

TIMOČKI MEDICINSKI GLASNIK

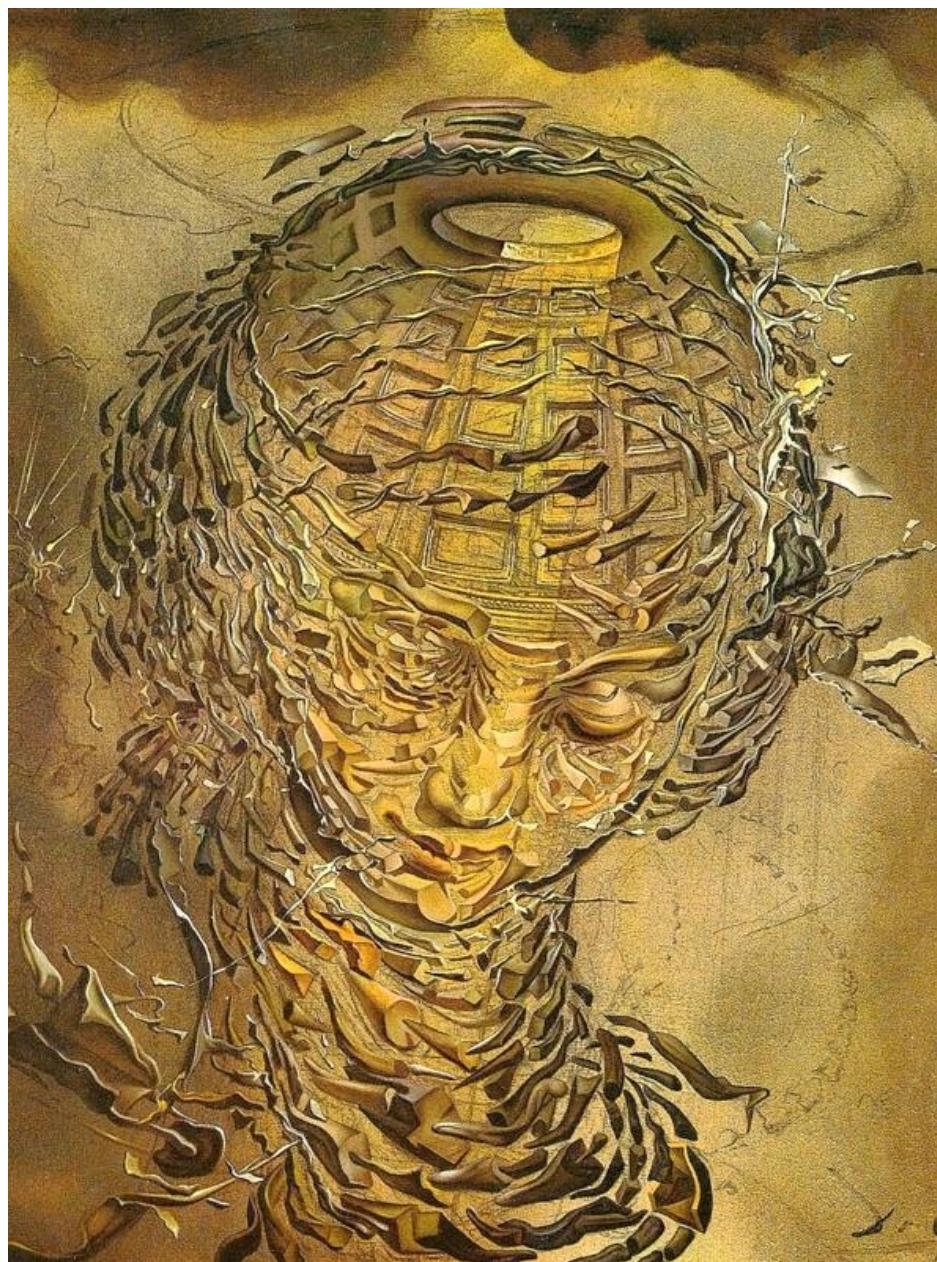
YU ISSN 0350-2899

VOL. 39 (2014. GODINA)

ZAJEČAR

BROJ 4

45 GODINA NUKLEARNE MEDICINE U ZAJEČARU



TIMOČKI MEDICINSKI GLASNIK

ODGOVORNI UREDNIK

dr Emil Vlajić

GLAVNI UREDNIK

Prim dr sci. med. Željka Aleksić

POMOĆNIK GLAVNOG I ODGOVORNOG UREDNIKA

dr Miljan Jović

TEHNIČKI UREDNIK

dr Saška Manić

ČLANOVI UREĐIVAČKOG ODBORA

Dr sci. med. Slađana Andelić

Prof. dr Goran Bjelaković

Prof. dr Vidojko Đorđević

Prof. dr Slobodan Ilić

Prof. dr Vladimir Jakovljević

Prof. dr Biljana Kocić

Prof. dr Zoran Krstić

Prof. dr Lazar Lepšanović

Prof. dr Branko Lović

Prof. dr Dragan Micić

Prof. dr Nebojša Paunković

Prof. dr Žarko Ranković

Doc. dr Bojana Stamenković

Prof. dr Vesna Živojinović Tumba

LEKTORI

Srpski jezik: Doc. dr Dejan Milutinović

Engleski jezik: Nataša Aranđelović, profesor

Časopis izlazi četiri puta godišnje.

Mišljenjem Republičkog sekretarijata za kulturu broj 413-982/76-02a od 5. novembra 1976. godine da je publikacija iz oblasti stručne literature, oslobođa se plaćanja poreza na promet.

VLASNIK I IZDAVAČ

Srpsko lekarsko društvo, podružnica Zaječar

web adresa: www.sldzajecar.org.rs

ADRESA REDAKCIJE

Timočki medicinski glasnik

Zdravstveni centar Zaječar

Rasadnička bb

19000 Zaječar

ADRESA ELEKTRONSKE POŠTE (E-MAIL)

tmglasnik@gmail.com

WEB ADRESA

www.tmg.org.rs

TEKUĆI RAČUN

(Srpsko lekarsko društvo, podružnica Zaječar)

205-167929-22

ŠTAMPA

Spasa, Knjaževac

TIRAŽ

500 primeraka

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

61

TIMOČKI medicinski glasnik / odgovorni
urednik Emil Vlajić ; glavni urednik
Željka Aleksić. - God. 1, br. 1 (1976)- .
- Zaječar : Srpsko lekarsko društvo,
podružnica Zaječar, 1976- (Knjaževac :
Spasa). - 30 cm

Dostupno i na:

<http://www.tmg.org.rs>. -

Tromesečno

ISSN 0350-2899 = Timočki medicinski glasnik

COBISS.SR-ID 5508610

45 GODINA NUKLEARNE MEDICINE U ZAJEČARU

S A D R Ž A J

IZ LIČNOG UGLA

<i>Nebojša Paunković</i> MOJA SEĆANJA.....	157
---	-----

<i>Slobodan Ilić</i> ZAJEČAR – NUKLEARNA PRIČA.....	161
--	-----

ORIGINALNI RADOVI

<i>Milena Rajić, Marina Vlajković, Slobodan Ilić, Miloš Stević, Vladan Sekulić, Mila Zečević</i> NEPOVOLJAN UTICAJ PRODUŽENOG LEČENJA ANTITIROIDNIM LEKOVIMA NA ISHOD TERAPIJE RADIOAKTIVNIM JODOM KOD PACIJENATA SA GREJVSOVIM HIPERTIROIDIZMOM.....	164
--	-----

<i>Miloš Stević, Marina Vlajković, Milena Rajić, Goran Koračević, Slobodan Ilić</i> KORELACIJA KLINIČKIH TESTOVA ZA PREDIKCIJU KORONARNE BOLESTI I NALAZA NA SPECT PERFUZIONOJ SCINTIGRAFIJI MIOKarda I KORONARNOJ ANGIOGRAFIJI.....	171
---	-----

<i>Marina Vlajković, Milena Rajić, Slobodan Ilić, Miloš Stević, Mila Zečević, Aleksandar Karanikolić, Radan Džodić, Milovan Matović, Vera Artiko</i> ZNAČAJ ODREĐIVANJA STIMULISANOG TIREOGLOBULINA U LEČENJU PACIJENTA SA DIFERENTOVANIM TIROIDNIM KARCINOMOM.....	176
---	-----

<i>Aleksandar Aleksić, Željka Aleksić, Saška Manić, Vladimir Mitov, Aleksandar Jolić, Kosta Zdravković</i> VELIČINA STRUME KAO PARAMETAR ZA PREDVIĐANJE REMISIJE KOD PACIJENATA SA GREJVSOVOM BOLEŠĆU LEČENIH MEDIKAMENTNOM TIROSUPRESIVNOM TERAPIJOM	184
--	-----

<i>Mirjana Milićević, Željka Aleksić, Aleksandar Aleksić</i> POSTPROCEDURALNI HIPOTIREOIDIZAM NAKON JEDNE TERAPIJSKE DOZE RADIOJODA TOKOM PET GODINA PRAĆENJA KOD PACIJENATA SA GREJV- BAZEDOVLJEVOM BOLEŠĆU LEČENIH U SLUŽBI ZA NUKLEARNU MEDICINU U ZAJEČARU.....	193
---	-----

<i>Sanja Dugonjić</i> NALAZ SUPTRAKCIONE PARATIREOIDNE SCINTIGRAFIJE ^{99m}Tc - LIPOSOLUBILNIM RADIOFARMACIMA KOD PRIMARNE I SEKUNDARNE HIPERPLAZIJE PARATIREOIDNIH ŽLEZDA – KORELACIJA SA VELIČINOM I HISTOPATOLOŠKIM NALAZOM.....	198
--	-----

<i>Vladimir Mitov, Zoran Perišić, Aleksandar Jolić, Željka Aleksić, Dragana Adamović, Lale Zastrandović, Aleksandar Aleksić, Tomislav Kostić, Miloš Stević</i>	
UTICAJ POLOŽAJA PEJSMEJKER ELEKTRODE U DESNOJ KOMORI NA EJEKCIJONU FRAKCIJU I VOLUMENE LEVE KMORE.....	
	205
 <i>Džejn Punković, Milijana Jakovljević, Nebojša Paunković</i>	
HORMONI TIREOIDNOG STATUSA KOD EUTIREOIDNIH OSOBA – „NORMALNE VREDNOSTI”.....	
	210
 PRIKAZ SLUČAJA	
<i>Željka Aleksić, Aleksandar Aleksić</i>	
Mc CUNE-ALBRIGHT-OV SINDROM – PRIKAZ SLUČAJA.....	
	213
 <i>Željka Aleksić, Nenad Ristović, Aleksandar Aleksić</i>	
ATIPIČNI SUBAKUTNI TIROIDITIS I FUNKCIJSKI ADENOM TIROIDEE – PRIKAZ SLUČAJA.....	
	219
 PREGLED LITERATURE	
<i>Branislava Radović</i>	
PRIMENA RADIOJODIDA U TERAPIJI BENIGNIH BOLESTI ŠTITASTE ŽLEZDE (SA ISKUSTVOM CENTRA ZA NUKLEARNU MEDICINU KLINIČKOG CENTRA SRBIJE).....	
	224
 ISTORIJA MEDICINE	
<i>Petar Paunović, Željka Aleksić</i>	
VELIKA SLUŽBA U MALOJ VAROŠI – 45 godina postojanja i rada Službe za nuklearnu medicinu Zdravstvenog centra u Zaječaru.....	
	232

45 YEARS OF NUCLEAR MEDICINE IN ZAJECAR

CONTENTS

FROM PERSONAL PERSPECTIVE

<i>Nebojša Paunković</i>	
MY MEMORIES.....	157

<i>Slobodan Ilić</i>	
ZAJECAR – NUCLEAR STORY.....	161

ORIGINAL PAPERS

<i>Milena Rajić, Marina Vlajković, Slobodan Ilić, Miloš Stević, Vladan Sekulić, Mila Zečević</i>	
UNFAVOURABLE EFFECT OF PROLONGED TREATMENT WITH ANTITHYROID DRUGS ON RADIOIODINE THERAPY OUTCOME IN GRAVES' HYPERTHYROIDISM.....	164

<i>Miloš Stević, Marina Vlajković, Milena Rajić, Goran Koračević, Slobodan Ilić</i>	
CORRELATION BETWEEN CLINICAL PREDICTION TESTS FOR CORONARY HEART DISEASE AND FINDINGS ON SPECT MYOCARDIAL PERFUSION SCINTIGRAPHY AND CORONARY ANGIOGRAPHY.....	171

<i>Marina Vlajković, Milena Rajić, Slobodan Ilić, Miloš Stević, Mila Zečević, Aleksandar Karanikolić, Radan Džodić, Milovan Matović, Vera Artiko</i>	
THE ROLE OF STIMULATED TIREOGLOBULIN IN THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA.....	176

<i>Aleksandar Aleksić, Željka Aleksić, Saška Manić, Vladimir Mitov, Aleksandar Jolić, Kosta Zdravković</i>	
GOITER SIZE AS A PARAMETER FOR PREDICTING REMISSION IN PATIENTS SUFFERING FROM GRAVES DISEASE TREATED BY THYROSUPPRESSIVE DRUG THERAPY	184

<i>Mirjana Milićević, Željka Aleksić, Aleksandar Aleksić</i>	
POSTPROCEDURAL HYPOTHYROIDISM AFTER A SINGLE THERAPEUTIC DOSE OF RADIOIODINE DURING A 5-YEAR FOLLOW UP IN GRAVES-BASEDOW DISEASE PATIENTS TREATED IN THE DEPARTMENT OF NUCLEAR MEDICINE ZAJEĆAR.....	193

<i>Sanja Dugonjić</i>	
SUBTRACTION PARATHYROID SCINTIGRAPHY WITH 99mTc - LIPOSOLUBLE RADIOPHARMACEUTICALS IN PRIMARY AND SECONDARY HYPERPLASIA OF PARATHYROID GLANDS – CORRELATION WITH WEIGHT AND HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS.....	198

<i>Vladimir Mitov, Zoran Perišić, Aleksandar Jolić, Željka Aleksić, Dragana Adamović, Lale Zastranović, Aleksandar Aleksić, Tomislav Kostić, Miloš Stević</i>	
INFLUENCE OF PACEMAKER LEADS POSITION IN THE RIGHT VENTRICLE ON LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION AND VOLUME.....	
	205
 <i>Džejn Punković, Milijana Jakovljević, Nebojša Paunković</i>	
HORMONAL ANALYSIS OF THYROID STATUS IN EUTHYROID PATIENTS – “NORMAL VALUES“.....	
	210

CASE REPORT

<i>Željka Aleksić, Aleksandar Aleksić</i>	
MC CUNE-ALBRIGHT SYNDROME – CASE REPORT.....	
	213
 <i>Željka Aleksić, Nenad Ristović, Aleksandar Aleksić</i>	
ATYPICAL SUBACUTE THYROIDITIS AND FUNCTIONAL THYROID ADENOMA – CASE REPORT.....	
	219

REVIEW ARTICLE

<i>Branislava Radović</i>	
RADIOIODINE THERAPY IN BENIGN THYROID DISEASES: 50 YEAR EXPERIENCE OF CENTRE FOR NUCLEAR MEDICINE OF THE CLINICAL CENTRE OF SERBIA.....	
	224

HISTORY OF MEDICINE

<i>Petar Paunović, Željka Aleksić</i>	
A GREAT DEPARTMENT IN A SMALL TOWN - 45 th Anniversary of the Nuclear Medicine Department, Helath Centre, Zaječar	
	232

UDK 614.2(497.11)(091)"1969/2014";615.849.2(497.11)(091)"1969/2014"

ISSN 035-2899, 39(2014) br.4 p.157-160

MOJA SEĆANJA

Nebojša Paunković

SLUŽBA ZA NUKLEARNU MEDICINU ZDRAVSTEVNOG CENTRA ZAJEČAR,
POLIKLINIKA „PAUNKOVIĆ” U ZAJEČARU

Nije lako biti autor i obraditi temu sa ovim nazivom. Do sada sam samo pisao „stručne i naučne radove”, a sada „sećanja”.

Istovremeno, imao sam jedan veliki nedostatak za takvo memorijsko štivo i jednu prednost. Nedostatak je što sam pre 6 godina preživeo ishemijski infarkt levog temporalnog režnja velikog mozga, što je imalo za posledicu ozbiljno narušenje memorije, posebno pamćenja ličnosti i naziva (nominalna afazija, odnosno Vernikeova afazija).

Prednost je sklop moje ličnosti, odnosno sistematičnost koja mi je pomogla da napišem ovaj tekst (a i da prebrodim ovo stanje). Naime, od prvog dana sva bitnija zapažanja, a pogotovo ona što se odnose na medicinu, pa i nuklearnu, bila su zapisana. Znači, preostalo mi je da se podsetim tekstova koje sam već imao.

PRENUKLEARSKO I RANO NUKLEARSKO DOBA

Završio sam fakultet novembra 1965. Posle 15 dana primljen sam na posao (staž, naravno plaćen, srećna vremena). Prekinuo sam stažiranje, odslužio vojni rok, po povratku sam ga završio i odmah bio određen za sekundarca na Internom odeljenju (načelnik dr Gruja Milutinović). Dvoumio sam se da li da se opredelim za hirurgiju (bio sam demonstrator iz anatomije), ili internu medicinu. Posebno me je interesovala nefrologija, imao sam urađenih nekoliko radova iz te oblasti. O nuklearnoj medicini nisam ni sanjao: u to vreme nije postojala u programu nastave na Medicinskom fakultetu.

Ideju da uvedemo radioaktivne izotope dao mi je, početkom 1969. godine, načelnik Radiološke službe, dr Ljubinko Stanojević, popularni Bata „Škemba”. On je došao do prospektognog materijala Elektronske industrije iz Niša, u kojem se, pored uobičajenih aparata (rendgen uređaji, EKG aparati), pominju i aparati za radioizotopsku dijagnostiku (scintiloskop i renograf). Željan novih metoda i viška rada, predložio je meni, tada sekundarcu na Internom odeljenju, da razmotrim sledeće: šta je to što stvarno EI proizvodi; gde se sve vrši dijagnostička primena radioizotopa kod nas i da li

ja to mogu da radim. Kao najlakši način da to rešimo, otišli smo u Niš: dr Dragiša Filimonović, tadašnji direktor Medicinskog centra, dr Bata Stanojević i ja. Uverili smo se da EI za sada ne proizvodi ništa (ali ima mlade ljude koji bi to voleli), a da se nama najbliže izotopi koriste u Nišu za ispitivanje štitne žlezde. Ja sam uspostavio kontakt sa ljubaznim šefom Radioizotopske laboratorije u Nišu (doc. Stojadin Antić), kupio vrlo dobру monografiju iz te oblasti (Petar Milutinović i Isak Tadžer), pa čak posetio i veliku Laboratoriju za primenu radioaktivnih izotopa u Beogradu (primio me je dr Vladimir Bošnjaković). Dalje je sve išlo jako sporo, za mene mladog, u stvari, vrlo brzo za današnje prilike: krajem februara proveo sam 14 dana u Nišu, marta-aprila završio sam osnovni kurs za rukovanje izotopima u školi Instituta „Boris Kidrič”, Vinča; maja i juna proveo sam mesec dana u pomenutoj laboratoriji u Beogradu. Bio sam školovani nuklearac. Za vreme ta 3-4 meseca, entuzijasti iz Pogona za razvoj EI (ing. Bata Marković, Mile Stojaković, Mika Rakic), završili su tri uređaja za funkcionalnu izotopsku dijagnostiku, a zaječarski majstori adaptirali su napuštene prostorije Grudnog odeljenja. Juna 1969. počela je sa radom Radioizotopna laboratorija Internističke službe sa osobljem: dr Nebojša Paunković, lekar, dr Olga Ljubinović, laborant, i ½ čika Steve, bolničara¹. Ovde treba naglasiti neke činjenice: o primeni radioaktivnih izotopa u medicini tada kod nas ne zna niko ništa (ne pominju se u programu studija medicine). Ipak, zalaganjem osoblja malog izotopskog tima i zahvaljujući velikoj stručnoj i prijateljskoj pomoći zainteresovanih „korisnika” (dr Gruja Milutinović, dr Radoslav Paunović, dr Životije Pavlović, dr Srećko Nikolić i još po neki), u Zaječaru radi Radioizotopna laboratorija Internističke službe.

MUKE SA OPREMOM

Aparati koje su napravili stručnjaci Elektronske industrije su nesavršeni i tehnološki siromašni (čak, „cevna tehnika”, u najbolju ruku germanijumski tranzistori); nemamo osnovni aparat

¹ Stevan Marković, bolničar Internističke službe.

za izotopsku vizualizaciju (skener) itd. Kada je stigao skener 1971, i sa njim je bilo muke. Brzo smo shvatili da je nuklearcima potrebnija lemilica i instrument za detekciju kvarova (avometar) i, naravno, odmah smo ih kupili. Električar koji je radio u Medicinskom centru (bio je zadužen da menja osigurače, otklanja kvarove po odeljenjima), već prilikom prvog poziva, kada je otkazao aparat za fiksacije radiojoda, mudro je klimnuo glavom i rekao: „U pitanju je dilitacija“. Nikad nisam shvatio na šta je mislio.

Uskoro smo se izveštili – menjao sam otpornike, tranzistore itd. Zorica Velika², koja je bila zadužena da radi na skeneru, i ja, mogli smo da za dvadesetak minuta rasklopimo ovu komplikovanu mašinu i, ako uspemo da detektujemo kvar, često i da ga otklonimo. Nabavili smo „servisnu dokumentaciju“, naučio sam da čitam šeme. Ja sam obično uveče razmišljao šta bi sve moglo da bude, onda sam telefonirao Zorici koja bi dolazila kolima pred moju zgradu u Svetozara Markovića 3, kratko pritisla sirenu da ne budi stanare, pokupila mene i kretali smo na posao. Često smo ostajali po nekoliko sati. U isto vreme teško je bio oboleo i moj prijatelj Sota³ i obično je noću dobijao napad edema pluća, pa je njegova supruga Herta dolazila noću po mene. Počeo je da me „bije glas“ da sam švaler, da dolaze noću ženske po mene kolima.

Problemi sa održavanjem i popravkama opreme definitivno su prešli u stručne ruke kada smo u službu primili Dragana Stefanovića, kvalifikovanog, ali i izuzetno talentovanog i vrednog stručnjaka. Ipak, slične probleme danas ima i Kosta⁴, elektrotehničar Zoki, i, naravno, „više instance“, Igor iz Zagreba i, ako sve bude uzalud, ing. Franc Gangl iz Austrije.

PRVA ISKUSTVA SA KORIŠĆENJEM TEHNECIJUMA

Prvih nekoliko godina koristili su se samo duže živini izotopi, najčešće I-131 (vreme poluraspada 8 dana), živa 203 (poluživot 47 dana), ⁵¹Cr itd. Međutim, ing. Stojan Majster, zastupnik firme *New England Nuclear*, dao nam je „gratis“ jedan probni generator. Iz njega se generisao tehnecijum^{99m}, izotop sa poluživotom od 6h. Nažalost, generator je imao ograničen rok trajanja, njegov poluživot je bio 2,5 dana. Sem toga, i oprema za detekciju nije bila odgovarajuća, gama kameru nismo imali, kao ni uređaj za *whole body*

² Zorica Živković, laborant, Radioizotopna laboratorija.

³ Dr Radojica Sotirović, stomatolog u Medicinskom centru.

⁴ Dr Kosta Nikolić, specijalista nuklearne medicine.

skenovanje (za snimanje skeleta). Nismo imali ni *dose calibrator*, da izmerimo intenzitet aktivnosti generisanog tehnecijuma. Drugim rečima, trebalo je unapred pripremiti pacijente za scintigrafiju skeleta. Mi smo bili obećali doc. Ignjatoviću, urologu iz Niša, da uradimo scintigrafiju skeleta kod njegovih pacijenata sa karcinomom prostate. Prvog dana, oko 12h, dovezli su nam 5 pacijenata kolima iz Niša. Mi smo „izmuzli“ generator, tim eluatom obeležili pirofosfat koji smo takođe dobili od NENA i dali pacijentima prepostavljenih 15mCi (nismo mogli da proverimo tačnu dozu bez kalibratora). Kada smo posle 3 sata od aplikacije doze stavili prvog pacijenta na skener, videli smo da je aktivnost prevelika, odnosno, i pored najvećeg oslabljenja signala (32 puta), aparat je bio „zagušen“. Sreća je što je tehnecijum kratkoživeći izotop, trebalo je samo sačekati da prođe jedno vreme poluraspada (6 sati), pa ponovo staviti prvog pacijenta. U 22h stavili smo pacijenta pod detektor skenera i započeli snimanje. Za jedan snimak celog tela bilo je potrebno između 1,5 i 2 sata. I tako, najmanje još 4 puta (broj pacijenata). Kako je prolazilo vreme, snimci su bili sve bolji. Kod prvog pacijenta smo detektovали jaku akumulaciju u predelu sakruma, što smo mi opisali kao koštanu metastazu u skeletu. On je, posle obrade i opisa, odvezen kolima u Niš. Međutim, iznenađenje je bilo ogromno, i sledeći pacijenti su, pored nalaza na drugim kostima, imali metastazu u sakrumu. Naravno, smetnuli smo s uma da se višak radioaktivnog pirofosfata eliminiše urinom, a kako su pacijenti uglavnom imali uvećanu prostatu, imali su i nepotpuno pražnjenje bešike. Hitno smo javili dr Ignjatoviću da prvi opisani pacijent nema metastazu.

ORGANIZACIJA JUGOSLOVENSKOG SASTANKA ZA NUKLEARNU MEDICINU

Svake godine organizovao se sastanak Jugoslovenskog udruženja za nuklearnu medicinu. Organizatori su bili velike i renomirane laboratorije. Nama je poverena organizacija 1983. godine. Sastanak je održan u Donjem Milanovcu. Organizator je bio zadužen da organizuje smeštaj učesnika, da obezbedi prevoz iz Beograda i Niša do Milanovca i nazad, da obezbedi sale za sastanke, da unapred izda specijalan broj časopisa *Radiologija Jugoslavica* u kome će biti štampani svi radovi *in extenso*, da odštampa apstrakte radova, da sredi dnevni red, itd. Ukratko – mnogo posla za malo nas.

Smeštaj je bio organizovan u hotelu „Lepenski vir“. Jedva smo uspeli da smestimo oko 250 učesnika. Problem je bila velika (plenarna) sala

za sastanke. Mi smo doveli radnike iz stolarske radiionice DES-a, i za par dana pregradili smo jedan mrtav ugao hodnika i dobili lepu salu sa preko 200 sedišta. Naš organizacioni odbor, odnosno muški deo (pored mene, Ratko,⁵ Kosta, Rajko,⁶ mladi stažer, današnji direktor bolnice, i Dragan „Stefanko“) bio je zadužen za održavanje „fizičke kondicije“ majstora. U tu svrhu imali smo više litara rakije. Jedan peh zamalo da pokvari prvi plenarni sastanak. U sali su bile stolice tapacirane sunderom i presvućene štوفом. Neki „entuzijasta“ iz hotela je naredio da se operu, i pola sata pre početka, kada smo još jedanput probali tehniku, Kosta je ustao sav mokar. Naravno, stolice su bile neupotrebljive. Mi smo hitno nabavili suva sedišta iz svih prostorija u hotelu i нико nije saznao kakva nas je snašla muka.

Na kraju, jedan anegdotni događaj. Jedna od učesnica sastanka bila je i Nada Đurović iz Sarajeva. Ona je kao prijatelj kuće došla 2-3 dana ranije u hotel. Naši mladići (Kosta i Rajko) pravili su društvo šarmantnoj naučnici, pokušavali su da je impresioniraju svojim *mačo fazonima*. Kosta joj se žalio na mene da ih svako jutro budim u 6 ujutro, i da odmah kreće posao. Ali, on je rekao, „mi prvo drmnemo po kafu i po jedan *probojac*, pa onda na posao“. Nada naivno upita šta je to *probojac*; oni joj objasne da je to prvo jutarnje piće kojim probijaju jučerašnji mamurluk. Taj dan su do kasno u noć ispijali pića sa Nadom. Narednog jutra počeo je radni dan (u 6:00). Kosta i Rajko dobauljavaju do šanca u predvorju hotela, tamo ih čeka sveža i čila Nada, pred njom tri kafe i tri viskija. Dečki se *grabnu* za kafu, a Nada naivno ispija viski i pita ih: „A *probojac*?“ Ja sam se potajno smejavao, znao sam da naša gošća može da piće koliko hoće, tu školu sam kod nje već probao na I Jugoslovenskom kongresu nuklearne medicine u Splitu, 1974.

Epilog svega je bio: na sledećem godišnjem sastanku, Zadar, 1984, predsednik Udruženja za nuklearnu medicinu Jugoslavije, prof. Šimonović, dodelio nam je diplomu za najuspešniju organizaciju godišnjeg sastanka od kako se isti održavaju.

BLOKADA

Početkom devedesetih godina prošlog veka Ujedinjene nacije su uvele „ekonomsku blokadu“ SFRJ. To je značilo da više nema uvoza dijagnostičkog materijala za nuklearnu medicinu. U to vreme se u najveće radilo sa gama kamerom,

⁵ Dr Ratko Paunović, specijalista medicinske biohemije, Služba za nuklearnu medicinu.

⁶ Dr Miroslav Stojanović, specijalista maksilofacialne hirurgije, sada direktor Bolnice u Zaječaru.

znači, bio je neophodan tehnecijumski generator i odgovarajući neaktivni „kitovi“.

Mi smo na neki način bili osposobljeni da preživimo. Prilikom proslave desetogodišnjice Službe u Zaječaru, na izletu do Zlotske pećine, tadašnja „prva dama“ nuklearne medicine, dr Cvijeta Margetić iz Osijeka, održala je lep govor. U njemu je „priznala“ da sam bolji nuklearac od nje. Prilikom oprštanja od gostiju, doc. Šestakov iz Skoplja mi je rekao: „Ja ne umem kao Cvijeta da držim govorancije, umesto toga naučiće te da sam markiraš neke od preparata“.

Kolega Ratko i ja smo otišli u Skoplje. Šestak nas je obučio u proizvodnji radioaktivnih obeleživača *in house*, odnosno u svojoj laboratoriji, za svoje potrebe. Počeli smo da pravimo hipuran i da ga sami obeležavamo sa I-131, naučili smo kako se pravi *rose bengal* (za funkcionalno ispitivanje jetre, ali i za scintigrafije), i kako se pripremaju DTPA, pirofosfat i još neka druga neaktivna jedinjenja za obeležavanje tehnecijumon. Znači, bili smo spremni, blokada je mogla da počne. Oformili smo „neformalnu grupu“ za probijanje blokade: pored mene, u njoj su bili Kosta, Džejn⁷, i „spoljni saradnik“, Zoran Sibinović⁸ iz Šljivara. Odlazili smo u Skoplje, Džejn i ja, kasnije Kosta, i od njih „zvanično“ kupovali I-131, doduše, dosta velike aktivnosti, oko 100mCi, i sa vrlo ograničenom zaštitom, samo u olovnom kontejneru, prenosili ga autom preko granice. Makedonija je kao deo SFRJ takođe bila u blokadi, ali oni su se snalazili, imali su uspostavljen kanal iz Bugarske. Kosta je sa Zoranom išao u Rumuniju. Jedanput smo dobili na poklon iz Izotopske laboratorije iz Turn Severina generator za proizvodnju tehnecijuma (mi smo ih prethodno zadužili time što smo im omogućili, preko naših veza, da servisiraju opremu – „čini dobro, nadaj se dobru“). Džejn i ja smo uspostavili i kontakt sa institutom BRAHMS iz Berlina, dobili smo gratis nekoliko kitova za određivanje TRAb (antitela na TSH receptore).

Sve navedeno nam je omogućilo da radimo radiorenografije, scintigrafije štitne žlezde, jetre, *in vitro* program (Vinča, BRAHMS). U vreme kada nijedna izotopska laboratorija u Srbiji nije radila, mi smo funkcionalisali, u nešto manjem obimu, ali radili smo. Na ovo nas je podsetio prof. Diklić, endokrini hirurg iz KC Srbije, na jednom simpozijumu o autoimunosti štitne žlezde u Banjaluci, 2007. godine. Rekao je: „Kada nam je trebalo da se odrede TSH receptorska antitela,

⁷ Dr sci. Džejn Miladinović (sada Paunković), specijalista medicinske biohemije.

⁸ Zoran Sibinović, svršeni sanitarni tehničar, selektor voćar.

jedino je moglo u Zaječaru, naravno bez bilo kakve naplate.”

POSTNUKLEARSKO DOBA

Rad u mojoj Službi za nuklearnu medicinu prekinuo sam naglo. Država mi je otkupila nekoliko meseci radnog staža koliko mi je preostalo do penzije. Ja sam planirao da i dalje radim, na radnom mestu lekara, naravno, bez ikakve nadoknade. Međutim, moji naslednici su pismeno saopštili direktoru da mogu i bez mene. Naravno, odmah sam prešao na Fakultet za menadžment, gde sam bio izabran za prodekana, i u isto vreme planirao kako da otvorim privatnu polikliniku. Ona je počela sa radom septembra 2006. godine, nekoliko dana posle planiranog termina. Naime, Džejn je

predsedavala sesiji o autoimunitetu na kongresu Evropske tireoidne asocijacije u Napulju. Imao sam zadovoljstvo da je posmatram pored De Vitti-a, jednog od stručnjaka koji je napravio FRTL5 čelije. Na kraju ēu zloupotrebiti jednu lepu misao Radeta Šerbedžije iz njegove knjige *Do poslednjeg daha:* „Dogodilo nam se (bar meni!) ono što se dogodilo Liru. Mislili smo da znamo život koji živimo, ljudе koje volimo, napokon i sebe same, a zapravo ništa od toga nismo upoznali”.

Počeo sam sa uspomenama i nikako da završim. Šta bi tek bilo da nemam poremećaj memorije.

UDK 614.2(497.11)(091)"1969/2014";615.849.2(497.11)(091)"1969/2014"

ISSN 035-2899, 39(2014) br.4 p.161-163

ZAJEČAR – NUKLEARNA PRIČA

Slobodan Ilić

CENTAR ZA NUKLEARNU MEDICINU, KLINIČKI CENTAR NIŠ

U Zaječaru sam prvi put boravio u letu 1980. godine. Upravo sam se zaposlio i moj direktor je rekao: „Idi u Zaječar da učiš nuklearnu medicinu. Javi se Nebojši Paunkoviću, on će ti reći šta treba da radiš.“ Bilo mi je malo čudno što pored Beograda, Zagreba, Novog Sada, treba da učim nuklearnu medicinu u Zaječaru. I pored urođene skromnosti nisam očekivao da već na startu karijere „budem tako nisko procenjen“. Jul se topio u vrelini, odseo sam u tada jedinom gradskom hotelu (ogromna socrealistička građevina), u sobi 812. Pogled sa prozora na crvene gradske krovove i večernji miris bašti su se dogovorno udružili da već prvog dana naslutim doživljaj prihvaćenosti koji me i danas prožima.

Ujutru sam poranio u laboratoriju u kojoj sam zatekao čoveka u zelenoj majici zatrpanog kutijama sa radioaktivnim nalepnicama, koje su mi se učinile nalik modernističkom prikazu mrtvačkih glava. Predstavio sam se i rekao da treba da se javim doktoru Nebojši Paunkoviću. „Načekaćeš se,“ odgovorila mi je „zelena majica“, „on uvek kasni“. Bio sam mlad, naivan, ambiciozan, kulturnan, romantičan, sklon literaturi i sanjarenju. Da jedno od toga nisam bio, bilo bi mi jasno da je čovek okružen mrtvačkim glavama upravo Nebojša Paunković.

Prošlo je leto, pored grada zavoleli su me i ljudi. Da se ne radi o klišeu (toj pretećoj poštasti svakog teksta koji pledira da bude zanimljiv), napisao bih da je to bilo obostrano. U zimu smo u našoj laboratoriji uradili prvu scintigrafiju skeleta. Izotop je u gepeku fiće (inicijali vozača N. P.), preko snežne Tresibabe, stigao iz Zaječara. Preda mnom se otvarao svet nuklearne medicine. Kongrese u Opatiji i Novom Sadu proveo sam u zaječarskom društvu, svečane večere za njihovim stolom. Ljubavna veza se razvijala brzo, za naše prostore posve neuobičajeno, bez prenemaganja i velikih reči: osećalo se već na samom startu da će to biti pravi ljubavni maraton.

Tri godine nakon tog prvog zaječarskog leta završio sam specijalizaciju, a godinu dana kasnije, sa mog usavršavanja u Londonu, u Zaječar je stigla razglednica sa sledećim tekstom: „Suočeni sa mojim božanstvenim mogućnostima zaposleni u slavnom nuklearnom departmanu bolnice Sveti

Bartolomej su morali da prelome i postave mi pitanje odakle su moji počeci, gde sam stekao bazična znanja? „U Zaječaru“, odgovorio sam. „Ne treba dalje, to sve objašnjava!“, razmrsio je čuđenje prof. Briton lično.

U Novoj Gorici 1987. jedino je srpska kolonija ostala u holu hotela da sasluša izveštaj sa čuvene osme sednice. Nakon toga smo čutke, uz nemirenih misli i izmešanih osećanja, otišli u ponoćnu šetnju. Sutradan, u sali za predavanja, pre nego da izađe za govornicu, Nebojša mi je šapnuo: „Namerno sam napravio grešku u radu, da me otkrije može jedino Kastelić“. Iako je to bila samo šala, čija je namena bila da zatalasa rutinu, taj detalj mi se mnogo godina kasnije prikazao kao predskazujuća metafora.

„Nuklearno jugoslovenstvo“ se poslednjim kolektivnim radioaktivnim bljeskom samoobasjalo dve godine kasnije u Mavrovu. Vozili smo se žičarom, roštiljali na livadi, divili se jezerskim lokvanjima... Večeri smo uz gitaru provodili u holu. Nije bilo potrebe da se pretvaramo, svi smo osećali da je „velika bela ptica“, koja će „anihilirati“ naše dotadašnje zajedništvo, već uveliko na putu. Iako smo znali da će sigurno doći, niko nije umeo da kaže odakle stiže i kuda nastavlja.

Te godine se slavila dvadesetogodišnjica osnivanja zaječarske Službe nuklearne medicine. Društveni deo proslave odvijao se u hotelu na Borskem jezeru. Bio je septembarski petak kad sam avionom iz Geteborga stigao u Beograd, taman na vreme da propustim organizovan prevoz Vinčinim autobusom. Putničke veze sa Istočnom Srbijom nikad nisu bile za primer, ka slavljeničkom punktu sam se uputio sutradan u zoru. Po biblijskom pljusku, sa mnogo usporavanja i nekoliko presedanja, u dva popodne, u predvorju hotela ugledao sam Olgino zabrinuto lice („Pa gde si, pobogu, čoveče, od sinoć te čekamo“). Planirani kratak odmor „transportni humor“ je pretvorio u iscrpljujući košmar. Posle više neuspešnih pokušaja (kucanje, lupanje, telefonski pozivi), probuđen sam pretponačnim desantnim upadom preko terase. Zahvalnicu za saradnju primio sam u paketu sa desertom i „sikter“ kafom. Muzika pomešana sa spoljnom grmljavinom najavljalova je fajront. Još

uvek bunovan, grlio sam se sa razdraganim ljudima. Bio sam sam srećan što sam opet tu, među svojima. A onda je stigla inflacija, beda, sankcije, prekid uvoza. Skoro dve godine u Srbiji se nigde nije radila nuklearna medicina, nigde sem u Zaječaru. Kako? Tako, pitajte njih. Možda zbog toga što im je granica bila blizu!!!

U narednim godinama, iz različitih razloga, više puta sam pohodio Zaječar. Sekcije, Timočki dani, stručni sastanci... Upoznao sam Gamzigrad, zavoleo i, kasnije privatno, mnogo puta se vraćao Zlotu. Na jednom od tih viđenja „ukrcao sam se u čuveni vlaški gastronomski voz” u kome je bilo svakakvih izvornih đakonija, nedostajao je samo „kupe za spavanje” za kojim smo vapili već posle nekoliko „degustiranih vagona”.

Preživeo sam bombardovanje i iste godine, kasnije, pod okriljem jeseni, još jednom se obreo na Borskem jezeru gde se u organizaciji zaječarskog Centra za nuklearnu medicinu održavao kongres skraćene Jugoslavije i istovremeno slavila tridesetogodišnjica od osnivanja Službe. Ovoga puta nisam dozvolio košmarima da me zavedu i bio sam redovan na svim (malim, srednjim, velikim i najvećim) sedeljkama. Uvek se nasmejam u sebi kad se setim večeri koja je bila posvećena vicevima. Nebojša je izveo pantomima performans kojim je demonstrirao kako se Rus, Francuz, Turčin i Srbin ponašaju kad se noću pijani vrate kući gde ih čeka razlučena domaćica. Samo jedan od njih je i dalje nastavljao da se ponaša kao „pravi muškarac”. Pogodite ko?

U našoj nuklearnoj medicini svi „važniji događaji” (sa autoironijom se mnogo lakše živi) su se dešavali u ranu jesen. Jedan takav ispratili su žuti koloriti Zvonačke Banje gde je 2002. godine Nebojša završio svoj mandat predsednika Udruženja skraćene Jugoslavije, a ja postao prvi predsednik Udruženja nuklearne medicine Srbije i Crne Gore. Jungovska sinhronizacija nam je odredila da izmenimo palice u štafeti koja je pre skoro pola veka startovala sa profesorom Milovanom Antićem. Inovacija je bila u tome što smo, za razliku od našeg prethodnika, mi predstavljali (ako je suditi po nazivu) različite zemlje. On je završio sa jednom, a ja nastavio sa drugom. Nikome to nije previše smetalo jer tih godina se šizofrenija toliko odomaćila u našim životima da je prosti bilo „IN” imati sa njom bilo koju vrstu konekcije.

Godinu dana kasnije (da li treba da pominjem da se radilo o kasnom septembru) desio se zvezdani trenutak u mojoj karijeri, International Congress of Serbian and Montenegro Society in Vrnjačka Banja. Udruženje koje sam predstavljao i

mene lično počastvovali su svojim prisustvom predsednik Svetskog udruženja nuklearne medicine, predsednik nemačkog Udruženja, predsednik poljskog Udruženja, predsednik Medicinske sekcije svetske atomske agencije sa svojim ekspertima, sekretar Evropskog udruženja i predstavnik Britanske asocijacije... Na lični poziv, što je bio moj kongresni *highlight* (posle mučnih godina raspada Jugoslavije to je bio prvi znak priznanja da nedostajemo jedni drugima), došao je predsednik Udruženja nuklearne medicine Slovenije sa saradnicima. Tri dana smo svi zajedno „izdisali” u jednom dahu. Bolna reminiscenca na ubistvo premijera bila je neposredno iza nas, još uvek nas je držao „virus njegove energije”.

Po staroj dobroj navici proslavili smo i jubilej tridesetpetogodišnjice osnivanja Službe (2004. godine), u atmosferi gde je svako ko je imao privilegiju da proživi „slavno zaječarsko nuklearno vreme” osećao da je njegova „vibraciona hemija” na izdisaju. To je prosti bila neminovnost. Vreme se ubrzalo, dijalektička kretanja i da su htela, nisu sebi mogla dozvoliti luksuz da se troše na sentimente. U toku je bila kampanja za gradonačelnika, pilo se pivo, svirao je lokalni bend. Kao što i biva na modernim skupovima, ljudi su stajali u grupicama ili pušili na terasi. Bio sam u grupi koja se kombijem (vozio je načelnik Nuklearne medicine VMA, inicijali B. A) odmetnula u Zlot, u potrazi za klasičnom kafanskom sedeljkom.

Na Evropskoj školi nuklearne medicine 2006. godine, koja je prvi put održana u Srbiji (Niška Banja), bliže sam upoznao „nove zaječarske nuklearce”, Željku, Vladu, Mirjanu. Kostu sam znao odavno, generacijski mu je pripala uloga premošćavanja starog i novog zaječarskog nuklearnog doba. Ljudi su bili novi, ali moj doživljaj prihvatanosti se nije ishabao. Novi ljudi su mi poslužili kao živa inspiracija za lični uvid „da je mnogo toga iza, a malo ispred”.

Na kraju te godine je istekao moj mandat predsednika Udruženja, poslednja oficijelna obaveza mi je bila dodela „povelja zahvalnosti” zaslužnim članovima koji su odlazili u penziju. Mislim da me je Jung ponovo sinhronizacijski sagledao jer mi je donirao izuzetnu čast da se u ime svih generacija naših nuklearaca zahvalim Nebojiši Paunkoviću za beskrajni doprinos koji su on lično i celokupna zaječarska Služba dali razvoju nuklearne medicine u Srbiji. Dok sam mu predavao papir, u trenutku su mi se kroz svest izlistale paralelne slike zajedničkih druženja. Sam od sebe u njima se zumiраo luksuzno osvetljen brod (firme su u to vreme cenile svoje klijente), koji plovi Senom (svetski kongres u Parizu 1982), sa koga on i ja žučno

mašemo klošarima koji su gluvarili na keju pored Noterdaama. Oni nam nisu odgovarali na baš naj-kulturniji način, ali uz prvaklasno francusko vino to se lako podnosilo.

Poslednji put sam bio u Zaječaru 2009. godine, koja, kad se pogleda unazad, predstavlja četrdesetu od osnivanja Službe nuklearne medicine. Pozvan sam da na tradicionalnom stručnom skupu „Timočki dani” održim predavanje. Savremena radionuklidna terapija je bila moj izbor. Mnogo novih ljudi, prijateljska atmosfera, pozdravljanja, sećanja... Diskusija nakon predavanja još jednom me je uverila da „medicinska flora na zaječarskom tlu ima nepresušni pelcer”.

Završno veče smo proveli na otvorenom, na čuvenom arheološkom posedu Feliks Romulijana, uz kulinarske đakonije iz rimskog doba. Na improvizovanoj bini nastupao je domaći doktorski bend. Odvojio sam se od mase i zagledao u nebo posuto „scintilacijama”. Nekad rimske, sada zaječarsko nebo. U vedroj noći odzvanjali su ženski vokali, „da li si dovoljno jak da budeš moj muškarac?”, bilo je njihovo refren-pitanje. U trenu sam osetio kako se pretvaram u „džinovskog izotopa ljudskog roda”, sa ekstremno dugim vremenom poluraspada, alfa zračenjem, energijom

kompatibilnom najmodernijim tehnologijama, lakim rukovanjem i profitabilnom cenom. U takvom stanju bilo je lako odgovoriti „da, računajte na mene, dovoljno sam jak!”

Kad me je Željka zamolila da joj budem mentor doktorata, nisam imao dilemu. Postoji vreme kad se skuplja i kad se baca kamenje. Red je bio da i ja ubacim neki kamičak u „zaječarsku torbu” iz koje sam uglavnom uzimao. Nisam sam se previše zamorio, kandidat je prosto bio takav da ti od mentorstva napravi ugodnu bonacu. Moj glavni zadatak je bio da potpisujem administrativna akta i držim prigodne besede, sve ostalo uradila je sama. Toliko dobro, da sam se na obilju iskljalog materijala proslavio kao govornik. Na sva čestitanja sam poštено odgovarao „nije do mene, do doktoranda je!”

Pa i sada, dok pišem ove redove dajući skromni doprinos ideji da se 45 godina od osnivanja Službe urednički obeleži tematskim brojem *Timočkog glasnika*, draga mi je da se ponovo uverim u njenu vrednoću i osećam se počastovanim što mi je omogućila da sadržaju već pomenute „torbe” dodam još jedno svoje „kamenče”.

