

Državljanstvo: hrvatsko

Datum i mjesto rođenja: 09.08.1973.g., Sinj, Hrvatska

Radno iskustvo

1992.–2008. – KBC Split; Odjel za anesteziju i intenzivno liječenje; Jedinica intenzivnog liječenja

2008. – - KBC Split; Klinički zavod za nuklearnu medicinu; Stacionar

Obrazovanje:

1988. – 1992. – Zdravstveni obrazovni centar Split; medicinska sestra – tehničar

2011. - - Preddiplomski studij sestrinstva, Sveučilišni odjel zdravstvenih studija

Stručna članstva

Hrvatska komora medicinskih sestara

Vozačka dozvola

B kategorije

Dodatne informacije

Poznavanje rada na računalu u MS Officeu

Poznavanje engleskog jezika u govoru i pismu

Prilog 1.

Suglasnost za sudjelovanje

1. Potvrđujem da sam pročitao/pročitala ovu obavijest za gore navedeno znanstveno istraživanje te sam imao/imala priliku postavljati pitanja.
2. Razumijem da je moje sudjelovanje dobrovoljno te se mogu povući u bilo koje vrijeme, bez navođenja razloga i bez ikakvih posljedica po zdravstvenom ili pravnom pitanju.
3. Razumijem da mojoj medicinskoj dokumentaciji imaju pristup odgovorni pojedinci, tj. glavni istraživač i njegovi suradnici, članovi Etičkog povjerenstva ustanove u kojoj se istraživanje obavlja te članovi Etičkog povjerenstva koje je odobrilo ovo znanstveno istraživanje. Dajem dozvolu tim pojedincima za pristup mojoj medicinskoj dokumentaciji.
4. Želim sudjelovati u navedenom znanstvenom istraživanju.

Ime i prezime ispitanika: _____

Potpis: _____

Datum: _____

Prilog 2.

Upitnik

Utjecaj dijete s redukcijom joda na uspješnost radio - jodne ablacije

Poštovani ispitanici,

Molimo Vas da iskreno odgovorite na postavljena pitanja zaokruživanjem broja ispred ponuđenog odgovora.

1. Jeste li prije postupka radio-jodne ablacije dobili upute o važnosti provođenja dijete s malo joda?

- 0. Ne
- 1. Da

2. Ako je odgovor da, u kojem obliku ste dobili informaciju?

- 0. Usmeno
- 1. Pisanom obliku
- 2. Usmeno i u pisanom

3. Jeste li 2 tjedna prije radio-jodne ablacije održavali dijetu s malo joda?

- 0. Ne
- 1. Polovično, izbjegavao/la plodova mora i manje solio/la hranu
- 2. Da, po pisanim uputama

Prilog 3.

Podatci iz medicinske dokumentacije (ispunjava studentica Branka Penić)

Opći podatci:

Ime i prezime _____

Godina rođenja _____ Dob _____

Spol 1. Ž 2. M

Grad _____ Županija _____

Specifični podatci:

Mjesec i godina RJ ablacije _____

Kontrole _____

Hormonalni status

Hormoni	Prije RJ ablacije	Kontrola 1	Kontrola 2
T3			
T4			
TSH			
Tg			
TAT			

Scintigrafija cijelog tijela 1. poz. 0. neg

UZV prednje regije vrata 1. poz. 0. neg

Reablacija 1. poz. 0. neg