UDK 616.441-008.61-085 ; 615.252.44.06 ; 615.849.2:546.15

ISSN 035-2899, 39(2014) br.4 p.164-170

NEPOVOLJAN UTICAJ PRODUŽENOG LEČENJA ANTITIROIDNIM LEKOVIMA NA ISHOD TERAPIJE RADIOAKTIVNIM JODOM KOD PACIJENATA SA GREJVSOVIM HIPERTIROIDIZMOM

UNFAVOURABLE EFFECT OF PROLONGED TREATMENT WITH ANTITHYROID DRUGS ON RADIOIODINE THERAPY OUTCOME IN GRAVES' HYPERTHYROIDISM

Milena Rajić, Marina Vlajković, Slobodan Ilić, Miloš Stević, Vladan Sekulić, Mila Zečević

CENTAR ZA NUKLEARNU MEDICINU, KLINIČKI CENTAR I MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERZITETA U NIŠU

Sažetak: Cilj ovog rada je bio da se proceni uspešnost radiojodne terapije (RIT) nakon znatno produženog kontinuiranog predtretmana antitiroidnim lekovima (ATL) kod pacijenata sa Grejsovim hipertiroidizmom (GH). Ishod terapije jednom dozom radiojoda procenjen je nakon godinu dana kod 91 pacijenta (ž/m: 73/18, starost: $50,2 \pm 10,9$ god). Prema dužini terapije ATL, pacijenti su podeljeni u grupe: 1. <2 god, 2. 2-3 god. i 3. >3 god. U odnosu na ishod RIT, pacijenti su klasifikovani kao izlečeni (eutiroidni i hipotiroidni) i neizlečeni (hipertiroidni). Ukupno je 52,7% pacijenata izlečeno radiojodom. Poređenjem godina starosti i koncentracije TSH u vreme RIT, kao i doze radiojoda, nije bilo značajne razlike između izlečenih i neizlečenih pacijenata cele populacije. Međutim, neizlečeni pacijenti su znatno duže predtretirani ATL ($p < 0,005$). Odnos između izlečenih i neizlečenih pacijenata bio je 73,9% prema 26,1%, u prvoj ($p < 0,0001$), 65,5% prema 34,5%, u drugoj ($p < 0,001$) i 30,8% prema 69,2% u trećoj grupi ($p < 0,0001$). Nije bilo značajne razlike u dozi radiojoda, dužini lečenja ATL, koncentraciji TSH i godina starosti između izlečenih i neizlečenih u svakoj grupi, mada su u trećoj grupi neizlečeni pacijenti bili nešto stariji ($p = 0,085$). Među izlečenim pacijentima koji su imali <50 ili ≥ 50 godina, značajna razlika registrovana je u trećoj grupi (manji procenat imao je ≥ 50 godina). Dobijeni rezultati sugerisu da ne treba dozvoliti produženje lečenja Grejsovog hipertireoidizma ATL iznad dve godine zbog njihovog nepovoljnog uticaja na ishod terapije radiojodom. Ukoliko je pacijent veoma dugo lečen, a posebno ako ima ≥ 50 godina, može se preporučiti davanje veće doze radiojoda radi postizanja boljeg terapijskog ishoda.

Ključne reči: Grejsov hipertiroidizam, antitiroidni lekovi, terapija radioaktivnim jodom.

Summary: Radioiodine therapy (RIT) of Graves' hyperthyroidism (GH) is usually recommended after failure of primary therapy with antithyroid drugs (ATDs), which are commonly prescribed for up to 18-24 months. However, in our region, the prolonged ATDs treatment of the disease is very common. Thus, we assessed the efficacy of RIT after prolonged continual pretreatment with ATDs in Graves' hyperthyroidism. Therapy outcome using a single dose of radioiodine was evaluated after one year in 91 patients (f/m: 73/18, age: 50.2 ± 10.9 yr). According to ATDs pretreatment duration, the patients were classified into: 1st group <2 yr, 2nd group 2-3 yr and 3rd group >3 yr. In relation to RIT outcome, the patients were estimated as cured (euthyroid or hypothyroid) or non-cured (hyperthyroid). Overall, after one year of follow-up, 52.7% patients were cured with one dose of radioiodine. Comparing mean values of patients' age and TSH serum levels at time of RIT as well as radioiodine dose between cured and non-cured patients of the whole population of patients, significant differences have not been observed. However, non-cured patients were significantly longer pretreated with ATDs ($p < 0.005$). The ratio between the cured and non-cured patients was 73.9% vs. 26.1% in the first group ($p < 0.0001$), 65.5% vs. 34.5% in the second ($p < 0.001$) and 30.8% vs. 69.2% in the third group ($p < 0.0001$). There was no significant difference in radioiodine dose, duration of ATDs pretreatment, TSH levels and patients' age between cured and non-cured patients in each group, although non-cured patients from the third group were somewhat older ($p = 0.085$). Among the cured patients who were <50 or ≥ 50 yr of age, a significant difference was found only in the third group (a smaller percent of patients were ≥ 50 years old). The results of this study suggest that prolongation of ATDs pretreatment of Graves' hyperthyroidism over two years should not be allowed because of their unfavourable effect on radioiodine therapy outcome. Nevertheless, if a patient has been treated much

longer, especially if he/she is ≥ 50 years of age, administration of higher doses of radioiodine may be recommended in order to achieve a better outcome.

Keywords: Graves' hyperthyroidism, antithyroid drugs, radioiodine therapy

UVOD

Antitiroidni lekovi (ATL), propiltiouracil i metimazol, koriste se za primarno lečenje Grejsovog hipertiroidizma (GH), kao i za sniženje nivoa tiroidnih hormona pre radiojodne terapije (RIT) ili operativnog lečenja [1-3]. U slučaju ispoljavanja neželjenih efekata ili recidiva bolesti nakon njihovog ukidanja, kada se koriste kao primarni vid terapije, obično se preporučuje aplikacija joda-131 natrijum jodida (131I-NaI) za definitivno lečenje bolesti. U literaturi ima puno podataka o uticaju ATL na ishod terapije radioaktivnim jodom kod Grejsovog hipertiroidizma. Mada u nekim studijama nije pokazana razlika u ishodu lečenja između pacijenata prethodno lečenih i nelečenih ATL [4-6], u drugim je pokazana veća incidenca hipertiroidizma kod pacijenata koji su predtretirani ovim lekovima [7-11]. Prepostavlja se da neslaganja u nalazima ovih studija mogu biti posledica različite dužine lečenja ATL, tipa primjenjenog leka ili veličine date doze radioaktivnog joda [7-10].

Većina protokola preporučuje primenu antitiroidnih lekova za primarno lečenje Grejsovog hipertiroidizma u trajanju od 6 do 18/24 meseca, mada i nešto duži period lečenja može biti prihvatljiv [1-3]. Većina lekara ne podržava duže lečenje zbog potrebe za kontinuiranim praćenjem pacijenata ili njihovog potencijalnog nepovoljnog uticaja na terapijsku efikasnost radiojodne terapije [7-11].

Nasuprot ovim stavovima, u našem regionu, prođeno lečenje ATL pacijenata koji boluju od GH je veoma često. Jedan od često navedenih razloga za ovo je strah pacijenata od ozračenja, zbog čega lekari često nemaju drugog izbora nego da mnoge od njih veoma dugo leče

tireostaticima, što je, u mnogim slučajevima, enormno premašivalo gornju granicu preporučenu protokolima. U studiji Wanga i sar. [12], lečenje ATL duže od tri godine analizirano je kao faktor koji utiče na pojavu hipotiroidizma nakon radiojodne terapije. Međutim, ni u jednoj od objavljenih studija nije analiziran ishod RIT nakon predtretmana ovim lekovima znatno dužeg od dve godine. Stoga je cilj ovog rada bio da se proceni efikasnost terapije radioaktivnim jodom nakon znatno produženog kontinuiranog predtretmana antitireoidnim lekovima kod pacijenata sa Grejsovim hipertiroidizmom. Da bismo realizovali ovako postavljen cilj, uporedili smo odnos između različitih dužina trajanja medikamentne terapije i procenata izlečenih i neizlečenih pacijenata primenom radioaktivnog joda. Takođe je analiziran i moguć uticaj godina starosti pacijenata na ishod radiojodne terapije.

PACIJENTI I METODE

Pacijenti

Ishod terapije radioaktivnim jodom analiziran je retrospektivno kod 91 pacijenta sa Grejsovim hipertiroidizmom (73 žene i 18 muškaraca, starost $50,2 \pm 10,9$ god, opseg 22-73 god, godinu dana nakon aplikacije ovog radiofarmaka. Studijom su obuhvaćeni samo pacijenti lečeni jednom dozom 131I-NaI koji su predtretirani antitiroidnim lekovima. Pre RIT pacijenti su kontinuirano lečeni ATL od 0,02 do 18,0 godina ($4,32 \pm 4,05$ god). Prema dužini terapije ATL, oni su podeljeni u sledeće osnovne grupe: 1. grupa <2 god, 2. grupa 2-3 god. i 3. grupa >3 god. (tabela 1). U odnosu na ishod RIT, pacijenti su, takođe, klasifikovani kao izlečeni i neizlečeni. Moguć uticaj godina starosti pacijenata na ishod radiojodne terapije analiziran je u populaciji ispitnika <50 god. i ≥ 50 godina.

Tabela 1. Podaci o pacijentima.
Table 1. Patients' data.

Grupe	ž/m (%)	Starost (god.)	ATL pre RIT (god.)	TSH u vreme RIT (mU/l)	131I-NaI (mCi)
1. ATL <2 god. (n=23)	82,6/17,4	49,5 \pm 9,22	0,773 \pm 0,445	0,857 \pm 1,60	10,0 \pm 2,47
2. ATL 2-3 god. (n=29)	75,9/24,1	50,9 \pm 12,4	2,51 \pm 0,467 *	0,690 \pm 1,21	10,4 \pm 3,02
3. ATL >3 god. (n=39)	82,1/17,9	50,2 \pm 10,8	7,76 \pm 4,03 *,†	0,653 \pm 1,18	10,2 \pm 2,40

ATL – antitiroidni lekovi; RIT – radiojodna terapija; TSH – tireostimulišući hormon.

Prema prvoj grupi: * $p < 0,0001$, prema drugoj grupi: † $p < 0,0001$.

Metode

Od svakog pacijenta dobijena je pismena saglasnost za lečenje radioaktivnim jodom. Pacijenti su detaljno informisani o proceduri, merama zaštite i mogućem ishodu. Antitiroidni lekovi su obustavljeni tri dana pre RIT. Nakon ukidanja ovih lekova, za kontrolu simptoma hipertiroidizma korišćeni su beta adrenergički antagonisti i sedativi. Radi postizanja bolje apsorpcije, pacijenti su gladovali 3 sata pre i posle davanja radioaktivnog joda. Doza joda određivana je prema modifikovanoj kliznoj skali fiksne aktivnosti i iznosila je od 8,0 do 20,0 mCi. Pacijenti sa većim žlezdama i izraženijim hipermetabolizmom tretirani su većim dozama. Veličina štitaste žlezde određivana je palpacijom i ehosonografijom.

Ishod terapije procenjen je godinu dana nakon davanja radioaktivnog joda, na osnovu serumske koncentracije tireostimulišućeg hormona (TSH), tiroidnih hormona i kliničkim pregledom. Prvi pregled vršen je nakon sedam dana, a naredni pregledi i analize hormona jednom mesečno tokom prva tri meseca, a zatim svaka tri meseca. Izlečenim pacijentima smatrani su oni koji su bili eutiroidni bez medikamentne terapije i sublinički ili klinički hipotiroidni. Neizlečenim su smatrani pacijenti sa perzistentnim hipertiroidizmom.

Ultrasenzitivni TSH meren je fluoroimunometrijskom metodom (LKB – Wallac, Finska; referentni interval 0,170-4,05 mU/l, detekcioni raspon 0,010-100). Koncentracije ukupnog tiroksina (tT4) i trijodotironina u serumu (tT3) merene su, takođe, fluoroimunometrijskom metodom (LKB – Wallac, Finska; referentni interval za tT4 i tT3: 69,0-141 nmol/l i 1,3-2,5 nmol/l, detekcioni raspon 22,1-313 i 0,55-10,5). Slobodna frakcija T4 hormona merena je

radioimunološkom metodom (LKB – Wallac, Finska; referentni interval 7,0-18 pg/ml, detekcioni raspon 0,5-80,0).

Statistička analiza

Podaci su prikazani kao srednja vrednost sa standardnom devijacijom, apsolutnim brojevima i procentualno. Studentov t-test za nezavisne uzorce i χ^2 -test korišćeni su za testiranje razlika rezultata između grupa pacijenata i razlika u ispitivanim varijablama između izlečenih i neizlečenih pacijenata. Rezultati t-testa za serumski nivo TSH potvrđeni su Mann-Whitney testom. Statistička značajnost je prihvaćena za vrednost $p<0,05$. Analiza je vršena u programu „Statistical Package for the Social Sciences version 12“ (SPSS Inc, Chicago IL, USA).

REZULTATI

Rezultati dobijeni u ovom istraživanju prikazani su za celu populaciju pacijenata i osnovne grupe.

Nakon dvanaestomesečnog praćenja, ukupno 48 (52,7%) pacijenata izlečeno je jednom dozom radioaktivnog joda. Među njima, eutiroidno ili hipotiroidno stanje postignuto je kod 7 (14,6%) i 41 pacijenta (85,4%). Nije bilo statistički značajne razlike između procenta izlečenih i neizlečenih osoba u celoj populaciji ispitanika ($\chi^2=0,368$, $p=0,519$).

Poređenjem godina starosti i serumske koncentracije TSH u vreme radiojodne terapije, kao i date doze radiojoda, nije bilo statistički značajne razlike između izlečenih i neizlečenih pacijenata cele populacije. Međutim, neizlečeni pacijenti su znatno duže predtretirani antitiroidnim lekovima (tabela 2).

Tabela 2. Starost pacijenata, koncentracija TSH, dužina lečenja ATL i aplikovana aktivnost radiojoda kod izlečenih i neizlečenih pacijenata sa Grejsovim hipertiroidizmom.

Table 2. Age, TSH values, duration of ATDs therapy and applied activity of radioiodine in cured and non-cured patients with Graves' hyperthyroidism.

Varijable	Izlečeni (n=48)	Neizlečeni (n=43)	P (χ^2 -test)
Starost (god)	48,7±11,7	52,0±9,80	0,146
ATL pre RIT (god)	3,07±3,06	5,71±4,56	p<0,005
TSH u vreme RIT (mU/l)	0,702±1,22	0,735±1,38	0,906
131I-NaI (mCi)	9,77±2,16	10,7±2,96	0,091

ATL, antitiroidni lekovi; RIT, radiojodna terapija; TSH, tireostimulišući hormon.

Kao što je prikazano na grafikonu 1, zapažena je rastuća incidenca neuspješnog odgovora na radiojodnu terapiju sa produženjem terapije ATL. Procenat neizlečenih bio je značajno veći u

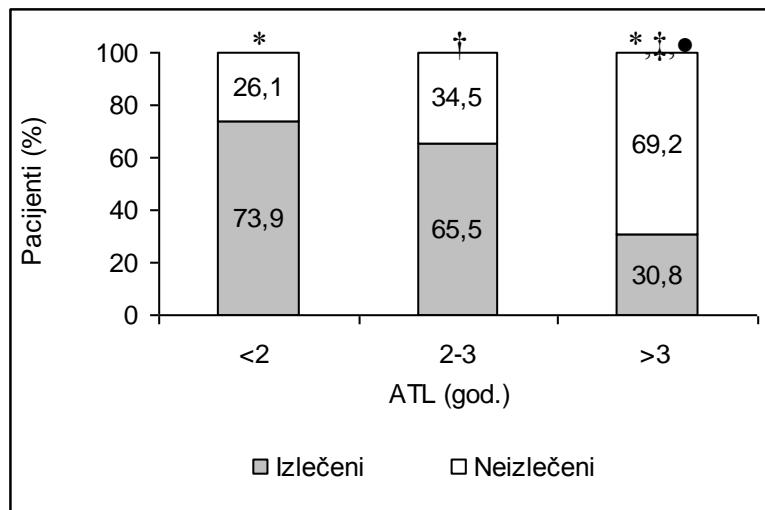
trećoj grupi, u poređenju sa prvom i drugom grupom, dok između prve i druge grupe nije bilo statistički značajne razlike. Analiza unutar osnovnih grupa pokazala je značajno veći procenat

izlečenih nego neizlečenih u prvoj i drugoj grupi, a značajno veći procenat neizlečenih pacijenata u trećoj grupi. Pri tome, nije bilo statistički značajne razlike u dатој dozi radioaktivnog joda, dužini lečenja ATL, serumskoj koncentraciji TSH i godina

starosti između izlečenih i neizlečenih pacijenata u svakoj grupi, mada su u trećoj grupi neizlečeni pacijenti bili nešto stariji ($45,7 \pm 10,5$ god. prema $52,1 \pm 10,6$ god, $p=0,085$).

Grafikon 1. Incidenca uspešnog odgovora na radiojodnu terapiju u odnosu na dužinu predtretmana ATL kod Grejvsovog hipertiroidizma.

Figure 1. Incidence of successful radioiodine therapy outcome related to the duration of ATDs pretreatment in Graves' hyperthyroidism.



Izlečeni prema neizlečenim u istoj grupi: * $p<0,0001$; † $p<0,001$

Prema ATL <2 god. grupi: ‡ $p<0,0001$; Prema ATL 2-3 god. grupi: • $p<0,0001$

Među pacijentima cele populacije ispitanih registrovana je približno jednaka proporcija onih sa uspešnom i neuspešnom radiojodnom terapijom u odnosu na godine starosti (tabela 3). U prvoj grupi znatno veći broj neizlečenih pacijenata registrovan je u mlađoj (<50

god), a u drugoj, u starijoj populaciji (≥ 50 godina). Među izlečenim pacijentima obe starosne populacije, značajna razlika registrovana je samo u trećoj grupi. Naime, značajno manji procenat izlečenih imao je pedeset i više godina.

Tabela 3. Starost izlečenih i neizlečenih pacijenata sa Grejvsovim hipertiroidizmom u vreme aplikacije radioaktivnog joda.

Table 3. Age of cured and non-cured patients with Graves' hyperthyroidism at the time of radioiodine therapy.

Grupe	<50 god.	≥ 50 god.	p (χ^2 -test za proporcije)	p (χ^2 -test za frekvencije)
1. ATL < 2 god				
Izlečeni	8 (53,3%)	7 (46,7%)	0,549	0,073
Neizlečeni	4 (66,7%)	2 (33,3%)	<0,005	
2. ATL 2-3 god				
Izlečeni	9 (47,4%)	10 (52,6%)	0,549	<0,0001
Neizlečeni	2 (20,0%)	8 (80,0%)	<0,0001	
3. ATL >3 god				
Izlečeni	8 (66,7%)	4 (33,3%)	<0,005	<0,050
Neizlečeni	13 (48,2%)	14 (51,8%)	0,689	
Svi pacijenti				
Izlečeni	25 (52,1%)	23 (47,9%)	0,689	0,329
Neizlečeni	19 (44,2%)	24 (55,8%)	0,230	

DISKUSIJA I ZAKLJUČAK

Oralna aplikacija $^{131}\text{I-NaI}$ koristi se za lečenje hipertiroidizma od 1940. godine. Lečenje je bazirano na selektivnoj akumulaciji radiofarmaka u žlezdanom tkivu, pri čemu beta minus zračenje koje emituje ^{131}I uzrokuje inflamatornu reakciju i nekrozu ćelija sa atrofijom i fibrozom kao krajnjim procesom. Domet čestica u tiroidnom tkivu je oko 0,8 mm, tako da je ozračenje susednih struktura minimalno. Ovaj vid terapije je bezbedan, bezbolestan, efikasan, ekonomičan i komforan za pacijenta.

Uspesan ishod radiojodne terapije definise se kao eliminacija hipertiroidizma, odnosno kao postizanje eutiroidnog ili hipotiroidnog stanja. Eutiroidizam predstavlja idealni ishod terapije, ali je moguć samo kod malog broja pacijenata sa Grejvsovim hipertiroidizmom. Postterapijski hipotiroidizam se u nekim centrima smatra komplikacijom ove terapije, te lekari pokušavaju da ga odlože optimiziranjem doze radioaktivnog joda [12, 13]. Međutim, većina lekara ga smatra povoljnijim ishodom jer se može lako kontrolisati primenom levo-tiroksina [2, 14]. Prema tome, jedini nepovoljan ishod RIT bio bi perzistentni hipertiroidizam, koji zahteva ponavljanje procedure.

Ishod lečenja Grejvsovog hipertiroidizma radiojom je nepredvidljiv, međutim, pokazano je da mnogi faktori mogu imati uticaj [6, 9, 15]. Mnogi autori su analizirali uticaj tireostatskih lekova pre, tokom i nakon aplikacije $^{131}\text{I-NaI}$ na terapijski ishod [4-11]. Međutim, u literaturi nema podataka o ishodu RIT kod pacijenata koji su lečeni ovim medikamentima znatno duže od dve godine pre aplikacije radiojoda sa tačno navedenom dužinom tretmana i brojem pacijenata.

Najznačajniji nalaz dobijen u ovoj studiji je da produženje lečenja antitiroidnim lekovima pre davanja radioaktivnog joda ima za posledicu povećanu incidencu neuspene terapije ovim radiofarmakom. Incidencija uspešne radiojodne terapije kod pacijenata prethodno tretiranih ovim lekovima kraće od dve godine (73,9%) slična je onoj koju su saopštili drugi autori [4, 7, 8, 10]. Ona je neznatno pala na 65,5% kod pacijenata lečenih od 2 do 3 godine. Međutim, drastično smanjenje terapijskog efekta pokazano je kod pacijenata koji su primali antitiroidne lekove duže od tri godine (povoljan ishod zabeležen je samo kod manje od jedne trećine ukupnog broja pacijenata ove grupe). Saopšteni rezultati o uticaju dužine prethodnog tretmana antitiroidnim lekovima na ishod RIT su kontradiktorni. U nekim studijama nije registrovan njihov nepovoljan uticaj [4-6]. Suprotno tome, u drugim studijama pokazana je značajno veća

incidencija neuspene radiojodne terapije u poređenju sa pacijentima koji nisu predtretirani ovim lekovima, a kojima je data slična doza joda- ^{131}I [9, 16]. Prema nalazima Allahabadije i sar. [8], ATL je imao značajan negativan uticaj kod pacijenata kojima je data manja doza (185MBq), ali ne i kod onih kojima je data veća doza (370MBq) radioaktivnog joda. U nekim studijama je istaknut značaj hemijske strukture korišćenog leka kao mogućeg uzroka neefikasne radiojodne terapije, jer je zapažen jači radioprotективni efekat PTU u odnosu na MMZ [7, 10], mada u drugim studijama ova razlika nije potvrđena [9, 17].

Uticaj tireostatskih lekova na efekat RIT nije u potpunosti razjašnjen, iako su sugerisani neki od mogućih mehanizama. Oni smanjuju peroksidadazom katalizovanu sintezu kiseoničnih slobodnih radikala, što umanjuje oštećenje ćelija izazvano radioaktivnim zračenjem [18, 19]. Osim toga, ovi lekovi mogu redukovati ćelijsko preuzimanje radiojoda i njegov efektivni poluživot u štitastoj žlezdi, te tako umanjiti njegovo dejstvo na žlezdani parenhim [20-22].

Nije sasvim poznato da li dugo trajanje Grejvsovog hipertiroidizma *per se* može doprineti neuspěšnom odgovoru na RIT, mada je pokazano da je duže trajanje bolesti protektivni faktor za nastanak ranog hipotiroidizma [12]. Stoga se može pretpostaviti da i veoma dugo trajanje GH kod naših pacijenata tretiranih tireostaticima preko tri godine (do 18 god., bar delimično, može doprineti neuspunu radiojodnu terapiju.

Nalaz našeg ispitivanja da je većina neizlečenih pacijenata prethodno tretiranih tireostatskim lekovima kraće od dve godine pripadala mlađoj populaciji (<50 god), u saglasnosti je sa nalazima drugih autora [9, 23]. Kod pacijenata sa GH, od kojih je većina lečena ATL pre davanja radiojoda $8,7 \pm 15,8$ meseci, što je komparabilno sa našom prvom grupom, Leslie i sar. [23] registrovali su višu incidenciju hipertiroidizma kod mlađih osoba i kod onih koji su primili manju dozu $^{131}\text{I-NaI}$. Slično tome, Alexander i sar. [9] su objavili da su neizlečeni pacijenti bili mlađi i da su imali veću štitastu žlezdu, višu koncentraciju tT4 u serumu pri dijagnozi, viši procenat 24h fiksacije ^{123}I i da su primili manju dozu ^{131}I po gramu tiroidnog tkiva nego oni koji su izlečeni. Nasuprot tome, Alfadda i sar. [6] i Allahabadi i sar. [4] saopštili su da starost u vreme nastanka bolesti nije bila prediktor ishoda RIT. Slabiji efekat radioaktivnog joda kod mlađih osoba može biti povezan sa izraženijim hipertiroidizmom pri dijagnozi Grejvsove bolesti, sa bržim prometom joda- 131 i njegovim kraćim biološkim poluživotom u žlezdi.

U ovoj studiji znatno veća incidenca neuspešnog odgovora na radiojodnu terapiju registrovana je u starijoj populaciji pacijenata (≥ 50 godina) koji su lečeni tireostaticima dve do tri godine. Među izlečenim pacijentima obe starosne populacije, značajna razlika pokazana je kod onih predtretiranih ATL duže od tri godine (samo trećina izlečenih imala je pedeset ili više godina). Takođe, neizlečeni pacijenti koji su primali ATL duže od tri godine bili su nešto stariji od izlečenih. Ovo može ukazati da su odmakle godine, udružene sa dugotrajnom primenom ATL, faktor koji negativno utiče na ishod radiojodne terapije. Zajedno sa efektima izazvanim dugom ekspozicijom na ATL, strukturne i funkcionalne promene kod starijih osoba mogu uticati na slab odgovor na RIT. Najčešće involutivne promene tiroidne strukture u starijem životnom dobu su povećanje količine vezivnog tkiva, varijacije u veličini folikula ili u visini njihovih epitelnih ćelija [24]. Nedavno objavljena histološka studija pokazala je da se broj i prosečni dijametar tiroidnih folikula, kao i procenat parenhima povećavaju sa starenjem tokom prvih 50 godina života, a da se zatim smanjuju [25]. Ove strukturne promene dovode do nehomogene distribucije radioaktivnog joda u tkivu štitaste žlezde, a funkcionalne promene [26] smanjuju preuzimanje joda iz cirkulacije i njegovu retenciju u žlezdi.

Rezultati ove studije sugerisu da ne treba dozvoliti produženje lečenja Grejsovog hipertireoidizma antitireoidnim lekovima iznad dve godine zbog njihovog nepovoljnog uticaja na ishod terapije radioaktivnim jodom. Ukoliko je, ipak, pacijent veoma dugo njima lečen, a posebno ako je stariji od 50 god, može se preporučiti davanje većih doza radioaktivnog joda da bi se prevazišla ovako nepovoljna stanja i postigao bolji terapijski ishod radiojodne terapije.

LITERATURA

- Singer PA, Cooper DS, Levy EG, Ladenson PW, Braverman LE, Daniels GD, et al. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *JAMA* 1995; 273: 808-12.
- AACE Thyroid Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 2002; 8: 457-69.
- Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 2005; 352: 905-17.
- Allahabadi A, Daykin J, Holder TL, Sheppard MC, Gough SCL, Franklyn JA. Age and gender predict the outcome of treatment for graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1038-42.
- Andrade VA, Gross JL, Maia AL. Effect of methimazole pretreatment on the efficacy of radioactive iodine therapy in Graves' hyperthyroidism: one-year follow-up of a prospective randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3488-93.
- Alfadda A, Malabu UH, El-Desouki MI, Al-Rubeaan KA, Al-Ruhaily AD, Fouad MA, et al. Treatment of Graves' hyperthyroidism - prognostic factors for outcome. *Saudi Med J* 2007; 28: 225-30.
- Imseis RE, Vanmiddlesworth L, Massie JD, Bush AJ, Vanmiddlesworth NR. Pretreatment with propylthiouracil but not methimazole reduces the therapeutic efficacy of iodine-131 in hyperthyroidism. *Endocrinol Metab* 1998; 83: 685-7.
- Allahabadi A, Daykin J, Sheppard MC, Gough SCL, Franklyn JA. Radioiodine treatment of hyperthyroidism- Prognostic factors for outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3611-7.
- Alexander EK, Larsen PR. High dose 131I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1073-7.
- Santos RB, Romaldini JH, Ward LS. Propylthiouracil reduces the effectiveness of radioiodine treatment in hyperthyroid patients with Graves' disease. *Thyroid* 2004; 14: 525-30.
- Walter MA, Briel M, Christ-Crain M, Bonnema SJ, Connell J, Cooper DS, et al. Effects of antithyroid drugs on radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2007; 334: 483-4.
- Wang RF, Tan J, Zhang GZ, Meng ZE, Zheng W. A comparative study of influential factors correlating with early and late hypothyroidism after 131I therapy for Graves' disease. *Chin Med J* 2010; 123: 1528-32.
- Sridama V, McCormick M, Kaplan EL, Fauchet R, DeGroot LJ. Long-term follow-up study of compensated low-dose 131I therapy for Graves' disease. *NEJM* 1984; 311: 426-32.
- Stokkel MPM, Handkiewicz Junak D, Lassmann M, Dietlein M, Luster M. EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 2218-28.
- Dora JM, Machado WE, Andrade VA, Scheffel RS, Maia AL. Increasing the radioiodine dose does not improve cure rates in severe graves' hyperthyroidism: a clinical trial with historical control. *J Thyroid Res* 2013; 2013: 958276.
- Ghadban WK, Zirie MA, Al Khateeb DA, Jayyousi AA, Mobayed HM, El-Aloosy AS. Radioiodine treatment of hyperthyroidism. Success rate and influence of thyrostatic medication. *Saudi Med J* 2003; 24: 347-51.
- Kobe C, Weber I, Eschner W, Sudrock F, Schmidt M, Dietlein M, et al. Graves' disease and radioiodine therapy: is success of ablation dependent on the choice of thyrostatic medication? *Nuklearmedizin* 2008; 47: 153-66.
- Wilson R, McKillop JH, Buchanan LM, Bradley H, Smith WE, Thomson JA. The effect of carbimazole therapy on interleukin 2, interleukin 2 receptors and free radicals. *Autoimmunity* 1990; 8: 3-7.
- Abalovich M, Llesuy S, Gutierrez S, Repetto M. Peripheral parameters of oxidative stress in Graves' disease: the effects of methimazole and 131 iodine treatments. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59: 321-7.
- Clerc J, Izembart M, Dagousset F, Jais JP, Heshmati HM, Chevalier A, et al. Influence of dose selection on absorbed dose profiles in radioiodine treatment of diffuse toxic goiters in patients receiving or not receiving carbimazole. *J Nucl Med* 1993; 34: 387-93.
- Sabri O, Zimny M, Schulz G, Schreckenberger M, Reinartz P, Willmes K, et al. Success rate of radioiodine therapy in Graves' disease: the influence of thyrostatic medication. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1229-33.
- Berg GE, Michanek AM, Holmberg EC, Fink M. Iodine-131 treatment of hyperthyroidism: significance of effective halflife measurements. *J Nucl Med* 1996; 37: 228-32.

23. Leslie WD, Ward L, Salamon EA, Ludwig S, Rowe RC, Cowden EA. A randomized comparison of radioiodine doses in Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 978-83.
24. Lansing W, Wolfe JM. Structural changes associated with advancing age in the thyroid gland of the female rat with particular reference to alterations in the connective tissue. *Anatomical Record* 1944; 88: 311-25.
25. Nurunnabi ASM, Mahbub S, Shahriah S, Begum GN, Ara S. Thyroid follicles and parenchyma are found to increase with advancing age during the first 50 years of life in Bangladeshi People. *Bangladesh Soc Physiol* 2009; 4: 88-92.
26. Lipson A, Nickoloff EL, Hsu TH, Kasecamp WR, Drew HM, Shakir R, et al. A Study of age-dependent changes in thyroid function tests in adults. *J Nucl Med* 1979; 20: 1124-30.

Zahvalnost

Ovaj rad je podržalo Ministarstvo za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije (No 175092).

UDK 616.132/.133-07

ISSN 035-2899, 39(2014) br.4 p.171-175

KORELACIJA KLINIČKIH TESTOVA ZA PREDIKCIJU KORONARNE BOLESTI I NALAZA NA SPECT PERFUZIONOJ SCINTIGRAFIJI MIOKARDA I KORONARNOJ ANGIOGRAFIJI

CORRELATION BETWEEN CLINICAL PREDICTION TESTS FOR CORONARY HEART DISEASE AND FINDINGS ON SPECT MYOCARDIAL PERFUSION SCINTIGRAPHY AND CORONARY ANGIOGRAPHY

Miloš Stević (1), Marina Vlajković (1), Milena Rajić (1), Goran Koračević (2), Slobodan Ilić (1)

(1) CENTAR ZA NUKLEARNU MEDICINU, KLINIČKI CENTAR NIŠ, (2) KLINIKA ZA
KARDIOVASKULARNE BOLESTI, KLINIČKI CENTAR NIŠ

Sažetak: Uvod i cilj: Klinički predikcioni testovi su značajan dijagnostički alat u određivanju grupa pacijenata koji treba da budu podvrgnuti daljim dijagnostičkim metodama u cilju detekcije koronarne bolesti. Cilj ovog rada je bio utvrđivanje korelacije između verovatnoće za postojanje koronarne bolesti (CHD) dobijene Djukovom kliničkom predikcijom za postojanje koronarne bolesti i rezultata dobijenih SPECT perfuzionom scintigrafijom miokarda i koronarnom angiografijom. Pacijenti i metode: U studiju je bilo uključeno 56 pacijenata, 35 muškaraca i 21 žena, starosti od 32 do 78 godina, sa izraženom simptomima AP. Svim pacijentima izračunavana je verovatnoća za postojanje koronarne bolesti, odnosno potreba za indikovanjem drugih dijagnostičkih metoda preko Djukove kliničke predikcije (DCS). Pacijentima je nakon toga urađena SPECT perfuziona scintigrafija miokarda sa testom fizičkog opterećenja (SPECT MPI) i izračunavanjem Duke trejdml skora (DTS), odnosno koronarna angiografija (CA). Rezultati su statistički obradjeni SPSS statističkim alatom, neparametrijskim statističkim testovima. Rezultati: DCS je pokazao nisku verovatnoću za postojanje CHD kod 10 (17,9%), dok je kod 46 (82,1%) pacijenata pokazao umerenu verovatnoću. DTS je kod 8 (14,3%) pacijenata pokazao nisku verovatnoću, a kod 48 (85,7%) visoku verovatnoću za CHD. SPECT MPI je dao 22 (39,3%) normalnih i 34 (60,7%) patoloških rezultata. CA je bila negativna kod 21 (37,5%) pacijenta, dok je kod 35 (62,5%) pokazala postojanje značajne stenoze koronarne arterije. U grupama pacijenata sa niskom DCS i DTS verovatnoćom za postojanje CHD, nisu nađeni perfuzioni defekti na SPECT MPI, ni stenoze koronarne arterije na CA. Zaključak: Prediktivni klinički testovi, DCS i DTS, kojima se uspostavlja ili odbacuje sumnja na postojanje CHD, predstavljaju značajne dijagnostičke alate kojima se izbegava nepotrebno izlaganje pacijenata daljim dijagnostičkim metodama koje podrazumevaju bilo invazivni dijagnostički pristup, bilo nepotrebnu ekspoziciju pacijenata ionizujućem zračenju. DCS i DTS imaju visoku negativnu prediktivnu vrednost za CHD i pouzdani su u izboru pacijenata sa AP za dalje dijagnostičke modalitete.

Ključne reči: Duke klinički skor, Duke trejdml skor, perfuziona scintigrafija miokarda, koronarna angiografija.

Summary: Predictive clinical tests are important diagnostic tools in determining groups of patients who should undergo further diagnostic methods for detection of coronary artery disease. The aim of this study was to determine the correlation between the probability of the existence of the coronary heart disease (CHD) obtained with Duke's clinical prediction tests for the existence of coronary artery disease and the results obtained by SPECT myocardial perfusion scintigraphy and coronary angiography. Patients and methods: The study included 56 patients with symptoms of angina pectoris (AP), 35 men and 21 women, aging 32-78 years. In all patients, the probability of the existence of coronary artery disease was calculated, i.e. the need for other diagnostic methods, by means of Duke clinical prediction (DCS). The patients subsequently underwent SPECT myocardial perfusion scintigraphy (SPECT MPI) with exercise stress test and with calculating Duke treadmill score (DTS), followed by coronary angiography (CA). The results were statistically analyzed using SPSS statistical tools, non-parametric statistical tests. Results: DCS showed a low CHD probability in 10 (17.9%), while in 46 (82.1%) there was moderate probability. DTS showed low probability in 8 (14.3%) and in 48 (85.7%) high probability of CHD. SPECT MPI resulted in 22 (39.3%) normal and 34 (60.7%) pathologilal states. CA was negative in 21 (37.5%), while in 35 (62.5%) showed significant coronary artery stenosis. In the group with low DCS and DTS probability for CHD there were no perfusion defects in SPECT MPI and no coronary artery stenosis in CA.

Adresa autora: Miloš Stević, Centar za nuklearnu medicinu, Klinički Centar Niš, Bul. dr Zorana Đindića 48; 18 000 Niš,
Srbija;

Rad primljen: 31. 7. 2014. Rad prihvaćen: 1. 8. 2014. Elektronska verzija objavljena: 17. 11. 2014.

www.img.org.rs

Conclusion: Predictive clinical tests DCS and DTS, which confirm or reject suspicion of CHD, represent an important diagnostic tool that avoids unnecessary exposure of patients to further diagnostic methods which mean either an invasive diagnostic approach or any unnecessary exposure of patients to ionizing radiation. DCS and DTS have high negative predictive value and are reliable tools for selection of AP patients for further diagnostic modalities.

Keywords: Duke clinical score, Duke treadmill score, perfusion myocardial scintigraphy, Coronary angiography

UVOD I CILJ

Koronarna bolest (CHD) je životno ugrožavajuće stanje koje zahteva promptne dijagnostičke modalitete neophodne za dalji tretman [1]. Dijagnostika CHD podrazumeva upotrebu invazivnih kardioloških procedura, kao što je koronarna angiografija (CAG), kojom se u isto vreme isporučuje značajna doza zračenja pacijentu koji se ispituje [2] i koja predstavlja zlatni standard u dijagnostici CHD. Perfuziona scintigrafija miokarda (SPECT MPI) je neinvazivna dijagnostička metoda kojom je moguće dijagnostikovati postojanje koronarne bolesti preko postojanja posledične ishemije miokarda u regionima irigacije stenotične koronarne arterije [3]. SPECT MPI podrazumeva ekspoziciju pacijenta jonizujućem zračenju [4]. Postoji potreba za upotrebotom kliničkih testova kojima je moguće dobiti validne podatke o verovatnoći postojanja CHD, kako bi se omogućila selekcija pacijenata koji će proći dalje dijagnostičke procedure, odnosno kako bi se u slučaju postojanja niske verovatnoće za CHD, upotrebotom takvih testova, umanjila mogućnost nepotrebogn ozračivanja i izlaganja invazivnim procedurama onih pacijenata kojima takva vrsta dijagnostike CHD nije potrebna [5].

Cilj ovog rada bio je poređenje kliničke verovatnoće za postojanje CHD dobijene Djukovom kliničkom predikcijom (DCS) i Djukovim trejdil skorom (DTS), sa rezultatima dobijenim SPECT MPI studijama, odnosno, CAG kao zlatnim standardom za otkrivanje CHD.

PACIJENTI I METODE

U studiju je bilo uključeno 56 pacijenata, 35 muškaraca i 21 žena, starosti od 32 do 78 godina, sa izraženom simptomima AP. Pacijentima je izračunavana verovatnoća za postojanje koronarne bolesti, odnosno potreba za indikovanjem drugih dijagnostičkih metoda, preko Djukove kliničke predikcije (DCS). Djukova pretest verovatnoća za izračunavanje rizika od postojanja značajne stenoze koronarnih arterija podrazumevala je upotrebu algoritma u koji se unose sledeći parametri: godine i pol pacijenta; podaci o postojanju i karakteru bolova u grudima

(da li je izazvan fizičkom aktivnošću, kratko trajanje bola, 2-15 minuta, da li bol nestaje na primenu koronarnog dilatatora, da li je lokalizacija bola iza grudne kosti, da li bol iradira u vilicu, vrat ili levu ruku, odnosno da li postoje neki drugi razlozi za pojavu bola u grudima).

Drugi deo algoritma podrazumevao je podatke o faktorima rizika: Pušenje duvana u proteklih 5 godina, postojanje hiperholisterolemije, postojanje dijabetesa, postojanje ranijeg infarkta miokarda, postojanje Q zubaca na EKG-u, odnosno postojanje promena na ST segmentu na EKG-u u mirovanju.

Na osnovu unetih podataka iz pretest algoritma dobija se informacija o karakteru bola koji pacijent ima sa kategorizacijom između pravog anginoznog bola, odnosno bola koji može imati drugo poreklo. Iz drugog dela algoritma dobija se informacija o verovatnoći za postojanje signifikantne stenoze koronarne arterije u procentima, odnosno na kraju se iz algoritma dobija podatak o tome da li se preporučuje testiranje fizičkim opterećenjem [6, 7].

Perfuziona scintigrafija miokarda je urađena po dvodnevnom protokolu, na dvodetektorskoj gama kameri (E-cam, Siemens, Nemačka) opremljenoj visokorezolutivnim (Hi-Res) kolimatorima. Prvog dana je urađena studija sa aplikacijom radiofarmaka neposredno nakon prestanka testa fizičkim opterećenjem, dok je drugog dana učinjena studija u mirovanju. Interpretacija nalaza urađena je kvalitativnom analizom scintigrama. Test fizičkim opterećenjem (TFO) je rađen korišćenjem protokola po Bruce-u [8]. Test verovatnoća za postojanje CHD nakon prestanka testa fizičkim opterećenjem izračunavan je preko *Duke Treadmill Scoring-a*, sa kategorizacijom u niski, umereni ili visoki rizik za postojanje koronarne bolesti.

Nalazi perfuzione scintigrafije miokarda su kategorisani kao:

Normalan nalaz – ravnomerna distribucija radiofarmaka u svim sagledanim regionima i presecima.

Postojanje perfuzionog defekta – prisustvo jednog ili više regiona sa redukovanim akumulacijom radiofarmaka (50% ili manje od

najveće zabeležene aktivnost radiofarmaka u miokardu za datu studiju).

Postojanje hibernirajućeg miokarda – postojanje regiona sa redukovanim akumulacijom radiofarmaka, ali ne ispod 50% od najveće zabeležene akumulacije u miokardu za datu studiju).

Koronarna angiografija je urađena na aparatu (Axiom Artis, Siemens, Nemačka) po protokolu za ovu dijagnostičku proceduru. Primenjen je retrogradni femoralni pristup po Seldinger-u [9]. Interpretacija nalaza je podrazumevala postojanje:

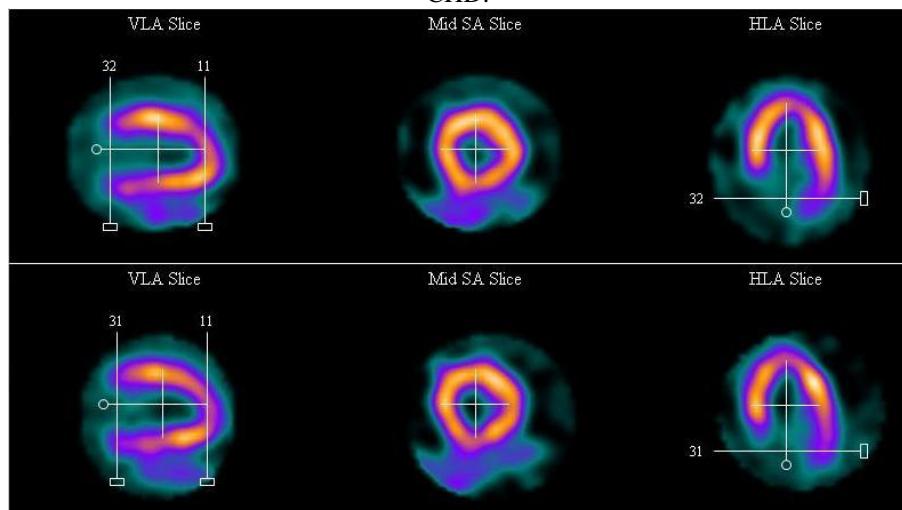
Normalnog nalaza – prisustvo suženja manje od 50%.

Patološkog nalaza – prisustvo suženja veće od 50%.

REZULTATI

DCS je pokazao nisku verovatnoću za postojanje CHD kod 10 (17,9%) pacijenata, dok je kod 46 (82,1%) pokazao umerenu verovatnoću. DTS je kod 8 (14,3%) pacijenata pokazao nisku verovatnoću a kod 48 (85,7%) umerenu verovatnoću za CHD. U grupi pacijenata sa niskom DCS i DTS verovatnoćom za postojanje CHD nisu nadeni perfuzioni defekti na SPECT MPI (slika 1). Pacijenti sa niskom verovatnoćom za postojanje CHD na CA nisu pokazali postojanje stenoza koralnih arterija (slika 2).

Slika 1. Normalan nalaz na SPECT MPI kod pacijenta br. 3 sa niskom DCS i DTS verovatnoćom za postojanje CHD.



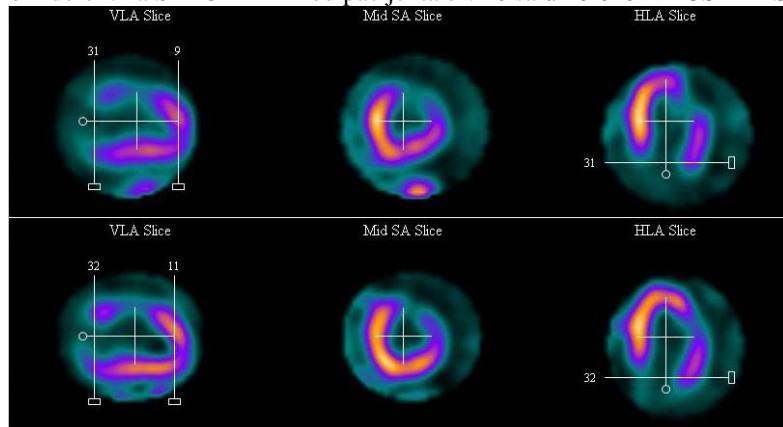
Slika 2. Normalan nalaz na CA kod pacijenta br. 3 sa niskom DCS i DTS verovatnoćom za postojanje CHD.



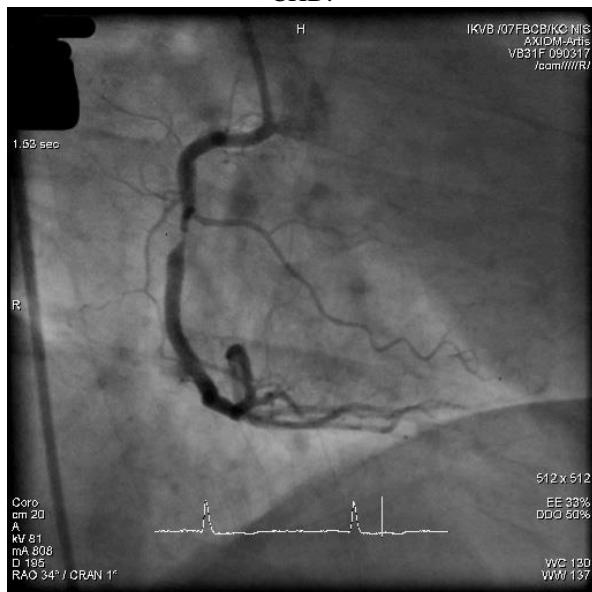
U grupi pacijenata sa umerenom DCS verovatnoćom za postojanje CHD, SPECT MPI nalaz je bio normalan kod 12 (26,1%), a perfuzione defekte imalo je 34 (73,9%) pacijenta. CA nije pokazala postojanje stenoze koronarne arterije kod 11 (23,9%), dok je stenoza koronarne arterije nađena kod 35 (76,1%) pacijenata. U grupi pacijenata sa umerenom DTS verovatnoćom za post-

janje CHD, SPECT MPI bez perfuzionih defekata nađen je kod 14 (29,2%), dok su perfuzioni defekti nađeni kod 34 (70,8%) pacijenta (slika 3). CA je u grupi sa umerenom DTS verovatnoćom bila bez stenoza koronarnih arterija kod 13 (27,1%), dok su stenoze koronarnih arterija pronađene kod 35 (72,9%) pacijenata (slika 4).

Slika 3. Perfuzioni defekt na SPECT MPI kod pacijenta br. 46 sa umerenom DCS i DTS verovatnoćom.



Slika 4. Stenoza koronarne arterije kod pacijenta br. 46 sa umerenom DCS i DTS verovatnoćom za postojanje CHD.



DISKUSIJA

Koronarna angiografija se smatra zlatnim standardnom za detekciju postojanja stenoze koronarnih arterija i posledične ishemije miokarda u regionima leve komore koja irigira stenotični krvni sud. Međutim, ova metoda eksponira pacijenta, kako invazivnom pristupu, tako i

značajnoj dozi ionizujućeg zračenja. Upravo zbog toga potrebno je značajno smanjiti grupu pacijenata kojima ćemo CA indikovati kao metodu dijagnostičkog izbora [10]. Metoda kojom je moguće eliminisati invazivnost u dijagnostici CHD je SPECT MPI. Međutim, i ovom metodom pacijent se izlaže dozi od 15 do 23 mSv

standardnim dvodnevnim stres rest protokolom [11]. Klinički testovi, DCS i DTS, imaju elektivnu ulogu u smislu određivanja grupe pacijenata kod kojih je neophodno upotrebiti bateriju dijagnostičkih testova u cilju detekcije postojanja CHD [12] i u isto vreme odrediti grupu pacijenata kojima dalja dijagnostika nije potrebna [13] i time sprečiti nepotrebno izlaganje, kako invazivnim, tako i metodama koje podrazumevaju upotrebu jonizujućeg zračenja.

U ovom radu, DCS i DTS su pokazali visoku negativnu prediktivnu vrednost kod pacijenata sa simptomima AP i njihova vrednost se ogleda upravo u određivanju pacijenata koji ne moraju da budu podvrnuti kako invazivnim, tako i radijacionim dijagnostičkim metodama [14].

ZAKLJUČAK

Prediktivni klinički testovi, DCS i DTS kojima se uspostavlja ili odbacuje sumnja na postojanje CHD predstavljaju značajan dijagnostički alat kojima se izbegava nepotrebno izlaganje pacijenata daljim dijagnostičkim metodama koje podrazumevaju bilo invazivni dijagnostički pristup, bilo nepotrebnu eksponiciju pacijenata jonizujućem zračenju. DCS i DTS imaju visoku negativnu prediktivnu vrednost za CHD i pouzdani su u izboru pacijenata sa AP za dalje dijagnostičke modalitete.

LITERATURA

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al; On behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics – 2013 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 127(1): e6-e245.
2. J. Einstein, K. W. Moser, R. C. Thompson, M. D. Cerqueira, M. J. Henzlova. Radiation Dose to Patients From Cardiac Diagnostic Imaging. *Circulation*. 2007; 116: 1290-1305.
3. C. Y. Loong, C. Anagnostopoulos. Diagnosis of coronary artery disease by radionuclide myocardial perfusion imaging. *Heart* 2004; 90: v2-v9.
4. Beller GA. Importance of consideration of radiation doses from cardiac imaging procedures and risks of cancer. *J Nucl Cardiol* 2010; 17: 1-3.
5. Hendel RC, Berman DS, Di Carli MF, et al. ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009. Appropriate Use Criteria for Cardiac Radionuclide Imaging: A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the American Society of Nuclear Cardiology, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Nuclear Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 2201.
6. Gibbons RJ et al. ACC/AHA/ACP-A SIM Chronic Stable Angina Guidelines. *JACC* 1999; 33: 2092-197.
7. Diamond GA, Forester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary artery disease. *NEJM* 1979; 300: 1350-8.
8. Robert A. Bruce, Raymond Pearson, Frank W. Lovejoy, Jr., Paul N. G. Yu, George B. Brothers (November 1949). Variability of respiratory and circulatory performance during standardized exercise. *J Clin Invest* 1949; 28 (6 Pt 2): 1431-1438.
9. Spellberg RD, UNGAR I. The Percutaneous Femoral Artery Approach to Selective Coronary Arteriography. *Circulation*. 1967; 36: 730-733.
10. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, Brindis RG, Douglas P. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 2010; 362: 886-895.
11. B. de Gonzalez, K. Pyo Kim, R. S. Bindman, D. McAreavey. Myocardial Perfusion Scans: Projected Population Cancer Risks From Current Levels of Use in the United States. *Circulation*. 2010; 122: 2403-2410.
12. Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE Jr, et al. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 793.
13. Mark DB, Shaw L, Harrell FE Jr, et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med* 1991; 325: 849.
14. Gulati M, Arnsdorf MF, Shaw LJ, Pandey DK, Thisted RA, Lauderdale DS, et al. Prognostic Value of the Duke Treadmill Score in Asymptomatic Women. *Am J Cardiol*. 2005; 96(3): 369-75.

ZNAČAJ ODREĐIVANJA STIMULISANOG TIREOGLOBULINA U LEČENJU PACIJENTA SA DIFERENTOVANIM TIREOIDNIM KARCINOMOM

THE ROLE OF STIMULATED TIREOGLOBULIN IN THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA

Marina Vlajković (1), Milena Rajić (1), Slobodan Ilić (1), Miloš Stević (1), Mila Zečević (1), Aleksandar Karanikolić (2), Radan Džodić (3), Milovan Matović (4), Vera Artiko (5)

(1) CENTAR ZA NUKLEARNU MEDICINU, KLINIČKI CENTAR NIŠ, (2) KLINIKA ZA OPŠTU HIRURGIJU, KLINIČKI CENTAR NIŠ, (3) INSTITUT ZA ONKOLOGIJU I RADIOLOGIJU SRBIJE, KC SRBIJE, (4) CENTAR ZA NUKLEARNU MEDICINU, KLINIČKI CENTAR KRAGUJEVAC, (5) CENTAR ZA NUKLEARNU MEDICINE, KC SRBIJE

Sažetak: Cilj: Cilj ove studije je bio da ispita značaj stimulisanog tireoglobulina (sTg) kod pacijenata sa diferentovanim karcinomom štitaste žlezde nakon tireoidektomije u različitim fazama praćenja tokom i nakon inicijalnog lečenja, korelirajući nalaz sTg sa kliničkim nalazom, ^{131}I -NaI dijagnostičkim (DxWBS) i postterapijskim skenom (TxWBS) celog tela. Ispitanici i metode: Retrospektivnom analizom je obuhvaćeno 164 DxWBS urađenih kod 93 pacijenta, od kojih je kod 40 urađen samo posthirurški sken, dok su kod ostalih urađeni i kontrolni skenovi. Nalaz je smatrano pozitivnim ukoliko je u regionu vrata ili na drugom mestu bila vizualizovana fokalna akumulacija radiojoda, i negativnim, ukoliko je bila prisutna samo fiziološka akumulacija. Vrednosti sTg su smatrane pozitivnim ukoliko su bile iznad 2ng/ml. Rezultati: Negativna vrednost sTg je detektovana u 56 slučajeva negativnih DxWBS, dok je pozitivna vrednost sTg bila u skladu sa pozitivnim nalazom DxWBS u 78 slučajeva. Saglasni nalazi dva testa su bili prisutni u 82% slučajeva. Nesaglasni nalazi su detektovani u 30 slučajeva (18%), od kojih su kod 20 (12%) dobijeni pozitivni nalazi DxWBS i negativan nalaz sTg, a kod 10 (6%) slučajeva negativni nalazi DxWBS i pozitivne vrednosti sTg. Kod svih 30 pacijenata je urađena radiojodna ablacija/terapija. Nalaz na postterapijskom skenu je bio u skladu sa nalazom DxWBS kod 20 ispitanika sa pozitivnim DxWBS i negativnim sTg, i kod 3 ispitanika sa negativnim DxWBS i pozitivnim sTg. Međutim, kod 7 od 10 ispitanika sa negativnim DxWBS i pozitivnim sTg, nalaz TxWBS je ostao negativan. Zaključak: Rezultati ovoga rada su pokazali da nizak nivo sTg ne može pojedinačno biti pouzdan dijagnostički marker za praćenje toka bolesti kod nekih pacijenata sa diferentovanim tireoidnim karcinomom. Rezultati pokazuju da sken celog tela radiojodom uz vrednosti sTg ima izuzetno veliki značaj u dijagnostičkom algoritmu kod pacijenata sa DTC tokom različitih faza lečenja.

Ključne reči: scintigrafija celog tela, tireoglobulin, diferentovani tireoidni karcinom.

Summary: Aim: The aim of this study was to evaluate the value of stimulated tireoglobulin (sTg) in patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC) after the surgery and during the follow up period comparing the findings with the diagnostic ^{131}I -whole body scan (DxWBS), posttherapy ^{131}I - scan (TxWBS) and clinical findings. Patients and methods: A retrospective review comprised 164 DxWBS of 93 patients of whom 40 patients had only postsurgical scan while in others control DxWBSs were included as well. Scan results were considered positive if any focal uptake in the neck or elsewhere was visible and negative if the physiological radioiodine accumulation persisted. Stimulated Tg is considered positive if higher than 2ng/ml. Results: Negative value of sTg was detected in 56 cases with negative DxWBS scan results and positive sTg was concordant with higher values of sTg in 78 cases. Overall concordant findings were detected in 82% of cases. Discordant findings were detected in 30 cases (18%) of which in in 20 (12%) DxWBS scan was positive, while in 10 (6%) cases DxWBS scan was negative and sTg positive. All the patients with discordant findings received radioiodine ablation/therapy. Posttherapy whole body scan was concordant with the results of DxWBS in 20 patients with positive DxWBS and negative sTg and in 3 patients with negative DxWBS and positive sTg. However, negative TxWBS scan result was found in 7 of 10 patients with negative DxWBS and positive sTg. Conclusion: Our results showed that stimulated Tg cannot safely be used as a single marker for assessment of residual and recurrent disease in some patients with DTC. The results suggest that both DxWBS and sTg are of immense importance in a diagnostic algorithm in patients with DTC during different treatment phases.

Key words: whole body scan, thyreoglobulin, differentiated thyroid carcinoma

UVOD

Diferentovani tireoidni karcinom (DTK) je bolest sa relativno dobrom prognozom kod većine obolelih. Smatra se da je ishod lečenja povoljan ukoliko je kod pacijenata urađena totalna ili skoro totalna tireoidektomija sa radiojodnom ablacijom. U prilog povoljnog ishodu, takođe, ide odsustvo kliničkih znakova za prisustvo maligne bolesti, kao i odsustvo limfnih nodusa na vratu na ultrazvučnom pregledu. Odsustvo fokusa patološke akumulacije, osim u projekciji tireoidnog pupoljka na radiojodnom skenu, negativne vrednosti tireoglobulina (Tg) tokom supresije i stimulacije tireotropnog hormona (TSH), kao i odsustvo anti-tireoglobulinskih antitela (TgAb) u serumu, smatraju se pouzdanim pokazateljima remisije bolesti.

Praćenje pacijenata sa DTK nakon inicijalnog lečenja je vremenski neograničen period regularnih kliničkih i dijagnostičkih pregleda, i predstavlja osnovu kontrole bolesti. Osnovne dijagnostičke metode koje se koriste u praćenju bolesnika nakon inicijalnog lečenja su: određivanje serumskog Tg, ultrazvučni pregled vrata, kao i scintigrafija celog tela sa niskim dijagnostičkim dozama $^{131/123}\text{I-NaI}$ (DxWBS). Primena savremenih dijagnostičkih procedura i optimalan terapijski pristup u sveobuhvatnom sagledavanju bolesnika sa DTK umnogome su doprineli niskoj učestalosti pojave rekurentne bolesti [3].

Prisustvo rekurentne bolesti na vratu ili udaljenih metastaza kod pacijenata sa tireoidnim karcinomom ima najveći prognostički značaj na ishod i preživljavanje. Kod pacijenata bez lokoregionalne proširenosti ili udaljenih metastaza, te stoga sa manjom tumorskom masom, nakon sprovedenog tretmana se očekuje potpuno izlečenje, dok je kod pacijenata sa prisustvom ekstenzivne bolesti, čak i nakon sprovođenja agresivnog tretmana, prognoza veoma loša, a preživljavanje nisko [1, 2]. Zato je razumljiva potreba primene visoko senzitivne i specifične metodologije koja omogućava ranu detekciju perzistentne ili rekurentne bolesti, pa je cilj ove studije bio da ispita značaj stimulisanog tireoglobulina (sTg) kod pacijenata sa diferentovanim karcinomom štitaste žlezde nakon tireoidektomije u različitim fazama praćenja tokom i nakon inicijalnog lečenja, korelirajući nalaz sTg sa kliničkim nalazom, $^{131}\text{I-NaI}$ dijagnostičkim i postterapijskim skenom (TxWBS) celog tela.

MATERIJAL I METODE

Retrospektivnom analizom je obuhvaćeno 93 pacijenta sa DTK, koji su upućeni, nakon

hirurške intervencije ili tokom praćenja bolesti, Centru za nuklearnu medicinu Kliničkog centra u Nišu, u periodu od 2007. do 2011 godine. Kod svih pacijenata je prethodno urađena totalna tireoidektomija sa disekcijom centralnih limfnih nodusa vrata, a kod nekih je rađena i disekcija limfnih nodusa u lateralnom kompartmanu vrata nakon pozitivnog nalaza metastaza u sentinel limfnom nodusu.

Kod svih ispitanika je uređen DxWBS i određen serumski sTg nakon postizanja endogene tireostimulacije. Ukupno je analizirano 164 skena celog tela i vrednosti sTg, i to: kod 40 pacijenata jedan posthirurški sken, 4-6 nedelja nakon operacije, dok su kod 36 analizirana 2, kod 16 pacijenata 3 i kod 1 pacijenta 4 skena celog tela tokom praćenja bolesti. Praćenje toka bolesti je obuhvatalo period od 6 meseci do 12 godina nakon operacije.

Nakon sagledavanja svih nalaza i u skladu sa indikacijama za lečenje, pacijenti su upućivani na radiojodnu ablaciju ili terapiju u Centar za nuklearnu medicinu, Klinički centar Kragujevac ili u Zdravstveni centar Čuprija. Postterapijski sken celog tela je rađen u Centru za nuklearnu medicinu KC Niš 1-3 dana nakon otpusta kod svih ispitanika.

ISPITANICI

Od ukupno 93 ispitanika (prosečna starost $51,5 \pm 11,4$ god, rang 17-82 god), 76 su bile ženskog pola, starosti $50,7 \pm 11,5$ god. (rang 17-82 god), i 17 muškaraca, starosti $55,7 \pm 10,5$ god (rang 30-70 godina). Dvadeset tri ispitanika, 21 žena i 2 muškarca, je bilo ispod 45 godina starosti.

PLAN ISTRAŽIVANJA I PRIPREMA PACIJENATA

Priprema pacijenata za izvođenje DxWBS je bila strogo standardizovana, a pacijentima je davano i pisano uputstvo o načinu pripreme. Tireosupstituciona terapija je bila obustavljena 4-6 nedelja da bi se pacijenti uveli u endogeni hipotireoidizam. Dve poslednje nedelje pacijentima je preporučivana niskojodna dijeta, odnosno uzimanje namirnica sa niskim sadržajem joda (izostavljanje posljene hrane, brze hrane, crveno obojenih napitaka, lekova itd.). Uputstvo o izboru namirnica koje pacijenti smeju i ne smeju da uzimaju, kao i količina hrane i pića, pacijentima je dato u pisanoj formi.

Dva dana pre zakazanog termina snimanja, pacijentima je u jutarnjim satima uzimana krv za određivanje TSH, sTg i TgAb. Zatim je pacijentima aplikovana kapsula dijagnostičke doze $^{131}\text{I-NaI}$ (111MBq , 185MBq ili 370MBq) čija je aktivnost bila prilagođena vrsti dijagnostičkog skena koji se

izvodio kod pacijenata. Vrednosti TSH pre aplikovanja radiojoda su bile iznad 30 mU/L. Analizirani su samo pacijenti sa negativnim nalazom TgAb.

Scintigrafija celog tela sa 131I-NaI

Snimanja su rađena na dvoglavoj gama kameri „Siemens”. Rađen je anteriorni i posteriorni sken celog tela uz korišćenje visokoenergetskih paralelnih kolimatore, dok je za sken vrata u pojedinim slučajevima korišćen i pinhole kolimator. Ciljani scintigrami su rađeni u regijama sa suspektnim fokalnim lezijama, i to sakupljanjem 10-minutnih scintigrama. Interpretacija scintigrama je bila kvalitativna. Odsustvo akumulacije u regionu tireoidne lože i vrata, kao i u drugim regijama – „prazan sken” – smatran je negativnim nalazom. Pojačano nakupljanje u tireoidnoj loži, kao i prisustvo fokusa pojačane akumulacije van regija fiziološke akumulacije radiojoda, smatran je pozitivnim nalazom. U interpretaciji nalaza su učestvovala dva iskusna lekara, specijalista nuklearne medicine.

Određivanje tireotropina (DELFIA TSH Ultra assay, LKB-Wallac, Turku, Finland) je rađeno DELFIA metodom (*Dissociation Enhanced Lanthanide Fluoro Immuno Assay*), korišćenjem europiuma sa dugim vremenom fluorescencije za obeležavanje. Za određivanje koncentracije TSH su se koristila dva monoklonska antitela, od kojih je jedno vezano u reaktivnom rastvoru, usmereno ka antigenom mestu specifične p-subjedinice TSH, a drugo obeleženo europijumom, te prepoznaje antigeno mesto obe subjedinice TSH. U reakciji sa uzorkom, nakon dodavanja pojačavajućeg rastvora, dolazi do disocijacije europijuma sa antitela vezanog za TSH i njegove transformacije u helat sa dugim vremenom fluorescencije koji je meren u fluorometru LKB-Wallac, Turku, Finland. Funkcionalna senzitivnost ultrasenzitivnog TSH je 0,007 μU/mL.

Određivanje tireoglobulina (THYRO, CIS biointernational, YVETTE CEDEX/France) je rađeno imunoradiometrijskom metodom (IRMA). Radioaktivnost je merena na gama brojaču LKB GAMMA Wallac. Kit sadrži 4 monoklonska anti-tireoglobulinska antitela fiksirana za zid epruvete. Peto antitireoglobulinsko antitelo, obeleženo ^{125}I se koristilo kao traser; ovo antitelo prepoznaje različite epitope od onih koje prepoznaju vezana antitela. Veoma je važno naglasiti da ovaj kit sadrži obeleženo antitelo koje je usmereno na specifične epitope i ne vezuje se za različita autoantitela prisutna u mnogim tireoidnim bolestima, tako da je

određivanje koncentracije tireoglobulina pouzdano i u prisustvu većine autoantitela.

Analitički detekcioni limit testa je 0,2ng/ml, a funkcionalna senzitivnost testa 0,7ng/ml. Pozitivnom su smatrane vrednosti Tg preko 2ng/ml.

Određivanje antitireoglobulinskih antitela (TGAB ONE STEP, CIS biointernational, YVETTE CEDEX/France) je rađeno kompetitivnim radioimunoesejem (RIA). Metoda se bazira na kompeticiji monoklonskog antitireoglobulinskog antitela solidne faze sa TgAb uzorka za specifična mesta trasera- ^{125}I , obeleženi tireoglobulin. Radioaktivnost je merena na gama brojaču LKB GAMMA Wallac. Negativnim su smatrane vrednosti ispod 30 IU/ml.

Radiojodna ablacija/terapija rađena je pod istim uslovima kao i dijagnostički sken, u submaksimalnoj endogenoj tireostimulaciji i nakon najmanje dvonedeljne dijete siromašne jodom, nedelju do dve nakon dijagnostičkog skena. Aplikovana aktivnost je bila 3,7GBq i 5,5GBq, ili 7,4 GBq, u zavisnosti od indikacija za svakog pojedinačnog pacijenta.

STATISTIČKA ANALIZA

Statistička obrada podataka je rađena u programu SPSS for Windows 12. Korišćena je deskriptivna statistika.

REZULTATI

U tabeli 1 je prikazana učestalost tipova DTK i stadijum bolesti. Najzastupljeniji je bio papilarni karcinom, dok je učešće ostalih tipova tumora štitaste žlezde bilo znatno niže. Kod 2 ispitanika su bile prisutne agresivnije forme papilarnog karcinoma, i to kod jednog, difuzno sklerozirajuća forma, a kod drugog, visoko ćelijska forma tumora. Najveći broj, 38 ispitanika, bilo je u I stadijumu bolesti, 20 u II i 31 u III stadijumu bolesti. Među ispitanicima je bilo troje u stadijumu IVA, i to zbog zahvaćenosti limfnih nodusa u lateralnom kompartmanu vrata ili medijastinalnih limfnih nodusa, odnosno zbog prisustva metastaze na plućima. Jedan ispitanik je bio u stadijumu 4C.

U tabeli 2 je prikazana komparacija nalaza $^{131}\text{I-NaI-DxWBS}$ i nalaza sTg. Negativan sTg je u 56 slučajeva korelirao sa negativnim nalazom $^{131}\text{I-DxWBS}$ i kliničkim statusom, dok je pozitivan nalaz skena korelirao sa povišenim vrednostima sTg u 78 slučajeva. Ukupno, saglasni nalazi su detektovani kod 134 nalaza (82%).

Tabela 1. Tip diferentovanog tireoidnog karcinoma i klinički stadijum bolesti.
The thypes of differentiated thyroid carcinomas and clinical stadium of the disease.

Tip DTK. The type of DTC.	Stadijum bolesti. Clinical stadium.					
	I	II	III	IVA	IVC	Ukupno. Total
Papilarni karcinom. Papillary thyroid carcinoma	25	16	24	1	1	67 (72%)
Papilarni karcinom – folikularni oblik. Papillary thyroid carcinoma-follicular variant	9	1	3	-	-	13 (14%)
Folikularni karcinom. Follicular thyroid carcinoma	2	2	1	1	-	6 (6,5%)
Hurtle čelijski karcinom. Hurthle cell carcinoma	2	1	2	-	-	5 (5,4%)
Drugi. Other	-	-	1	1	-	2 (2,2%)
Ukupno. Total	38	20	31	3	1	93

Tabela 2. Komparacija nalaza 131I-DxWBS i stimulisanog Tg kod pacijenata sa DTK.
Comparison of 131I-DxWBS scan results and sTg values in patients with DTC.

131I-DxWBS nalaz. 131I-DxWBS scan result	Stimulisani Tg. Stimulated Tg		Ukupno. Total
	Negativan. Negative	Pozitivan. Positive	
Negativan. Negative	56	10	66
Pozitivan. Positive	20	78	98
Ukupno. Total	76	88	164

Nesaglasni nalazi dve metode su detektovani kod 30 (12%) bolesnika sa DTK, i to pozitivan nalaz 131I-DxWBS i negativan sTg (WBS+Tg-) kod 20 (12%), i negativan nalaz DxWBS, a pozitivan sTg (WBS-Tg+) u 10 (8%) slučajeva.

Na slici 1A je prikazan nalaz dijagnostičkog skena kod pacijenta sa papilarnim karcinomom iz grupe WBS+Tg-, gde je na prednjoj strani vrata, u regionu tireoidne lože i gornjeg medijastinuma prikazan fokus patološkog nakupljanja radiojoda, dok su vrednosti stimulisanog Tg iznosile 1,7ng/ml. Na slici 2A je prikazan kontrolni nalaz kod ispitanika sa DTK, papilarnim karcinomom III stadijuma (T1N1aM0), kod koga je DxWBS nalaz bio negativan, a vrednosti stimulisanog Tg iznosile su 74ng/ml, pri vrednosti TSH od 77 μU/ml.

Od 30 pacijenata sa nesaglasnim nalazima 131I-DxWBS i stimulisanog Tg, 14 je bilo posthirurških, a 16 kontrolnih skenova u različitim fazama nakon lečenja. Pozitivan nalaz na dijagnostičkom 131I-DxWBS skenu i negativan stimulisani Tg je detektovan kod 12 pacijenata nakon operacije i kod 8 tokom praćenja bolesti. Negativan nalaz na dijagnostičkom 131I-DxWBS i pozitivna vrednost stimulisanog Tg je nađena kod 2 pacijenta posthirurški i kod 8 tokom praćenja bolesti. Kod svih ispitanika ovih grupa sa nesaglasnim nalazima, kod kojih je bio pozitivan ili DxWBS ili sTg, bila je indikovana radiojodna ablacija/terapija. Komparacija nalaza posterapijskog 131I-TxWBS i dijagnostičkog 131I-DxWBS, i nalaza stimulisanog Tg su prikazani u tabeli 3.

Tabela 3. Komparacija nalaza 131I-TxWBS i 131I-DxWBS i stimulisanog tireoglobulina.
Comparison of 131I-TxWBS and 131I-DxWBS scan results and sTg values in patients with DTC.

Nalazi dijagnostičkog 131I-DxWBS i stimulisanog Tg. Diagnostic 131I-DxWBS and sTg results.	Nalaz postterapijskog 131I-TxWBS. Posttherapy 131I-TxWBS scan result		
	TxWBS+	TxWBS-	Ukupno
DxWBS+Tg-	20	-	20
DxWBS-Tg+	3	7	10
Ukupno. Total	23	7	30

Kod svih 20 ispitanika sa pozitivnim nalazom jednog ili više fokusa patološke akumulacije radiojoda u regionu tireoidnog popoljka ili na vratu, detektovanih na

dijagnostičkom skenu, a kod kojih je detektovana negativna vrednost stimulisanog Tg, kao i kod 3 ispitanika sa negativnim nalazom 131I-DxWBS i povišenim vrednostima stimulisanog Tg,

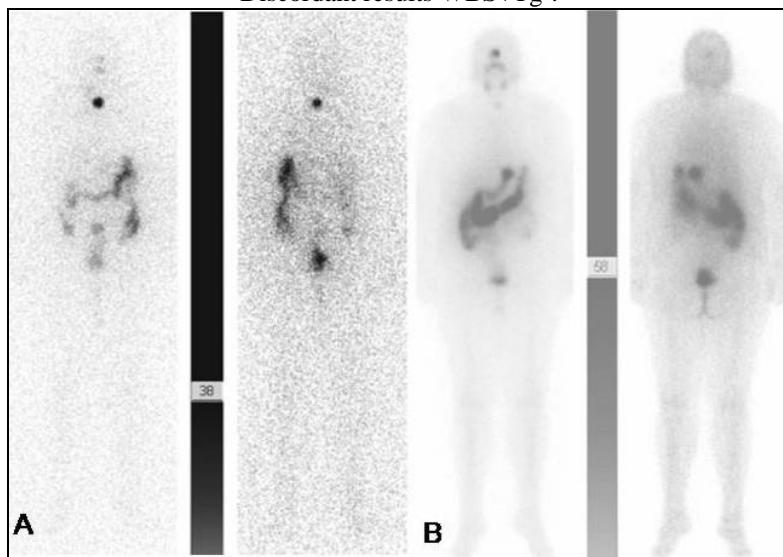
vizualizovan je jedan ili više fokusa patološke akumulacije radiojoda na postterapijskom skenu.

Na slici 1B je prikazan postterapijski 131I-TxWBS sken sa fokusom pojačane akumulacije, identičan nalazu na dijagnostičkom 131I-DxWBS skenu kod pacijenta sa niskom vrednošću sTg (slika 1A). Na slici 2A je prikazan negativan nalaz na dijagnostičkom 131I-DxWBS skenu i nalaz 3 fokusa pojačane akumulacije na postterapijskom 131I-TxWBS skenu (slika 2B) kod pacijenta sa pozitivnim sTg.

Međutim, kod 7/10 pacijenata sa pozitivnim stimulisanim Tg i negativnim nalazom

na dijagnostičkom 131I-DxWBS skenu je dobijen negativan nalaz nakon primjenjenog radiojodnog lečenja. Na slici 3A je prikazan TxWBS kod pacijenta sa multicentričnim, invazivnim papilarnim karcinomom (IVA stadijum) nakon inicijalnog lečenja, posle hirurške intervencije uz sTg 12ng/ml i TxWBS 5 god. nakon lečenja uz sTg 38ng/ml (slika 3B). Kod ovih pacijenata su sprovedene ostale dijagnostičke metode (slika 3C), u prvom redu pozitronska emisiona tomografija sa 18F-deoksiglukozom (18F-FDG PET/CT sken) i terapijske procedure po protokolu za dediferentovane tireoidne karcinome.

Slika 1. Nesaglasni nalazi 131I -WBS+Tg-.
Discordant results WBS+Tg-.



A: Pozitivan dijagnostički 131I DxWBS sken sa fokalnom akumulacijom u regionu tireoidne lože kod pacijenta sa papilarnim karcinomom T2N0M0 (II stadijum) i vrednošću stimulisanog Tg od 1.8ng/ml. Positive diagnostic 131I DxWBS scan result with focal iodine accumulation in the region of thyroid bed in a patient with papillary thyroid carcinoma T2N0M0 (CS II). B: Fokalna akumulacija u tireoidnoj loži na postterapijskom 131I-TxWBS skenu, identična nalazu DxWBS. Focal iodine accumulation in the region of thyroid bed on 131I-TxWBS posttherapy scan.

DISKUSIJA

Dijagnostička scintigrafija celog tela sa radiojom i određivanje koncentracije serumskog tireoglobulina za praćenje toka bolesti kod pacijenata sa differentovanim tireoidnim karcinomom je uvedeno u kliničku praksu početkom osamdesetih godina prošlog veka.

Serumski tireoglobulin, kao biološki marker, smatra se najpouzdanijim pokazateljem statusa obolelog od DTK nakon sprovedenog inicijalnog lečenja. Veća dijagnostička pouzdanost je postignuta dobrom funkcionalnom senzitivnošću koja se kreće od 1ng/ml, kada se radi konvencionalnim esejima, i još nižom, kada se radi esejima najnovije generacije. Ovaj marker je

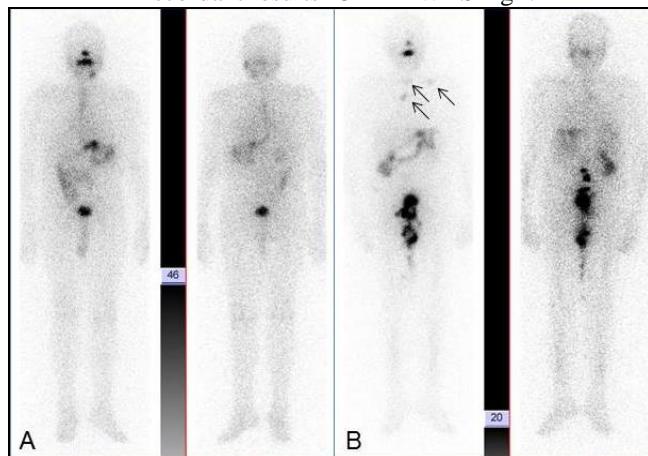
povišen kod više od 95% pacijenata sa udaljenim metastazama tokom terapije levotiroksinom [3]. Senzitivnost za detekciju bolesti se povećava kada se Tg određuje iz seruma nakon obustavljanja tireosupstitucione terapije ili nakon aplikacije rekombinantnog humanog tireotropina (rhTSH) [4].

Sken celog tela radiojom je značajna dijagnostička procedura koja se primjenjuje tokom lečenja i praćenja pacijenata sa differentovanim tireoidnim karcinomom. Značaj ovog skena nakon operacije je da utvrdi distribuciju i količinu tireoidnog tkiva zaostalog nakon operacije, da odredi količinu radiojoda vezanu u zaostalom tireoidnom tkivu (stepen fiksacije radiojoda može imati uticaj na izbor doza koje se daju za ablaciju) i

da utvrdi eventualno prisustvo metastaza u udaljenim organima (cervikalni limfni nodusi, kosti, pluća, mozak). Slični stavovi su izneti u novijem izdanju preporuka Američke tireoidne asocijacije gde se jasno naglašava da posthirurški, tj. preterapijski sken celog tela radiojodom može biti od značaja u proceni veličine tiroidnog postoperativnog resta, kao i u donošenju odluke o

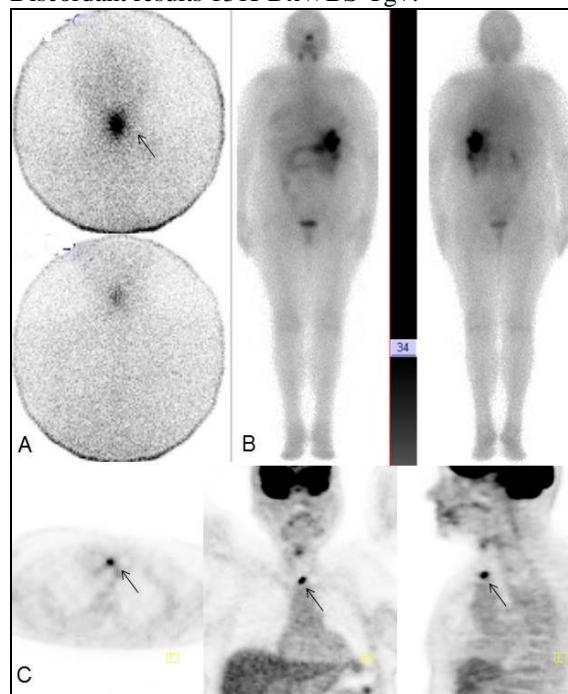
lečenju radiojodom i aplikovanoj dozi radiojoda [6]. Uloga ovog skena je danas predmet debate, tako da, iako se u najvećem broju institucija u kojima se leči DTK radi posthirurški DxWBS radiojodni sken, neki izostavljaju ovaj sken i nakon hirurškog tretmana i aplikuju empirijski određene fiksne ablativne doze radiojoda [5].

Slika 2.Nesaglasni nalazi 131I-DxWBS-Tg+.
Discordant results 131I-DxWBS-Tg+.



A: Normalan nalaz dijagnostičkog skena 131I-DxWBS. Normal iodine distribution on 131I-DxWBS. B: Multipne metastaze u medijastinumu i na vratu na postterapijskom 131I-TxWBS skenu (označeno strelicama) kod pacijenta sa papilarnim karcinomom T3N1aM0 (III stadijum) i vrednostima stimulisanog Tg od 30ng/ml. Multiple metastases (black arrows) in the neck and mediastinum on posttherapy 131I-TxWBS in a patient with papillary thyroid carcinoma T3N1aM0 (III CS) and sTg 30ng/ml.

Slika 3. Nesaglasni nalazi 131I -DxWBS-sTg+.
Discordant results 131I-DxWBS-Tg+.



A: Postterapijski sken 131I-TxWBS nakon inicijalnog lečenja – fokus intenzivne akumulacije u regionu tireoidne lože – *Ca papillare multicentricum invasivum* pT2N1bMx (IV Astadijum) uz sTg 12ng/ml. Focal accumulation in the region of thyroid bed after the initial treatment in a patient with papillary thyroid carcinoma, multicentric and invasive variant T2N1bMx (IVA CS) and sTg 12ng/ml.

B: Postterapijski TxWBS sa 131I (7,4GBq) 5 godina nakon lečenja sa normalnom distribucijom radiojoda, bez fokusa patološke akumulacije uz rastući sTg 38ng/ml. Normal distribution on posttherapy TxWBS after receiving 7.4GBq of iodine 5 years after the initial treatment with rising sTg of 38ng/ml.

C: 18F-FDG PET sken (370MBq) u uslovima maksimalne tireostimulacije (transverzalni, koronalni i sagitalni presek) sa kružnom, patološkom akumulacijom radiofarmaka substernalno-dediferencijacija tumora. 18F-FDG PET scan (370MBq) in maximal thyroid stimulation showing focal pathological accumulation of FDG in the substernal region- dedifferentiation.

Osim posthirurškog, sken celog tela radiojodom je sastavni deo algoritma dugogodišnjeg praćenja pacijenata sa DTK kod kojih je urađena totalna tireoidektomija i radiojodna ablacija. Izvodi se najčešće nakon 6 meseci do godinu dana od radiojodne ablacije, a u kasnijem toku praćenja periodično, u zavisnosti od prognoze bolesti, nalaza ultrazvučnog pregleda, vrednosti suprimiranog Tg. Značaj dijagnostičkog skena celog tela tokom dugogodišnjeg praćenja obolelih od diferentovanog karcinoma štitaste žlezde je da lokalizuje rekurentni kancer i metastaze radi odluke o daljim modalitetima lečenja, kao i da utvrdi da li tumorsko tkivo vezuje radiojod radi potencijalne terapije ovim izotopom. U nekim institucijama se ovaj sken ne preporučuje, već se prisustvo ili odsustvo rekurentne bolesti bazira na nalazu sTg i ultrazvučnom pregledu vrata [7, 8].

U ovom radu je dijagnostički sken celog tela radiojodom urađen kod svih pacijenata nakon tireoidektomije radi donošenja odluke o potrebi lečenja i dozi radiojoda, 6-12 meseci nakon radijodne ablacije/terapije, kao i u iregularnim terminima kod pacijenata sa patološkim nalazima drugih dijagnostičkih procedura koji su sugerisali prisustvo metastaza ili rekurentne bolesti.

U našoj grupi ispitanika je negativan nalaz sTg u 56 slučajeva korelirao sa negativnim nalazom na 131I-DxWBS, dok je pozitivan nalaz skena korelirao sa povišenim vrednostima sTg u 78 slučajeva. Ukupno, saglasni nalazi su detektovani kod 134 nalaza (82%). Slično našim rezultatima, i druga istraživanja su pokazala visoki stepen korelacije nalaza dijagnostičkog skena celog tela i vrednosti sTg nakon obustavljanja terapije levotiroksinom [10, 11]. Vrednosti sTg u većini slučajeva dobro koreliraju i sa nalazima postterapijskog skena celog tela u praćenju pacijenata sa dobro diferentovanim karcinomom štitaste žlezde [9, 11]. Nedetektibilan Tg uglavnom prati negativan DxWBS i sugerise kompletну remisiju, dok detektibilan ili povišen nalaz sTg prati prisustvo pojačanog vezivanja radiojoda u lokalnim ili udaljenim metastazama [9-13].

Uprkos visokom procentu saglasnih nalaza dve metode, u našem radu su nesaglasni nalazi detektovani kod 30 ispitanika (12%), i to pozitivan nalaz DxWBS i negativan stimulisani Tg u 20 (12%), i negativan nalaz DxWBS, a pozitivan stimulisani Tg kod 10 (8%) ispitanika. Od 30 pacijenata sa nesaglasnim nalazima 131I-DxWBS i stimulisani Tg, 14 je bilo posthirurških, a 16 kontrolnih skenova u različitim fazama nakon lečenja. Pozitivan nalaz na dijagnostičkom 131I-DxWBS skenu i negativan stimulisani Tg je

detektovan kod 12 pacijenata nakon operacije, i kod 8 tokom praćenja bolesti. Negativan nalaz na dijagnostičkom 131I-DxWBS i pozitivna vrednost stimulisanih Tg je nađena kod 2 pacijenta posthirurški i kod 8 tokom praćenja bolesti. Kod svih ispitanika ovih grupa sa nesaglasnim nalazima kod kojih je bio pozitivan ili DxWBS ili stimulisani Tg je bila indikovana radiojodna ablacija/terapija. Kod svih 20 ispitanika sa pozitivnim nalazom dijagnostičkog skena, uprkos negativnim vrednostima sTg, bila je indikovana radiojodna ablacija/terapije i kod svih je dobijen pozitivan nalaz na postterapijskom skenu, tj. detektovani fokusi na dijagnostičkom skenu su vezivali radiojod na postterapijskom skenu. Vezivanje radiojoda na postterapijskom skenu je detektovano i kod 3 od 10 pacijenata sa negativnim nalazom dijagnostičkog skena i povišenim stimulisanim tireoglobulinom. Mala veličina fokusa i niska doza radiojoda mogu kod manjeg procenta ispitanika da uslove izostanak detekcije na dijagnostičkom skenu, što je bio slučaj kod 3 od 10 ispitanika sa nesaglasnim nalazom dijagnostičkog skena i sTg. Međutim, kod 7/10 pacijenata sa pozitivnim stimulisanim Tg i negativnim 131I-DxWBS je dobijen negativan nalaz nakon primjenjenog radiojodnog lečenja. Dobijeni rezultati su u skladu sa rezultatima drugih studija koje su ispitivale značaj dijagnostičkog skena u lečenju diferentovanih karcinoma štitaste žlezde, a kojima se potencira veliki značaj dijagnostičkog skena kod određenog procenta pacijenata kod kojih nema povišene sekrecije tireoglobulina i kod kojih bi izostavljanjem dijagnostičkog skena bilo uskraćeno lečenje radiojodom [14, 15]. U studiji Parka i saradnika su naglašena ograničenja i nedostaci metodologije praćenja pacijenata sa DTK koja je bazirana samo na sTg, posebno jer su nalazi sTg nedijagnostički u slučaju prisustva TgAb [15-17]. Niske vrednosti Tg kod pacijenata sa rezidualnim tireoidnim kancerom mogu biti posledica male tumorske mase, prisustva agresivnijih tumorskih formi i slabe diferencijacije tumora sa niskim kapacitetom sekrecije Tg, ili je sekretovani Tg u formi koja ne može biti prepoznata rutinskim imunoesejima [18, 19].

Najzad, treba istaći da kod jednog broja obolelih od DTK nakon određenog perioda lečenja dolazi do dediferencijacije tumorskih ćelija i gubitka sposobnosti akumuliranja radiojoda. Iako su povišene vrednosti sTg, gubitak sposobnosti za vezivanje joda onemogućavaju kako studiranje, tako i lečenje ovih pacijenata primenom radiojoda. Dobro diferentovani karcinomi imaju veoma nizak stepen intraćelijske akumulacije FDG-glukozo-6-fosfata, ali se stepen akumulacije povećava sa

povećanjem stepena agresivnosti tumora, a stepen vezivanja FDG u DTK je obrnuto proporcionalan stepenu radiojodne akumulacije. Stoga je kod ovih pacijenata, kod kojih kancerski fokusi ne akumuliraju jod 18F-FDG-PET, sken nezamenjiva alternativa u lečenju, koja osim dijagnostičkog i prognostičkog značaja ima direktni uticaj na izbor terapijskih procedura [20-23].

ZAKLJUČAK

Rezultati ovoga rada su pokazali da nizak nivo sTg ne može pojedinačno biti pouzdan dijagnostički marker za praćenje toka bolesti kod nekih pacijenata sa diferentovanim tireoidnim karcinomom. Rezultati ukazuju da sken celog tela radiojodom uz vrednosti sTg ima izuzetno veliki značaj u dijagnostičkom algoritmu kod pacijenata sa DTK tokom različitih faza lečenja.

LITERATURA

- Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2892-9.
- Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338: 297-306.
- Eustatia-Rutten CFA, Smit JWA, Romijn JA, et al. Diagnostic value of serum thyroglobulin measurements in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma, a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol* 2004; 61: 61-74.
- Haugen BR, Pacini F, Reiners C, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3877-85.
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2009; 19(11): 1167-1214.
- Pacini F, Lippi F, Formica N, et al. Therapeutic doses of iodine-131 reveal undiagnosed metastases in thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin levels. *J Nucl Med* 1987; 28: 1888-1891.
- Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard M, Schlumberger M. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 175-178.
- Wartofsky L. Management of low-risk well-differentiated thyroid cancer based only on thyroglobulin measurement after recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 2002; 12: 583-590.
- Pacini F, Pinchera A, Giani C, Grasso L, Baschieri L. Serum thyroglobulin concentration and 131-I whole body scans in the diagnosis of metastases from differentiated thyroid carcinoma (after thyroidectomy). *Clin Endocrinol* 1980; 13: 107-110.
- Pacini F, Pinchera A, Giani C, et al. Serum thyroglobulin in thyroid carcinoma and other thyroid disorders. *J Endocrinol Invest* 1980; 3: 283-292.
- Charles MA, Dodson Jr LE, Waldeck N, et al. Serum thyroglobulin levels predict total body iodine scan findings in patients with treated well differentiated thyroid carcinoma. *Am J Med* 1980; 69: 401-407.
- Ashcraft MW, Van Herle AJ. The comparative value of serum thyroglobulin measurements and iodine 131 total body scans in the follow-up study of patients with treated differentiated thyroid cancer. *Am J Med* 1981; 71: 806-814.
- Schneider AB, Line BR, Goldman JM, Robbins J. Sequential serum thyroglobulin determination 131-I scan and 131-I uptakes after triiodothyronine withdrawal in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53:1199-1206.
- Salvatori M, Perotti G, Giovanella L, Dottorini ME. Can an undetectable value of TG and a negative neck ultrasound study be considered reliable methods to assess the completeness of thyroid ablation? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2010) 37:1039-1040.
- Park EK, Chung JK, Lim IH, Park DJ, Lee DS, Lee MC, Cho BY. Recurrent/metastatic thyroid carcinomas false negative for serum thyroglobulin but positive by posttherapy I-131 whole body scans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2009) 36:172-179.
- Spencer CA. Challenges of serum thyroglobulin (Tg) measurement in the presence of Tg autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3702-3704.
- Rubello D, Casara D, Girelli ME, Piccolo M, Busnardo B. Clinical meaning of circulating antithyroglobulin antibodies in differentiated thyroid cancer: a prospective study. *J Nucl Med* 1992;33:1478-1480.
- Bachelot A, Cailleux AF, Klain M, Baudin E, Ricard M, Bellon N. Relationship between tumor burden and serum thyroglobulin level in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 2002; 12: 707-711.
- Brendel AJ, Lambert B, Guyot M, Jeandot R, Dubourg H, Roger P. Low levels of serum thyroglobulin after withdrawal of thyroid suppression therapy in the follow up of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 1990; 16: 35-38.
- GrÜnwald, F, T Kaelicke, U Feine, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in thyroid cancer: results of a multicentre study. *Eur J Nucl Med* 1999; 26(12): 1547-1552.
- Wang, W, SM Larson, M Fazzari, et al. Prognostic value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scanning in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(3): 1107-1113.
- Filetti S, Damante G, Foti D. Thyrotropin stimulates glucose transport in cultured rat thyroid cells. *Endocrinology* 1987; 120: 2576-2581.
- Moog F, Linke R, Manthey N, et al. Influence of thyroid-stimulating hormone levels on uptake of FDG in recurrent and metastatic differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2000; 41: 1989-1995.

Rezultati rada su prikazani na evropskom kongresu nuklearne medicine – EANM 2011 – Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, October 15-19, 2011, Birmingham, UK.

VELIČINA STRUME KAO PARAMETAR ZA PREDVIĐANJE REMISIJE KOD PACIJENATA SA GREJVSOVOM BOLEŠĆU LEČENIH MEDIKAMENTNOM TIROSUPRESIVNOM TERAPIJOM

GOITER SIZE AS A PARAMETER FOR PREDICTING REMISSION IN PATIENTS SUFFERING FROM GRAVES DISEASE TREATED BY THYROSUPPRESSIVE DRUG THERAPY

Aleksandar Aleksić (1), Željka Aleksić (2), Saška Manić (3), Vladimir Mitov (1), Aleksandar Jolić (1), Kosta Zdravković (4)

(1) ODELJENJE INTERNE MEDICINE, ZDRAVSTVENI CENTAR ZAJEČAR, (2) SLUŽBA NUKLEARNE MEDICINE, ZDRAVSTVENI CENTAR ZAJEČAR, (3) ODELJENJE NEUROLOGIJE, ZDRAVSTVENI CENTAR ZAJEČAR, (4) DNEVNA BOLNICA ZA HEMIOTERAPIJU, ZDRAVSTVENI CENTAR VRANJE

Sažetak: Grejvsova bolest definiše se kao hipertireoidizam sa difuznom strumom nastalom zbog imunskih poremećaja. Napor da se identifikuju činioци koji bi mogli da ukažu na verovatnoću postizanja remisije, odnosno pojave recidiva po prekidu medikamentne tirosupresivne terapije neprekidno traju. Izveštaji o postignutoj dugotrajnoj remisiji kreću se od 14 do 80% lečenih, a ukupna stopa recidiva po prekidu lečenja je 30-50%. Utvrđivanje ranih prognostičkih faktora za ishod medikamentne tirosupresivne terapije moglo bi da omogući razlikovanje pacijenata koji reaguju i koji ne reaguju na terapiju, i pravovremeni izbor ablativne terapije. Cilj istraživanja je bio da se utvrdi uticaj veličine strume na predviđanje nastanka remisije tokom medikamentne tirosupresivne terapije. Istraživanje je sprovedeno u vidu prospективne studije uključivši 106 uzastopnih pacijenata sa novootkrivenim autoimunim hipertireoidizmom, kojima je započeta medikamentna tirosupresivna terapija. Po postavljanju dijagnoze bolesti, nakon anamnističke, kliničke i biohemijske obrade na početku bolesti i 12 meseci po započinjanju medikamentne tirosupresivne terapije, praćeni su prisustvo i veličina strume, palpatorno i volumetrijski. Kod većine naših ispitanika (oko 90%), na početku bolesti struma je mala ili odsutna (gradus 0A, 0B, 0-I). Tokom MTT struktura ispitanika prema prisustvu i veličini strume se bitno ne menja. Prosečan volumen tireoide na početku bolesti, kod naših ispitanika je oko 21 ml. Tokom MTT i dvanaest meseci po započinjanju MTT, nije primećena bitna promena u veličini tireoide. Nije primećeno da postoji značajna razlika u prisustvu i veličini strume, bilo da je određivana palpacijom, bilo da je merena echosonografski, između pacijenata u remisiji i onih koji nisu postigli remisiju. Rezultati ukazuju da prisustvo i veličina strume na početku bolesti, nemaju značaja za predviđanje remisije kod pacijenata sa Grejvsom bolesću lečenih medikamentnom tirosupresivnom terapijom.

Ključne reči: veličina strume, volumen, remisija, Grejvsova bolest, hipertireoidizam.

Summary: Graves' disease is defined as hyperthyroidism with diffuse goiter caused by immune disorders. Efforts to identify factors that may indicate the likelihood of achieving remission or relapse upon cessation of thyrosuppressive drug therapy are continuously ongoing. Reports on the achievement of long-term remission range between 14-80% in the treated, and the overall rate of recurrence after withdrawal of treatment is about 30-50%. Determination of the early prognostic factors for the outcome of thyrosuppressive drug therapy could allow the differentiation between patients who respond and do not respond to therapy and timely selection of ablative therapy. The aim of this study was to determine the effect of goiter size as a predictor of remission during thyrosuppressive drug therapy. The study was conducted in a prospective manner including 106 consecutive patients with newly diagnosed autoimmune hyperthyroidism who were given thyrosuppressive drug therapy. After the diagnosis of the disease by anamnestic, clinical and biochemical examination at the beginning and 12 months after the initiation of thyrosuppressive drug therapy, the presence and goiter size were followed by palpation and by echosonographic volumetry. In the majority of the patients (90%) at the beginning of the disease goiter was small or absent (grade 0A, 0B, 0-I). During the MTT the presence and goiter size did not change significantly. The average thyroid volume at the beginning of the disease in our patients was about 21 ml. During MTT and twelve months after the start of MTT, significant changes in the size of thyroid were not observed. It was observed that there was no significant difference in the presence and goiter size, whether it was

determined by palpation, or measured echosonographically among patients in remission, and in those who had no remission. The results indicate that the presence and goiter size at the onset of the disease are not relevant for the prediction of remission in patients with Graves' disease treated by the thyrosuppressive drug therapy.

Keywords: goiter size, volume, remission, Graves' disease, hyperthyroidism

UVOD

Grejs-Bazelovljeva bolest (GB) definiše se kao hipertireoidizam sa difuznom strumom nastalom zbog imunskih poremećaja. Incidencu ove bolesti u opštoj populaciji može biti i do 1%, a četiri do pet puta je češća u žena, što važi i za većinu autoimunih bolesti [1, 2].

Napori da se identifikuju činioci koji bi mogli da ukažu na verovatnoću postizanja remisije, odnosno pojave recidiva po prekidu medikamentne tirosupresivne terapije (MTT) neprekidno traju. Izveštaji o postignutoj dugotrajnoj remisiji kreću se od 14 do 80% lečenih, a ukupna stopa recidiva po prekidu lečenja je 30-50% [1, 3-13].

Utvrdjivanje ranih prognostičkih faktora za ishod medikamentne tirosupresivne terapije moglo bi da omogući razlikovanje pacijenata koji reaguju i koji ne reaguju na terapiju, i pravovremeni izbor ablativne terapije. Ultrazvuk omogućava objektivnu procenu dimenzija tireoidne žlezde i može se ponavljati bez štetnih efekata po pacijenta.

U brojnim istraživanjima prethodnih decenija, primećeno je da prisustvo velike strume, na početku MTT može predstavljati loš prognostički znak za ishod terapije. S druge strane, smanjenje strume tokom lečenja predstavlja povoljan prognostički znak za ishod MTT [4, 14].

Cilj ovog rada je bio da utvrdi uticaj veličine strume na predviđanje nastanka remisije tokom medikamentne tirosupresivne terapije.

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je sprovedeno u vidu prospективne studije uključivši 106 uzastopnih pacijenata sa novootkrivenom GB, kojima je započeta medikamentna tirosupresivna terapija u ambulantni za bolesti štitaste žlezde Službe za nuklearnu medicinu Zdravstvenog centra Zaječar.

Nakon postavljanja dijagnoze hipertireoidizma pacijentima upućenim ambulantni za bolesti štitaste žlezde, a na osnovu anamnestičnih podataka, kliničkog pregleda, utvrđivanja znakova hipermetabolizma, te utvrđivanjem suprimiranog nivoa TSH i povišenih nivoa slobodnih frakcija tireoidnih hormona u serumu, svim pacijentima urađena je ehosonografska volumetrija i, u nejasnim slučajevima, rađena je scintigrafija štitne žlezde tehnecijum pertehnetatom u cilju potvrde autoimunog hipertireoidizma.

Postavljanje dijagnoze i sprovođenje terapije oslanjalo se na važeći *Vodič o dijagnozi i lečenju bolesti štitaste žlezde* [15].

Svim ispitnicima uzeta je detaljna lična i porodična anamneza i započeto je lečenje medikamentnom tirosupresivnom terapijom. Klinički pregled je obuhvatao inspekciju i palpaciju tireoidne žlezde, merenje pulsa, utvrđivanje prisustva ili odsustva tremora, procenu kvaliteta kože, merenje telesne mase, kao i inspekciju očnih jabučica i očnih kapaka u cilju utvrđivanja prisustva tireoidne oftalmopatije.

Palpatorni nalaz na tireoidei gradiran je sa: 0 – bez strume; 0A – palpabilna tireoidea; OB – palpabilna i vidljiva pri ekstenziji vrata; I – lako difuzno uvećana i vidljiva pri normalnom položaju vrata; II – umereno difuzno uvećana; III – izrazito difuzno uvećana.

Nivo slobodnih frakcija tireoidnih hormona određivao se metodom LIA (LIA FT4 Brahms Diagnostica GMBH), DELFIA (DELFIA FT3 Wallac Oy, Turku, Finland) i ACCESS imunoesej sistemom. Opseg normalnih vrednosti slobodnih frakcija tireoidnih hormona su 9,25-22 pmol/L za FT4, i 3,8-6,0 pmol/L za FT3. TSH meren ultrasenzitivnom ILMA metodom (ILMA ultrasensitive TSH Brahms Diagnostica GMBH), sa referentnim opsegom 0,3-4 mU/L i ACCESS imunoesej sistemom, sa referentnim opsegom 0,3-4,0 mIU/L.

Ehosonografija štitaste žlezde rađena je na Toshiba Justvision 200 ultrazvučnom aparatu sa linearnom sondom 8 MHz. Volumen se izračunavao metodom Brunn i saradnika, kao zbir volumena pojedinačnih režnjeva, a volumen pojedinačnog režnja izračunavao se po formuli: širina režnja (cm) x debljina režnja (cm) x visina režnja (cm) x 0,479 [16].

Scintigrafija štitaste žlezde rađena je nakon 15-20 minuta po intravenskoj primeni oko 2 mCi (74 MBq) tehnecijum-pertehtnetata (^{99m}TcO₄), na gama kameri Siemens Diacam. Svi *in vivo* i *in vitro* testovi rađeni se u Službi za nuklearnu medicinu Zdravstvenog centra Zaječar.

Kontrolni pregledi, koji su obuhvatili klinički pregled i određivanje nivoa TSH, FT4 i FT3, vršeni su u periodu jednog do tri meseca tokom medikamentne tirosupresivne terapije, pri čemu je titrirana doza leka. Ehosonografska

volumetrija rađena je na početku tirosupresivne terapije i nakon 12 meseci terapije.

Nakon perioda praćenja od 12 meseci, pacijenti su podeljeni u dve grupe, prema odgovoru na medikamentnu tirosupresivnu terapiju: grupa A – pacijenti koji su postigli remisiju i grupa B – pacijenti koji nisu postigli remisiju. Remisijom se smatralo odsustvo simptoma i znakova bolesti, klinički i biohemski eutireoidno stanje, sa normalnim, ili povišenim nivoom TSH i normalnim, ili sniženim nivoom tireoidnih hormona na terapiji dozom održavanja (za metimazol 5mg dnevno, za propiltiouracil 50mg dnevno), 12 meseci po započinjanju medikamentne tirosupresivne terapije, i odsustvo recidiva tokom narednih 12 meseci praćenja.

Podaci su uneti u bazu podataka formiranu u Microsoft Excel 2010. Starost pacijenata, veličina strume, dužina medikamentnog tirosupresivnog lečenja i volumen tireoide izraženi su kao srednja vrednost, SD, medijana, te minimalna i maksimalna vrednost. Za testiranje razlika korišćeni su parametarski (Studentov t-test, ANOVA) i

neparametarski testovi (χ^2 test, Friedmanov test, Mann – Whitney U test, Cochrane,s Q test). Podaci su prikazani tabelarno i grafički.

REZULTATI

Od ukupno 106 ispitanika, 21 je bilo muškog pola (19,81%) i 85 ženskog pola (80,19%). Prosečna starost svih ispitanika bila je $44,27 \pm 15,35$ godina (opseg 14-74). Ukupno praćenje pacijenata bilo je 45 meseci. Prosečno trajanje MTT iznosilo je $21,20 \pm 14,01$ (medijana 17 meseci), a prosečno praćenje nakon ukidanja terapije bilo je $28,38 \pm 27,21$ (medijana 24 meseca), što je prikazano u tabeli 1, dijagramu 1.

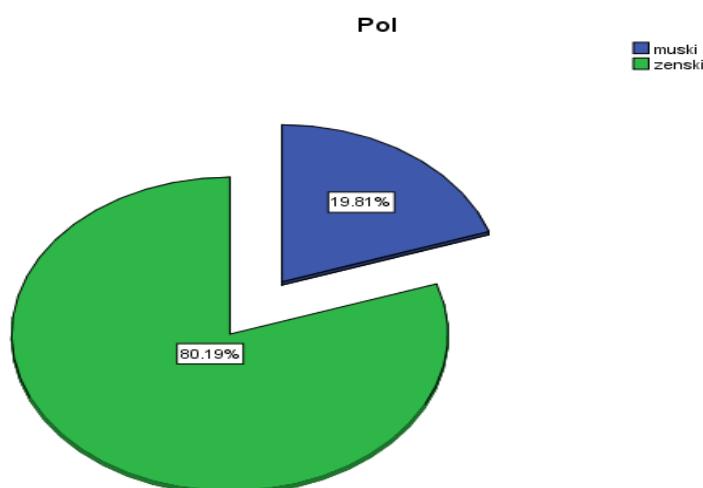
Kod svih naših ispitanika je po postavljanju dijagnoze započeta MTT titracijskim režimom. Većina pacijenata lečena je metimazolom (79%), dok je propiltiouracilom lečeno (18%). Kod preostalih, oko (3%) ispitanika, terapija je započeta metimazolom, a potom nastavljena propiltiouracilom, uglavnom zbog alergijskih manifestacija na metiamozol (dijagram 2).

Tabela 1. Struktura ispitanika.

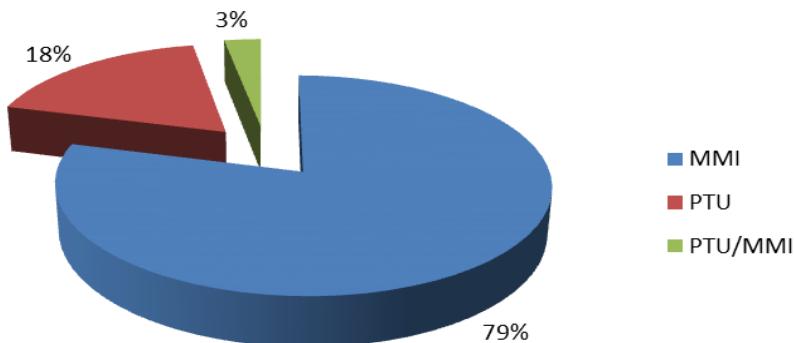
	N	Starost (g)	Ukupno praćenje (m)	Trajanje Th (m)	Praćenje nakon Th	Vreme 2 (m)	Vreme 3 (m)
Ispitanici	106	$44,27 \pm 15,35$ Opseg 14-74 Medijana 46	$49,57 \pm 27,53$ Medijana 45	$21,20 \pm 14,01$ Medijana 17	$28,38 \pm 27,21$ Medijana 24	$5,55 \pm 1,98$ Medijana 6	$12,86 \pm 3,15$ Medijana 12
Muškarci	21	$50,47 \pm 15,23$					
Žene	85	$42,74 \pm 15,08$					

N – broj; g – godine; m – meseci; Th – terapija; Vreme 2 – vreme do prve kontrole; Vreme 3 – vreme do druge kontrole.

Dijagram 1. Struktura ispitanika prema polu.



Dijagram 2. Struktura ispitanika prema vrsti primjenjene medikamentne tirosupresivne terapije.
MMI – metimazol; PTU – propiltouracil.

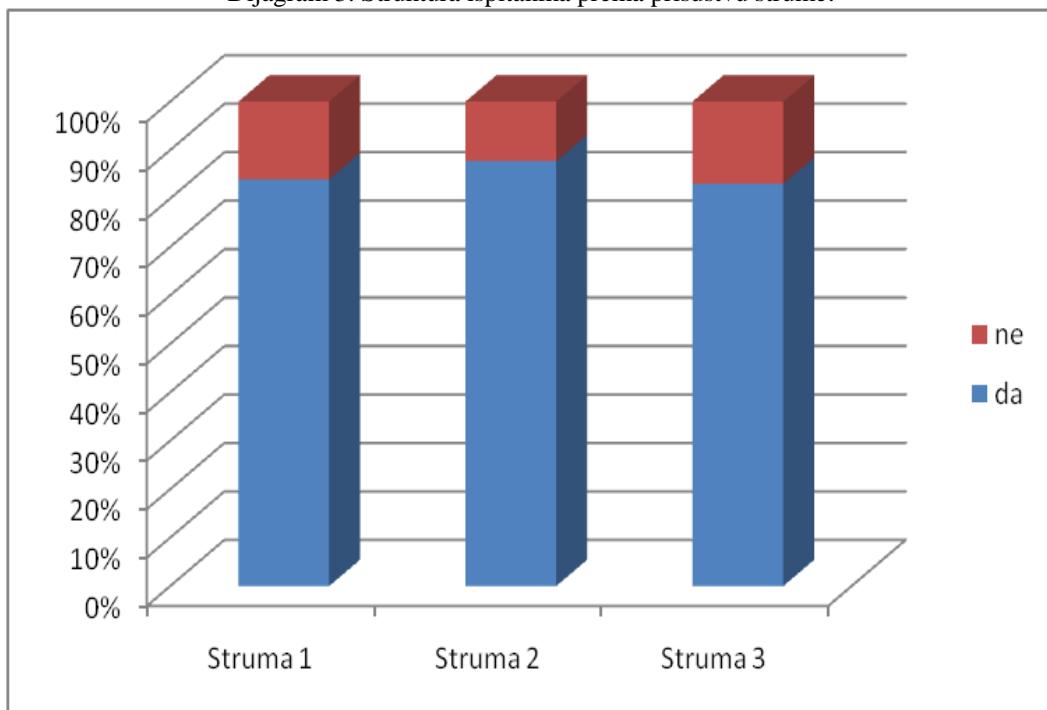


Oko 85% ispitanika na početku bolesti imali su u nekom stepenu uvećanu tireoidnu žlezdu, a struktura ispitanika prema prisustvu strume se tokom praćenja, 6 i 12 meseci po započinjanju MTT bitno ne menja, što je prikazano u dijagramu 3. Najveći broj ispitanika na početku bolesti (73,6%) ima malu difuznu strumu, dok samo 2,8% pacijenata ima znatno uvećanu tireoidnu žlezdu. Struktura ispitanika prema prisustvu i veličini

strume se tokom praćenja, 6 i 12 meseci po započinjanju MTT, ne menja bitno, što je prikazano u tabeli 2.

Prosečan volumen tireoidee kod naših ispitanika na početku bolesti je 21ml i kretao se u opsegu od 11,2 do 47,6ml. Prosečan volumen tireoidee 12 meseci po uvođenju MTT je 20ml, opseg 11,3-47,2ml, što je prikazano u tabeli 3 i dijagramu 4.

Dijagram 3. Struktura ispitanika prema prisustvu strume.



Struma 1 – na početku bolesti; struma 2 – 6 meseci po uvođenju terapije; struma 3 – 12 meseci po uvođenju terapije.

Tabela 2. Struktura ispitanika prema prisustvu i veličini strume.

Struma		Bez	0A	0B	I	II	III	Ukupno
Struma 1	N	17	4	31	43	8	3	106
	%	16,0%	3,8%	29,2%	40,6%	7,5%	2,8%	100%
Struma 2	N	13	13	28	40	9	3	106
	%	12,3%	12,3%	26,4%	37,7%	8,5%	2,8%	100%
Struma 3	N	18	7	31	39	8	3	106
	%	17,0%	6,6%	29,2%	36,8%	7,5%	2,8%	100 %

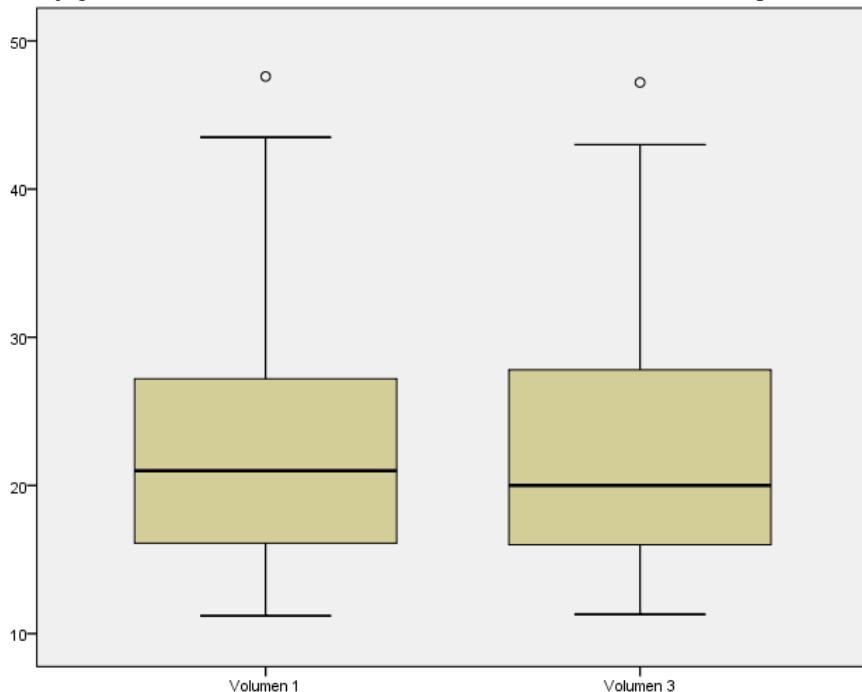
Struma 1 – na početku bolesti; struma 2 – 6 meseci po uvođenju terapije; struma 3 – 12 meseci po uvođenju terapije.

Tabela 3. Prosečan volumen tireoidee izražen u mililitrima kod ispitanika.

Volumen (ml)	Aritmetička sredina	SD	Medijana	Minimum	Maksimum
Volumen 1	21,848	7,4655	21,000	11,2	47,6
Volumen 3	21,663	7,2858	20,000	11,3	47,2

Volumen 1 – na početku bolesti; volumen 3 – 12 meseci po uvođenju terapije; SD – standardna devijacija.

Dijagram 4. Prosečan volumen tireoidee izražen u mililitrima kod ispitanika.



Volumen 1 – na početku bolesti; volumen 3 – 12 meseci po uvođenju terapije; y osa na dijagramu – mililitri.

Učestalost prisustva strume na početku bolesti i šest i dvanaest meseci nakon započinjanja MTT kod pacijenata u remisiji i onih koji nisu postigli remisiju je slična, a razlike su statistički nesignifikantne, što je prikazano u tabeli 4. Kada se grupe uporede prema veličini strume, kako na početku bolesti, tako i šest i dvanaest meseci po započinjanju MTT, ne nalazi se statistički značajna razlika u učestalosti, što je prikazano u tabeli 5.

Kada se volumetrijski prikaze zapremina žlezde, prosečna zapremina kod pacijenata u remisiji i onih koji ne ulaze u remisiju, kako na početku bolesti, tako i dvanaest meseci po započinjanju MTT, se ne razlikuje značajno, što je prikazano u tabeli 6 i dijagramu 4. Najveći broj pacijenata i u jednoj i u drugoj grupi ima malu difuznu strumu, dok su pacijenti sa velikom strumom retki.

Tabela 4. Uticaj prisustva strume na ishod terapije.

		Ishod			
		Remisija		Bez remisije	
		N	%	N	%
Struma 1	Ne	8	47,1%	9	52,9%
	Da	54	60,7%	35	39,3%
Struma 2	Ne	6	46,2%	7	53,8%
	Da	56	60,2%	37	39,8%
Struma 3	Ne	10	55,6%	8	44,4%
	Da	52	59,1%	36	40,9%

Struma 1 – na početku bolesti; struma 2 – 6 meseci po započinjanju terapije; struma 3 – 12 meseci po započinjanju terapije.

Nema statistički značajne razlike između pacijenata u remisiji i onih koji nisu postigli remisiju prema prisustvu strume na početku bolesti, ($\chi^2=1,090$; $p=0,297$), šest meseci po započinjanju terapije, ($\chi^2=0,929$; $p=0,335$) i dvanaest meseci po započinjanju terapije ($\chi^2=0,077$; $p=0,782$).

Analizirajući ove podatke po grupama, prema ishodu terapije Cochrane's Q testom, utvrđeno je da nema statistički značajne razlike u prisustvu strume u grupi pacijenata sa remisijom ($Q=4,000$; $p=0,135$), kao ni kod pacijenata koji nisu postigli remisiju ($Q=2,000$; $p=0,368$).

Tabela 5. Uticaj prisustva i veličine strume na ishod terapije.

Struma		Ishod			
		Remisija		Bez remisije	
		N	%	N	%
Struma 1	Bez	8	12,9%	9	20,5%
	0A	1	1,6%	3	6,8%
	0B	18	29,0%	13	29,5%
	I	31	50,0%	12	27,3%
	II	3	4,8%	5	11,4%
	III	1	1,6%	2	4,5%
Struma 2	Bez	6	9,7%	7	15,9%
	0A	8	12,9%	5	11,4%
	0B	16	25,8%	12	27,3%
	I	27	43,5%	13	29,5%
	II	4	6,5%	5	11,4%
	III	1	1,6%	2	4,5%
Struma 3	Bez	10	16,1%	8	18,2%
	0A	3	4,8%	4	9,1%
	0B	19	30,6%	12	27,3%
	I	26	41,9%	13	29,5%
	II	2	3,2%	6	13,6%
	III	2	3,2%	1	2,3%

Struma 1 – na početku bolesti; struma 2 – 6 meseci po započinjanju terapije; struma 3 – 12 meseci po započinjanju terapije.

Nema statistički značajne razlike između pacijenata u remisiji i pacijenata koji nisu postigli remisiju prema prisustvu i veličini strume na početku bolesti ($Z=-0,931$; $p=0,352$), šest meseci po započinjanju terapije, ($Z=-0,304$; $p=0,761$) i dvanaest meseci po započinjanju terapije ($Z=-0,053$; $p=0,957$).

Na osnovu Friedmanovog testa utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između

ispitanika bez obzira na ishod, prema prisustvu i veličini strume u sva tri merenja ($\chi^2=1,089$; $p=0,580$).

Na osnovu Friedmanovog testa utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između ova tri merenja kod pacijenata u remisiji ($\chi^2=3,265$; $p=0,195$) u odnosu na pacijente koji nisu postigli remisiju ($\chi^2=0,255$; $p=0,880$).

Tabela 6. Uticaj volumena tireoidee na ishod terapije.

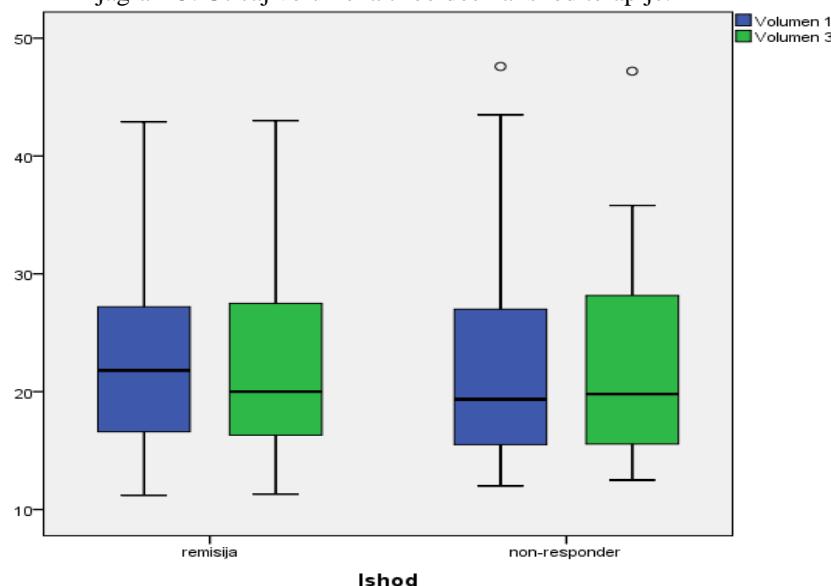
Ishod		Aritmetička sredina	SD	Medijana	Minimum	Maksimum
Remisija	Volumen 1 (ml)	21,932	6,7553	21,800	11,2	42,9
	Volumen 3 (ml)	21,577	6,8695	20,000	11,3	43,0
Bez remisije	Volumen 1 (ml)	21,730	8,4459	19,350	12,0	47,6
	Volumen 3 (ml)	21,784	7,9152	19,800	12,5	47,2
Ukupno	Volumen 1 (ml)	21,848	7,4655	21,000	11,2	47,6
	Volumen 3 (ml)	21,663	7,2858	20,000	11,3	47,2

Volumen 1 – na početku bolesti; volumen 3 – 12 meseci po započinjanju terapije. SD – standardna devijacija.

Statistička analiza podataka rađena je na transformisanim podacima koji su dobijeni logaritmovanjem izvornih. Na osnovu rezultata analize varijanse ponovljenih merenja, utvrđeno je da nema statistički značajne razlike u prosečnom volumenu na početku bolesti i dvanaest meseci po započinjanju terapije kod svih ispitanika zajedno ($F=0,202$; $p=0,654$; $\text{Eta}^2\text{part}=0,002$). Takođe, nema ni statistički značajnog uticaja volumena na ishod

($F=1,517$; $p=0,221$; $\text{Eta}^2\text{part}=0,014$), odnosno promena volumena kod pacijenta u remisiji ne razlikuje se od promena volumena kod pacijenata koji nisu postigli remisiju. Ne postoji statistički značajna razlika u volumenu tireoidee na početku bolesti ($p=0,678$) i volumenu tireoidee dvanaest meseci po započinjanju terapije ($p=0,992$), između pacijenata u remisiji i onih koji nisu postigli remisiju (dijagram 5).

Dijagram 5. Uticaj volumena tireoidee na ishod terapije.



Volumen 1 – na početku bolesti; volumen 3 – 12 meseci po započinjanju terapije; y osa mililitri.

DISKUSIJA

U brojnim istraživanjima prethodnih decenija intenzivno se tragalo za faktorima koji bi mogli predvideti ishod MTT. U tom smislu ispitivan je pojedinačni ili udruženi uticaj pola, starosti, veličine strume, oftalmopatijske, nivoa tireoidnih hormona, TRAb i drugih imunskih, biohemiskih i kliničkih parametara. Međutim, do danas nisu utvrđeni pouzdani rani prognostički parametri koji bi ukazivali na ishod MTT [3].

Primećeno je da prisustvo velike strume na početku MTT može predstavljati loš prognostički

znak za ishod terapije. S druge strane, smanjenje strume tokom lečenja predstavlja povoljan prognostički znak za ishod MTT [4, 14].

Tireoidna žlezda je jedan od prvih organa istraživanih ultrazvukom. Prvi izveštaji ultrazvučnog pregleda štitaste žlezde potiču iz kasnih 1960-tih. Između 1965. i 1970. bilo je sedam publikovanih članaka posvećenih tireoidnom ultrazvuku. U poslednjih 5 godina, samo na engleskom jeziku objavljeno je više od 1300 članaka sa ovom temom. (Saopštenje prof. B. Trbojevića, Škola ultrazvuka, Zlatibor, 2014)

U dugogodišnjem praćenju više stotina pacijenata Soveid i saradnici uočavaju da je stopa recidiva nakon ukidanja MTT kod pacijenata sa GB, veća kod pacijenata koji imaju veću strumu, kako na početku bolesti, tako i na ukidanju MTT [7]. U studiji japanskih autora iz devedesetih godina, tragano je za vezom između tireoidnog volumena i prognoze GB lećene medikamentnom tiro-supresivnom terapijom kod 60 pacijenata. Tirodni volumen kod zdravih osoba iznosio je 5,6-20,2ml, prosečno $12,0 \pm 4,0$ ml. Kod pacijenata sa nelečenom GB, opseg tireoidnog volumena bio je od 13,3-190,7ml, prosečno $40,2 \pm 27,8$ ml. Tirodni volumen je značajno korelirao sa serumskom koncentracijom Tg i TRAb. Tokom medikamentne tirosupresivne terapije, tireoidni volumen se postepeno smanjivao kod većine pacijenata. Kod pacijenata koji su ušli u remisiju po prekidu terapije, tireoidni volumen je bio značajno manji nego pre lečenja. Kod pacijenata kod kojih je tokom terapije došlo do jatrogenog hipotireoidizma (zbog prekomerne doze leka), došlo je do povećanja volumena tireoidee. Nivo Tg je uvek pratio tireoidni volumen. Nakon 12 meseci lečenja, tireoidni volumen, izražen kao procenat volumena pre lečenja, bio je značajno manji kod pacijenata u remisiji ($77,6 \pm 8,9\%$), nego kod onih koji nisu ušli u remisiju ($92,4 \pm 11,6\%$). Podaci sugerisu da je serijsko ultrazvučno merenje tireoidnog volumena koristan metod u predviđanju toka hipertireoidizma kod medikamentno lečenih pacijenata [17].

Slično ovome, Yamaguchi i saradnici u istraživanju na 140 pacijenata otkrivaju da tireoidni volumen značajno korelira sa nivoom Tg i imunoglobulinima MA koji blokiraju vezivanje TSH na TSH receptor (TBII), ali ne i sa TSH, TPOAb i TgAb. Tokom terapije, smanjenje tireoidnog volumena bilo je praćeno smanjenjem nivoa TBII. Autori, na osnovu rezultata svog istraživanja, sugerisu da TSH receptorska antitela mogu imati stimulišući efekat na rast tireoidee [18].

Retrospektivna studija brazilskih autora, koja je obuhvatala 80 pacijenata, a koji su praćeni najmanje 12 meseci po prekidu medikamentne tirosupresivne terapije, sem što pokazuje veoma visok procenat recidiva bolesti (čak 82,5%), ukazuje i na veličinu strume kao jedini statistički signifikantan parametar za predviđanje remisije. Autori visoku stopu recidiva tumače povećanim unosom joda i lošom terapijskom komplijansom [8].

Brojne kontrolisane prospективne studije sprovedene u različitim delovima sveta, sa različitim unosom joda, potvrdile su da je jedna od odlika na početku GB, udružena sa rizikom

recidiva, struma veća od 40ml. Međutim, prediktivna vrednost ovog pojedinačnog parametra je veća ukoliko se gleda udruženi uticaj i drugih parametara na početku bolesti [19].

U istraživanju Nadreba i saradnika, primećeno je da je recidiv GB nakon prekida MTT unutar dve godine češći kod ispitanika sa većom strumom, te se zaključuje da veličina strume na kraju tirosupresivne terapije može biti prediktor recidiva bolesti [11].

Bojarska i saradnici su takođe istraživali vrednost određivanja veličine tireoidee kao markera u predviđanju ishoda medikamentne tirosupresivne terapije kod 100 pacijenata. Veličina tireoidee bila je značajno veća u grupi pacijenata koji nisu imali adekvatan odgovor na medikamentnu terapiju [20].

Nasuprot ovome, u studiji na 216 uzastopnih ispitanika sa novodijagnostikovanom GB, kod kojih je uključena MTT, Cappelli i saradnici nisu našli da veličina strume na početku bolesti ima prognostički značaj za predviđanje ishoda MTT [3]. Takođe, i Jonas sa saradnicima ne nalazi vezu između volumena tireoidee i ishoda MTT u svom istraživanju [10].

Cetiri nedelje nakon prekida medikamentne tirosupresivne terapije utvrđivan je tireoidni status kod 96 pacijenata. Stopa recidiva procenjivana je tokom ukupnog postterapijskog praćenja od 2 godine. Autori ovog istraživanja ne nalaze da volumen tireoidee ima uticaj na stopu recidiva bolesti [9].

Kod većine naših ispitanika (oko 90%), na početku bolesti struma je mala ili odsutna (gradus 0A, 0B, 0-I). Tokom MTT, struktura ispitanika, prema prisustvu i veličini strume, bitno se ne menja. Prosečan volumen tireoidee na početku bolesti kod naših ispitanika je oko 21ml. Tokom MTT i dvanaest meseci po započinjanju MTT, nije primećena bitna promena u veličini tireoidee. Nije primećeno da postoji značajna razlika u prisustvu i veličini strume, bilo da je određivana palpacijom, bilo da je merena ehosonografski, između pacijenata u remisiji i onih koji nisu postigli remisiju.

Mada mnoga dosadašnja istraživanja nalaze da veličina strume može biti prediktivni faktor za ishod MTT, ipak ima i onih koja ne nalaze vezu između veličine strume i ishoda MTT. Jedno od tih je i naše istraživanje. U našoj grupi od 106 uzastopnih ispitanika sa novootkrivenom GB, samo tri pacijenta imaju volumen tireoidee preko 43ml i samo osam volumen 32-42ml.

Skoro svim do sada pomenutim studijama cilj je bio utvrditi prediktivne faktore za ishod MTT kod GB, jer skoro polovina pacijenata ne ulazi u

stabilnu kliničku remisiju i ima recidiv bolesti po prekidu MTT. U većini studija, kao najznačajniji parametri za predviđanje ishoda MTT, ističu se veličina strume i nivo TRAb na početku i na ukidanju terapije. Međutim, zaključak većine autora je da svaki pojedinačni parametar tireoidnog statusa na početku bolesti nije dovoljan prediktor ishoda, da se kombinacijom parametara postiže bolja predikcija ishoda, ali i da nema konsenzusa oko ranih prognostičkih parametara koji bi ukazivali na verovatnoću dugoročne stabilne remisije GB nakon MTT [3, 21, 22].

ZAKLJUČAK

Većina naših ispitanika na početku bolesti ima malu strumu, a prisustvo i veličina strume na početku bolesti i tokom medikamentne tirosupresivne terapije nisu imali značaja za predviđanje remisije.

LITERATURA

- Trbojević B. Tireoidna žlezda. Čip štampa Beograd, 1998.
- Fountoulakis S. and Tsatsoulis A. On the pathogenesis of autoimmune thyroid disease: a unifying hypothesis. *Clinical Endocrinology*. 2004; 60: 397-409.
- Cappelli C, Gandossi E, Castellano M, Pizzocaro C, A gesti B, Delbarba A, Pirola I, Martino ED, Rosei EA. Prognostic value of thyrotropin receptor antibodies (TRAb) in Graves' disease: a 120 months prospective study. *Endocr J* 2007; 54: 713-720.
- Leslie J, DeGroot M. D. Graves' Disease and the Manifestations of Thyrotoxicosis. In: Thyroid disease manager. Last Revised 20 December 2012. <http://www.Thyroidmanager.org>
- Glinner D; de Nayer P; Bex M. Effects of l-thyroxine administration, TSH-receptor antibodies and smoking on the risk of recurrence in Graves' hyperthyroidism treated with antithyroid drugs: a double-blind prospective randomized study. *Eur J Endocrinol* 2001; 144 (5): 475-83.
- Paunković N, Paunković J, Pavlović O. Values of TSH receptor autoantibodies in patients with treated Graves' disease. *Radiol Jugosl* 1991; 25: 319-23.
- Soveid M, Shaaebani A, Ghaedi GH, H, Jafari SM, and Omrani GH. Prognostic factors in the relapse of Graves disease following treatment with antithyroid drugs. *Iran J Med Sci* 2003; 28 (3): 106-110.
- Bolanos F, González-Ortiz M, Durón H, Sánchez C. Remission of Graves' hyperthyroidism treated with methimazole. *Rev Invest Clin*. 2002; 54(4): 307-10.
- Quadbeck B, Hoermann R, Roggenbuck U, Hahn S, Mann K, Janssen OE; Basedow Study Group. Sensitive thyrotropin and thyrotropin-receptor antibody determinations one month after discontinuation of antithyroid drug treatment as predictors of relapse in Graves' disease. *Thyroid*. 2005; 15 (9): 1047-54.
- Jonas M, Ambroziak U, Bednarczuk T, Nauman J. Predicting a relapse of Graves' hyperthyroidism in adults during the early phase of treatment with anti-thyroid drugs. *Endokrynol Pol*. 2006; 57 (6): 596-604.
- Nedrebo BG, Holm PI, Uhlving S, Sorheim JI, Skeie S, Eide GE, Husebye ES, Lien EA, Aanderud S. Predictors of outcome and comparison of different drug regimens for the prevention of relapse in patients with Graves' disease. *Eur J Endocrinol*. 2002; 147 (5): 583-9.
- Kaguelidou F, Alberti C, Castanet M, Guitteny MA, Czernichow P, Léger J; French Childhood Graves' Disease Study Group. Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93 (10): 3817-26.
- Okamoto Y, Tanigawa S, Ishikawa K, Hamada N. TSH receptor antibody measurements and prediction of remission in Graves' disease patients treated with minimum maintenance doses of antithyroid drugs. *Endocr J*. 2006; 53 (4): 467-72.
- Balasz CS, Leovey A, Szabo M, Bakó G: Stimulating effect of triiodothyronine on cell mediated immunity. *Eur J Clin Pharmacol* 1980; 17: 19.
- Trbojević B, Žarković M, Artiko V, Beleslin B, Ćirić J, Ćirić S. i ostali, za radnu grupu za izradu vodiča. Nacinalni vodič dobre kliničke prakse za poremećaj rada štitaste žlezde. Ministarstvo zdravljva Republike Srbije, Republička stručna komisija za izradu vodiča dobre kliničke prakse. 2011.
- Brunn J, Block U, Ruf G, Kumze WP and Scriba PC. Volumetrie der Schilddrüsenlappen mittels Real-time-Sonographiae. *Deutsch Medizinische Wochenschrift* 1981; 106: 1338-1340.
- Sakane S. The prognostic application of thyroid volume determination in patients with Graves' disease. *Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi* 1990; 66 (5): 543-56.
- Yamaguchi Y, Inukai T, Iwashita A, Nishino M, Sholda Y, Shimomura Y, Ohshima K, Kobayashi S, Kobayashi I. Changes in thyroid volume during antithyroid drug therapy for Graves' disease and its relationship to TSH receptor antibodies, TSH and Tg. *Acta Endocrinol* 1990; 123 (4): 411-5.
- Orgiazzi J, Madec AM. Reduction of the risk of relapse after withdrawal of medical therapy for Graves' disease. *Thyroid*. 2002; 12 (10): 849-53.
- Bojarska-Szmygin A, Janicki K, Pietura R, Janicka L. The usefulness of thyroid size and TSH receptor antibody (TRAb) determinations in predicting the effectiveness of tiamazole and I-131 treatment for Graves-Basedow's disease. *Ann Univ Mariae Curie Skłodowska Med*. 2003; 58 (1): 242-7.
- Kamath C, Adlan MA, and Premawardhana L.D. The role of thyrotrphinreceptor antibody assays in Graves disease. *Jour Thyroid Res*. Vol 2012 (2012); 1-8.
- Alfadda A, Malabu U, El-Desouki M, Al-Rubeaan K, Fouad M, Al-Maatoug M, Sulimani R. Tretman of Graves hyperthyroidism – prognostic factors for outcome. *Saudi Med J*, 2007; Vol. 28 (2): 225-230.

**POSTPROCEDURALNI HIPOTIREOIDIZAM NAKON JEDNE TERAPIJSKE DOZE
RADIOJODA TOKOM PET GODINA PRAĆENJA KOD PACIJENATA SA GREJVS-
BAZEDOVLJEVOM BOLEŠĆU LEČENIH U SLUŽBI ZA NUKLEARNU
MEDICINU U ZAJEČARU**

**POSTPROCEDURAL HYPOTHYROIDISM AFTER A SINGLE THERAPEUTIC
DOSE OF RADIOIODINE DURING A 5-YEAR FOLLOW UP IN GRAVES-
BASEDOW DISEASE PATIENTS TREATED IN THE DEPARTMENT OF
NUCLEAR MEDICINE ZAJEČAR**

Mirjana Milićević (1), Željka Aleksić (1), Aleksandar Aleksić (2)

(1) SLUŽBA ZA NUKLEARNU MEDICINU, ZAJEČAR (2) INTERNISTIČKA SLUŽBA, ZAJEČAR

Sažetak: Autoimuni hipertireoidizam, poznatiji kao Grejves-Bazedovljeva bolest (GB) je tireotoksično stanje nastalo zbog pojačanog stvaranja tireoidnih hormona, izazvano patološkom stimulacijom tireoidee TSH receptorskim antitelima. Radiojodna terapija (RIT = J-131 = RI) je terapija izbora kod pacijenta sa GB koji ne postižu remisiju tokom medikamentne tirosupresivne terapije (MTT), imaju česte recidive bolesti, ili lošu komplijansu na MTT. Postproceduralni hipotireoidizam (PPH) nastaje kao dugoročni efekat RIT i zahteva doživotnu supstitutionu terapiju levotiroksinom. Cilj rada je bio da se retrospektivno proceni incidencu PPH kod naših pacijenata sa GB lečenih radiojodom. Analizirani su podaci iz kartona pacijenata Registra endokrinih oboljenja Službe za nuklearnu medicinu Zdravstvenog centra Zaječar, lečenih u periodu od 2002. do 2007. godine, i praćenih do 2012. godine. U ovom periodu radiojodom je lečen 91 pacijent. Jednom dozom su lečena 62 pacijenta i njihovi podaci su uključeni u analizu. Bilo je 8 muškaraca i 54 žene, prosečne starosti $55,3 \pm 11,7$ godina (opseg 33-83). Prosečna doza terapijskog radiojoda iznosila je $6,6 \pm 1,7$ mCi (opseg 4,5-15) – srednje do umerene fiksne doze. Medijana trajanja MTT do primene radiojodne terapije, bila je 5,5 meseci, opseg (1-384). Tokom ukupnog perioda praćenja, skoro polovina (47%) pacijenata je razvila PPH, i to najveći broj tokom prve godine po dobijanju terapijske doze, njih 39%. Metodom „life-table“ analize pokazana je verovatnoća nastanka PPH u prvoj posterapijskoj godini od 41%, a narednih godina 7-9% novih slučajeva. Prikazana je struktura pacijenata sa PHH i onih koji su ostali eutireoidni, prema polu i veličine strume pre primene RI, kao i prosečna starost, prosečno trajanje MTT i prosečna primenjena doza RI. Rezultati ukazuju na potrebu za doživotnim praćenjem funkcijskog tireoidnog statusa pacijenata lečenih radiojodom zbog Grejvs-Bazedovljeve bolesti. Režim srednjih do umerenih fiksnih doza ne daje veću incidencu postproceduralnog hipotireoidizma u odnosu na incidencu hipotireoidizma nakon primene kalkulisanih doza objavljenih u literaturi.

Ključne reči: hipertireoidizam, Grejvs Bazedovljeva bolest, radiojodna terapija, postproceduralni hipotireoidizam.

Summary: Autoimmune hyperthyroidism known as Graves-Basedow disease (GD) is a thyrotoxic condition due to the excessive production of thyroid hormone, caused by pathological thyroid stimulation by TSH receptor antibodies. Radioiodine therapy (RIT=J-131=RI) is the treatment of choice in patients with GB who do not achieve remission during the tirosuppressive drug therapy (MTT), who have frequent recurrences of disease or poor compliance to the MTT. Post-procedural hypothyroidism (PPH) occurs as a long-term effect of RIT and requires lifelong replacement with levothyroxine. The aim of this study was to retrospectively assess the incidence of PPH in our GD patients treated with RIT. We analyzed data from patients' Registry book for endocrine disorders of the Department of Nuclear Medicine, Health Centre Zaječar, treated in the period 2002-2007 and followed until 2012. During this period 91 patients were treated. 62 patients were treated with a single dose and their data were included in the analysis. There were 8 men and 54 women, mean age 55.3 ± 11.7 years (range 33-83). The average dose of RIT was 6.6 ± 1.7 mCi (range 4.5-15mCi) - medium-to-moderate fixed dose. Median MTT duration until RI treatment was 55.5 months, range (1-384 months). During the entire follow-up period, nearly half (47%) patients developed PPH, the largest number being in the year after receiving the therapeutic dose, 39% of them. By means of a life-table analysis, we demonstrated the likelihood of PPH in the first posttherapy year of 41%, and 7-9% new cases in the following years. The structure of patients with PHH

Adresa autora: Mirjana Milićević, Služba za nuklearnu medicinu, Zdravstven Centar Zaječar, Rasadnička bb, 19 000 Zaječar, Srbija; E-mail: mmilicevic@ptt.rs

Rad primljen: 17. 8. 2014. Rad prihvaćen: 8. 10. 2014. Elektronska verzija objavljena: 17. 11. 2014.

www.tmg.org.rs

and those who remained euthyroid, according to gender and goiter size before applying the RI, as well as the average age, average MTT duration, average dose of applied RI were shown. The data indicate the need for lifelong monitoring of the function of the thyroid status of patients treated with radioiodine for Graves-Basedow disease. Medium to moderate fixed doses give no higher incidence of postprocedural hypothyroidism with respect to the incidence of hypothyroidism using calculated RI doses, reported in literature.

Keywords: hyperthyroidism, Graves-Basedow disease, radioiodine therapy, post-procedural hypothyroidism

UVOD

Hipertireoidizam predstavlja prekomerno stvaranje i lučenje tireoidnih hormona iz tireoidne žlezde [1]. Grejvs-Bazdovljeva bolest je najčešći uzrok hipertireoidizma sa godišnjom incidencijom od 15 na 100.000 stanovnika u područjima sa dovoljnim unosom joda. Češća je kod žena, oko 10 puta u odnosu na muškarce; srednji uzrast u vreme dijagnoze je 48 godina (25-70) godina [2]. Prvi opis hipertireoidizma koji odgovara današnjem entitetu difuzne toksične strume, potiče od italijanskog hirurga, Đuzepa Flajanića (1741-1808). Prve detaljne kliničke opise dali su Caleb Perry, 1786, Robert Graves, 1833. g. i Karl von Basedow, 1840. [3].

Inicijalna terapija GB je medikamentna tirosupresivna terapija (MMT). Radiojodna terapija (RIT) se primjenjuje u terapiji GB kod pacijenata koji ne ulaze u remisiju tokom MTT ili imaju česte recidive bolesti, kod alergije na MMT, toksičnih efekata tireosupresivne terapije i neuspešne prethodne RIT. Postproceduralni hipotireoidizam (PPH) nastaje kao dugoročni efekat RIT. Može se javiti kao rani, 6 meseci do godinu dana po terapiji, ili kasni PPH, nakon godinu i više dana od radiojodne terapije. Stanje zahteva doživotnu supstitutionu terapiju levotirksinom. Cilj rada je bio da se retrospektivno proceni incidenca PPH kod naših pacijenata sa GB, lečenih jednom dozom radiojoda u petogodišnjem postterapijskom praćenju.

MATERIJAL I METODE

Retrospektivno su analizirani podaci iz kartona pacijenata Registra endokrinih oboljenja Službe za nuklearnu medicinu Zdravstvenog centra Zaječar, lečenih RIT zbog GB periodu od 2002. do 2007. godine i praćenih pet godina nakon primene terapijske doze RI. U ovom periodu lečen je 91 pacijent, od kojih su 62 pacijenta lečena jednom dozom, a čiji su podaci uključeni u analizu. Uvidom u podatke iz kartona pacijenata, analizirani su sledeći parametri: pol, starost, veličina strume

neposredno pred primenu RIT, trajanje MTT do primene RIT, veličina doze radiojoda koja je dovela do PPH, ishod RIT. Veličina strume je ocenjivana palpatorno i gradirana na osnovu WHO važeće klasifikacije kao 0, I i II [4, 5]. 0 – struma se ne palpira i ne primećuje, I – struma se palpira, ali se ne primećuje u normalnoj poziciji vrata, II – uvećana struma, vidi se pri normalnoj poziciji vrata i palpira se. Metodom „life table“ analize, uvezvi u obzir osipanje uzoraka („lost cases“), obrađeni su podaci, u vremenskom praćenju od 5 godina od primene prve doze, pri čemu je pokazana verovatnoća nastanka hipotireoze u prvoj postterapijskoj godini i u narednim godinama praćenja.

REZULTATI RADA

U periodu 2002-2007. godine radiojodnom terapijom ukupno je lečen 91 pacijent sa GB. Samo jednu dozu primilo je 68%, ili 62 pacijenta, njih 25% (23) je primilo dve doze, a tri doze radiojoda primilo je 7% (6) pacijenata. Od 62 pacijenta lečenih jednom dozom, bilo je 8 muškaraca i 54 žene, prosečne starosti $55,3 \pm 11,71$ godinu; najmlađi pacijent je imao 33, a najstariji 83 godine. Medijana trajanja MTT do primene prve doze RIT iznosila je 55,5 meseci, opseg (1-384). Prosečna primenjena doza terapijskog joda iznosila je oko $6,6 \pm 1,7$ mCi (opseg 4,5-15 mCi) – srednje do umerene fiksne doze. Tokom ukupnog perioda praćenja, skoro polovina, 47% (29) pacijenata je razvilo PPH, a najveći broj PPH javio se u prvoj godini nakon aplikacije prve doze RIT, oko 39%.

Metodom „life table“ analize, uvezvi u obzir osipanje uzoraka („lost cases“), pokazana je verovatnoća nastanka PPH u prvoj postterapijskoj godini od 41%, a narednih godina 7-9% novih slučajeva, tabela 1.

U tabeli 2 prikazana je struktura pacijenata lečenih jednom dozom radiojoda na kraju petogodišnjeg praćenja, prema polu, ishodu RIT i veličini strume pre primene RIT.

Tabela 1: Verovatnoća nastanka postproceduralnog hipotireoidizma nakon primene jedne doze RIT u petogodišnjem periodu.

Vreme praćenja (godine)	1	2	3	4	5
Broj pacijenata na početku praćenja (It)	62	31	22	17	9
Pojava postproceduralnog hipotireoidizma (Ht)	24	2	2	1	0
Broj izgubljenih pacijenata iz studije (Wt)	7	7	3	7	0
Aproksimativni broj pacijenata u riziku za PPH tokom vremena (I't)	58,5	27,5	20,5	13,5	9
Verovatnoća za hipotireoidizam tokom vremena (qt)	0,41	0,07	0,09	0,07	0
Verovatnoća za eutireoidno stanje tokom vremena (pt)	0,58	0,92	0,90	0,92	1
Kumulativna verovatnoća za PPH na početku vremena (Pt)	1,0	0,58	0,54	0,49	0,45

It – broj eutireoidnih pacijenata na početku vremena t; Ht – broj hipotireoidnih tokom vremenskog perioda; qt – verovatnoća za hipotireoidizam tokom vremenskog perioda =Ht/t; pt – verovatnoća eutireoidnog stanja tokom vremenskog perioda =1-qt; Ukoliko se pacijenti osipaju tokom perioda follow-up-a – „censored“ pacijenti – za njih se uzima da su praćeni oko polovine perioda praćenja; wt – broj osipanih pacijenata tokom vremena; I't =It-wt/2 – aproksimativni broj u riziku za hipotireoidizam tokom vremenskog perioda; qt=Ht/I't; Pt – kumulativna verovatnoća za hipotireoidizam na početku vremenskog intervala; na početku studije nulto vreme P(1)=1,0; P(t+1)=pt *Pt; P(2)=p1*p1;

Tabela 2. Pacijenti lečeni jednom dozom RIT nakon petogodišnjeg praćenja, prema ishodu RI u odnosu na pol, starost, trajanje MTT, primenjenu dozu RI i veličini strume pre primene RIT. EU – eutireoidni; g – godine; m – meseci.

	PHH	EU
N (m/ž)	29 (4/25)	9 (1/8)
Starost (g)		
$\bar{x} \pm SD$	56,60±11,01	48,89±12,63
Mediana	57,5	53
Opseg	33-76	33-70
MTT (m)		
$\bar{x} \pm SD$	81,50±94,00	85,33±59,08
Mediana	50	65
Opseg	1-384	4-193
Doza RI		
$\bar{x} \pm SD$	6,66±2,13	6,39±1,05
Mediana	6	6
Opseg	4,5-15	5-8
Veličina strume		
0	16 (55%)	5 (56%)
I	11 (38%)	3 (33%)
II	2 (7%)	1 (11%)

DISKUSIJA

Grejs-Bazdovljeva bolest se leči medikamentnom terapijom, radiojodom i operativno [6]. Kod nas i u Evropi, MMT je terapija prvog izbora, obično traje 12-18 meseci i cilj joj je postizanje eutireoidnog stanja pacijenta. Medikamentna tireosupresivna terapija podrazumeva primenu derivata tionamida, metimazola ili karbimazola (aktivni oblik metimazola) i propiltiouracila [7]. Operativna terapija se najčešće primenjuje kod pacijenata koji imaju veliku strumu, koja može da komprimuje

okolne strukture, kod postojanja nefunkcionalnih nodusa u štitastoj žlezdi suspektnih na malignitet, kod izražene tireoidne oftalmopatije [8]. Indikacije za primenu radioaktivnog joda kod GB su: izostanak remisije na MTT, česti recidivi bolesti, loša komplijansa na MTT. Radiojod se može primeniti i kao prva terapija izbora kod određenih pacijenata. Apsolutne kontraindikacije za primenu RIT su trudnoća i dojenje, a relativne: nekontrolisani hipotireoidizam, velika struma i aktivna tireoidna oftalmopatija, pogotovu kod pušača [9].

Efekat pojedinačne terapijske doze zavisi od više činilaca: veličine štitaste žlezde, jačine akumulacije u štitastoj žlezdi, raspodele radioaktivnosti u tkivu štitaste žlezde, radiosenzitivnosti štitaste žlezde, pola, uzrasta, upotrebe nekih lekova i prethodnih radioloških ispitivanja sa jodnim kontrastima.

Jod-131 nastaje kao fisioni produkt uranijuma u nuklearnom reaktoru, emištuje beta minus zračenje – energije 192kEVa i gama zračenje – energije 364kEVa. Fizičko vreme poluraspada mu je oko 8,02 dana, a domet beta zračenja u tkivu je 0,4-0,8mm [9, 10]. Terapijski efekat J-131, ostvaruje beta minus zračenjem, a kao radiofarmak se koristi natrijum jodid. Dobro se resorbuje iz gastrointestinalnog trakta, pa mu je primena uglavnom *per os* u obliku želatinoznih kapsula. Tireoidna žlezda ga preuzima aktivnim transportom uz korišćenje energije i proteinskih nosača. Nakon oksidacije, pod dejstvom peroksidaze, jod se uključuje u sintezu tireoidnih hormona. Efektivni poluživot J-131 je nešto kraći od fizičkog i iznosi 5-7 dana [11]. Nakupljanje radiojoda je uglavnom u tireoidnoj žlezdi, a manjim delom i u pljuvačnim žlezdama. Iz organizma se izlučuje putem mokraće,

pljuvačke, mleka, znoja, a manji procenat i preko fecesa.

Za terapiju GB mogu se koristiti fiksne i kalkulisane doze radiojoda. Male fiksne doze su 2-3 mCi, aplikuju se na po 2-3 meseca do izlečenja pacijenta. Srednje fiksne doze su 3-12mCi i daju se zavisno od veličine strume. Velike fiksne doze 10-30mCi uglavnom služe za terapiju autonomnog toksičnog adenoma i polinodoznih toksičnih struma [9].

Postoje dve metode za računanje kalkulisanih doza radiojoda. Najčešće se koristi ona koja uključuje primenu doze (A) 1,85-7,4MBq, ili 50-200 μ Ci po gramu tireoidnog tkiva i koriguje se za 24-časovno nakupljanje J-131 u žlezdi prema formuli [11, 12]:

$$A(mCi) = \frac{\text{DozaJ131(MikroCi / g)} * \text{Tireoidea(g)}}{24h\text{FiksacijaJ131}(\%)}$$

Veličina štitaste žlezde se određuje ultrasonografski. Vrednost testa fiksacije radiojoda zavisi od količine joda koja se oralno unosi vodom i hranom. Svaka ustanova mora da odredi normalne vrednosti za svoju populaciju. Područje Istočne Srbije je područje sa dovoljnim unosom joda [13]. Normalne vrednosti za naše područje iznose 8-20% za 3 sata i 20-45% za 24h. Na vrednost testa fiksacije mogu uticati: lekovi koji sadrže jod (amiodarion, hexoral, mexaform), i to više meseci nakon upotrebe, jodna kontrastna sredstva do godinu dana, tireoidni hormoni do mesec dana, steroidni hormoni nekoliko dana, strumogene namirnice (repa, kelj, kupus, karfiol) nekoliko meseci [14, 15].

Druga metoda kalkulisanih doza, koja podrazumeva primenu apsorbovane radijacijske doze 40-110Gy (Greja) po gramu tkiva, takođe uz korekciju na vrednosti 24h fiksacije J-131 u štitastoj žlezdi i brzinu tireoidnog prometa joda u štitastoj žlezdi, ređe se koristi, jer je komplikovana za izračunavanje, a pri njenoj primeni nema značajnije razlike u ishodu u odnosu na primenu doza kalkulisanih na drugi način.

Prosečna primenjena doza RI kod naših pacijenata iznosila je oko $6,6 \pm 1,7$ mCi i spada u srednje do umerene fiksne doze [16]. Većina pacijenata lečena je radiojodom prema klasičnim indikacijama, dok je kod petoro njih prva primenjena terapija za GB bila radiojod. Kod jednog od njih, RI je primenjen zbog neželjenih efekata MTT (alergije). Neposredna neželjena dejstva RIT, blage upale pljuvačnih žlezdi, ili prolazna hipertiroksinemija, kod naši pacijenata nisu zahtevale terapiju, slično objavljenim podacima drugih autora [17].

Dilema, fiksne ili kalkulisane doze J-131 u terapiji GB još uvek je aktuelna. Primena i jednih i drugih doza, u dužem vremenskom periodu, dovode u najvećem broju slučajeva do hipotireoidnog stanja sa incidentom oko 3-5% godišnje, nakon prve godine od primene RIT. Veće fiksne doze dovode brže do hipotireoidizma, a manje zahtevaju ponovnu primenu RIT [18]. Rezultati istraživanja iz sedamdesetih godina pokazali su da je verovatnoča nastanka hipotireoidizma nakon primene manjih doza (3mCi) 3,4 % godišnje, a na kraju praćenja od 17 godina oko 48% [19]. U studiji na 1396 ispitanika u Hong Kongu, pokazana je godišnja incidenca od 3,5% [20]. Pri primeni fiksne doze od 550MBq za sva hipertireoidna stanja, pokazana je incidence PPH nakon jedne godine od 74% [21]. U većini istraživanja na ovu temu, nije pokazana značajnija razlika u ishodu zavisno od korišćenja fiksnih ili kalkulisanih doza u terapiji hipotireoidizma. Ustun i saradnici primenjivali su kalkulisane i fiksne doze od 10mCi, kod tri grupe ispitanika i nisu našli značajnu razliku u odnosu na krajnji ishod [22]. U istraživanju Metso i saradnika, nakon primene fiksne doze od 7mCi pacijentima sa GB, u prvoj postterapijskoj godini bilo je 24% hipotireoidnih pacijenata, a nakon 25 godina 82% [18]. Kod dece i adolescenata pokazana je incidenca PPH od 40,7% nakon 6 meseci od RIT, korišćenjem kalkulisanih doza od 15 μ Ci/g [23].

U našoj grupi ispitanika, u prvoj postterapijskoj godini PPH se javio u 39% slučajeva, što se ne razlikuje od podataka mnogih drugih studija objavljenih u literaturi [24-26], a „life table” analizom se nalazi 7-9% verovatnoće za razvoj PPH u narednim postterapijskim godinama.

ZAKLJUČAK

Režim srednjih do umerenih fiksnih doza ne daje veću kumulativnu incidencu postproceduralnog hipotireoidizma u odnosu na incidenku hipotireoidizma nakon primene kalkulisanih doza objavljenih u literaturi. Postoji potreba za doživotnim praćenjem funkcijskog tireoidnog statusa pacijenata lečenih radiojodnom terapijom zbog Grejvs-Bazdovljeve bolesti.

LITERATURA

- Trbojević B, Žarković M, Artiko V, Beleslin B, Ćirić J, Ćirić S, et all: Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za poremećaj rada štitaste žlezde. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Republička komisija za izradu vodiča dobre kliničke prakse, Beograd. 2011; 11-16
- Trbojević B. Tireoidna žlezda - Patofiziološke osnove i klinički pristup. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd. 1998; 173-303.
- Aleksić A, Aleksić Ž, Manić S, Mitov V, Jolić A, Vešović D. Prediktori ishoda medikamentne tirosupresivne terapije

- kod pacijenata sa Grejsovom bolešću. Timočki medicinski glasnik 2013; 38 (3): 133-141.
4. A Lewinski. The problem of goitre with particular consideration of goitre resulting from iodine deficiency (I): Classification, diagnostics and treatment. Neuroendocrinology Letters 2002; 23: 351-355.
 5. WHO/UNICEF/ICCIDD. Indications for assessing iodine deficiency disorders and their control through salt iodization. WHO/NUT/94.6. WHO, Geneva, 1994.
 6. Jukić T, Staničić J, Petrić V, Kusić Z. Radioaktivni jod-131 ili kirurški zahvat u liječenju Gravesove hipertireoze. Lijec Vjesn 2010; 132: 355-360.
 7. Fumarola A, Di Fiore A, Daniellu M, Grani G, Calvanese A. Medical Treatment of Hyperthyroidism: State of the art. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2010; 118: 678-684.
 8. Iagaru A, Mc Dougall RI. Treatment of Thyrotoxicosis, J Nucl Med 2007; 48: 379-389.
 9. Stokkel MP, Handkiewicz Junak D, Lassmann M, Dietlein M, Luster M. EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010; 37: 2218-2228.
 10. Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, Becker DV, Brill DR, Clarke SEM. et al. Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for Therapy of Thyroid Disease with Iodine-131 (Sodium Iodide) Version 2.0: 1-8, raspoloživo na: <http://interactive.snm.org/docs>
 11. Bogićević M. Radionuklidna terapija hipertireoidizma. U: Dijagnostika i terapija hipertireoidizma. Slobodan Ilić, Medicinski fakultet Niš, Niš; 2007: 57.
 12. Dodig D, Medvedec M, Težak S. Lečenje Gravesove bolesti radioaktivnim Jodom (131J). Paediatr Croat 2003; 47 (Supl 1): 113-116.
 13. Paunković J, Aleksic Ž, Mitov A, Aleksić A, Paunković N. The research of iodine status in East Serbia (Timok region) – thyromobil project. Journees Internationale d'endocrinologie clinique, Paris 2002, poster 13.
 14. Todorović-Tirnanić M. Izotopske tehnike u dijagnostici hipertireoidizma. Medicinski glasnik. Zlatibor. 2007; 24: 10-21.
 15. Aleksić A, Aleksic Ž. Ispitivanje tireoidne gradi i funkcije. Timočki medicinski glasnik 2004; 29 (3): 175-189.
 16. Pravilnik o primeni jonizujućeg zračenja u medicini. „Službeni glasnik RS”, br. 1/2012, član. 43
 17. van Iselt JW, De Klerk JMH, Lips CJM. Radioiodine treatment of hyperthyroidism; fixed or calculated doses; intelligent design or science? Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007; 34 (11): 1883-1884.
 18. Metso S, Jaatinen P, Huhtala H, Luukkaala T, Oksala H, Salmi J. Long-term follow-up study of radioiodine treatment of hyperthyroidism. Clin Endocrinol (Oxf) 2004; 61 (5): 641-8.
 19. Glennon JA, Gordon ES, Sawin CT. Hypothyroidism After Low Dose 131J Treatment of Hyperthyroidism. Ann Intern Med 1972; 76 (5): 721-723.
 20. Best JD, Chan V, Khoo R, Teng CS, Wang C, Yeung RT. Incidence of hypothyroidism after radioactive iodine therapy for thyrotoxicosis in Hong Kong Chinese Clin Radiol 1981; 32 (1): 57-61.
 21. Lewis A, Atkinson B, Bell P, Courtney H, McCance D, Mullan K, Hunter S. Outcome of 131I therapy in hyperthyroidism using a 550 MBq fixed dose regimen. Ulster Med J May 2013; 82 (2): 85-8.
 22. Ustun F, Yuksel M, Durmus – Altun G, Kaya M, Cermik TF, Sarikaya A, Berkada S. The incidence of recurrence and hypothyroidism after radioiodine treatment in patient with hyperthyroidism in Trakya, a mild iodine deficiency area during the period 1991-2003. Annals of Nuclear medicine, 2005; 19: (8): 737-742.
 23. Namwongprom S, Unachak K, Dejkhamron P, Uapisitwong S, Ekmahachai M. Radioactive Iodine for Thyreotoxicosis in Childhood and Adolescence: Treatment and Outcomes. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2013; 5(2): 95-97.
 24. Traino AC, Di Martino F, Grossi M, Monzani F, Deardano A, Caraccio N, Mariani G, Lazzeri M. A study of the possibility of curing Grave's disease based on the desired reduction of thyroid mass (volume) as a consequence of 131I therapy: a speculative paper. Nucl Med Commun May 2006; 27 (5): 439-46.
 25. Sankar R, Sripathy G. Radioactive iodine therapy in Graves hyperthyrotoxicism. Natl Med J India 2000; 13 (5): 246-51.
 26. Rajić M. Procena efekta radiojodne terapije hipertireoidizma. U: Dijagnostika i terapija hipertireoidizma, Slobodan Ilić, Medicinski fakultet Niš, Niš; 2007: 69-79.

**NALAZ SUPTRAKCIONE PARATIREOIDNE SCINTIGRAFIJE 99mTc-
LIPOSOLUBILNIM RADIOFARMACIMA KOD PRIMARNE I SEKUNDARNE
HIPERPLAZIJE PARATIREOIDNIH ŽLEZDA – KORELACIJA SA VELIČINOM I
HISTOPATOLOŠKIM NALAZOM**

**SUBTRACTION PARATHYROID SCINTIGRAPHY WITH 99mTc -
LIPOSOLUBLE RADIOPHARMACEUTICALS IN PRIMARY AND SECONDARY
HYPERPLASIA OF PARATHYROID GLANDS – CORRELATION WITH WEIGHT
AND HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS**

Sanja Dugonjić

INSTITUT ZA NUKLEARNU MEDICINU, VOJNOMEDICINSKA AKADEMIJA, BEOGRAD

Sažetak: Paratireoidnu hiperplaziju (PHP) definišemo kao apsolutno povećanje mase parenhimskih ćelija paratireoidnih žlezda (PŽ). PHP može biti primarna, sekundarna ili tercijarna. Hiperplastično izmenjene paratireoidne žlezde najčešće su asimetrično uvećane, uz postojanje „dominantne“ žlezde. Da bi se postavila histološka dijagnoza PHP, potrebno je da budu pregledane najmanje dve PŽ. Suptotalna parathyroidectomy, koja predstavlja kompletno uklanjanje tri hiperplastične žlezde i ostavljanje malog dela četvrte PŽ, je terapija izbora. Postojanje velikog procenta rekurense bolesti nalaže potrebu preoperativnog otkrivanja lokalizacije svih hiperplastično izmenjenih PŽ, dijagnostičkim lokalizacionim metodama visoke osjetljivosti. Paratireoidna scintigrafija lokalizuje oko 60% hiperplastično izmenjenih PŽ. Cilj: Cilj ovog rada bio je da utvrdi povezanost pozitivnosti nalaza suptrakcione paratireoidne scintigrafije (SPS) 99mTc – liposolubilnim radiofarmacima, sa težinom i histopatoškim nalazom u patohistološkom supstratu PŽ, kod bolesnika sa primarnom, sekundarnom i tercijarnom hiperplazijom PŽ. Materijal i metode: Kod 27 bolesnika sa primarnom/sekundarnom PHP preoperativno je urađena paratireoidna scintigrafija. Petnaest minuta i dva sata od iv. injekcije 740MBq 99mTc – MIBI ili 99mTc-tetrofosmina, ispitniku u ležećem položaju, rađene su statička scintigrafija regije glave i vrata i statička scintigrafija regije grudnog koša. Četiri sata (ili po potrebi i više – do 24 sata) od iv. davanja prve injekcije, kada se 99mTc – MIBI/99mTc-tetrofosmin isprazni iz štitaste i paratireoidnih žlezda, davana je iv. injekcija 185MBq Tc99m-pertechnetata i rađena statička scintigrafija štitaste žlezde. Suptrakcija scintigrama štitaste žlezde od scintigrama PŽ rađena je posle normalizacije i korekcije scintigrafskih slika zbog pomeranja bolesnika. Scintigrafski nalazi ocenjivani su ocenom od 1 do 5, u zavisnosti od stepena nakupljanja radiofarmaka u PŽ. Scintigrafski nalazi ocenom 3, 4 i 5 uzimani su kao pozitivni nalazi. Makroskopskom obradom odstranjenih PŽ analiziran je broj, veličina i masa žlezda, a u mikroskopskoj obradi intraoperativno *ex tempore* dijagnostikom i na stalnom preparatu, standardnim hematoksilin-eozin bojenjem, utvrđivan je supstrat: adenom, hiperplazija, vrsta hiperplazije, distribucija i zastupljenost glavnih, svetlih, oksifilnih ćelija i degenerativne promene. Rezultati: Scintigrafija je lokalizovala dominantnu PŽ kod svih bolesnika, sa osjetljivošću izračunatu po bolesniku 100%. Od 73, otkrivena je 51 hiperplastično izmenjena PŽ, sa osjetljivošću po broju otkrivenih žlezda 70%. Hiperplastične PŽ težile su od 0,1 do 6, g, (medijana – 1g). Značajna pozitivna korelacija nađena je između scintigrafskog nalaza i težine PŽ, ($p<0,0001$). Četiri bolesnika imalo je difuznu PHP, a 23 bolesnika nodularnu PHP. Nije bilo značajne razlike u scintigrafskom nalazu u odnosu na vrstu hiperplazije. Značajna pozitivna korelacija nađena je između težine PŽ i vrste hiperplazije ($p<0,05$). Zaključak: Osetljivost suptrakcione paratireoidne scintigrafije bila je 100% po bolesniku i 70% po broju otkrivenih hiperplastičnih PŽ. Visoka pozitivna korelacija nađena je između: nalaza SPS i težine PŽ, i težine PŽ i vrste hiperplazije. Značajna korelacija nije nađena između nalaza SPS i vrste hiperplazije.

Ključne reči: paratireoidni adenom, paratireoidna hiperplazija, 99mTc-pertechnetat, 99mTc-tetrofosmin, 99mTc-sestamibi.

Summary: Background. Parathyroid hyperplasia (PHP) is defined as an absolute increase in mass of parenchymal cells of the parathyroid gland (PG). PHP is classified as primary, secondary and tertiary PHP. The enlargement of parathyroid glands is usually asymmetric, resulting in a “dominant” gland. In order to confirm the diagnosis, at least two glands should be examined histologically. Subtotal parathyroidectomy i.e. removal of

the three PG and leaving small remnant of forth, is a treatment of choice. High percentage of PHP recurrence imposes the need for preoperative high sensitivity localizing procedures. Parathyroid scintigraphy localizes about 60% of hyperplastic glands. Aim. The aim of this study was to correlate the findings of subtraction parathyroid scintigraphy (SPS) with ^{99m}Tc - liposoluble radiopharmaceuticals (^{99m}Tc -MIBI and ^{99m}Tc -tetrofosmin), with weight, pathohistologic findings of PG in patients with primary, secondary and tertiary parathyroid hyperplasia. Material and methods: 27 patients with primary/secondary PHP underwent SPS before surgery. Static scintigrams of neck and chest and static scintigram of chest were performed in supine position, 15min and 2h after iv. inj. of 740 MBq or ^{99m}Tc -MIBI/ ^{99m}Tc -tetrofosmin. Four hours later (or at need – 24 hours to the latest), thyroid scintigraphy was performed, after iv. inj. of 185 MBq ^{99m}Tc . Subtraction (^{99m}Tc from ^{99m}Tc -MIBI/ ^{99m}Tc -tetrofosmin scintigrams) was done, after normalization and motion correction. Scintigraphic results were graded from 1–5, in relation to the degree of uptake. SPS graded 3, 4 and 5 were considered positive. Number, weight and mass of the removed PG were analyzed macroscopically, while the intraoperative ex tempore analyses was done microscopically on standard hematoxylin-eosin stained slides in order to determine the substrate: adenoma, type of hyperplasia, distribution and substitution of the main, light, OC and degenerative alterations. Results: SPS localized dominant gland in all patients with 100% sensitivity, and 51 of 73 hyperplastic PG, with sensitivity per gland of 70%. PG weighed 0.1g to 6.7g (median 1g). Between SPS results and PG weight, significant positive correlation was found ($p<0.0001$). Four patients had diffuse PHP and 23 patients had nodular HPH. Between PG weight and hyperplasia type significant positive correlation was found ($p<0.05$). Conclusion: Sensitivity of SPS per patient was 100% and per gland it was 70%. High positive correlation was found between: SPS results and PG weight and PG weight and hyperplasia type. Between SPS results and hyperplasia type, insignificant correlation was found.

Keywords: parathyroid adenoma, parathyroid hyperplasia, ^{99m}Tc -pertechnetate, ^{99m}Tc -tetrofosmin, ^{99m}Tc -sestamibi

UVOD

Paratireoidnu hiperplaziju (PHP) definišemo kao apsolutno povećanje mase parenhimskih ćelija paratireoidnih žlezda. Nalazi se u 7% rutinski pregledanih paratireoidnih žlezda (PŽ) pri autopsiji. Da bi se postavila histološka dijagnoza PHP, treba da budu pregledane najmanje dve PŽ. Makroskopski PŽ mogu biti normalne veličine ili znatno uvećane. Mogu biti podjednako zahvaćene sve žlezde, ali su najčešće asimetrično uvećane, uz postojanje „dominantne“ žlezde [1]. PHP je kombinacija hiperplazije glavnih i oksifilnih ćelija, u najvećem broju slučajeva nastaje sekundarno zbog hiperplazije glavnih ćelija. Hiperplazija može biti difuzna ili nodularna, kao i primarna, sekundarna ili tercijarna [2-11].

Primarna hiperplazija javlja se u oko 15% bolesnika sa primarnim hiperparatireoidizmom (pHPT). Većina slučajeva je sporadična. Oko 20% primarnih PHP (pPHP) posledica je hiperplazije glavnih ćelija i udružena je sa nekim od naslednih sindroma, od kojih su najvažniji sindromi multiple endokrine neoplazije jedan i dva (MEN 1 i 2). PŽ su izmenjene u 90% slučajeva MEN1, i 30-40% slučajeva MEN2 sindroma [7, 9, 12-15].

Sekundarna hiperplazija nastaje u okviru sekundarnog HPT, najčešće kao posledica terminalne bubrežne insuficijencije (TBI). Insuficijentni bubreg usporeno izlučuje fosfate, što dovodi do smanjenja nivoa kalcijuma i povećane sekrecije PTH. Drugi uzroci nastanka sPHP mogu

biti: nedostatak vitamina D, hipomagnezijemija, malnutricija, povećan gubitak kalcijuma urinom, dejstvo pojedinih medikamenata. Tercijarni PHP predstavlja autonomnu funkciju jedne PŽ kod bolesnika sa prethodno dokumentovanim postojanjem sHPT. Postojanje tHPT je tipičan za bolesnike sa TBI na dijalizi [6, 16].

Najuspešnije lečenje HPT postiže se hirurškim odstranjanjem PŽ. Klasična operacija sa bilateralnom eksploracijom i disekcijom svih potencijalnih mesta PŽ na vratu, dovodi do izlečenja kod 95% bolesnika. Glavne uzroke nedovoljno uspešne intervencije predstavljaju ektopično lokalizovane PŽ i nedijagnostikovana multipla bolest PŽ kod pHPT. Paratireoidna hirurgija indikovana je i kod bolesnika sa hiperkalcemijom, povišenim nivoom PTH, i/ili renalnom osteodistrofijom u sPHP, koji ne mogu biti uspešno lečeni medikamentozno. Detekcija uvećanih PŽ metodama medicinskog slikanja je još jedan kriterijum za operaciju. Suptotalna paratireoidektomija, koja predstavlja kompletno uklanjanje tri žlezde i ostavljanje malog dela četvrte PŽ, je hirurgija izbora, iako se preporučuje i uklanjanje svih PŽ, uz autotransplantaciju paratireoidnog tkiva u sternokleidomastoidni mišić ili podlakticu [17, 18].

Uvođenjem ultrazvučne dijagnostike i scintigrafije liposolublim radiofarmacima (RF), tj. ^{99m}Tc -MIBI i ^{99m}Tc -tetrofosminom, u poslednjih deset godina značajno je povećana detekcija

uvećanih PŽ. Ovom dijagnostikom omogućuje se skraćenje operativnog zahvata i smanjuje se mogućnost rekurence bolesti i potrebe za reoperacijom [17]. Prednosti scintigrafije PŽ ogledaju se u njenoj visokoj osetljivosti, do 97%, i specifičnosti, do 95% kod pHPT za solitarne adenome [19, 20]. Kod primarne, sekundarne i tercijarne paratireoidne hiperplazije, osetljivost scintigrafije PŽ je manja i kreće se između 15% i 60% [21]. Lažno negativni nalazi najčešće su uzrokovani malim adenomatoznim i hiperplastičnim PŽ. Lažno pozitivni nalazi u najvećem broju slučajeva uzrokovani su koincidentalnim nodusima štitaste žlezde. Rezultati najvećeg broja analiza pokazali su pozitivnu korelaciju između scintigrafske detekcije i veličine hiperfunkcionalnih PŽ. U velikom broju analiza utvrđeno je da je intenzitet nakupljanja ^{99m}Tc -MIBI u pozitivnoj korelaciji sa nodularnom hiperplazijom i zastupljenosću oksifilnih ćelija u PŽ. Korelacija pozitivnosti scintigrafskog nalaza sa veličinom i histopatološkim nalazom hiperfunkcionalnih PŽ predmet su analize velikog broja ranijih i sadašnjih istraživanja [22-28].

Neprepoznavanje hiperplazije u pHPT i veliki procenat, 10-70%, rekurence bolesti u sHPT i tHPT nalaže potrebu za utvrđivanjem faktora koji utiču na pojačanje intenziteta nakupljanja RF i povećanja osetljivosti scintigrafije PŽ, posebno kod hiperplastično izmenjenih žlezda.

Cilj ovog rada je da utvrdi povezanost pozitivnosti nalaza suprakcione paratireoidne scintigrafije (SPS) ^{99m}Tc -liposolubilnim radiofarmacima, sa težinom i histopatološkim nalazom u patohistološkom supstratu PŽ, kod bolesnika sa primarnom, sekundarnom i tercijarnom hiperplazijom PŽ.

MATERIJAL I METODE

U ispitivanje je uključeno 27 bolesnika operisanih zbog primarnog ili sekundarnog HPT, prosečne starosti 50 godina (od 20 do 74), kod kojih su operisane 73 hiperplastično izmenjene PŽ. Kod svih bolesnika je preoperativno urađena scintigrafija PŽ. Sedam bolesnika bilo je sa pHPT, prosečne starosti 64,4 godine (od 52 do 74) i dvadeset sa sHPT, prosečne starosti 44,7 godina (od 20 do 73). Kod 18 bolesnika scintigrafija PŽ urađena je ^{99m}Tc -MIBI, kod 9 bolesnika ^{99m}Tc -tetrofosminom.

Petnaest minuta od iv. injekcije 740MBq ^{99m}Tc -MIBI/ ^{99m}Tc -tetrofosmina ispitniku u ležećem položaju, radene su statička scintigrafija regije glave i vrata, i statička scintigrafija regije grudnog koša. Snimanje je obavljano u anterijornoj projekciji, gama kamerom ADAC, sa pripadajućim

računarom, u matrici 128x128, uz korišćenje kolimatora za niske energije, visoke rezolucije, u zum modu, sa energetskim prozorom 20%. Sakupljano je 2 000 000 impulsa po položaju. Kasne statičke scintigrafije glave i vrata i grudnog koša rađene su 2 sata od davanja iv. injekcije ^{99m}Tc -MIBI/ ^{99m}Tc -tetrofosmina, pod istim uslovima, uz slikanje širokog vidnog polja. Četiri sata (ili po potrebi i više, do 24 sata) od iv. davanja prve injekcije, kada se ^{99m}Tc -MIBI/ ^{99m}Tc -tetrofosmina isprazni iz štitaste i paratireoidnih žlezda, davana je iv. injekcija 185MBq ^{99m}Tc -pertehnetata, koji se specifično nakuplja samo u štitastoj žlezdi. Deset minuta od inj. ^{99m}Tc -pertehnetata, rađena je statička scintigrafija glave i vrata, u anterijornoj projekciji, u zum modu, uz sakupljanje 2 000 000 impulsa po položaju. Posle normalizacije ranog scintigrama rađenog ^{99m}Tc -MIBI / ^{99m}Tc -tetrofosminom i scintigrama ^{99m}Tc -pertehnetatom i korekcije zbog pomeranja ispitnika, sledila je suprakcija scintigrama štitaste žlezde ^{99m}Tc -pertehnetatom, od ranog scintigrama ^{99m}Tc -MIBI/ ^{99m}Tc -tetrofosminom, na kojem se prikazuje štitasta žlezda i hiperfunkcionalno paratireoidno tkivo. Na dobijenoj suprakcionaloj slici zone pojačanog nakupljanja ^{99m}Tc -MIBI/ ^{99m}Tc -tetrofosmina predstavljaju hiperfunkcionalno tkivo hiperplastičnih paratireoidnih žlezda. Scintigrafski nalazi ocenjivani su ocenom od 1 do 5: ocena 1 – normalno nakupljanje RF, SCT ocena 2 – diskretno jače nakupljanje RF, SCT ocena 3 – nešto jače nakupljanje RF, SCT ocena 4 – pojačano nakupljanje RF, SCT ocena 5 – jasno pojačano nakupljanje RF. Scintigrafski ocenjeni sa 1 i 2 uzimani su kao negativni. Scintigrafski ocenjeni sa ocenom 3, 4 i 5 uzimani su kao pozitivni.

Makroskopskom obradom odstranjenih PŽ analiziran je broj, veličina i masa žlezda, a u mikroskopskoj obradi intraoperativno, *ex tempore* dijagnostikom i na stalnom preparatu, standardnim hematoksilin-eozin bojenjem, utvrđivan je supstrat: adenom, hiperplazija, vrsta hiperplazije (difuzna (slika 1), nodularna (slika 2)), distribucija i zastupljenost glavnih, svetlih, oksifilnih ćelija i degenerativne promene.

Osetljivost suprakcione scintigrafije računata je korišćenjem matrice odlučivanja. Od podataka prikupljenih kliničkim istraživanjem formirana je datoteka u statističkom program SPSS 12 for Windows pomoću kojeg su podaci analizirani. Spearman-ov test korelacije ranga korišćen je za ispitivanje korelacije scintigrafskog nalaza i težine PŽ; težine PŽ i procenta oksifilnih ćelija u PŽ. Za ispitivanje značajnosti razlike

histopatološkog nalaza (difuzna ili nodularna hiperplazija) u odnosu na scintigrafski nalaz i težinu PŽ, korišćen je test sume rangova (Mann-Whitney). Uzimani nivo značajnosti bio je $p<0,05$.

REZULTATI

Svi bolesnici imali su pozitivan nalaz suptrakcione paratiroidne scintigrafije, tj. videna je bar jedna uvećana PŽ. Osetljivost scintigrafije izračunata po bolesniku bila je 100%.

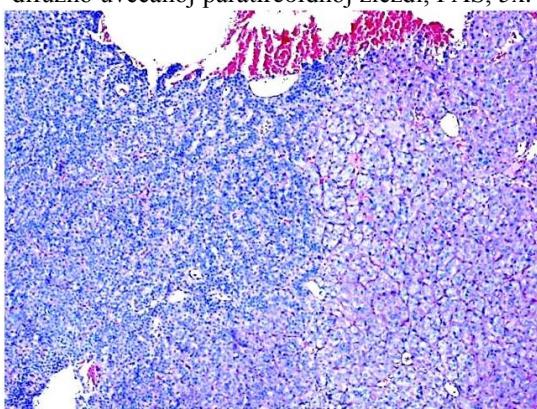
Scintigrafski je otkrivena 51 od 73 hiperplastično izmenjene paratiroidne žlezde, (SCT ocena 5 – trideset devet PŽ, SCT ocena 4 – devet PŽ i SCT ocena 3 – tri PŽ). Nisu se videle 22 žlezde, (SCT ocena 2 – četiri PŽ i SCT ocena 1 – osamnaest PŽ). Osetljivost scintigrafije izračunata po broju otkrivenih žlezda iznosila je 70%.

Kod bolesnika sa pozitivnim scintigrafskim nalazom, PŽ su težile od 0,1 do 6,7g, (medijana – 1g). Kod primarnog HPT težina PŽ kretala se od 0,2 do 2g (medijana – 0,75g), a kod sekundarnog HPT od 0,1 do 6,7g (medijana – 0,8g). Pronađena je značajna pozitivna korelacija između ocene scintigrafskog nalaza i težine hiperplastičnih PŽ, ($p<0,0001$). Žlezde koje se scintigrafski nisu videle (SCT ocena 1 i 2) bile su teške između 0,1 i 1g (medijana – 0,5g). Scintigrafski viđene PŽ (SCT ocena 3, 4 i 5) težile su od 0,1 do 6,7g, (medijana – 1g) i bile su statistički značajno veće od PŽ koje nisu lokalizovane scintigrafski ($p<0,001$).

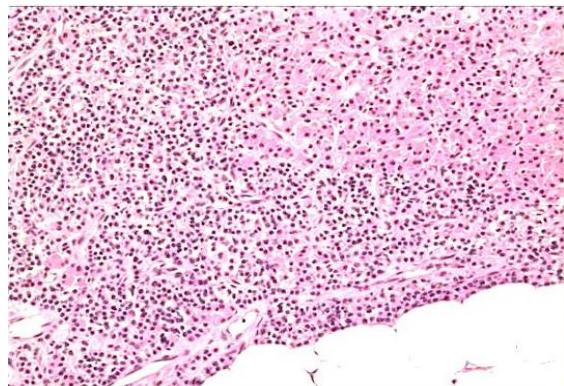
Četiri bolesnika imalo je difuznu hiperplaziju PŽ (2 sa pHPT, 2 sa sHPT), 23 bolesnika imalo je nodularnu hiperplaziju (5 sa pHPT i 18 sa sHPT). Nije nađena statistički značajna razlika između scintigrafskog nalaza u odnosu na vrstu hiperplazije PŽ.

Nije nađena statistički značajna razlika između težine hiperplastičnih PŽ u pHPT i sHPT, ali je utvrđena značajno veća težina PŽ sa nodularnom hiperplazijom ($p<0,05$).

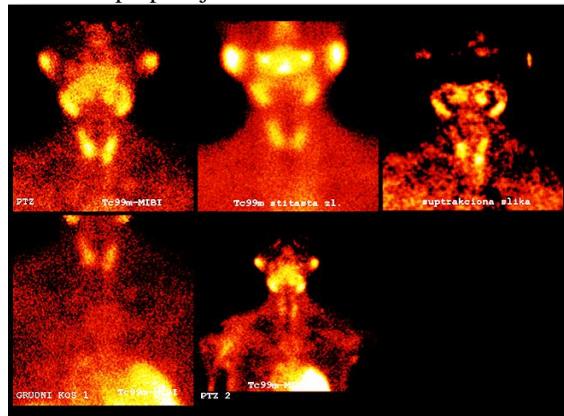
Slika 1 – Hiperplazija glavnih i oksifilnih ćelija u difuzno uvećanoj paratiroidnoj žlezdi, PAS, 5x.



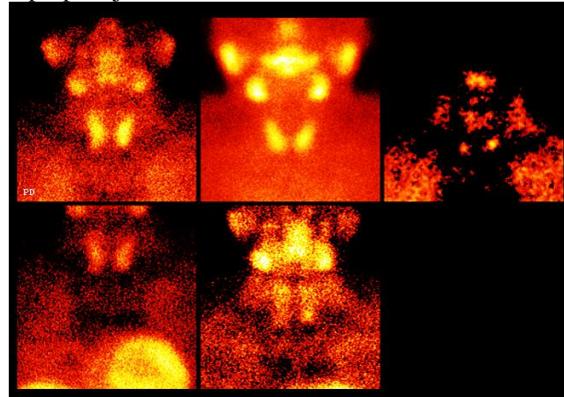
Slika 2 – Nodularna hiperplazija paratiroidne žlezde.



Slika 3 – Bolesnik star 20 godina sa sHPT, 2 godine na peritonealnoj dijalizi i 2 godine na hemodializiji, PTH-1683pg/ml, scintigrafski viđene tri PŽ: SCT ocena 4 – 0,2g, SCT ocena 4 – 0,3g, SCT ocena 5 – 0,3g, patohistološki nalaz – difuzna hiperplazija.



Slika 4 – Bolesnik star 41 god. sa sHPT, 7,5 godina na peritonealnoj dijalizi, PTH – 828pg/mL, scintigrafski viđene 3 od 4 PŽ: SCT ocena 5 – 0,8g; SCT ocena 5 – 1g; SCT ocena 1 – 0,3g; SCT ocena 5 – 1,5g, patohistološki nalaz – nodularna hiperplazija.



DISKUSIJA

^{99m}Tc -MIBI i ^{99m}Tc -tetrofosmin prvenstveno su uvedeni kao radiofarmaci za perfuzionu scintigrafiju miokarda. Ova dva radiofarmaka nakupljaju se i u pojedinim malignim tumorima, uvećanim, hiperfunkcionalnim paratiroidnim žlezdam (slika 3 i 4), kao i u funkcionalnom tkivu štitaste žlezde. ^{99m}Tc -MIBI i ^{99m}Tc -tetrofosmin su intraćelijski obeleživači [17, 19, 20, 28-31]. Zbog svoje liposolubilnosti prolaze kroz ćelijsku membranu i ulaze u ćeliju. Mesto nakupljanja RF u ćeliji predstavljaju mitohondrije, ali su kompletni mehanizmi njihovog vezivanja i oslobođanja (perfuzija, faze ćelijskog ciklusa i metabolička aktivnost) još uvek nedovoljno poznati [24, 29]. Njihova eliminacija najčešće je brža iz normalnog tkiva štitaste žlezde u odnosu na hiperfunkcionalne PŽ, što omogućava vizualizaciju PŽ na odloženim, tj. kasnim scintigramima posle jednog i više sati od davanja injekcije RF. Suptrakciona scintigrafska tehnika omogućava vizualizaciju PŽ koje brzo nakupljaju i brzo otpuštaju radiofarmaci, intratiroidno smeštenih PŽ, kao i razlikovanje nodusa štitaste žlezde od uvećanih PŽ. Hiperplastične paratiroidne žlezde makroskopski mogu biti normalne veličine ili znatno uvećane. Mogu biti podjednako zahvaćene sve žlezde, ali su najčešće asimetrično uvećane, uz postojanje „dominantne“ žlezde. Manja veličina hiperplastično izmenjenih u odnosu na adenomatozno izmenjene PŽ, glavni su razlog manje osetljivosti scintigrafske detekcije hiperplazije [21, 22, 25, 27, 28, 32]. U našoj studiji scintigrafija je lokalizovala najveću hiperplastičnu žlezdu u 100% slučajeva, dok je osetljivost za otkrivanje svih hiperplastično izmenjenih PŽ bila 70%. Palestro i saradnici [32] prepostavljaju da je manja osetljivost scintigrafske detekcije u sPHP uzrokovana i manjim brojem oksifilnih ćelija i ukupnog broja mitohondrija i, stoga, manjim stepenom nakupljanja i bržim otpuštanjem RF iz ćelija.

Rezultati najvećeg broja analiza pokazali su pozitivnu korelaciju između scintigrafske detekcije i veličine, tj. težine hiperfunkcionalnih PŽ, bez obzira na to da li se radi o adenomu, hiperplaziji ili karcinomu [21, 22, 24-28, 32-34]. U našoj grupi bolesnika utvrđena je pozitivna korelacija između pozitivnosti scintigrafskog nalaza i veličine hiperplastično izmenjenih žlezda, kako u pPHP, tako i u sPHP.

U velikom broju analiza utvrđeno je da je intenzitet nakupljanja ^{99m}Tc -MIBI u pozitivnoj korelaciji sa nodularnom hiperplazijom [24, 26-28, 32]. Muros i sar. [21] pokazali su da nema

korelacije između vrste sekundarne hiperplazije i scintigrafskog nalaza. U našoj grupi bolesnika, takođe, nije nađena značajna pozitivna korelacija između vrste hiperplazije i pozitivnosti scintigrafskog nalaza. Ovaj nalaz mogao bi delom da se objasni malim brojem PŽ sa difuznom hiperplazijom, (6 sa pHPT i 7 sa sHPT), kao i njihovom značajno manjom težinom.

Osim ispitivanih faktora, navedenih u ovom radu, koji utiču na kinetiku nakupljanja ^{99m}Tc -liposolubilnih radiofarmaka u hiperplastično izmenjenim PŽ, ispituju se mnogi drugi razlozi koji bi uticali na kinetiku nakupljanja radiofarmaka u hiperfunkcionalnim PŽ. Ovo se, pre svega, odnosi na faktore koji sprečavaju ulazak i zadržavanje radiofarmaka u ćelijama PŽ. Individualne histološke karakteristike, posebno procenat mitohondrijama bogatih oksifilnih ćelija, i metabolička aktivnost hiperfunkcionalnog paratiroidnog tkiva, utiču na pozitivnost nalaza paratiroidne scintigrafije ^{99m}Tc -MIBI i ^{99m}Tc -tetrofosminom [9, 26, 34, 38]. Takođe, kod scintigrafskog neprepoznavanja nekih hiperfunkcionalnih PŽ, utvrđena je predominacija svetlih ćelija [22, 24, 25, 26, 40]. Ovi rezultati još uvek su sporni. Kinetika radiofarmaka može biti promenjena različitim nivoima serumskog kalcijuma, zbog njegovog uticaja na membranski potencijal [23, 34, 41] i sadržaj mitohondrija u ćelijama PŽ [41]. Dokazano je da ćelijska ekspresija P-glikoproteina (P-gp) i proteina povezanog sa rezistencijom na lekove (MDR – multidrug resistance) može biti značajna u pojavi lažno negativnih nalaza scintigrafije kod HPT [28, 37, 42]. Koncentracija ^{99m}Tc -MIBI i ^{99m}Tc -tetrofosmina u ćelijama izmenjenih PŽ u negativnoj je korelaciji sa ekspresijom P-gp [28, 37, 42]. Pozitivna korelacija između intenziteta nakupljanja ^{99m}Tc -MIBI u PŽ i faze ćelijskog ciklusa, predmet je analize novijih studija. Veći stepen nakupljanja radiofarmaka, kao pokazatelja metaboličkog statusa, u pozitivnoj je korelaciji sa fazom aktivnog rasta hiperfunkcionalnog paratiroidnog tkiva [43]. Kompletni mehanizmi vezivanja i oslobođanja radiofarmaka iz ćelije hiperfunkcionalnih paratiroidnih žlezda još uvek nisu utvrđeni i predmet su mnogih studija.

ZAKLJUČAK

U ovoj studiji utvrđena je visoka osetljivost suptrakcione paratiroidne scintigrafije, 100% po bolesniku i 70% po broju otkrivenih hiperplastičnih PŽ. Visoka pozitiva korelacija nadena je između nalaza suptrakcione paratiroidne scintigrafije i težine paratiroidnih žlezda, kao i

između težine paratireoidnih žlezda i vrste hiperplazije. Nije nađena značajna korelacija između nalaza suptrakcione paratireoidne scintigrafije i vrste hiperplazije.

Dodatne uzroke koji utiču na pojačano nakupljanje ^{99m}Tc -liposolubilnih radiofarmaka u hiperfunkcionalnom tkivu PŽ, kao i one koji sprečavaju ulazak radiofarmaka i njihovo zadržavanje u ćelijama PŽ, još uvek treba tačnije i preciznije odrediti. Detaljni histopatološki pregled, najmanje dve hiperplastično izmenjene PŽ u celini, uz biopsiju *ex tempore*, doprineće odgovarajućem hirurškom pristupu i sprečiti rekurencu bolesti.

LITERATURA

- Wenig BM, Heffess CS, Adair CF. Atlas of endocrine pathology. Philadelphia: W. B. Saunders Co; 1997.
- Ghander-Mnaymneh L, Kimura N. The parathyroid adenoma. A histopathologic definition with a study of 172 cases of primary hyperparathyroidism. Am J Pathol 1984; 115 (1): 70-83.
- Parathyroid_hyperplasia. Available from: [http://www.thedoctorsdoctor.com/diseases/parathyroid_hypерплазия.htm](http://www.thedoctorsdoctor.com/diseases/parathyroid_hypерplasia.htm)
- Allen TB, Thorburn KM. The oxyphil cell in abnormal parathyroid glands. A study of 114 cases. Arch Pathol Lab Med 1981; 105 (8): 421-7.
- Roth SI, Munger BL. The cytology of the adenomatous, atrophic, and hyperplastic parathyroid glands of man. A light- and electron-microscopic study. Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med 1962; 335: 389-410.
- Tominaga Y, Johansson H, Johansson H, Takagi H. Secondary hyperparathyroidism: pathophysiology, histopathology, and medical and surgical management. Surg Today 1997; 27 (9): 787-92.
- Penner CR, Thompson LD. Primary parathyroid hyperplasia. Ear Nose Throat J 2003; 82 (5): 363.
- Akerström G, Grimelius L, Johansson H, Lundqvist H, Pertoft H, Bergström R. The parenchymal cell mass in normal human parathyroid glands. Acta Pathol Microbiol Scand A 1981; 89 (5): 367-75.
- Johnson SJ, Sheffield EA, McNicol AM. Best practice no 183. Examination of parathyroid gland specimens. J Clin Pathol 2005; 58 (4): 338-42.
- Pino Rivero V, Pantoja Hernández CG, Mora Santos ME, González Palomino A, Pardo Romero G, Gómez de Tejada Romero R, et al. [Morphology of the parathyroid glands. A study of 146 samples and review of the literature]. An Otorrinolaringol Ibero Am 2007; 34 (2): 135-42. (Spanish)
- Faccini JM. The ultrastructure of parathyroid glands removed from patients with primary hyperparathyroidism: a report of 40 cases, including four carcinomas. J Pathol 1970; 102 (4): 189-99.
- Richards ML, Carter SM, Gross SJ, Pourmotabbed G, Talavera F, Khadri R, et al. Multiple endocrine neoplasia, type 2. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/123447-overview#showall>
- Sherman SI, Gagel RF. Disorders affecting multiple endocrine systems. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al, editors. Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. New York: McGraw Hill; 2005. p. 2231-8.
- Saint-André JP, Berger-Dutrieux N, Le Bodic MF, de Micco C, Trouillas J. [Multiple endocrine neoplasia type I. Review and presentation of the study group of multiple endocrine neoplasia type I (GENEM I)]. Arch Anat Cytol Pathol 1994; 42 (2): 77-82. (French)
- O'Riordan DS, O'Brien T, Grant CS, Weaver A, Gharib H, van Heerden JA. Surgical management of primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. Surgery 1993; 114 (6): 1031-9.
- Roth SI, Marshall RB. Pathology and ultrastructure of the human parathyroid glands in chronic renal failure. Arch Intern Med 1969; 124 (4): 397-407.
- Clark PB. Parathyroid scintigraphy: optimizing preoperative localization. Appl Radiol 2005; 34: 24-8.
- Russell CF, Edis AJ. Surgery for primary hyperparathyroidism: experience with 500 consecutive cases and evaluation of the role of surgery in the asymptomatic patient. Br J Surg 1982; 69 (5): 244-7.
- Fine EJ. Parathyroid imaging: its current status and future role. Semin Nucl Med 1987; 17 (4): 350-9.
- Hindie E. applications of parathyroid imaging. In: European Associations of Nuclear Medicine, editor. Parathyroid scintigraphy. A technologist's guide. Vienna: EANM; 2005. p. 6-12.
- Muros MA, Bravo Soto J, López Ruiz JM, Rodríguez-Portillo M, Ramírez Navarro A, Bellón Guardia M, et al. Two-phase scintigraphy with technetium 99m -sestamibi in patients with hyperparathyroidism due to chronic renal failure. Am J Surg 2007; 193 (4): 438-42.
- Mehta NY, Ruda JM, Kapadia S, Boyer PJ, Hollenbeck CS, Stack BC Jr. Relationship of technetium Tc 99m sestamibi scans to histopathological features of hyperfunctioning parathyroid tissue. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2005; 131 (6): 493-8.
- Pons F, Torregrosa JV, Fuster D. Biological factors influencing parathyroid localization. Nucl Med Commun 2003; 24 (2): 121-4.
- Nishida H, Ishibashi M, Hiromatsu Y, Kaida H, Baba K, Miyake I, et al. Comparison of histological findings and parathyroid scintigraphy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroid glands. Endocr J 2005; 52 (2): 223-8.
- Mihai R, Gleeson F, Buley ID, Roskell DE, Sadler GP. Negative imaging studies for primary hyperparathyroidism are unavoidable: correlation of sestamibi and high-resolution ultrasound scanning with histological analysis in 150 patients. World J Surg 2006; 30 (5): 697-704.
- Custódio MR, Montenegro F, Costa AF, dos Reis LM, Buchpiguel CA, Oliveira SG, et al. MIBI scintigraphy, indicators of cell proliferation and histology of parathyroid glands in uremic patients. Nephrol Dial Transplant 2005; 20 (9): 1898-903.
- Pham TH, Sterioff S, Mullan BP, Wiseman GA, Sebo TJ, Grant CS. Sensitivity and utility of parathyroid scintigraphy in patients with primary versus secondary and tertiary hyperparathyroidism. World J Surg 2006; 30 (3): 327-32.
- Bhatnagar A, Vezza PR, Bryan JA, Atkins FB, Zielessman HA. Technetium-99m-sestamibi parathyroid scintigraphy: effect of P-glycoprotein, histology and tumor size on detectability. J Nucl Med 1998; 39 (9): 1617-20.
- Fukumoto M. Single-photon agents for tumor imaging: ^{201}TI , $^{99m}\text{Tc}-\text{MIBI}$, and ^{99m}Tc -tetrofosmin. Ann Nucl Med 2004; 18 (2): 79-95.
- Farley DR. Technetium-99m 2-methoxyisobutyl isonitrile-scintigraphy: preoperative and intraoperative guidance for primary hyperparathyroidism. World J Surg 2004; 28 (12): 1207-11.
- Wakamatsu H, Noguchi S, Yamashita H, Yamashita H, Tamura S, Jinnochi S, et al. Technetium-99m tetrofosmin for parathyroid scintigraphy: a direct comparison with $(99m)\text{Tc}-\text{MIBI}$, $(201)\text{TI}$, MRI and US. Eur J Nucl Med 2001; 28 (12): 1817-27.

32. Palestro CJ, Tomas MB, Tronco GG. Radionuclide imaging of the parathyroid glands. *Semin Nucl Med* 2005; 35 (4): 266-76.
33. Tanaka Y, Funahashi H, Imai T, Seo H, Tominaga Y, Takagi H. Oxyphil cell function in secondary parathyroid hyperplasia. *Nephron* 1996; 73 (4): 580-6.
34. Arbab AS, Ueki J, Koizumi K, Araki T. Effects of extracellular Na⁺ and Ca²⁺ ions and Ca²⁺ channel modulators on the cell-associated activity of ^{99m}Tc-MIBI and ^{99m}Tc-tetrofosmin in tumour cells. *Nucl Med Commun* 2003; 24 (2): 155-66.
35. Arnold BM, Kovacs K, Horvath E, Murray TM, Higgins HP. Functioning oxyphil cell adenoma of the parathyroid gland: evidence for parathyroid secretory activity of oxyphil cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38 (3): 458-62.
36. Christie AC. The parathyroid oxyphil cells. *J Clin Pathol* 1967; 20 (4): 591-602.
37. Yamaguchi S, Yachiku S, Hashimoto H, Kaneko S, Nishihara M, Niibori D, et al. Relation between technetium ^{99m}-methoxyisobutylisonitrile accumulation and multidrug resistance protein in the parathyroid glands. *World J Surg* 2002; 26 (1): 29-34.
38. Piñero A, Rodriguez JM, Ortiz S, Soria T, Bermejo J, Claver MA, et al. Relation of biochemical, cytologic, and morphologic parameters to the result of gammagraphy with technetium ^{99m} sestamibi in primary hyperparathyroidism. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122 (6): 851-5.
39. Ugur O, Bozkurt MF, Hamaloglu E, Sokmensuer C, Etikan I, Ugur Y, et al. Clinicopathologic and radiopharmacokinetic factors affecting gamma probe-guided parathyroidectomy. *Arch Surg* 2004; 139 (11): 1175-9.
40. Westreich RW, Brandwein M, Mechanick JI, Bergman DA, Urken ML. Preoperative parathyroid localization: correlating false-negative technetium ^{99m} sestamibi scans with parathyroid disease. *Laryngoscope* 2003; 113 (3): 567-72.
41. Boquist L. Ultrastructural study of calcium-containing precipitation in human parathyroid glands. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1975; 368 (2): 99-108.
42. Grzela T, Chudzinski W, Lazarczyk M, Niderla J, Dziunycz P, Milewski L, et al. Persisted/recurrent hyperparathyroidism associated with development of multi-drug resistance phenotype and proliferation of parathyroid transplants. *Int J Mol Med* 2004; 14 (4): 595-9.
43. Yamaguchi S, Yachiku S, Morikawa M. Analysis of proliferative activity of the parathyroid glands using proliferating cell nuclear antigen in patients with hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 (8): 2681-8.

UDK 616.12-085.817

ISSN 035-2899, 39(2014) br.4 p.205-209

UTICAJ POLOŽAJA PEJSMEJKER ELEKTRODE U DESNOJ KOMORI NA EJEKCIJONU FRAKCIJU I VOLUMENE LEVE KMORE

INFLUENCE OF PACEMAKER LEADS POSITION IN THE RIGHT VENTRICLE ON LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION AND VOLUME

Vladimir Mitov (1), Zoran Perišić (2), Aleksandar Jolić (1), Željka Aleksić (3), Dragana Adamović (1), Lale Zastrandović (1), Aleksandar Aleksić (1), Tomislav Kostić (2), Miloš Stević (4)

(1) ODELJENJE KARDIOLOGIJE, ZC ZAJEČAR, (2) ODELJENJE INVAZIVNE KARDIOLOGIJE, KC NIŠ,
(3) SLUŽBA NUKLEARNE MEDICINE, ZC ZAJEČAR, (4) INSTITUT ZA NUKLEARNU MEDICINU, KC
NIŠ

Sažetak: Cilj ovog rada je procena da li postoji uticaj pejsmejker stimulacije iz izlaznog trakta desne komore (RVOT – Right Ventricular Outflow Tract) i vrha desne komore (RVA – Right Ventricular Apex) položaja komorske elektrode, nakon 12 meseci pejsmejker stimulacije, na ejekcionu frakciju i volumene leve komore kod pacijenata sa očuvanom sistolnom funkcijom leve komore na uključivanju, a merene sa dve nezavisne dijagnostičke metode. Pacijenti i metodologija: Ovo je prospективna, randomizovana, studija praćenja, u trajanju od 12 meseci. Našim istraživanjem obuhvaćena su 132 konsekutivna pacijenta kod kojih je implantiran permanentni antibradikardni pejsmejker, u Pejsmejker centru Zdravstvenog centra u Zaječaru, u periodu 2009-2011. U odnosu na položaj komorske elektrode, svi pacijenti su podeljeni u dve grupe: RVA grupa – 61 pacijent, sa komorskim elektrodom u vrhu desne komore. RVOT grupa – 71 pacijent, sa komorskim elektrodom u izlaznom traktu desne komore. Rezultati: Na uključivanju u studiju, grupe se nisu razlikovale u distribuciji po polu, godinama starosti, BMI, odnosu broja implantacija VVI i DDD pejsmejkera, kao i između EF, ESV i EDV dobijenih radionuklidnom ventrikulografijom (RNV), kao i između endsistolnih, endijastolnih dimenzija, endsistolnog volumena i endsistolnog volumen indeksa leve komore (ESD, EDD, ESV, ESVI) dobijenih ehokardiografskim merenjima. Nakon 12 meseci pejsmejker stimulacije, grupe se nisu razlikovale u izmerenim vrednostima sistolnih parametara, merenih RNV i ehokardiografijom (EHO). Jedino je uočeno da je ESV i ESVI procenjivan ehokardiografski bio uvećan na granici statističke značajnosti samo u RVOT grupi. Zaključci: Pejsmejker stimulacija iz izlaznog trakta ili vrha desne komore kod pacijenata sa očuvanom sistolnom funkcijom leve komore nije negativno uticala na ejekcionu frakciju i volumene leve komore, nakon 12 meseci pejsmejker stimulacije, a određivane i praćene sa dve nezavisne neinvazivne dijagnostičke metode.

Ključne reči: RVA, RVOT, pejsmejker stimulacija, sistolna funkcija leve komore.

Summary: The aim of this paper is to assess the influence of RVOT (Right Ventricle Outflow Tract) and RVA (Right Ventricle Apex) position of ventricle pacemaker lead on LVEF and volume, after 12 months of pacemaker stimulation in patients with preserved LVEF. The LVEF was measured with two independent methods, RNV (radionuclide ventriculography) and echocardiography. Patients and methodology: this was prospective, randomized follow up study that lasted for 12 months. Our research enveloped 132 consecutive patients implanted with permanent antibradicardiac pacemaker in Zaječar Pacemaker Centre during the period of 2009 to 2011. Regarding the electrode position, all patients were divided into two groups: RVA group with 61 patients with ventricle lead implanted in the right ventricle apex and RVOT group with 71 patients with ventricle lead implanted in right ventricle outflow tract. Results: On study enrollment, there was no group difference in the distribution of gender, age, BMI, VVI to DDD implantation ratio, LVEF, ESV, EDV measured with RNV, and to ESD, EDD, ESV, ESVI measured with echocardiography. After 12 months of pacemaker stimulation, the groups showed no difference in systolic parameters measured with RNV and echo. The only observation was that the ESVI and ESVI measured with echo were slightly elevated on the border of statistical significance only in the RVOT group. Conclusion: Pacemaker stimulation from RVOT or RVA in patients with preserved left ventricle systolic function did not have a negative effect on ejection fraction or left ventricle volumes after 12 months of pacemaker stimulation, measured by two independent noninvasive diagnostic methods.

Key words: RVA, RVOT, pacemaker stimulation, left ventricle systolic function

UVOD

Standardni položaj pejsmejker elektrode i stimulacija miokarda iz vrha desne komore, Right Ventricle Apex (RVA), karakteriše se produženim transeptalnim i intraventrikularnim sprovođenjem impulsa i QRS kompleksima koji su najmanje dvostruko širi, u odnosu na normalno sprovođenje [1]. Pejsmejker stimulacija iz izlaznog trakta desne komore, Right Ventricle Outflow Tract (RVOT), ima brže sprovođenje impulsa od septuma ka ostalim delovima leve komore, a samim tim i manji stepen disinhronije i uže QRS komplekse [2-4].

U RVA pejsmejker stimulaciji mišićna vlakna septuma se prevremeno kontrahuju i brzo skrate, još u fazi izovolumetrijske kontrakcije, dok su mišićna vlakna ostalih delova komore još uvek relaksirana. Mišićna vlakna lateralnog zida leve komore se paradoksalno rastežu u suprotnom pravcu, u ranoj fazi sistole, što dovodi do zakasnele kontrakcije ovog dela miokarda. Ova diskordiniranost u kontrakciji između rano aktiviranog septuma i kasno aktiviranog lateralnog zida, vodi do smanjenja efikasnosti miokarda kao pumpe [5]. Na osnovu rezultata dosadašnjih multicentričnih randomizovanih studija, prikazana je korist od pejsmejker stimulacije sa alternativnih mesta. Međutim, zvanične preporuke ne daju prednost alternativnim položajima pejsmejker elektroda u odnosu na RVA [6].

CILJ

Cilj ovog rada je procena da li postoji uticaj RVOT i RVA položaja komorske elektrode, nakon 12 meseci pejsmejker stimulacije, na ejekcionu frakciju i volumene leve komore, kod pacijenata sa očuvanom sistolnom funkcijom leve komore na uključivanju, a merene dvema nezavisnim dijagnostičkim metodama.

PACIJENTI I METODOLOGIJA

Ovo je prospективna, randomizovana, studija praćenja, u trajanju od 12 meseci. Našim istraživanjem obuhvaćena su 132 konsekutivna pacijenta kod kojih je implantiran permanentni antibradikardni pejsmejker, u Pejsmejker centru Zdravstvenog centra u Zaječaru, u periodu 2009-2011. Korišćeni su VVI pejsmejkeri SJM Verity ADx XL SR 5156, i DDD Medtronic Sensia SEDR01. U odnosu na položaj komorske elektrode, svi pacijenti su podeljeni u dve grupe: RVA grupa – 61 pts, sa komorskog elektrodom u vrhu desne komore. RVOT grupa – 71 pts, sa komorskog elektrodom u izlaznom traktu desne komore. Kod pts u RVA grupi korišćene su komorske elektrode Medtronic 4074-58, sa pasivnom fiksacijom. Kod pts u RVOT grupi korišćene su komorske elektrode

SJM Tendril 188TC/58, sa aktivnom fiksacijom. Kod svih pts sa DDD pejsmejkerima korišćene su pretkomorske Medtronic 4592-53 „J“ elektrode, sa pasivnom fiksacijom.

Funkcija leve komore procenjivana je vrednostima ejekcione frakcije (EF), kao i endsistolnim volumenom (ESV) i endijastolnim volumenom (EDV) leve komore merenih radionuklidnom ventrikulografijom (RNV) i EF, endsistolnim volumenom (ESV) i endsistolnim volumen indeksom (ESVI), koji su mereni ehokardiografski (EHO).

Radionukleidna ventrikulografija (RNV)

RNV je sproveden u Službi nuklearne medicine u Zaječaru i u Institutu za nuklearnu medicinu Kliničkog centra u Nišu. Korišćene su *in vivo* i *in vitro* tehnike obeležavanja eritrocita.

In vivo obeležavanje eritrocita vrši se tako što se pacijentu intravenski aplikuje 2,5mg kalaj-pirofosfata, koji omogućava vezivanje pertehnetata za eritrocite. Nakon 30 minuta aplikuje se 15-30mCi 99mTc pertehnetata. *In vitro* obeležavanje eritrocita vrši se tako što se pacijentu intravenski aplikuje 2,5mg kalaj-pirofosfat, a nakon 30 minuta hepariniziranim špricem uzme se uzorak krvi koji se obeleži sa 15-30mCi 99mTc pertehnetata. Obeleženi uzorak se inkubira 30 minuta na 37°C, nakon čega se intravenski pacijentu vraća uzorak krvi, sa obeleženim eritrocitima. Ovako se radioaktivnost diluira i postiže ekvilibrijum radioaktivnosti u cirkulaciji. Količina radioaktivnosti u endijastoli i endsistoli proporcionalna je (count-based methods) količini krvi u srčanim šupljinama, i ne zavisi od oblika leve komore, što ovu metodu čini volumetrijskom metodom za merenje EF i [neinvazivnim zlatnim standardom].

Nakon 10 minuta, sprovodi se akvizicija na Siemens Open Diacam Single Headed gama kameri. Prvo se sprovodi planarna akvizicija u LAO 45°, u trajanju od 15 minuta, a potom se sprovodi SPET (Single Photon Emission Tomography) akvizicija za 180°, od početnih RAO 45°, do LPO 45°, u pravcu kazaljke na satu. Koristi se visoko rezolutivni paralelni kolimator za niske energije, sa putanjom rotiranja za 180° koja je podeljena na 32 položaja, i sa zadržavanjem kolimadora 30 sekundi po položaju (step and shoot). Prikupljanje podataka je EKG trigerovano na R zubac, pa su RR intervali podeljeni na 16 segmenata. Ovako prikupljeni podaci podeljeni su u dve grupe, na početku R zupca su impulsi iz endijastole, a na kraju T talasa su impulsi iz endsistole. Ovako se dobija volumna kriva vreme-aktivnost koju čine EDV i ESV. EF

leve komore izračunava se iz dobijenih volumena leve komore, prema formuli:

$$EF = \frac{EDV - ESV}{EDV - BG}$$

(EDV – endijastolni volumen, ESV –endsistolni volumen, BG – background – osnovna aktivnost). Normalne vrednosti su 50-80%.

Ehokardiografija

Ehokardiografski pregledi sprovođeni su u Odeljenju kardiologije ZC Zaječar. Korišćen je aparat VIVID 3 GE Medical System USA.

Merjenja srčanih šupljina standardno su izvođena u M modu pod kontrolom 2D moda, i to u parasternalnom uzdužnom preseku, na nivou vrhova mitralnih kuspisa. ESD i EDD su direktno mereni ehokardiografski parametri leve komore. Normalne vrednosti su 2,1-4cm za ESD, i 3,5-6cm za EDD. ESV i EDV leve komore su prema Teichholz-ovoj metodi izračunavani iz merenih ESD i EDD, po formulama:

$ESV = (7/(24+ESD)) \times ESD^3$ i $EDV = (7/(24+ EDD)) \times EDD^3$. Normalne vrednosti su za ESV: 43 ml/m² i EDV: 97 ml/m².

Tabela 1. Upoređivanje RVA i RVOT grupa na uključivanju u studiju. BMI (Body Mass Index), EF – ejekciona frakcija, ESV – endsistolni volumen, EDV – endijastolni volumen, ESD – endsistolna dimenzija, EDD – endijastolna dimenzija, ESVI – endsistolni volumen indeks.

Bazični parametri	RVA grupa; N=61	RVOT grupa; N=71	Statistička značajnost
Muškarci	43 (70,50%)	46 (64,78%)	p=0,48
Žene	18 (29,50%)	25 (35,22%)	
Godine starosti	72,72±9,40	72,69±8,66	p=0,98
BMI	26,47±4,48	27,09±4,33	p=0,42
VVIR	26 (42,62%)	35 (49,29%)	
DDDR	35 (57,38%)	36 (50,71%)	p=0,44
RNV			
EF (%)	58,44±6,34	52,50±15,24	p=0,13
EDV (ml)	144,18±33,44	142,14±39,08	p=0,87
ESV (ml)	62,31±18,97	71,15±44,31	p=0,58
Eho (M mod)			
EF (%)	59,16±10,43	59,55±11,40	p=0,85
ESV (ml)	53,32±22,13	52,76±24,73	p=0,49
ESVI (ml/m ²)	28,24±10,87	28,09±12,35	p=0,91

Nakon 12 meseci pejsmejker stimulacije, RNV mereni parametri pokazali su da je u obe grupe došlo je do beznačajne redukcije EF. Nije bilo značajne razlike u ESV i EDV u obe grupe (tabela 2). Ehokardiografski merena EF je ostala nepromenjena u obe grupe (tabela 2). Ehokardiografski izvedeni parametri, kao što je

ESVI izračunavan je iz ESV, a u odnosu na površinu tela. Normalne vrednosti su: 40-60ml/m². EF po Teicholtz-u izračunavan je prema formuli:

$$EF = \frac{EDV - ESV}{EDV} .$$

Ova formula je bazirana na pretpostavci da je leva komora pravilnog, elipsastog oblika. Normalne vrednosti su: 62±8%, a kao donja granica se smatra 54%.

Statistička analiza: korišćene su analitičke i deskriptivne statističke metode: apsolutni i relativni brojevi, mere centralne tendencije (aritmetička sredina), deskriptivni parametri (SD). Parametrijski testovi: t-test, ANOVA za ponovljena merenja. Neparametrijski testovi: Hi kvadrat test, McNemar test.

REZULTATI

Na uključivanju u studiju, grupe se nisu razlikovale u distribuciji po polu, godinama starosti, BMI (body mass index), odnosu broja implantacija VVI i DDD pejsmejkera, kao i između EF, ESV i EDV dobijenih RNV, kao i između ESD, EDD, ESV, ESVI dobijenih ehokardiografskim merenjima (tabela 1).

ESV leve komore, nije se značajno promenio u RVA grupi, dok je povećanje vrednosti u RVOT grupi na granici statističke značajnosti 58,84±29,19ml (Z=-1,65; p=0,09). ESVI je bez promena u RVA grupi i na granici statističke značajnosti je povećana vrednost u RVOT grupi 31,53±14,54 ml/m² (Z=-1,78; p=0,07) (tabela 2).

Tabela 2. Upoređivanje parametara programiranja pejsmejkera nakon 1. i 12. meseca od implantacije u RVOT i RVA grupama.

Parametri	RVA grupa n-61		Statistička značajnost	RVOT grupa n-71		Statistička značajnost
	1. mesec	12. mesec		1. mesec	12. mesec	
RNV						
EF (%)	58,44±6,34	53,83±6,57	p=0,19	52,50±15,24	51,31±15,80	p=0,75
EDV (ml)	144,18±33,44	134,81±29,82	p=0,48	142,14±39,08	143,28±70,35	p=0,93
ESV (ml)	62,31±18,97	61,56±22,87	p=0,91	71,15±44,31	69,76±61,37	p=0,72
Eho (M mod)						
EF (%)	59,16±10,43	60,96±10,56	p=0,31	59,55±11,40	57,77±10,86	p=0,27
ESV (ml)	53,32±22,13	52,23±22,28	p=0,79	52,76±24,73	58,84±29,19	p=0,09
ESVI (ml/m ²)	28,24±10,87	27,95±12,36	p=0,77	28,09±12,35	31,53±14,54	p=0,07

DISKUSIJA

Iako se RVOT pejsmejker stimulacija koristi preko 10 godina, dosadašnji rezultati ukazuju na diskutabilan uticaj položaja pejsmejker elektrode na funkciju leve komore i zavisi od stanja leve komore pre pejsmejker stimulacije.

U studijama koje su pratile pacijente sa smanjenom EF našli su da pejsmejker stimulacija iz RVOT ima povoljniji efekat na funkciju leve komore, u odnosu na stimulaciju iz RVA [7].

Andrzej i saradnici našli su da kod pacijenata sa normalnom ejekcionom frakcijom nema razlike između RVOT i RVA položaja pejsmejker stimulacije na srčani indeks [8]. Viktor i saradnici pratili su 28 pacijenata sa elektrodom u septumu desne komore, a drugom u vrhu desne komore. Kod pacijenata koji su na početku studije imali očuvanu EF, nije bilo razlike između stimulacije iz septuma ili vrha desne komore [9]. Gong sa saradnicima, nakon 12-mesečnog praćenja 96 pacijenata, sa normalnom funkcijom leve komore, ehokardiografski nije našao razliku u funkciji leve komore, kod pejsmejker stimulacije iz izlaznog trakta i vrha desne komore [10]. Nekoliko studija je pokazalo poboljšanje hemodinamskih parametara kod stimulacije iz RVOT, u odnosu na RVA. Ali, nekoliko randomizovanih kontrolisanih studija sa dužim praćenjem, pokazalo je malu ili zanemarljivu korist od pejsmejker stimulacije iz RVOT u odnosu na RVA [11]. Svakako, RVOT u odnosu na RVA sigurno nije gori, i neki autori zastupaju ideju da se svim pacijentima pozicionira elektroda u RVOT; to su obično nove generacije pejsmejker implantera [12-14]. Cate i saradnici su ehokardiografski pratili uticaj RVOT i RVA stimulacije na funkciju leve komore. Prema parametrima koje su pratili, zaključili su da obe položaje podjednako negativno utiču na funkciju leve komore [15]. I drugi autori nisu našli razliku između RVOT ili RVA [16-17]. Friedberg i saradnici su kod dece sa zdravim srcem dobili da i

RVOT i RVA stimulacija nisu uticali na globalnu hemodinamiku [18].

Naši rezultati nisu pokazali promenu volumena leve komore i smanjenje EF nakon 12 meseci pejsmejker stimulacije iz RVOT i RVA, mereni sa dve nezavisne dijagnostičke metode. Praćeni su pacijenti sa očuvanom sistolnom funkcijom leve komore. Jedino je uočeno da su ESV i ESVI procenjivani ehokardiografski bili uvećani, na granici statističke značajnosti, samo u RVOT grupi. Nemamo jasno dokazanu kliničku korist od alternativnih mesta stimulacije iz desne komore.

ZAKLJUČCI

Pejsmejker stimulacija iz izlaznog trakta ili vrha desne komore kod pacijenata sa očuvanom sistolnom funkcijom leve komore, nije negativno uticala na ejekcionu frakciju i volumene leve komore, nakon 12 meseci pejsmejker stimulacije, a određivane i praćene sa dve nezavisne neinvazivne dijagnostičke metode.

LITERATURA

- Prinzen FW, Strik M, Regoli F, Auricchio A. Basic Physiology and hemodynamics of Cardiac Pacing. In: Ellenbogen KA KGLCWBL, ed. Clinical Cadiac Pacing, Defibrillation, and Resynchronization Therapy. Philadelphia. Elsevier Saunders. Fourth edition, 2011: 203-233.
- Sweeney MO, Prinzen W. Ventricular Pump Function an Pacing-Psyciological and Clinical Integration. Circ Arrhythmia Electrophysiol 2008; 1: 127-39.
- Lewicka-Nowak E, Dabrowska-Kugacka A, Tybura S, et al. Right ventricular apex versus right ventricular outflow tract pacing: prospective, randomised, long term clinical and echocardiographic evaluation. Kardiol Pol 2006; 10: 1082-91.
- Bharat V, Prakash B, Das NK. RVOT Pacing versus RV Apical Pacing: Implantation Experience and ECG Characteristics. McGill CME 2009: 1-7.
- Prinzen FW, Strik M, Regoli F, Auricchio A. Basic Physiology and hemodynamics of Cardiac Pacing. In: Ellenbogen KA KGLCWBL, ed. Clinical Cadiac Pacing, Defibrillation, and Resynchronization Therapy. Philadelphia. Elsevier Saunders. Fourth edition., 2011: 203-233.

6. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardioresynchronization therapy. The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *European Heart Journal* 2013; doi: 10.1093/euroheartj/eht150: 1-49.
7. De Cock CC, Giudici MC, Twisk J. Comparison of the haemodynamic effects of right ventricular outflow tract pacing with right ventricular apex pacing: a quantitative review. *Europace* 2003; 5: 275-8.
8. Andrzej R, Piotr R, Tomasz S, et all. Comparison of the acute hemodynamic effect of right ventricular apex, outflow tract, and dual-site right ventricular pacing. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2010; 15: 353-9.
9. Victor F, Mabo P, ansour H, et al. A randomized comparison of permanent septal versus apical right ventricular pacing: short term results. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 238-42.
10. Gong X, Su Y, Pan W, et al. Is right ventricular outflow tract pacing superior to right apex pacing in patients with normal cardiaiac function? *Clinical Cardiology* 2009; 12: 695-9.
11. Stambler BS, Reynolds DW. Hemodynamics of cardiac pacing and pacing mode selection. In: Ellenbogen KA WMA, ed. *Cardiac Pacing and ICDs*. 2008; Blackwell Publishing Ltd. 2008: 116-174.
12. Mitov V, Jolić A. Analiza parametara implantacije ventrikularne elektrode u izlazni trakt desne komore vs. u vrh desne komore. *Srce i krvni sudovi* 2011; 1: 86.
13. Mitov V, Jolić A, Aleksić T, et all. The efect of pacemaker lead positioning on left ventricle function and patient functional capacity. *Eur J Heart Fail* 2012; 11: 57.
14. Barold SS, Stroobandt RX, Sinnaeve AF. *Cardiac Pacemakers and Resynchronisation. Step by step*. Wiley BlackWell. Second edition. 2010.
15. Cate TJF, Scheffer MG, Sutherland GR, et all. Right ventricular outflow and apical pacing comparably worsen the echocardiographic normal left ventricle. *Eur J of Echocardiography* 2008; 9: 672-7.
16. Kypta A, Steinwender C, Kammler J, et all. Long-term outcomes in patients with atrioventricular block undergoing septal ventricular lead implantation compared with standard apical pacing. *European Heart Journal* 2008; 10: 574-9.
17. Nikoo MH, Ghaedian MM, Kafi M, et all. Effects of right ventricular septal versus apical pacing on plasma natriuretic peptide levels. *J Cardiovasc Dis Res* 2011; 2: 104-9.
18. Friedberg MK, Dubin AM, Van Hare GF, et all. Pacing-induced electromechanical ventricular dyssynchrony does not acutely influence right ventricular function and global hemodynamics in children with normal hearts. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20: 539-44.

HORMONI TIREOIDNOG STATUSA KOD EUTIREOIDNIH OSOBA – „NORMALNE VREDNOSTI”

HORMONAL ANALYSIS OF THYROID STATUS IN EUTHYROID PATIENTS – “NORMAL VALUES”

Džejn Punković, Milijana Jakovljević, Nebojša Paunković

POLIKLINIKA „PAUNKOVIĆ”, ZAJEČAR

Sažetak: Autori su prikazali vrednosti „normalnih nalaza” za tireoidne *in vitro* parametre, „ultrasenzitivni” TSH, slobodni tiroksin (FT4) i ukupni tirototironin (T3). Parametre su radili u fazi uvođenja metoda za testiranje štitaste žlezde. Ukupno je ispitano 431 osoba, koje su na osnovu kliničkih i ultrasonografskih metoda svrstane u grupu eutireoidnih osoba bez strume. Određena je koncentracija TSH (TSH ultra, Wallac, Finland) i vrednost slobodnog tiroksina i ukupnog tirodotironina istog proizvođača. Vrednosti su prikazane grafički i obrađene statistički, izračunata je aritmetička sredina i standard devijacija. Vrednosti su u opsegu: TSH 0,29-3,66mU/l; FT4 8,8-20pmol/l i T3 1,1-3,26nmol/l (srednja vrednost +2SD).

Ključne reči: eutireoidne osobe, hormonalni status, TSH, FT4, T3.

Summary: The authors have presented normal values of thyroid “in vitro”parameters: ultra sensitive TSH, free thyroxin (FT4) and total tryiodothyronine (T3). These parameters were done in the phase of introductory method for thyroid testing. The total of 431 people were examined and, on the basis of clinical and ultrasonographic methods, were classified in the group “euthyroid people without goiter”. The concentration of TSH (TSH ultra, Wallac, Finland) and values of free thyroxine and total tryiodothyronine of the same manufacturer were determined. The values were graphically presented and statistically processed, mean values and standard deviation were calculated. The values were in the interval: TSH 0.29-3.66 mU/l; FT4 8.8-20 pmol/l and T3 1.1-3.26 nmol/l (mean + 2SD).

Key words: euthyroid people, hormonal status, TSH, FT4, T3

UVOD

Za ispitivanje funkcionalnog stanja štitaste žlezde potrebno je odrediti hormone u cirkulaciji – tireotropni hormon (TSH), tiroksin (T4) i trijodotironin (T3). Nekada, pored ukupnih tireoidnih hormona, mogu da se odrede i njihove „slobodne” frakcije, tj. nevezane na plazmatske transportere (FT4 i FT3). Danas su na raspolaganju savremene metode za ta određivanja: radioimunološke (RIA), fluoroimunološke (FIA), luminoimunološke (LIA) enzimimunološke (EIA) za tireoidne hormone, odnosno imunometrijske za TSH. Mada u svim uputstvima za reagense piše da svaka laboratorijska treba da ima sopstvene normalne vrednosti, u praksi je to veoma retko.

Cilj ovog našeg istraživanja je da na većem broju zdravih ispitanih odredimo vrednosti ovih parametara, i da usvojimo sopstvene „normalne vrednosti”.

METOD RADA

a) Ispitivane osobe

Pacijenti upućeni na ispitivanje tireoidne funkcije odabrani su *per exclusionem*, tj. ako su

imali negativne (normalne) sledeće nalaze: normalan klinički status, nisu imali palpabilnu strumu, nisu ranije imali neko tireoidno oboljenje, nisu uzimali lekove koji utiču na metabolizam tireoidnih hormona (amiodaron, jodidi) i ako su imali sasvim uredan echosonogram štitaste žlezde.

b) Metode

Korišćene su fluroimunološke metode (DELFIA firme Perkin Elmer, originalno proizvedene od strane Wallac iz Finske), za određivanje tireoidnih hormona (ukupnih i nevezanih), odnosno imunofluorescentna za TSH ultra.

Mada se radi o privatnoj poliklinici, odnosno laboratoriji, određivani su samo parametri na osnovu kojih može da se postavi funkcionalna dijagnoza – najčešće samo „ultrasenzitivni” TSH i FT4, nikada i ukupni i slobodni hormoni, a ređe UTSH, FT4 i T3.

REZULTATI

Vrednosti su predstavljene na grafikonima. Urađena je osnovna statistička obrada, tj. izračunate

Adresa autora: Džejn Paunković, Poliklinika „Paunković”, Timočke bune 4, 19 000 Zaječar, Srbija;

E-mail: poliklinika.paunkovic@gmail.com

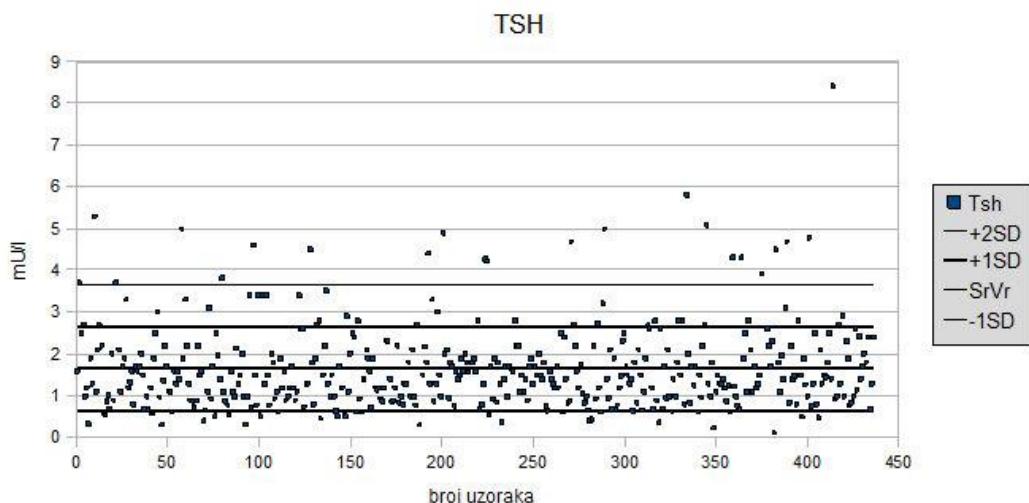
Rad primljen: 10. 9. 2014. Rad prihvaćen: 10. 9. 2014. Elektronska verzija objavljena: 17. 11. 2014.

www.tmg.org.rs

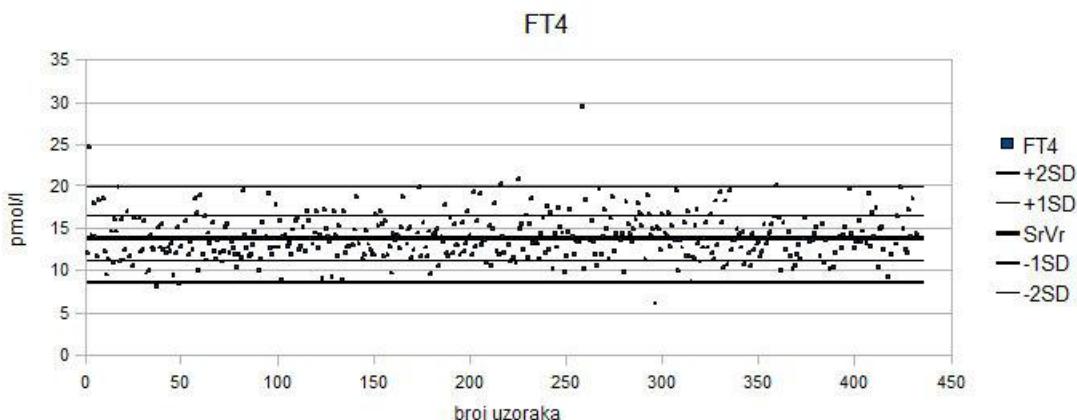
su aritmetička sredina i standardna devijacija. Budući da smo imali dovoljno veliki uzorak za određivanje TSH, FT4 i T3, to smo mogli da utvrdimo sopstvene normalne vrednosti za ova tri

parametra. Nešto niži brojevi su onemogućili da vrednost normalnih rezultata T4 bude relativno zadovoljavajući, dok vrlo mali broj određivanja FT3 nije bio dovoljan za ovu namenu.

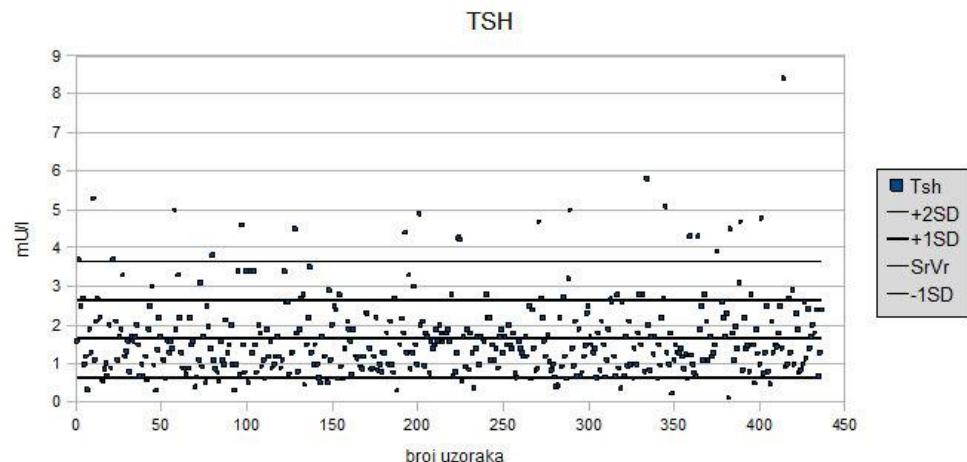
Grafikon 1. Nalazi ultrasenzitivnog TSH kod 431 eutireoidne osobe bez strume.



Grafikon 2. Nalazi „slobodnog” tiroksina (FT4) u serumu kod 412 eutireoidnih osoba bez strume.



Grafikon 3. Nalazi ukupnog trijodotironina kod 90 eutireoidnih osoba bez strume.



DISKUSIJA

Mada je određivanje „normalnih vrednosti” u endokrinologiji vrlo komplikovan zahvat, koji podrazumeva ispitivanje na absolutno zdravim osobama u populaciji, i zahteva korekciju za svaku situaciju (pol, uzrast, prisustvo drugih bolesti, uticaj pojedinih sastojaka ishrane, itd. [1], svaka laboratorijska bi trebalo da ima svoje sopstvene „normale”. Ovo se, naravno, odnosi i na funkcionalne parametre štitaste žlezde.

Murphy i Pattee su prvi primenili radiokompetitivnu metodu za određivanje tiroksina, 1964. [2]. U našoj zemlji, sa uvođenjem primene radioaktivnih izotopa u medicini i biohemiji, počelo je i određivanje ovog tireoidnog parametra (P. Milutinović i Danica Nastić-Mirić, 1971) [3].

Mada smo među prvima u Jugoslaviji (1971. god) [4] određivali tiroksin u serumu, a kasnije i mnoge druge funkcione tireoidne parametre [5, 6, 7], otvaranje nove laboratorijske zahtevalo je novi početak. Između ostalog, bilo je potrebno primeniti postupak kao kod svakog uvođenja nove metode. U tom postupku treba početi od normalnih vrednosti svih određivanih parametara, što je bio i cilj ovog saopštenja. Otežavajuća je okolnost što se radi o davno uvedenim metodama (nijedan proizvodač reagenasa nije zainteresovan da nam donira reagense), što u privatnoj laboratoriji bolesnici plaćaju analize, odnosno mogu da se rade samo ako su bolesnici upućeni u interesu sopstvenog zdravlja. Relativno povoljna okolnost je bila ta što je poliklinika vođena od strane iskusnog tireoideologa i veoma sposobnog biohemičara koji su godinama uvodili

slične metode. Povoljna okolnost je i dolazak novog biohemičara u naš tim, sa velikim iskustvom u „klasičnoj biohemiji” i skromnijim u određivanju hormona.

U ovom radu, koji je imao za cilj utvrđivanje naših „normalnih vrednosti”, odabrali smo 431 osobu koja je na osnovu unapred definisanih kriterijuma svrstana u „eutireoidne osobe bez strume”¹. Za sve smo odredili srednju vrednost i referentni opseg za TSH ultra. Ista grupa, za nešto manji broj osoba (412), korišćena je i za FT4, a znatno manja, 90 osoba, za T3.

LITERATURA

1. Benson ES. The concept of the normal range. Human Pathol 1972; 3: 152-155.
2. Murphy BEP, Pattee CJ. Determination of thyroxine utilizing the property of protein- binding. J Clin Endocrinol 1964; 24: 187.
3. P. Milutinović, D. Mirić, D. Gorkić: Određivanje ukupnog tiroksina u serumu metodom kompetitivne analize, laboratorijska i dijagnostička ispitivanja. Drugi jugoslovenski simpozijum o štitastoj žlezdi, Zlatibor, 1971; 59-66 .
4. G. Milutinović, N. Paunković. Klinička vrednost određivanja ukupnog tiroksina u serumu kod oboljenja štitaste žlezde. Drugi jugoslovenski simpozijum o štitastoj žlezdi, Zlatibor, 1971; 382-386.
5. N. Paunković: Indeks slobodnog tiroksina u funkcijonu ispitivanju štitaste žlezde. Srpski arhiv 1972. 100 (10): 1191-1194.
6. S. Vučković, R. Paunović, N. Paunković. Određivanje ukupnog tiroksina u serumu radioimunološkim kompletom IBK-Vinča. Radiol Jugosl 1983;17(3):355-358.
7. Džeđin Paunković i Nebojša Paunković. Određivanje koncentracije TSH senzitivnim i ultrasenzitivnim metodama, Sastanak podružnice SLD, Pirot, 1996. Predavanje po pozivu.

UDK 616-039.38

ISSN 035-2899, 39(2014) br.4 p.213-218

Mc CUNE-ALBRIGHT-OV SINDROM – PRIKAZ SLUČAJA**Mc CUNE-ALBRIGHT SYNDROME – CASE REPORT***Željka Aleksić (1), Aleksandar Aleksić (2)*

(1) SLUŽBA ZA NUKLEARNU MEDICINU, ZC ZAJEČAR, (2) INTERNISTIČKA SLUŽBA, ZC ZAJEČAR

Sažetak: McCune-Albright-ov sindrom (MAS) je retko, kongenitalno, nenasledno benigno oboljenje koje je posledica somatske aktivirajuće mutacije, koja se dešava po formiranju zigota u genu koji kodira alfa subjedinicu stimulatornog G proteina (Gs) na hromozomu 20q13 i karakteriše se trijasom: osteofibroznom displazijom, kožnim pigmentacijama, kao „bela kafa”, i raznim vrstama endokrinopatija. Prikazujemo slučaj ovog retkog oboljenja, dijagnostikovanog kod žene u petoj deceniji života, kod koje su promene na kostima slučajno otkrivene pri radiografiji pluća, u okviru zdravstvenog pregleda za dobijanje lekarskog uverenja za zaposlenje.

Ključne reči: McCune-Albright-ov sindrom, osteofibroznna displazija, autonomni hipertiroidizam

Summary: McCune-Albright syndrome (MAS) is a rare congenital, non-hereditary benign disease caused by a somatic activating mutation, which occurs after the formation of the zygote in the gene that encodes the alpha subunit of the stimulatory G protein (Gs) on chromosome 20q13 and is characterized by the triad: osteofibrosis dysplasia, “cafe-au-lait” skin pigmentation and various types of endocrinopathies. We report a case of this rare disease, diagnosed in a woman in the fifth decade of life, in which changes in the bones were accidentally discovered at chest radiography as part of the medical examination to obtain a medical certificate for the employment.

Keywords: McCune-Albright syndrome, osteofibrous dysplasia, autonomous hyperthyroidism

UVOD

McCune-Albright-ov sindrom (MAS) je kongenitalno, nenasledno benigno oboljenje koje je posledica somatske aktivirajuće mutacije, koja se dešava po formiranju zigota u genu koji kodira alfa subjedinicu stimulatornog G proteina (Gs) na hromozomu 20q13 i karakteriše se trijasom: osteofibroznom displazijom, kožnim pigmentacijama, kao „bela kafa”, i ili raznim vrstama endokrinopatija [1, 2, 3].

PRIKAZ SLUČAJA

Pacijentkinja starosti 46 godina javila se polovinom juna 2014. na scintigrafiju skeleta sa uputnom dijagnozom osteolitičnih promena na III, IV i V rebru desnog hemitoraksa. Osteolitične promene su otkrivene na radiografiji pluća, koja je rađena u cilju dobijanja lekarskog uverenja za zaposlenje na mestu trgovca. Pacijentkinja je bila uplašena. Plače pri davanju anamnestičkih podataka.

Negira tegobe. Subjektivno se dobro oseća. Na ciljana pitanja odgovara da od kad zna za sebe, ima povremeno bolove u kostima grudnog koša i da je pre više godina, kada je počela da nosi naočare, primetila da ima asimetrično ispušteniju levu veđu.

U ličnoj anamnezi navodi da se unazad više godina leči od arterijske hipertenzije. Kontrolisana je u Službi za nuklearnu medicinu Zdravstvenog centra Zaječar od 2000. zbog regionalne autonomije levog režnja. Lečena je sa 12m Ci radiojoda 16. 10. 2007. (tabela 1). Operisana je od slepog creva, ciste levog jajnika i kamena u žučnoj kesi. Prvu menstruaciju dobila je u 15. godini, ciklusi uredni. Imala je jedan porodaj carskim rezom u 32. godini života. Rađena joj je mamografija 2011. na kojoj je bio uredan nalaz. Redovno ide na ginekološke preglede, nalazi su uredni.

Pri pregledu je bila klinički eumetabolična, sa palpabilnom tiroideom, telesne visine 160 cm, telesne mase 66 kg. Inspekcijom se uočava laka asimetrija čeone kosti sa naglašenijim lukom obrve leve polovine kosti. Laboratorijski nalazi su u granicama normale, sem lake hiperolesterolemije (tabela 2).

Tri sata nakon intravenske aplikacije 15m Ci 99mTc-DPD urađena je scintigrafija celog skeleta, a potom ciljani scintigrami delova skeleta na kojima je uočena patološka distribucija radiofarmaka (slika 1).

Adresa autora: Željka Aleksić, Služba za nuklearnu medicinu, Zdravstven Centar Zaječar, Rasadnička bb, 19 000

Zaječar, Srbija; E-mail: lukaal@open.telekom.rs

Rad primljen: 10. 8. 2014. Rad prihvaćen: 10. 8. 2014. Elektronska verzija objavljena: 17. 11. 2014.

www.tmg.org.rs

Tabela 1. Tiroidni status pacijentkinje 2000-2007. kada nije postojala sumnja na MAS.
Table 1.Thyroid status of the patient from 2000 to 2007. when there was no suspicion of MAS.

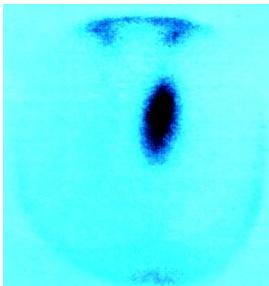
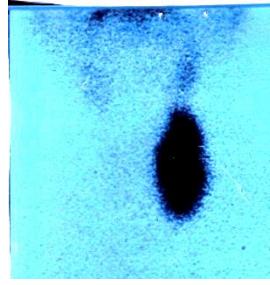
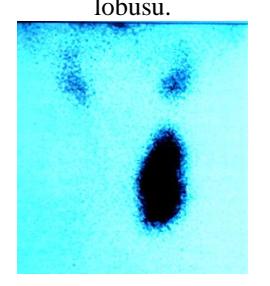
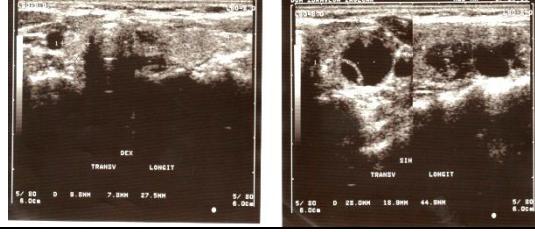
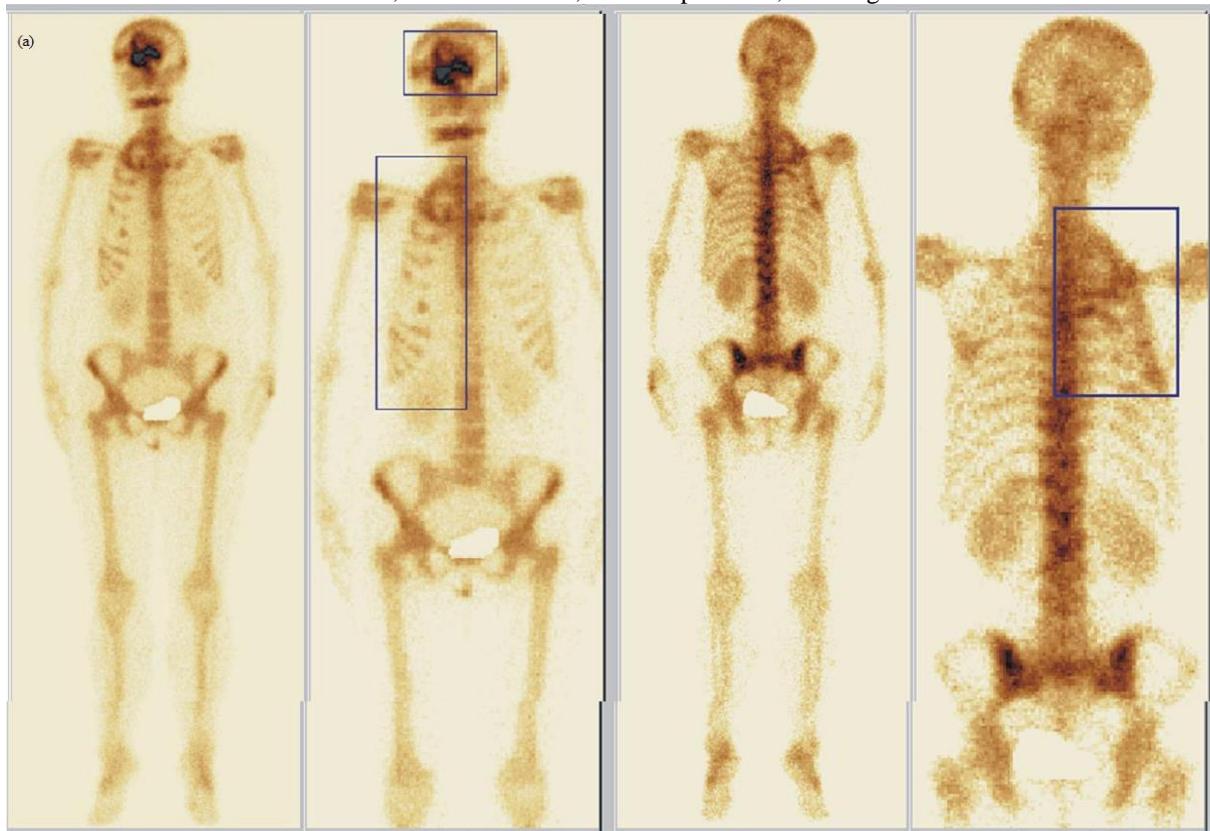
2000. godina	2005. godina	2007. godina
Anamnistički: izostanak menstruacije Klinički: hipermetabolična, puls 100/min, sa tremorom šaka i vlažnom i toploim kožom, i asimetrično uvećanim i čvrstim levim režnjem tiroidee, palpatorno; TT 68kg, TV 160 cm; oči bez osobitosti.	Klinički: hipermetabolična, puls 105/min, sa blagim tremorom šaka i finom kožom i nodusom u levom režnju tiroidee, veličine trešnje palpatorno; TT 69kg, TV 160cm; oči bez osobnosti.	Klinički: eumetabolična, puls 76/min, normalne kože, bez tremora i sa nodusom u levom režnju tiroidee, veličine manjeg oraha palpatorno; TT 65kg, TV 160cm; oči bez osobnosti.
Biohemski: TSH = 0,02mIU/L; FT4 = 20pmol/L; FT3 = 11,4pmol/L	Biohemski: TSH = 0,01mIU/L; FT4 = 29,3pmol/L; FT3 = 18,8 pmol/L	Biohemski: TSH = 0,01mIU/L; FT4 = 24,66pmol/L; FT3 = 8,41pmol/L
Pertehnetatni sken: Supresija vezivanja u desnom režnju; hiperfunkcijski nodus u levom lobusu. 	Pertehnetatni sken: Supresija vezivanja u desnom režnju; hiperfunkcijski nodus u levom lobusu. 	Pertehnetatni sken: Supresija vezivanja u desnom režnju; hiperfunkcijski nodus u levom lobusu. 
	Ehosonografski: Desni režanj tiroidee normalnih dimenzija i echostruktura. U levom režnju ovalan, mešovit, solidno-cistični nodus, promera oko 28x19x45mm. 	
Terapija: ništa za sada za tiroideu; * *poslednja menstruacija 22. 8. 2000. Dokazana trudnoća. Porodaj carskim rezom, maja 2001.	Terapija: Tiastat tbl. 2x1 do odluke o konačnoj terapiji. Ostala terapija: Monopril tbl. 0,01, 1x1 Presolol tbl. 0,05, ½+0+1/4 Lečena 18 meseci tirosupresivom.	Terapija: 131I - 12 mCi, oralno; * *eutiroidna do danas.

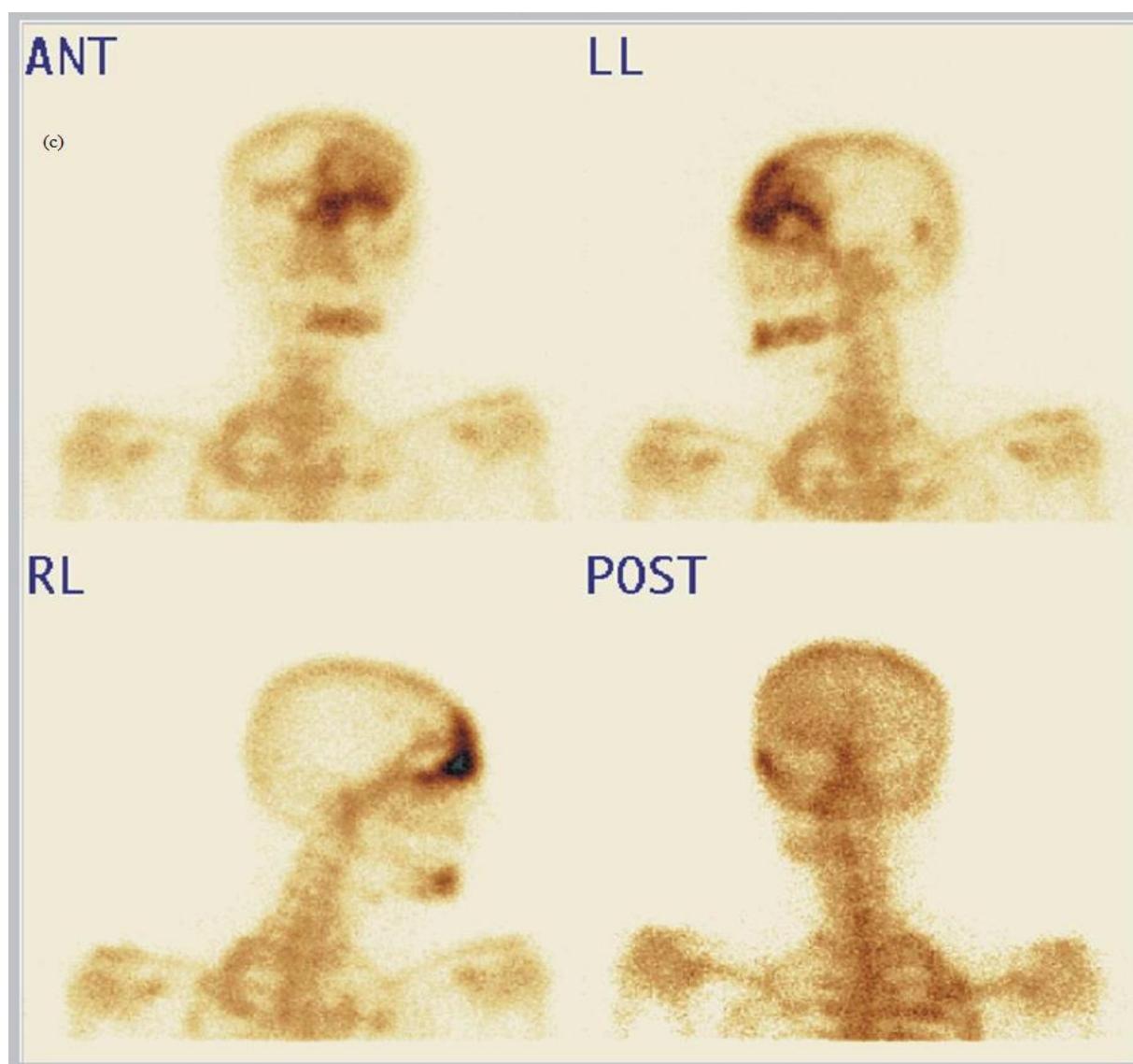
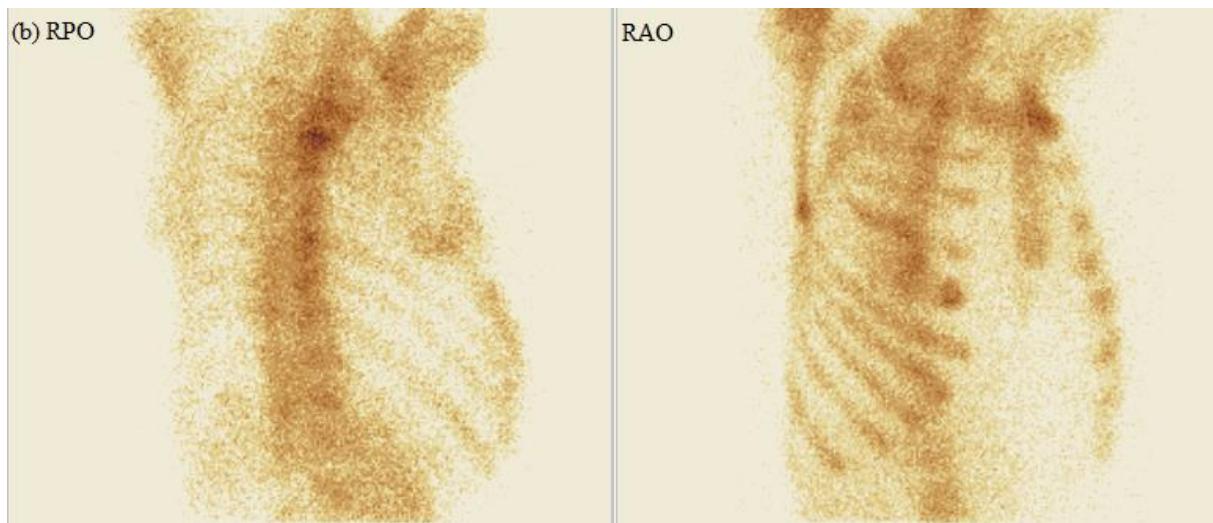
Tabela 2. Vrednosti biohemijskih parametara kod pacijentkinje pre izvođenja scintigrafije kostiju juna 2014.
Table 2. Values of biochemical parameters in patients before performing bone scintigraphy jun 2014th.

Serumske analize (jedinice mere) Serum Analysis (units)	Vrednost Value	Referentne vrednosti Refference range
TSH (mIU/L)	2,26	0,4-3,5
FT4 (pmol/L)	11,8	7,8-14,3
SE (mm)	20	
ALP (IU/L)	100	< 110
Kreatinin/Creatinine (μ mol/L)	69	44,2-140
Holesterol/ Cholesterol (mmol/L)	6,2	< 5,2
Trigliceridi/Triglycerides (mmol/L)	1,3	<2,0
AST (IU/L)	12	<40
ALT (IU/L)	14	<40
CK (IU/L)	127	<200
LDH (IU/L)	431	<450
CRP (mg/L)	0,9	<5
CEA (ng/ml)	3,3	<5
CA 125 (IU/L)	9	<35
CA 19,9 (IU/L)	5	<35,4
CA 15,3 (IU/L)	8	<31,3

Slika 1. Scintigrafija celog tela sa 99mTc-DPD (a), i ciljani scintigrami toraksa u dva pravca (b), i lobanje u četiri pravca (c), juna 2014. RPO – desni zadnji polukosi; RAO – desni prednji polukosi; ANT – prednji; LL – levi bočni; POST – zadnji; RL – desni bočni.

Image 1. Whole-body scintigraphy with 99mTc-DPD (a), and targeted thorax scintigrams in two directions (b), and the skull in four directions (c), june 2014th. RPO – right posterior oblique; RAO – right anterior oblique ; ANT – frontal; LL – left lateral; POST – posterior; RL – right lateral.





Nalaz scintigrafije skeleta ukazivao je na nepravilno polje patološke hiperakumulacije u predelu frontalne kosti i, nešto slabijeg intenziteta, u regiji temporo-okcipitalnog spoja, s leve strane; narušena arhitektonika prvih nekoliko rebara desnog hemitoraksa sa lako pojačanom akumulacijom mestimično duž rebara, intenzivnije u vertebralnim i sternalnim okrajcima, bez drugih mesta patološke hiperakumulacije. Zaključuje se da patološka distribucija radiofarmaka nije karakteristična za malignu bolest i indikuje se radiografija lobanje.

Na radiografiji lobanje, urađenoj 16. 6. 2014, opisano je veće polje osteolize u frontalnoj kosti levo. Radiolog nije mogao ni na prethodnom radiografskom nalazu toraksa, niti na nalazu radiografije lobanje da se izjasni o prirodi i poreklu promena na kostima, pa se pacijentkinja upućuje na magnetnu rezonancu lobanje.

Na magnetnoj rezonanci lobanje, urađenoj 18. 6. 2014, levo prisutna formacija koja zahvata frontalnu, sfenoidalnu i deo temporalne kosti, sve do klinusa, najveće širine 30mm. Nakon aplikacije kontrastnog sredstva dolazi do intenzivog prebojavanja. Nalaz najviše odgovara fibroznoj displaziji, ali je neophodna verifikacija. U zaključku: opisana ekspanzivna promena u predelu

frontalne, sfenoidalne i temporalne kosti levo, koja diferencijalno dijagnostički odgovara fibroznoj displaziji (slika 2).

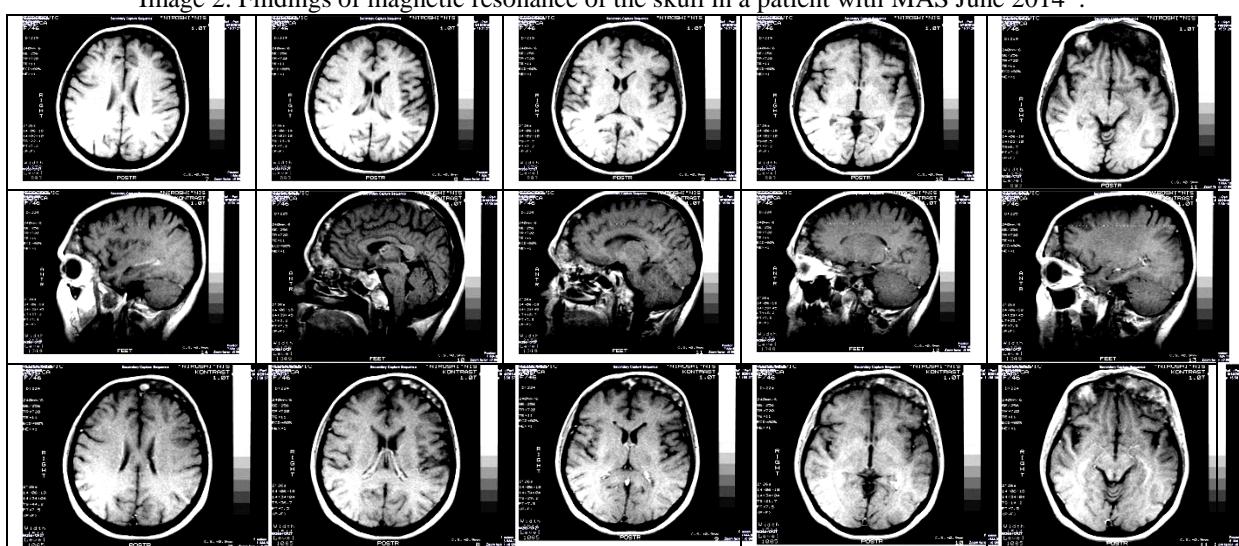
Po dobijanju nalaza sa magnetne rezonance, naknadnom anamnezom, dobija se podatak da su promene na rebrima viđene i 2006, pri radiografiji grudnog koša rađenoj zbog upale pluća, ali nisu dalje ispitivane. Takođe je pacijentkinja pitana da li ima neke promene po koži, kada pokazuje na koži leđa dve veće nepravilne fleke, jednu levo skapularno, a drugu desno subskapularno, boje bele kafe (café au lait spots), za koje kaže da ih ima oduvek.

Zaključuje se da prisutna trijada: osteofibroznna displazija, toksični adenom tiroide i *café au lait* pigmentne promene na koži potvrđuju djagnozu MAS. Planira se biopsija frontalne kosti i patohistološka potvrda dijagnoze.

Pacijentkinji se izdaje uverenje od strane Službe medicine rada kao sposobnoj za obavljanje posla trgovca sa dijagnozama: E05,1 *Thyreotoxicosis nodosa singularis*, Status post Th cum 131-I aa VII, Q78,1 *Dysplasia fibrosa polyosteoosa*, Syndroma McCune-Albright i I10 *Hypertensio essentialis*, uz preporuku za dalje praćenje endokrinog i koštanog statusa.

Slika 2. Nalaz magnetne rezonance lobanje kod pacijentkinje sa MAS juna 2014.

Image 2. Findings of magnetic resonance of the skull in a patient with MAS June 2014th.



DISKUSIJA I ZAKLJUČAK

Osteofibroznna displazija (OFD) je retko oboljenje nepoznate etiologije u kom fibrozno tkivo postepeno zamenjuje normalnu kost, usled čega dolazi do savijanja i prekomernog rasta kostiju. Prema kliničkim manifestacijama, OFD se deli u tri grupe: (1) monoostotsku, gde je zahvaćena samo

jedna kost, i koja je najčešća (70% slučajeva); (2) poliostotsku, gde je zahvaćeno više kostiju, i koja je reda (30% slučajeva); i (3) McCune-Albright-ov syndrome (MAS), koji je retka varijanta mono ili poliostotske OFD, udružene sa kožnim pigmentacijama kao „bela kafa” (cafe-au-lait spots) i hiperfunkcijskim endokrinopatijama [1, 2, 3].

McCune-Albright-ov sindrom, kao retka varijanta OFD, je kongenitalno, nenasledno benigno oboljenje koje je posledica somatske aktivirajuće mutacije, koja se dešava po formiranju zigota u genu koji kodira alfa subjedinicu stimulatornog G proteina (Gs) na hromozomu 20q13 [1].

S obzirom na to da osobe sa MAS imaju mozaicizam somatske aktivirajuće mutacije alfa subjedinice Gs protiena, individualne kliničke prezentacije će zavisiti od distribucije ćelija pogodenih mutacijom [4].

Endokrine manifestacije MAS su OFD, renalni gubitak fosfata i kožne hiperpigmentovane fleke, a najčešće endokrinopatije su: prerani pubertet, hipertiroidizam, akromegalija, hiperprolaktinemija i hiperkortizolizam [5, 6].

MAS pogarda podjednako oba pola, može se manifestovati počev od ranog detinjstva, bolovima u kostima, deformitetima i ponovljenim frakturnama aficiranih kostiju, znacima endokrinopatija, ali može biti i asimptomatski [1].

S obzirom na to da je klinička slika MAS uslovljena mozaicizmom, praktično svaka ćelija, tkivo i organ u telu mogu biti pogodeni u različitom stepenu, uključujući hepatobilijarnu disfunkciju i bolest srca, koje mogu biti značajan faktor rizika za ranu smrt [4].

Dijagnoza OFD se postavlja na osnovu kliničke slike i potvrđuje radiološkim metodama i eventualno patohistološkom potvrdom. Terapija uključuje bisfosfonate, u cilju smanjenja bola i popravljanja litičkih lezija, ali njihova efikasnost još uvek nije potpuno potvrđena. Kod nekih pacijenata, suplementacija kalcijuma, vitamina D i fosfora može biti od koristi. U težim slučajevima primenjuju se različite ortopedsko-hirurške procedure da bi se sprečili i lečili deformiteti i

prelomi. Dijagnoza endokrinopatije postavlja se na osnovu kliničke slike i biohemijske potvrde, a leči u zavisnosti od vrste [1].

U radu je prikazan slučaj pacijentkinje u petoj deceniji života kod koje su otkrivene osteolitične promene na rebrima pri zdravstvenom pregledu za dobijanje lekarskog uverenja, a potom su iz lične amneze dobijeni podaci koji su ukazivali na postojanje trijade karakteristične za MAS, u ovom slučaju ranije lečeni autonomni hipertiroidizam, kožne pigmentacije kao „bela kafa” i poliostotske litične promene, manifestovane kao asimetrija lica i ponavljni bolovi grudnog koša, ali bez preloma. Pacijenti sa ovim sindromom zahtevaju doživotno praćenje, posebno endokrinog i koštanog statusa.

LITERATURA

1. Chapurlat RD, Orcel P. Fibrous dysplasia of bone and McCune-Albright syndrome. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2008; 22: 55-69.
2. Albright F, Butler AM, Hampton AO, Smith PH. Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminate, areas of pigmentation and endocrine dysfunction with precocious puberty in females. Report of five cases. N Engl J Med. 1937; 216: 727-46.
3. Bhansali A, Sharma BS, Sreenivasulu P, Singh P, Vashisth RK, Dash RJ. Acromegaly with fibrous dysplasia: McCune-Albright Syndrome. Clinical studies in cases and brief review of literature. Endocr J. 2003; 50: 793-9.
4. Völk TM, Dörr HG. McCune-Albright syndrome: clinical picture and natural history in children and adolescents. J Pediatr Endocrinol Metab 2006; 19 Suppl 2: 551-9.
5. Bhadada SK, Bhansali A, Das S, Singh R, Sen R, Agarwal A, Mittal BR, Nahar U, Dutta P, Khandelwal N. Fibrous dysplasia & McCune-Albright syndrome: An experience from a tertiary care centre in north India. Indian J Med Res 2011; 133 (5): 504-509.
6. Shetty S, RT, Shanthly N, Paul TV. Toxic Thyroid Adenoma in McCune-Albright Syndrome.J Clin Diagn Res 2014; 8 (2): 281-282.

UDK 616.441-002-07

ISSN 035-2899, 39(2014) br.4 p.219-223

ATIPIČNI SUBAKUTNI TIROIDITIS I FUNKCIJSKI ADENOM TIROIDEE – PRIKAZ SLUČAJA

ATYPICAL SUBACUTE THYROIDITIS AND FUNCTIONAL THYROID ADENOMA – CASE REPORT

Željka Aleksić (1), Nenad Ristović (2), Aleksandar Aleksić (3)

(1) SLUŽBA ZA NUKLEARNU MEDICINU, ZDRAVSTVENI CENTAR ZAJEČAR, (2) INFETOLOŠKA
SLUŽBA, ZDRAVSTVENI CENTAR ZAJEČAR, (3) INTERNISTIČKA SLUŽBA, ZDRAVSTVENI
CENTAR ZAJEČAR

Sažetak: Subakutni tiroiditis (SAT), poznat i kao DeQuervain-ov ili granulomatozni tiroiditis, je upalno stanje štitaste žlezde, koja je obično zahvaćena u celini. Tipično se javlja jak bol i osjetljivost u tiroidnoj loži praćeno slabošću, zamaranjem, bolovima u mišićima i zglobovima, i lako do umereno povišenom telesnom temperaturom, kao i simptomima tiroksikoze – nervoza, pojačano znojenje, ubrzan rad srca i drhtanje. Patognomična za SAT je prolazna hipertiroksinemija, suprimiran TSH i povišeni serumski markeri inflamacije u akutnoj fazi, uz difuzno odsutno vezivanje radiojoda ili tehnecijum-pertechnetata u štitastoj žlezdi zbog destrukcije tirocita. Opisani su retki slučajevi atipičnog SAT – bezbolnog, ili s minimalnim bolovima, SAT ograničenog na jedan režanj tiroidee, ili fokalnog tiroiditisa. Prikazujemo redak slučaj minimalno bolnog SAT udruženog sa funkcijskim adenomom u desnem režnju štitaste žlezde, koji se u tiroksičnoj fazi scintigrafski prezentovao kao toksični adenom, a, u stvari, predstavlja tkivo funkcijskog adenoma nezahvaćenog destruktivnim tiroiditism.

Ključne reči: atipični subakutni tiroiditis, autonomni funkcijski nodus, toksični adenom.

Summary: Subacute thyroiditis (SAT), also known as DeQuervain's or granulomatous thyroiditis is an inflammatory condition of the thyroid gland, which is usually fully affected. Severe pain and tenderness in the thyroid bed occur typically and are followed by weakness, fatigue, pain in muscles and joints, and light to moderate fever and symptoms of thyrotoxicosis - nervousness, sweating and rapid heartbeat and trembling. Temporary elevated serum thyroxine, suppressed TSH and elevated serum markers of inflammation in the acute phase are pathognomonic for the SAT, with diffusely absent binding of radioactive iodine or technetium-pertechnetate in the thyroid gland due to thyrocytes destruction. Rare cases of atypical SAT - painless or with minimal pain, SAT limited to one thyroid lobe or focal thyroiditis, are reported in literature. We report a rare case of a minimally painful SAT associated with functional adenoma in the right lobe of the thyroid gland, which was, in thyrotoxic, acute phase, scintigraphically presented as toxic adenoma, in fact representing a functional adenoma tissue unaffected by destructive thyroiditis.

Keywords: atypical subacute thyroiditis, autonomously functioning thyroid nodule, toxic adenoma

UVOD

Subakutni tiroiditis (SAT), poznat i kao DeQuervain-ov ili granulomatozni tiroidit, je upalno stanje štitaste žlezde, koja je obično zahvaćena u celini. Može trajati od nekoliko nedelja, do nekoliko meseci. Verovatno je virusnog porekla, opisano je i epidemijsko oboljevanje, prolazi spontano, a može i da recidivira. Najčešće pogarda žene između pete i šeste decenije života. Tipično se javlja jak bol i osjetljivost u tiroidnoj loži praćeno slabošću, zamaranjem, bolovima u mišićima i zglobovima, i lako do umereno povišenom telesnom temperaturom, kao i simptomima tiroksikoze – nervoza, pojačano znojenje, ubrzan rad srca i drhtanje. Opisani su retki slučajevi

atipičnog SAT: bezbolnog, ili s minimalnim bolovima, SAT ograničenog na jedan režanj tiroidee, ili fokalnog tiroiditisa [1].

PRIKAZ SLUČAJA

Pacijentkinja stara 72 godine hospitalizovana je na odeljenju za infektivne bolesti zbog povišene temperature nepoznatog porekla i malaksalosti, koje traju unazad oko mesec dana. U ličnoj prošlosti navodi povišen pritisak (na terapiji lekom vivace) i multiplu sklerozu. Palpatorni nalaz štitaste žlezde na prijemu je bio uredan, a markeri inflamacije, fibrinogen i CRP, pozitivni. Započeto je lečenje antibiotikom zbog sumnje na urinarnu infekciju, jer je jedan nalaz urinokulture bio

Adresa autora: Željka Aleksić, Služba za nuklearnu medicinu, Zdravstveni Centar Zaječar, Rasadnička bb, 19 000 Zaječar, Srbija; E-mail: lukaal@open.telekom.rs

Rad primljen: 31. 8. 2014. Rad prihvaćen: 31. 8. 2014. Elektronska verzija objavljena: 17. 11. 2014.

www.tmg.org.rs

pozitivan. S obzirom na to da su tegobe perzistirale, desetog dana po hospitalizaciji urađeni su tiroidni hormoni, koji su ukazivali na povišene slobodne frakcije tiroidnih hormona i suprimiran TSH, uz, i dalje, povišen fibrinogen. U tom trenutku pacijentkinja je klinički bila umereno hipermetabolična sa palpabilnom, neravnom, pokretom pri gutanju štitastom žlezdom, lako bolno osetljivom u predelu levog režnja tiroidee. Ehosonografski štitasta žlezda je bila lako difuzno uvećana, jako difuzno heteroehogen, pretežno hipoehogen, sa pretežno izoehogenim nodusom distalno u desnem režnju, promera oko 15,8x12,5x15,8mm. Nalaz pertehnetatnog skena ukazivao je na postojanje funkcijskog tkiva u donjoj polovini desnog režnja, sa potpunom supresijom okolnog tkiva (slika 1a). Na početku bolesti urađena je i scintigrafija tiroidee sa metoksi-izobutil-izonitriolom (MIBI) i nađeno je difuzno lako oslabljeno vezivanje, sa lako nehomogenom distribucijom i poljima nešto intenzivnijeg vezivanja u

donjim partijama oba režnja (slika 2). Započeta je terapija glukokortikoidom sa postepenim smanjivanjem doze na pet dana, ukupnog trajanja oko mesec dana, uz praćenje tiroidnog statusa. Klinički i biohemski tiroidni status se normalizovao oko 6 nedelja po postavljanju dijagnoze (tabela 1). Kontrolna ehosonografija oko 3 meseca po dijagnozi, ukazivala je na postojanje lako hipoehogenog nodusa u desnem režnju distalno, promera oko 16x9x12mm, sa umereno heteroehogenim parenhimom van nodusa, a kontrolni pertehnetatni sken je potvrdio postojanje funckijskog adenoma u desnem režnju distalno, sa oporavkom vezivanja u okolnom tkivu štitaste žlezde (slika 1b). Poslednji kontrolni pregled, oko godinu dana od akutne faze, ukazivao je na normalan biohemski status (tabela 1), ehosonografski nalaz bio je sličan prethodnom, a na tiroidnom skenu perzistira funkcijsko polje distalno u desnem režnju sa prikazivanjem okolnog tkiva (funkcijski adenom desnog režnja) (slika 1c).

Tabela 1. Nalazi serumskih biohemskih pokazatelja tiroidnog statusa i markera inflamacije kod pacijentkinje tokom praćenja. EU – klinički eutiroidna; MB – palpabilna, minimalno bolna tiroidea; BB – bezbolna, nepalpabilna tiroidea.

Table 1. Findings of serum biochemical indicators of thyroid status and markers of inflammation as well as clinical status in patient during follow-up. EU – clinicaly euthyroid; MB – palpable, minimally painful thyroid; BB – painless, non-palpable thyroid.

Serumske analize (jedinice mere) Serum Analysis (units)	Datum/Date						Referentne vrednosti Refference range
	4.12.2012	11.12.2012.	19.12.2012.	17.1.2013.	4.4.2013.	16.12.2013.	
TSH (mIU/L)	0,01	0,01		1,2	0,3	1,4	0,4-3,5
FT4 (pmol/L)		36,91	23,72	9,99	8,55	13,77	7,8-14,3
FT3 (pmol/L)	5,33	8,03	3,71	5,36		6,2	3,8-6
Tg (ng/ml)			10,27				1,59-50,3
TgAb (IU/ml)			0,2				<4
TPOAb (IU/ml)			1				<9
SE (mm)			3	72			
FIBRINOGEN (g/L)		8,6	3,0	4,7			2,5-5
Klinički status Clinical status	EU MB	EU BB	EU BB	EU BB	EU BB	EU BB	

DISKUSIJA I ZAKLJUČAK

Uzrok subakutnog tiroiditisa je retko moguće utvrditi. S obzirom na to da se često javlja nakon respiratorne infekcije, pretpostavljeno je da ga izaziva infektivni agens. Kod nekih obolelih serološke analize ili kultivisan uzorak tiroidnog tkiva su potvrdili prisustvo virusa zaušaka, a zabeležena je i epidemisika pojava [2]. Ostali virusi, koji su izolovani kod nekih obolelih, uključuju virus malih boginja, virus influence, virus H1N1 influence, adenovirus, Epštajn-Barov virus,

koksači virus B4, pa čak i cytomegalovirus [3-10]. Smatra se da postoji genetska predispozicija za upalni odgovor tiroidee tokom infekcije različitim virusima [10]. Opisani su i slučajevi subakutnog tiroidita kod pacijenata lečenih imunomodulatornim terapijama (interleukin 2, TNF, α i γ interferon) [11], kao i kod pacijenata nakon primene kontrastnih sredstava za radiološka ispitivanja [12]. SAT je redak kod dece [13]. Višestruko češće se javlja kod žena nego kod muškaraca, i to najčešće od treće do pete decenije života [14, 15]. Redak je u

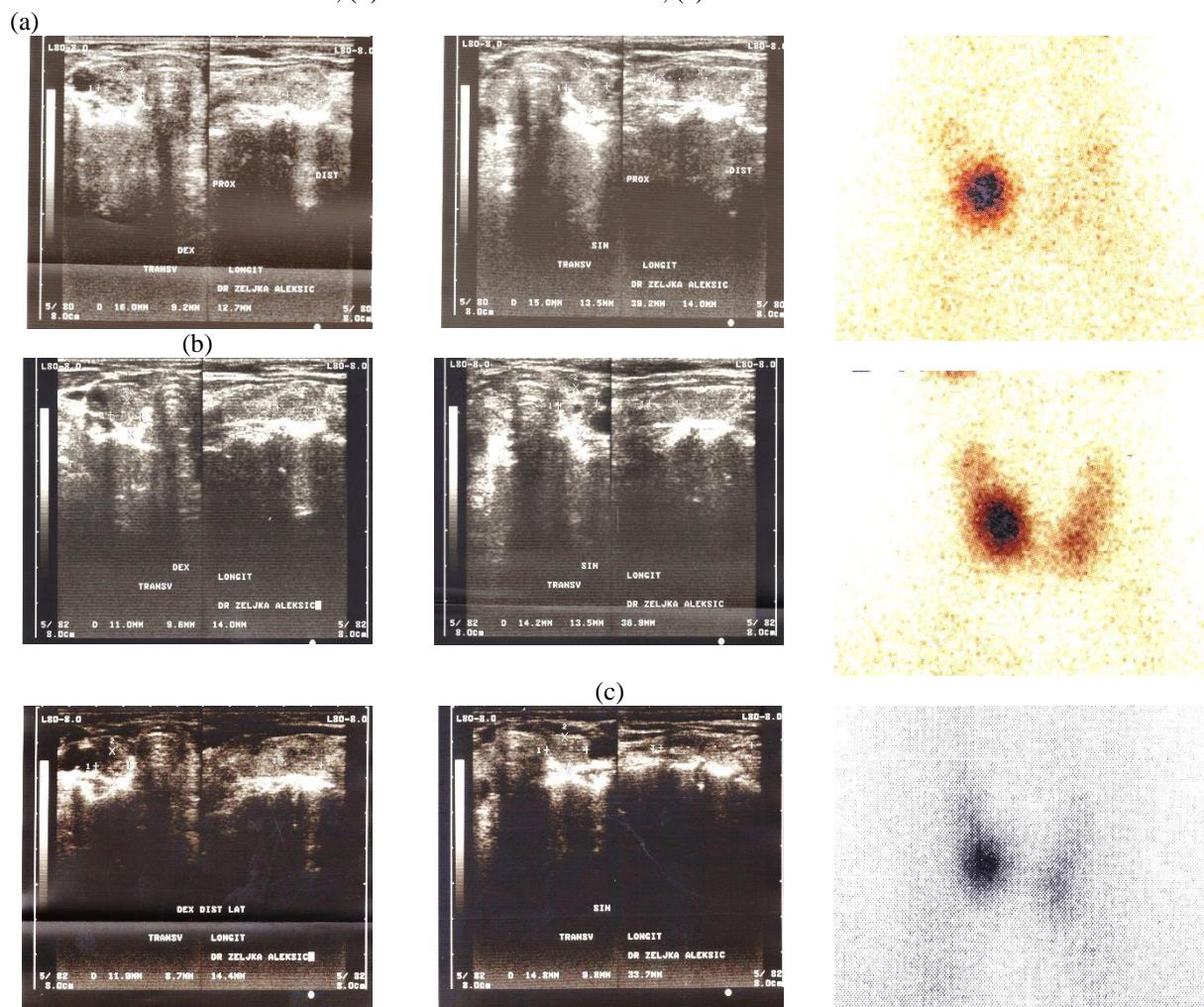
trudnoći [16]. Incidencija bolesti je oko osam puta manja od incidence Grejvsove bolesti [1].

Tipično se javlja jak bol i osjetljivost u tiroidnoj loži, koji se može širiti u vilicu ili uho, praćen slabošću, zamaranjem, bolovima u mišićima i zglobovima i lako do umereno povišenom telesnom temperaturom, kao i simptomi tirotoksikoze – nervozna, pojačano znojenje, ubrzani rad srca i drhtanje. Može se javiti otežano gutanje, čak i prolazna pareza glasnih žica [17]. Štitasta

žlezda je obično uvećana, čvrsta i bolno osjetljiva na palpaciju. Simptomi mogu kulminirati trećeg i četvrtog dana od početka bolesti, a potom postepeno slabiti i nestati tokom jedne nedelje. Ipak, najčešće se simptomi postepeno razvijaju tokom jedne do dve nedelje, a u narednih 3-6 nedelja fluktuiraju po težini i zastupljenosti. Kod nekih pacijenata se tokom nekoliko meseci od početka bolesti mogu javljati naleti pogoršanja simptoma do potpunog oporavka [1, 18].

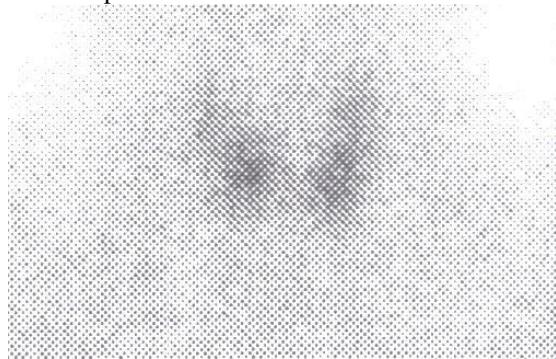
Slika 1. Echosonografski nalazi i pertehnetani sken tiroide kod pacijentkinje tokom praćenja; (a) prvi pregled 11. 12. 2012; (b) prvi kontrolni pregled 4. 4. 2013; (c) drugi kontrolni pregled 16. 12. 2013.

Image 1. Echosonographic findings and pertechnetate thyroid scan in a patient during follow-up; (a) the first visit 11. 12. 2012; (b) the first control 4. 4. 2013; (c) another control 16. 12. 2013.



Slika 2. MIBI sken tiroidee kod pacijentkinje u akutnoj fazi bolesti 19. 12. 2014.

Image 2. MIBI thyroid scan in patient at acute phase of the disease 19. 12. 2914.



Opisani su retki slučajevi atipičnog SAT: bezbolnog, ili s minimalnim bolovima [19], SAT ograničenog na jedan režanj tiroidee, ili fokalnog tiroiditisa [20, 21], kao i tiroidna oluja izazvana subakutnim tiroiditisom [22]. U dostupnoj literaturi našli smo samo jedan slučaj udružene pojave SAT i autonomnog funkcionskog nodusa, slično našem opisanom slučaju [23].

Oporavak nakon subakutnog tiroiditisa je praćen prolaznim hipotiroidizmom kod četvrte pacijentata, a kod manje od 10% može doći do trajnog hipotiroidizma [24].

Patognomična za SAT je prolazna hipertirokisnemija, suprimiran TSH i povišena sedimentacija eritrocita i drugih serumskih markera inflamacije (CRP, fibrinogen), u akutnoj fazi, uz difuzno odsutno vezivanje radiojoda, ili tehnecijum-pertechnetata u štitastoj žlezdi zbog destrukcije tirocita. Serumska koncentracija tiroglobulina je iz istih razloga povišena, dok su antitiroglobulinska i anti-TPO antitela obično negativna [1]. Kod polovine pacijentata može se naći povećanje jetrinih enzima u serumu, koje može biti prisutno do nekoliko meseci [25].

Pertechnetati sken tiroidee je jeftin i pogodan dijagnostički metod za potvrdu SAT, pri čemu se u tiroidei zahvaćenoj destruktivnim procesom ne uočava vezivanje radiofarmaka [26]. Scintigrafija tiroidee liposolubilnim radiofarmacima, kao što su MIBI ili tetrofosmin, može u akutnoj, tirotoksičnoj fazi bolesti pokazivati pojačano vezivanje ovih obeleživača u tiroidei, verovatno kao posledica hiperemije usled inflamacije [27, 28]. Prema našem iskustvu, u prikazanom slučaju, vezivanje MIBI u tiroidei u akutnoj fazi, pokazuje pre lako oslabljeno, nego pojačano vezivanje, što se može protumačiti i destruktivnim promenama u tiroidei, jer MIBI

preuzimaju vijabilne ćelije. U akutnoj, tirotoksičnoj fazi bolesti, color flow Doppler sonografija (CFDS) tiroidee može biti korisna u diferencijalnoj dijagnozi, u odnosu na ostala tirotoksična stanja, jer je kod SAT difuzno odsutan CD signal nad tiroideom [29]. Standardna ehosonografija u sivoj skali pokazuje karakteristična nepravilna hipoehogena polja aficiranog parenhima tiroidee, čija ekstenzivnost je obično merilo težine kliničkih manifestacija [30].

Stanja koja se mogu slično klinički manifestovati kao SAT i dolaze u obzir kao diferencijalno dijagnostički entiteti su faringitis [31], temporalni arteritis [32], bol u vilici porekla zuba [33], krvarenje u tiroidnoj cisti [22], ređe Hašimoto tiroiditis. Kod atipičnih, bezbolnih ili minimalno bolnih slučajeva SAT, treba ovu bolest razlikovati od autoimunog bezbolnog tiroiditisa, varijante limfocitnog tiroiditisa, kod koga nema sistemskih inflamatornih simptoma i znakova [34]. Fokalni SAT može ličiti na gnojni tiroiditis, a diferencijalno dijagnostički dolazi u obzir i karcinom tiroidee [29].

Terapijski pristup zavisi od težine kliničke slike. Kod nekih pacijenata nije potrebna nikakva medikamentna terapija. Nekad je potrebno primeniti nesteroidne antiinflamatorne lekove ili aspirin simptomatski, radi smanjenja bolova. U slučajevima težih simptoma pribegava se terapiji glukokortikoidom [35]. Obično se daje u jednoj dnevnoj dozi 40mg prednizona i na 7 dana postepeno smanjuje doza za po 5mg, tokom 6 nedelja. Opisana je i terapija oralnim holecistografskim sredstvima (natrijum ipodate ili natrijum iopanoat) kao bezbedna i delotvorna u kontroli tirotoksikoze izazvane subakutnim tiroiditisom [36]. U slučaju razvoja trajnog hipotiroidizma nakon epizode SAT, indikovana je supstitucija levotioksinom.

Prikazan je redak slučaj minimalno bolnog SAT udruženog sa funkcionskim adenomom u desnom režnju štitaste žlezde, koji se u tirotoksičnoj fazi scintigrafski prezentovao kao toksični adenom, a u stvari je predstavljao tkivo funkcionskog adenoma nezahvaćenog destruktivnim tiroiditisom. Na standardnoj ehosonografiji tkivo adenoma je bilo ehogenije od ostalog parenhima žlezde, koji je pokazivao tipičan nehomogeni hipoehogeni izgled, a na MIBI skenu bilo je uočljivo difuzno umereno intenzivno vezivanje obeleživača u tireoidei. Serumski markeri inflamacije bili su tipično povišeni, zajedno sa suprimiranim TSH i povišenim serumskim tiroksinom u akutnoj fazi, sa postepenom

normalizacijom tokom praćenja, ali bez tranzitorne hipotiroidne faze, verovatno kao posledice postojanja regionalne autonomije. Pertehtnetatnim skenom tokom praćenja, evidentiran je funkcijski oporavak parenhima žlezde prethodno zahvaćenog destruktivnim tiroiditism.

LITERATURA

1. Lazarus J, Hennessey J. Acute and Subacute, and Riedel's Thyroiditis. Available at: <http://www.thyroidmanager.org/chapter/acute-and-subacute-and-riedels-thyroiditis/> Last Updated: March 10, 2012.
2. Parmar RC, Bavdekar SB, Sahu DR, Warke S, Kamat, JR. Thyroiditis as a presenting feature of mumps. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 637-638.
3. Dimos G, Pappas G, Akrigidis N. Subacute thyroiditis in the course of novel H1N1 influenza infection. *Endocrine* 2010; 37: 440-441.
4. Volta C, Carano N, Street ME, Bernasconi S. Atypical subacute thyroiditis caused by Epstein-Barr virus infection in a three-year-old girl. *Thyroid* 2005; 15: 1189-1191.
5. Satoh M. Virus-like particles in the follicular epithelium of the thyroid from a patient with subacute thyroiditis (deQuervain's). *Acta Pathol Jpn* 1975; 25: 499-501.
6. Engkakul P, Mahachoklertwattana P, Poomthavorn P. de Quervain thyroiditis in a young boy following hand-foot-mouth disease. *Eur J Pediatr* 2011; 170: 527-529.
7. Luotola K, Hyoty H, Salmi J, Miettinen A, Helin H, Pasternack A. Evaluation of infectious etiology in subacute thyroiditis-lack of association with coxsackievirus infection. *APMIS* 1998; 106: 500-504.
8. Mori K, Yoshida K, Funato T, Ishii T, Nomura T, Fukuzawa H, Sayama N, Hori H, Ito S, Sasaki T. Failure in detection of Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in specimen obtained by fine needle aspiration biopsy of thyroid in patients with subacute thyroiditis. *Tohoku J Exp Med* 1998; 186: 13-17.
9. Espino Montoro A, Medina Perez M, Gonzalez Martin MC, Asencio Marchante R, Lopez Chozas JM. Subacute thyroiditis associated with positive antibodies to the Epstein-Barr virus. *An Med Interna* 2000; 17: 546-548.
10. Al Maawali A, Al Yaarubi S, Al Futaisi A. An infant with cytomegalovirus-induced subacute thyroiditis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008; 21: 191-193.
11. Amenomori M, Mori T, Fukuda Y, Sugawa H, Nishida N, Furukawa M, Kita R, Sando T, Komeda T, Nakao K. Incidence and characteristics of thyroid dysfunction following interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *Intern Med* 1998; 37: 246-252.
12. Calvi L, Daniels GH. Acute thyrotoxicosis secondary to destructive thyroiditis associated with cardiac catheterization contrast dye. *Thyroid* 2011; 21: 443-449.
13. Ogawa E, Katsushima Y, Fujiwara I, Iinuma K. Subacute thyroiditis in children: patient report and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 897-900.
14. Fatourechi V, Aniszewski JP, Fatourechi GZ, Atkinson EJ, Jacobsen SJ. Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmsted County, Minnesota, study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2100-2105.
15. Qari FA, Maimani AA. Subacute thyroiditis in Western Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2005; 26: 630-633.
16. Anastasilakis AD, Karanicola V, Kourtsis A, Makras P, Kampas L, Gerou S, Giomisi A. A case report of subacute thyroiditis during pregnancy: difficulties in differential diagnosis and changes in cytokine levels. *Gynecol Endocrinol* 2011; 27: 384-390.
17. Dedivits RA, Coelho LS. Vocal fold paralysis in subacute thyroiditis. *Braz J Otorhinolaryngol* 2007; 73: 138.
18. Benbassat CA, Olchovsky D, Tsvetov G, Shimon I. Subacute thyroiditis: clinical characteristics and treatment outcome in fifty-six consecutive patients diagnosed between 1999. and 2005. *J Endocrinol Invest* 2007; 30: 631-635.
19. Daniels GH. Atypical subacute thyroiditis: preliminary observations. *Thyroid* 2001; 11: 691-695.
20. Nakamura S, Saio Y, Ishimori M. Recurrent hemithyroiditis: a case report. *Endocr J* 1998; 45: 595-600.
21. Sari O, Erbas B, Erbas TS. Subacute thyroiditis in a single lobe. *Clin Nucl Med* 2001; 26: 400-401.
22. Swinburne JL, Kreisman SH. A rare case of subacute thyroiditis causing thyroid storm. *Thyroid* 2007; 17: 73-76.
23. Liel Y. The survivor: association of an autonomously functioning thyroid nodule and subacute thyroiditis. *Thyroid* 2007; 17: 183-184.
24. Nishihara E, Amino N, Ohye H, Ota H, Ito M, Kubota S, Fukata S, Miyachi A. Extent of hypoechogenic area in the thyroid is related with thyroid dysfunction after subacute thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 2009; 32: 33-36.
25. Matsumoto Y, Amino N, Kubota S, Ikeda N, Morita S, Nishihara E, Ohye H, Kudo T, Ito M, Fukata S, Miyachi A. Serial changes in liver function tests in patients with subacute thyroiditis. *Thyroid* 2008; 18: 815-816.
26. Intenzo CM, Park CH, Kim SM, Capuzzi DM, Cohen SN, Green P. Clinical, laboratory, and scintigraphic manifestations of subacute and chronic thyroiditis. *Clin Nucl Med* 1993; 18: 302-306.
27. Hiromatsu Y, Ishibashi M, Miyake I, Nonaka K. Technetium-99m tetrofosmin imaging in patients with subacute thyroiditis. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 1448-1452.
28. Hiromatsu Y, Ishibashi M, Nishida H, Kawamura S, Kaku H, Baba K, Kaida H, Miyake I. Technetium-99 m sestamibi imaging in patients with subacute thyroiditis. *Endocr J* 2003; 50: 239-244.
29. Par, SY, Kim EK, Kim MJ, Kim BM, Oh KK, Hong SW, Park CS. Ultrasonographic characteristics of subacute granulomatous thyroiditis. *Korean J Radiol* 2006; 7: 229-234.
30. Omori N, Omori K, Takano K. Association of the ultrasonographic findings of subacute thyroiditis with thyroid pain and laboratory findings. *Endocr J* 2008; 55: 583-588.
31. Janssen OE. Atypical presentation of subacute thyroiditis. *Dtsch Med Wochenschr* 2011; 136: 519-522.
32. Cunha BA, Chak A, Strollo S. Fever of unknown origin (FUO): de Quervain's subacute thyroiditis with highly elevated ferritin levels mimicking temporal arteritis (TA). *Heart Lung* 2010; 39: 73-77.
33. Tesfaye, H, Cimermanova R, Cholt M, Sykorova P, Pechova M, Prusa R. Subacute thyroiditis confused with dental problem. *Cas Lek Cesk* 2009; 148: 438-441.
34. Woolf PD. Transient painless thyroiditis with hyperthyroidism: a variant of lymphocytic thyroiditis? *Endocr Rev* 1980; 1: 411-420.
35. Volpe R. The management of subacute (DeQuervain's) thyroiditis. *Thyroid* 1993; 3: 253-255.
36. Martinez DS, Chopra IJ. Use of oral cholecystography agents in the treatment of hyperthyroidism of subacute thyroiditis. *Panminerva Med* 2003; 45: 53-57.

UDK 616.441-006-085 ; 615.849.5:546.15

ISSN 035-2899, 39(2014) br.4 p.224-231

**PRIMENA RADIOJODIDA U TERAPIJI BENIGNIH BOLESTI ŠTITASTE ŽLEZDE
(SA ISKUSTVOM CENTRA ZA NUKLEARNU MEDICINU KLINIČKOG CENTRA
SRBIJE)**

**RADIOIODINE THERAPY IN BENIGN THYROID DISEASES: 50 YEAR
EXPERIENCE OF CENTRE FOR NUCLEAR MEDICINE OF THE CLINICAL
CENTRE OF SERBIA**

Branislava Radović

CENTAR ZA NUKLEARNU MEDICINE KLINIČKOG CENTRA SRBIJE

Sažetak: Prve eksperimente na štitastoj žlezdi zečeva izveli su Sol Herc i Artur Roberts radioizotopom J128, 1937. godine, a već 1941. su 130J primenili u lečenju žene sa hipertireozom. Najveći deo oralno unetog radioaktivnog joda se apsorbuje u početnim delovima tankog creva, izlučuje se putem bubrega i fecesa, a pored tireoide, nakuplja se i u pljuvačnim žlezdama, sluznici želuca, horioidnom pleksusu, posteljici i žlezdanom tkivu dojke. Tireoidni klirens radiojodida je obrnuto srazmeran unosu stabilnog joda. Indikacije za terapijsku primenu radiojodida su: Grejvs-Bazdevljeva bolest; Plamerova bolest, kao terapija izbora; netoksična struma kod pacijenata kod kojih hirurška intervencija nosi prevelik rizik; subklinička hipertireoza. Apsolutna kontraindikacija za primenu radiojodida je trudnoća bolesnice, dojenje i spora akumulacija 131J. Za određivanje doze 131J koriste se metode koje se zasnivaju na procenjenoj masi tireoide, sposobnosti da akumulira radiojodid, vremenu njegovog zadržavanja u štitastoj žlezdi. Preporučene terapijske doze se kreću od 60Gy do 400 Gy. Željeni efekat terapije je trajna hipotireoza. Najvažniji faktori koju utiču na radiojodidnu terapiju su: uzrast, pol, veličina tireoide, količina unetog stabilnog joda, antitireoidni lekovi, kortikosteroidi, pušenje. U Centru za nuklearnu medicinu Kliničkog centra Srbije je pre 54 godine aplikovana prva terapijska doza radiojoda za lečenje hipertireoze. Za to vreme lečeno je preko 5460 pacijenata. Povodom obeležavanja 50 godina radiojodidne terapije u Srbiji evaluirano je 3027 pacijenata Centra za nuklearnu medicinu KCS. Najviše je bilo žena sa Grejvs-Bazdevljevom bolešću (1426). Posle godinu dana od aplikacije RJ, najveći broj pacijenata je bio eutireoidan 1865 (61%).

Ključne reči: radiojodid, terapija, benigne bolesti, štitasta žlezda, Grejvs, struma.

Summary: Saul Hertz and Arthur Roberts performed first experiments on the thyroid gland of rabbits using radioisotope 128J in 1937, and in 1941 they applied radioiodine to a female patient with hyperthyroidism. A major part of the orally ingested radioactive iodine is absorbed in the initial portions of the small intestine. Radioiodine is excreted by the kidneys and faeces, and is accumulated by salivary glands, gastric mucosa, choroide plexus, placenta and breasts. Radioiodine thyroid uptake is inversely proportional to the intake of stable iodine. The indications for radioiodine therapy in benign thyroid diseases are: failure after antithyroid drug therapy in Graves-Basedow disease, in Plummer's disease as the treatment of choice, in patients with nontoxic goitre in whom surgery may be high risk, subclinical hyperthyroidism. Absolute contraindications for radioiodine therapy are pregnancy, lactation and low radioiodine thyroid uptake. The dose calculation is based on the estimated thyroid mass (volume), thyroid ability to accumulate radioiodine and the radioiodine retention time in the thyroid. The recommended therapeutic doses range from 60Gy to 400Gy. Smaller doses (60Gy to 150Gy) are associated with more frequent recurrence. The higher doses are the most suitable for Plummer disease treatment (up to 400Gy). Permanent hypothyroidism is considered as the desired effect of the 131I therapy. The most important factors that influence the 131I therapy are: age, sex, thyroid size, dietary iodine intake, antithyroid drugs, corticosteroids, smoking. The first radioiodine therapy in benign thyroid disease in the Centre for Nuclear Medicine of the Clinical Centre of Serbia was performed 54 years ago. More than 5,460 patients were treated during that period. On the occasion of the 50th anniversary of radioiodine therapy, 3,027 patients of the Centre for Nuclear Medicine CCS were evaluated, mostly being women with Graves-Basedow disease (1426). Nontoxic goitre was treated in 654 patients, Plummer's disease in 576 patients and subclinical hyperthyroidism in 96 patients. The largest number of the treated patients (1865 - 61%) were euthyroid one year

after radioiodine treatment. The experience in radioiodine treatment of benign thyroid diseases in Centre for Nuclear Medicine of Clinical Centre of Serbia, confirmed the effectiveness and safeness of ^{131}I therapy.

Key words: radioiodine therapy, benign diseases, thyroid gland, Graves, goitre

ISTORIJSKI PODACI

Priča o radiojodidu počinje još 1934. godine, kada je Enriko Fermi na Kraljevskom Univerzitetu u Rimu pronašao novih 14 elemenata jednostavnijim postupkom nego što je do tada to činio bračni par Žolio Kiri, a što je objavljeno iste godine u časopisu *Nejčer*. Jedan od tih novih elemenata bio je ^{131}I . Danas poznajemo 37 izotopa ^{127}J , a izotopi ^{123}J , ^{124}J , ^{125}J , ^{127}J , ^{129}J , ^{131}J su neki koji se koriste u medicinske svrhe [1, 2, 3].

Ideja da se radioaktivni jod upotrebi za ispitivanje štitaste žlezde javila se 12. novembra 1936., za vreme svečanog ručka koji je na harvardskom Medicinskom fakultetu upriličio dr Karl Kompton, predsednik Tehnološkog instituta u Masačusetsu (TIM). Tema skupa bila je „Šta fizika može da učini za biologiju i medicinu“. Kada je grupa lekara tom prilikom postavila pitanje o radioizotopima joda, Kompton im je predocio Fermijem rad. Jedan od prisutnih lekara bio je i Sol Herc, upravnik Klinike za štitastu žlezdu Opštne bolnice u Masačusetsu.

Sol Herc i Artur Roberts (fizičar TIM) su prve eksperimente na štitastoj žlezdi zečeva izveli radioizotopom ^{128}I , koji ima poluvreme raspada od 25 minuta i malu aktivnost. Rezultate su objavili

krajem 1937. Bila je to prva studija o vezivanju radiojodida u tireoideji. Pri eksperimentu je uočeno da vezivanje radiojodida u tireoideji zavisi od količine unetog stabilnog joda. 4. novembra 1940., lekar i fizičar, prvi put primenjuju ciklotronski proizvod J130 u lečenju žene sa hipertireozom. Njena tireoidea je po njihovoj proceni vezivala 80% radiojodida.

Herc je u maju 1941. na sastanku američkog Društva za klinička istraživanja predstavio rezultate 8 osoba lečenih izotopom J130. Prosečna aplikovana aktivnost je bila 144 MBq (55-240 MBq), a, da bi izbegao pogubne efekte tireotoksikoze, pacijentima je davao velike količine stabilnog joda. Autori ove studije su 3 meseca posle aplikacije radiojodida zaključili da je bilo i izlečenih i neizlečenih pacijenata.

11. maja 1946., kad je rat već bio završen, zbog kojeg je morao da prekine svoj rad sa radiojodidnom terapijom i pacijente ostavi svom saradniku Čepmanu, Herc uspeva da objavi u časopisu JAMA rezultate koji pokazuju da je od 29 lečenih pacijenata, 21 postao eutireoidan. Slične rezultate kao i Hercove objavljuje u istom broju istog časopisa i Čepman. Jedina razlika je bila u tome što Čepman nije koristio stabilni jod u saniranju efekata postradiojodidne tireotoksikoze.

Slika 1. Originalna tabela dr Sola Hercia sa prvih 29 pacijenata lečenih ^{131}I (preuzeto sa http://saulhertzmd.com/yahoo_site_admin/assets/docs/HistVignette__complete031.215110704.pdf).

TABLE II - ANALYSIS OF 20 CASES "CURED" BY RADIOTRITIUM ON BASIS OF EXAMINATION MARCH 3, 1946										
SERIES NO.	CASE-HOSP NO.	DOSE OF ^{131}I AND DATE OF ADMINISTRATION	BMR BASAL METABOLISM ON 1/30	BMR LEVEL OFF IODIDES	THYROID FUNCTION	THYROID SIZE IN MM	ESTIMATED THYROID WT (GM)	% OF RAD. EXCRETED IN 24 HRS.	ESTIMATED THYROID IRRADIATION IN HOUR	THYROID IRRADIATION IN HOUR
6	MICHAEL K. MGH-227382	23MC 7-28-41 4.0 1.0MC 7-30-41 MC	+45	DEC-42 (-3) MAY-43 (-6) JAN-46 (-1)	2 YRS	N	4.5	35 22	320 280	390 300
7	ALLISON J. (ACT 75) MGH-519927	1.0MC 8-9-41 2.2 1.0MC 8-29-41 MC	+65	1-8-46 (-4)	4 YRS	N	45	20 (1)	260 260 (1)	280 220 (1)
8	NAOMI K. (ACT 9) MGH-321135	1.0MC 9-24-41	+50	2-17-46 (-3) 5-27-46 (-3)	7 MOS	MM 2.4N	40	15	300	250
9	MILDRED G. MGH-322955	4.9MC 11-26-41	+30	5-8-45 (-3)	4 YRS	N	60	17	650	420
11	FRANCES H. MGH-9810	5.8MC 4-9-42	+57	7-0-42 (-4) 2-5-46 (-3)	3.5YRS	N	60	17	750	380
12	FEDERICO L. MGH-354350	7.5MC 5-15-42	+55	2-3-46 (-3)	3 YRS	HARD 1.8N	60 (1)	26	950	500
13	DOROTHY P. MGH-585341	1.0MC 6-9-42	+30	3-5-45 (-3)	3 YRS	N	40	71	750	
15	MARY M. MGH-362811	4.0MC 8-11-42 1.0 4.0MC 8-11-42 MC	+35	4-16-46 (-1)	10 MOS	N	40	10	2000	
17	GEORGE A. MGH-320585	1.0MC 8-15-42	+50	6-10-46 (-4)	3 YRS	N	60	14	1300	
18	ANNETTE O. MGH-367094	1.05MC 8-15-42	-35	8-22-46 (1) 2-16-46 (1)	3 YRS	N	40	15	2000	
20	ANNE D. MGH-223271	1.0MC 11-14-42	-50	4-3-45 (1) 2-16-46 (1)	2 YRS	N	45	20	1600	
21	RICHARD T. MGH-11786	4.0MC 11-20-42	-45	1-8-46 (-4)	3 YRS	N	50	15 (1)	2000	
22	ESTHER R. MGH-10714	1.0MC 8-9-43	-20	6-30-43 (-8)	2 YRS	74% (1)	55	32	2200	
23	MARGARET D. MGH-305741	8MC 3-15-43 (1) 1.0MC 3-16-43 MC	+55	6-9-43 (-1) 2-16-46 (-3)	2 YRS	FIRM 1.8N	75	76	500	
24	VANCE ANN F. MGH-397408	1.0MC 3-26-43 1.5 4.0MC 3-27-43 MC	+40	12-45 (-3)	2 YRS	N (DE 10%) (ZINC)	50	57 31	1000	
25	SOPHIE R. MGH-377501	1.0MC 4-2-43	+44	9-38-44 (-7) 4-27-45 (9) 3-20-46 (4)	2 YRS	N (DE 10%) (ZINC) (AUG)	50	20.6 63.0	750	
26	BESSIE W. MGH-320585	1.0MC 4-6-43	+39	7-12-45 (-8)	2 YRS	N	45	85	350	
27	WILFRED X. MGH-398626	1.0MC 4-12-43	+40	7-12-45 (-8)	2 YRS	N	50	35	1600	
28	ANDREW H. MGH-398621	1.0MC 4-18-43 1.0 1.0MC 4-18-43 MC	+55	12-45 (8) 2-5-46 (6)	2 YRS	N	75	---?	2000	
29	WILLIAM R. MGH-395852	8MC 3-2-43 (1) 8MC 3-20-43 MC	+30	7-12-45 (-8)	2 YRS	N	55	10 53 (1)	1200 250	

* B.D. ISOTOPE FIGURES ASSUME NO LOSS OF IODINE FROM THE THYROID DURING DECAY; THEY ARE THEREFORE EXCESSIVE. THEY WERE NOT MEASURED FOR CASES 3-7.

Komisija za Atomsku energiju Sjedinjenih Država je posle Drugog svetskog rata dozvolila upotrebu fisionih produkata u medicinske svrhe. Pošto se pokazalo da izotop ^{131}I ima bolje fizičke osobine, da ne nosi značajniji rizik od sekundarnih maligniteta i da je njegova proizvodnja jeftinija u odnosu na proizvodnju ^{130}I , upravnik Medicinskog odeljenja Opšte bolnice u Masačusecu, prof. Hauard Minsk zauzima stav da je radioaktivni jod najbolji lek za Grejvsovu bolest.

RADIOJODID U TIREOIDEJI

Tireoidni klirens joda je 50ml/min. Klirens radiojodida je obrnuto srazmeran unosu stabilnog joda. 90% oralno unetog radioaktivnog joda se u prvom satu resorbuje u početnim delovima tankog creva, a iz ekstracelularnih prostora se eliminiše akumulacijom u tireoideji i izlučivanjem putem bubrega. U distalnim tubulima Henleove petlje se reapsorbuje 75%, te se mokraćom izluči 40-70%, a fecesom 10%. ^{131}I se nakuplja u pljuvačnim žlezdamama, sluznici želuca, horioidnom pleksusu, posteljici i žlezdanom tkivu dojke.

Veći deo ciklotronski dobijenog joda je izotop ^{130}I , a svega 10% je ^{131}I . Razlike u fizičkim osobinama ova dva terapijska izotopa joda su sledeće: ^{131}I ima vreme poluraspada 8,04 dana, a ^{130}I 0,525 dana; oba izotopa emituju β česticu: njen domet u vodi je kod ^{131}I 2,2mm, a srednja energija 0,191keV, dok β čestica ^{130}I ima domet od 4,2 mm, a srednju energiju od 0,27MeV. Manja energija zračenja, duži poluživot i manja prodornost u tkivu (manje radijaciono razaranje tkiva) čine ^{131}I pogodnjim za terapijsku upotrebu [1, 4].

Benigne bolesti štitaste žlezde koje se danas leče radiojodidom su:

- Grejvs-Bazelovljeva (GB) bolest (difuzna toksična autoimuna struma);
- Plamerova bolest (jedan ili više hipersekretujućih autonomnih fokusa);
- netoksična struma;
- subklinička hipertireoza (biohemski definisana kao perzistentno nizak nivo TSH uz normalne nivoe T₄ i T₃ u krvi).

Indikacije za terapijsku primenu radiojodida su:

- GB bolest, kod koje nije postignuta trajna remisija godinu dana posle lečenja antitireoidnim lekovima;
- Plamerova bolest – ovo je terapija izbora jer primena antitireoidnih lekova nema efekta;
- netoksična struma, ako pacijent ima tegobe kao što su dispnea ili disfagija, a hirurška intervencija nosi prevelik rizik;
- subklinička hipertireoza može biti jedna od indikacija s obzirom da ovi pacijenti imaju

povećan rizik od atrijalne fibrilacije i smrti uzrokovane kardiovaskularnim događajem. Zato postoji opšta saglasnost (potekla iz USA) da bi lečenje radiojodidom trebalo razmotriti kod ovakvih pacijenata.

Apsolutne kontraindikacije za primenu radiojodida su trudnoća bolesnice, dojenje i spora akumulacija ^{131}I . Relativne kontraindikacije su veliki čvorovi ili velika struma. Iako postoji strah da će edem tireoideje, koji se dešava prvog dana od aplikacije radiojodida, dovesti do ugušenja, to se u praksi nije dogodilo čak ni kod velikih multinodoznih retrosternalnih struma. Zato je veličina žlezde relativna kontraindikacija.

Kada se govori o leku, uvek se postavlja pitanje odgovarajuće doze za postizanje željenog terapijskog efekta. Doza, u fizičkom smislu, jeste količina energije koju apsorbuje jedinica mase (J/kg = Gy).

$$D = \frac{kA \sum niEi\phi_i}{m}$$

D – doza,

A – aktivnost ^{131}I ,

niEi – broj čestica sa energijom E_i koja se emituje po nuklearnoj tranziciji,

m – masa tireoideje,

φi – frakcija energije apsorbovana u mm.

Za određivanje doze ^{131}I se koriste metode koje se zasnivaju na procenjenoj masi tireoideje, na njenoj sposobnosti da akumulira radiojodid, kao i na vremenu njegovog zadržavanja u štitastoj žlezdi. U upotrebi su Marineli-Kvimbijev metod, metod interne radijacione doze, metod Internacionalne komisije za radiološku zaštitu.

Marinelijev metod je najčešće i najduže korišćen metod, dok se danas savetuje izračunavanje aplikovane doze metodom Internacionalne komisije za radiološku zaštitu.

Marineljeva formula:

$$^{131}\text{I}[A] = \frac{D(MBq)m(g)24.67}{RAIU \max(\%)EffT1/2}$$

A – aktivnost ^{131}I ,

D – doza ciljnog tkiva,

m – masa tireoideje,

RAIU – brzina akumulacija ^{131}I u tireoideji,

Eff T1/2 – efektivni poluživot ^{131}I u žlezdi.

Formula koju za računanje aktivnosti za datu dozu preporučuje Evropska asocijacija nuklearne medicine (EANM) jeste [5]:

$$A[MBq] = \frac{F}{\ln 2} \cdot \frac{M[g] \cdot D[Gy]}{\int_0^\infty RIU(t) dt}$$

A – aktivnost 131J,

F – faktor konverzije,

M – masa tireoideje,

D – doza za ciljno tkivo,

RIU – brzina akumulacija 131J u tireoideji.

Postojanje brojnih načina za izračunavanje adekvatne doze radiojodida kao leka ukazuje da još uvek ne postoji idealan način. Dosadašnji pristupi su manjkavi zbog neopravdanog očekivanja da su masa tireoideje i njena sposobnost da veže i zadrži 131J jedine veličine koje utiču na dozu. Bez obzira na aplikovanu dozu, lečeni pacijenti ipak, na kraju, postanu hipotireoidni. Zato se kao krajnji cilj terapije ne postavlja eutireoidno stanje, već hipotireoidizam koji se kontroliše preparatima levotiroksina. Hipotireozu je lakše lečiti nego tireotoksikozu izazvanu navedenim entitetima.

Pri ovakvim načinima računanja terapijske doze (aktivnosti), radiacioni rizik od apsorbovane doze je ipak precenjen, što u krajnjem slučaju može da dovede do aplikacije manje doze nego što je pacijentu neophodno za izlečenje. Postoje dva koncepta određivanja konačne doze: koncept ablativne („fiksne“) doze i koncept „individualne“ doze. Večita je dilema koji je od njih bolji.

Koncept ablativne doze preporučuje dozu od 250Gy koja u 90% lečenih pacijenata dovodi do eutireoze ili hipotireoze. Doze od 60Gy do 150Gy daju velik procenat eutireoidnih stanja, ali i povećan broj osoba koje zahtevaju aplikaciju nove doze. Kod pacijenata sa GB bolesču, naročito kod onih koji su razvili i tireoidnu orbitopatiju, preporučuje se doza od 300Gy koja brzo destruise tireoideju i uvodi pacijenta u hipotireoidno stanje. Za pacijente sa autonomnim toksičnim čvorom preporučuju se doze od 300Gy do 400Gy s kojim je uspešnost terapije i do 90%.

Koncept „individualne“ doze podrazumeva određivanje aktivnosti 131J za svakog pacijenta ponaosob [6]. Studija Pitersa i dr. je pokazala da su kod individualno računatih aktivnosti 131J pacijenti primali doze od 50Gy do 150Gy, iako je aktivnost računata da se postigne doza od 100Gy. Srednja primljena doza je bila 119Gy. Terapija je bila „ravnomernije“ uspešna (hipotireozu) u grupi ovakvih GB bolesnika, u odnosu na masu tireoideje. Pacijenti kojima je bila namenjena „fiksna“ aktivnost od 555MBq primili su srednju dozu od 208Gy. Terapija je u ovoj grupi bolesnika bila uspešnija kod osoba sa manjom

žlezdom. Autori, ipak, zaključuju da ni „fiksna“ ni „individualna“ doza ne eliminišu GB na zadovoljavajući način, ali zagovaraju upotrebu individualne doze. Poređenje terapijskog uspeha različitih fiksnih doza nije pokazalo statistički značajnu razliku među njima [7, 8].

Ne postoji idealan test koji može da predviđa klinički odgovor na ozračivanje, uključujući i ono koje potiče od 131J. Efekat na tireocite proizvode β čestice koje prelazeći put od 1-2mm u tkivu i oštećuju ne samo hromozome tireocita, već i drugih ćelija. Pokazalo se da aktivnosti od 111MBq/kg do 2,037GBq/kg tkiva izazivaju sledeće radijacione efekte: prvo dana uočljiv je periglandularni edem sa infiltracijom limfocitima, polimorfonuklearnim ćelijama i mast ćelijama. Drugog dana štitasta žlezda postaje eozinofilna masa sa prepoznatljivim folikulima samo u perifernim delovima, a trećeg dana prisutna dolazi do potpune destrukcije tireoideje. Ove oštećene ćelije se vremenom eliminisu, a potpun oporavak od β čestičnog zračenja 131J se postiže posle 24 meseca [9]. Interesantno je da upotreba nekih supstanci, kao što je ekstrakt ginkobilobe, neutrališe genotoksični efekat 131J kod pacijenata sa GB bolesču i pri tom ne remeti klinički ishod.

Radiojodidna terapija dovodi do ireparabilnog oštećenja DNK i inicira destruktivne procese u tkivu štitaste žlezde koji na kraju dovode do kliničkog cilja: smanjenja tireoidne funkcije i/ili njene veličine. Dugo vremena posle terapije histološki se nalaze adenomatozni čvorovi sa cističnim promenama (promene na oksifilnim ćelijama), kao i različit stepen hroničnog tireoiditisa.

Tireoidna ošamućenost (thyroid stunning) je fenomen pri kojem je preuzimanje radiojodida štitastom žlezdom smanjeno zbog prethodnog ozračivanja ionizujućim zračenjem. Ovaj fenomen se javlja u vezi sa smanjenim nivoom natrijum-jodidnog simportera (NIS) i sa znacima prekida ćelijskog ciklusa. Pojava je primećena i pri veoma malim ozračanjima (0,15Gy), odnosno zavisi od vrste radioizotopa i doze ozračivanja i nije vezana za ćelijsku smrt. Interesantno je da spoljnje ozračivanje povećava nakupljanje radiojodida u zavisnosti od doze, bez obzira na usporenu ćelijsku proliferaciju koja se pri tom dešava. Efekat „ošamućenosti“ tireoideje ima značaja i kod terapije benignih bolesti štitaste žlezde, naročito pri ponavljanjima aplikacija doza u GB bolest jer se javlja i pri malim dozama ozračivanja. U toku prvih sati posle prve aplikacije terapijskog radiojodida započinje „samoošamućivanje“, koje može biti odloženo i do 2 dana, a pojačava se u sledeće 3 do 4

nedelje, i, čini se, sasvim nestaje posle četiri nedelje od primene radiojodidne terapije [1].

Efekti radiojodidne terapije se procenjuju merenjem nivoa TSH i slobodne frakcije T4 u krvi, najranije posle 2 nedelje, a optimalno posle 2 meseca od primene 131J [6]. Test brzine akumulacije radiojodida u štitastoj žlezdi, takođe, može da se koristi za procenu efekta terapije kod osoba sa toksičnim adenomom. U ovom slučaju, popravljaju se inicijalno niske vrednosti testa i dostižu vrednosti fiziološkog opsega.

Danas se trajna hipotireoza smatra željenim efektom terapije kod svih bolesnika lečenih radiojodidom. Ona se dešava različitom brzinom, kod različitih osoba (u prvim mesecima posle aplikacija 131J ili za 5, 10 ili više godina), ali se desi kod svih lečenih osoba. U međuvremenu lečene osobe su eutireoidne.

U 3% do 20% slučajeva javlja se prolazna hipotireoza, definisana kao porast serumskog nivoa TSH i/ili nizak nivo tireoidnih hormona. Teško ju je predvideti, češća je kod pacijenata kod kojih je brzina akumulacije posle 2 sata bila veća od 70%, a vrlo je retka kod pacijenata lečenih dozama većim od 370MBq. Ako je TSH na prvoj postterapijskoj kontroli veći od 45mIU/L, malo je verovatno da je hipotireoza prolazna.

Mehanizmi nastanka prolazne hipotireoze su nejasni: ili je reč o imunološkom odgovoru, ili se radi o smanjenom broju funkcijskih tireocita. Kada se hipotireoza javi posle radijoidne terapije kod tireotoksičnog adenoma, malo je verovatno da je prolazna, te se supstitiona terapija preparatima levotiroksina može uvesti bez odlaganja.

DA LI RADIOJODIDNA TERAPIJA IMA NEŽELJENE EFEKTE?

Neželjeni postterapijski efekti se mogu javiti u vezi sa funkcijom tireoideje, sa njenom veličinom, kao imunološki odgovor, i kao posledica ekstratireoidnog ozračivanja.

Studija sa 7209 hipertireoidnih pacijenata, koji su lečeni radioaktivnim jodom između 1950. i 1989., pokazala je povećanu smrtnost zbog tireoidnih, kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti, kao i pojavu preloma kostiju u prvoj godini po terapiji. Druga studija je pokazala povećanu smrtnost od kardiovaskularnih bolesti za 12%, a takav trend se nastavio i sledećih 35 godina. Ostaje, ipak, nejasno da li je takav trend posledica preegzistirajuće tireoidne bolesti ili same radiojodidne terapije [10, 11].

Stopa izlečenja radiojodidnom terapijom je obrnuto srazmerna dvadesetčetvoročasovnoj fiksaciji. Ovo se objašnjava brzim obrtom joda u

hipermetaboličkim tireocitima: ovakvi tireociti proizvode veću količinu vodonik-peroksida (H_2O_2) koja je neophodna za sintezu tireoidnih hormona. Smanjenje tireocitnog metabolizma menja intračelijsku ravnotežu između stvaranja slobodnih radikala i odbrane od istih, što čini da tireocit postane radiosenzitivniji.

FAKTORI KOJI UTIČU NA RADIOJODIDNU TERAPIJU

Uzrast i pol

Ne može se sa sigurnošću proceniti uticaj uzrasta i pola na RJ terapiju. Postoje podaci koji ukazuju da je dečja tireoideja radioresistentnija u odnosu na adultnu štitastu žlezdu. S druge strane, studije ukazuju na obrnutu povezanost uzrasta i ishoda terapije, podržavajući mišljenje da je mlađa tireoideja radiosenzitivnija. Muški pol je povezan sa gorim ishodom terapije, dok se postterapijska hipotireoza češće javlja kod žena.

Veličina štitaste žlezde

Preterapijska veličina tireoideje može da bude nezavisan prediktor uspeha RJ terapije. Studije uglavnom potvrđuju obrnutu povezanost između preterapijske veličine (zapremine žlezde) i postterapijskog smanjenja iste. Rad Muru-Netoa i dr. je pokazao da je terapija kod žlezde od 62g i manjih, oko 7 puta uspešnija nego u većih žlezda [1, 12].

Tireoidna antitela

Antireceptorska-TSH antitela su visoko specifični i senzitivni marker GB bolesti. Neke studije su pokazale povezanost pojave postterapijske hipotireoze sa postterapijskim porastom ovih i antitiroidno-stimulišućih antitela.

Kortikosteroidi

Kortikosteroidi u velikim dozama smanjuju poluživot 131J, te mogu da oslabi efekte terapije.

Antitireoidni lekovi

Metaanaliza 14 randomiziranih kliničkih studija je potvrdila da upotreba antitireoidnih lekova (ATL) smanjuje terapijske efekte radiojodida, bez obzira u kom periodu se primenjivala: pre RJ terapije, za vreme ili posle RJ terapije. Takođe se pokazalo da je rizik od hipotireoze smanjen ako se ATL daju za vreme ili posle aplikacije J131. Ovi lekovi utiču na biokineticu J131 i ne bi trebalo zanemariti ovu činjenicu ako ne želimo da bolesnik primi manju dozu nego što je potrebno za njegovo izlečenje.

Prekid terapije ATL 2 dana pre aplikacije J131 povećava primljenu dozu za 50% jer povećava „fiksaciju” i produžava radiojodni poluživot. Biokinetika 131J u tireoideji je, zbog prisustva ATL, nepredvidljiva, a samim tim i efekti radiojodidne terapije. ATL, blokiranjem organifikacije joda, menjaju veličinu folikulskog epitela, veličinu samog folikula, te na taj način utiču i na efekte terapije. Neke studije pokazuju da PTU ima dugotrajniji radioprotективni efekat u odnosu na metimazol (čak i do 55 dana, po jednom istraživanju). Pokazalo se, takođe, i da vreme bez ATL dobro korelira sa stopom izlečenja radijoididom.

Lečenje multinodularne toksične strume AT lekovima povećava rizik od postterapijskog hipotireoidizma zbog „fenomena krađe” (steal phenomena) jer lek utiče samo na zdravo perinodularno tkivo štitnjače.

Pušenje

Dobro je poznata povezanost pušenja sa bolestima štitaste žlezde. Pušači imaju 3,3 puta veću šansu da razviju GB bolest u odnosu na nepušače. Sa prestankom pušenja nestaje i ovaj rizik. Pušenje povećava i rizik od TO (tireoidne orbitopatije), nezavisno od rizika koji za TO nosi sama GB bolest. Zato se kod ovakvih bolesnika pre RJ terapije započinje preventivna terapija kortikosteroidima. Pušenje nosi i povećan rizik od strume u oblastima siromašnim jodom. U oblastima sa dovoljnom količinom joda, ovakav rizik ne postoji. Ne zna se kako pušenje utiče na izlečenje radijoididom, niti kako utiče na smanjenje tireocita kod netoksičnih struma [1].

Drugi faktori

Litijum blokira oslobođanje joda iz tireoideje, smanjuje sintezu tireoidnih hormona i povećava poluživot 131J u štitastoj žlezdi. Ovo je idealna situacija za RJ terapiju jer se povećava radijaciona doza, a smanjuju efekti postterapijske tireotoksikoze.

Rekombinantni humani TSH značajno stimuliše tireocite i unos joda, povećavajući broj natrijum-jodnog simporter-a na njihovoj bazalnoj membrani. Primena rhTSH ima mnogo veći značaj u postoperativnoj evaluaciji pacijenata sa diferentovanim karcinomom štitaste žlezde, nego kod RJ terapije benignih tireoidnih bolesti.

Diuretici stimulišu izlučivanje brojnih minerala, pa i joda. Ovo bi moglo poboljšati „fiksaciju” RJ u tireoideji jer se smanjuje put stabilnog joda u organizmu. Ipak, diuretici se ne

koriste za poboljšanje RJ terapije, ni kod karcinomskih, ni kod benignih tiroidnih bolesti.

PRIMENA RADOJODIDA U CENTRU ZA NUKLEARNU MEDICINU KLINIČKOG CENTRA SRBIJE

Lečenje benignih tireoidnih bolesti je u Srbiji počelo pre 54 godine. Za to vreme lečeno je više od 5460 pacijenata. Način aplikacije 131J se nije menjao do danas, a blisko sledi principe koje je postavio Sol Herc.

Najveći broj od 3027 pacijenata Centra za nuklearnu medicinu KCS, evaluiranih povodom proslave 50 godina nuklearne medicine u Srbiji, jesu žene sa GB bolescu, njih 1426. Od 477 muškaraca, od GB je lečeno 275. Od toksičnog adenoma je lečeno 576 osoba, 474 žene i 102 muškarca; od strume, 654 osoba, 563 žene i 91 muškarac. 96 pacijenata je lečeno radiojodidom iz „drugih” razloga, kao što je subklinička hipertireoza. Samo jednu dozu u toku lečenja primilo je 2045 žena, odnosno 505 muškaraca, a sa dve i više doza lečeno je 355 žena, odnosno 122 muškarca. Hipertireoza je kod žena trajala u proseku 4,9 godina, a kod muškaraca 4,2 godine, pre nego su primili 131J.

Konačna odluka lekara (specijalisti nuklearne medicine) da se aplikuje terapijski radiojodid donosi se na osnovu testa brzine akumulacije radiojodida u štitastoj žlezdi. Prethodno pripremljen pacijent *per os* unosi kapsulu ili rastvor J131 u aktivnosti od 1,85MBq. Pacijent se priprema na sledeći način: obustavi se terapija ATL (tiamazol ili propiltiouracil) na dve nedelje pred planiranu aplikaciju radiojoda. Osigura se da pacijent namirnicama ne une preveliku količinu stabilnog joda (stabilnog joda ima u ekscesu u mineralnim vodama („Minakva”), orahovači, zelenim orašćicima potopljenim u medu, aroniji, u lekovima kao što je amiodaron hlorid, u antisepticima (polivinilpirolidon jod), u radioološkim kontrastnim sredstvima). Količina radioaktivnog joda koja se nakupila u tireoideji meri se za to dizajniranom sondom 3 sata, odnosno 24 sata posle njegovog unošenja. Opseg fizioloških vrednosti za teren Srbije iznosi 7% do 20% od unete aktivnosti 131J posle 3 sata, odnosno 27% do 45% posle 24 sata. Vrednosti veće od navedenih ukazuju da je žleza „spremna” da primi 131J u terapijske svrhe. Izuzetak je Plamerova bolest u kojoj se zbog veličine autonomnog hiperaktivnog čvora ne očekuje povećan obrt 131J u tireoideji (perinodularno suprimovano tkivo, tj. „zdravo” tkivo ne vezuje 131J).

Terapijska aktivnost radiojodida se u Centru za nuklearnu medicinu KCS određuje individualno prema svakom pacijentu, a na osnovu mase štitaste žlezde, veličine dvadesetčetvoročasovne „fiksacije” 131J, u cilju da se masi od g tireoide aplikuje aktivnost od 37 kBq do 44 kBq. Masa štitaste žlezde se približno procenjuje palpacijom. Na prvi kontrolni pregled pacijent se poziva posle 3 meseca od aplikacije

radiojodida jer se smatra da je to optimalno vreme za analizu krvi na TSH i fT4. Konačan efekat terapije se procenjuje za godinu dana. Rezultati Centra za nuklearnu medicinu KCS pokazuju da je prve godine posle aplikacije terapijske aktivnosti 131J bilo eutireoidnih 1274 pacijenta (1079 žena, 195 muškaraca). Hipotireoidnih je bilo 929 osoba (786 žena i 143 muškarca).

Slika 2. Terapijska lista pacijenta lečenog radioaktivnim jodom.

ZAKLJUČAK

Iskustvo lekara Centra za nuklearnu medicinu KCS u lečenju benignih bolesti štitaste žlezde radiojodidom kod više od 5460 pacijenata potvrđuje još jednom efikasnost, bezbednost i jednostavnost primene ove vrste terapije.

LITERATURA

- Bonnema S, Hegedüs L. Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome. Endocr Rev. 2012; 33: 920-80.
- Silberstein EB. Radioiodine: the classic theranostic agent. Semin Nucl Med. 2012; 42: 164 -70.

- Hertz B. Saul Hertz, MD (1905-1950): A Pioneer in the Use of Radioactive Iodine. Endocr Pract [serial on the Internet] 2010 July/August [cited 2014 august 15]; 16 (4): [about 3 p.] Available from: http://saulhertzmd.com/yahoo_site_admin/assets/docs/HistVignette_complete031.215110704.pdf
- Han R. Lečenje Grejvsove bolesti radioaktivnim jodom. Glasnik [cited 2014 august 15]; [about 4p.] Available from: <http://www.cigota.rs/sites/default/files/Document4.pdf>
- Stokkel MP, Handkiewicz Junak D, Lassmann M, Dietlein M, Luster M. EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010; 37: 2218-28.

6. Royal College of Physicians. Radioiodine in the management of benign thyroid disease: clinical guidelines. Report of a Working Party. London: RCP, 2007. Available from:<https://www.rcplondon.ac.uk/sites/default/files/documents/radioiodine-management-benign-thyroid-disease.pdf>
7. Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusener H. Radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: standard vs. calculated ^{131}I activity. Results from a prospective, randomized, multicentre study. *Eur J Clin Invest.* 1995; 25: 186-93.
8. Santos RB, Romaldini JH, Ward L. A randomized controlled trial to evaluate the effectiveness of 2 regimens of fixed iodine (^{131}I) doses for Graves disease treatment. *Clin Nucl Med.* 2012; 37: 241-4.
9. Soley M, Foreman N. Radioiodine therapy in Graves' disease. *J. Clin Invest.* 1949; 28: 1367-1374.
10. Franklin J, Maisonneuve P, Sheppard MC, Betteridge R and Boyle P. Mortality after the Treatment of Hyperthyroidism with Radioactive Iodine. *N Engl J Med.* 1998; 338: 712-718.
11. Metso S, Auvinen A, Salmi J, Huhtala H, Jaatinen P. Increased long-term cardiovascular morbidity among patients treated with radioactive iodine for hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008; 68: 450-7.
12. Moura-Neto A, Mosci C, Santos AO, Amorim BJ, de Lima MC, Etchebehere EC, et al. Predictive factors of failure in a fixed 15 mCi ^{131}I -iodide therapy for Graves' disease. *Clin Nucl Med.* 2012; 37: 550-4.

VELIKA SLUŽBA U MALOJ VAROŠI

– 45 godina postojanja i rada Službe za nuklearnu medicinu Zdravstvenog centra u Zaječaru

A GREAT DEPARTMENT IN A SMALL TOWN

- 45th Anniversary of the Nuclear Medicine Department, Helath Centre, Zaječar

Petar Paunović (1), Željka Aleksić (2)

(1) RAJAČKA ŠKOLA ZDRAVLJA, (2) ZDRAVSTVENI CENTAR ZAJEČAR, SLUŽBA ZA NUKLEARNU MEDICINU

Sažetak: Autori u svome članku opisuju nastanak i razvoj Službe za nuklearnu medicinu Zdravstvenog centra u Zaječaru u periodu dugom 45 godina. Započinjući svoj rad septembra 1969. godine, kao radioizotopska laboratorija u sklopu Službe interne medicine Medicinskog centra u Zaječaru, postala je do kraja XX veka prestižna Služba za nuklearnu medicinu, sa nekoliko doktora nauka i specijalista različitih naučnih disciplina, poznata širom velike Jugoslavije i u svetu. Služba je počela da radi u vreme kada se o nuklearnoj medicini malo znalo i kada nigde u unutrašnjosti takva laboratorija nije postojala. Uspela ja da zainteresuje lekare drugih medicinskih grana na području Timočke Krajine za korišćenje radioizotopske dijagnostike i terapije, doprinoseći tako u celini unapređenju zdravstvene zaštite. Postala je i veoma bliska sa pacijentima koji su zavoleli lekare i Službu, koja koristi posebne aparate u dijagnostici i lečenju, i visoku stručnost i etičnost u odnosu sa stanovništвом. Tokom nekoliko decenija postojanja Služba je iznredila više specijalista, magistara i doktora medicinskih nauka. Autori u svom radu ukazuju na to da aktivnosti, razvoj i napredak nekog sektora u medicini i drugde, u ovom slučaju Službe za nuklearnu medicinu Zdravstvenog centra u Zaječaru, mogu da nastanu i održe se zahvaljujući pojedincu. Tada mašta, intuicija, predanost, ljubav prema medicini, upornost, preduzetništvo i kreativnost pojedinca, kakav je, u ovom slučaju, bio dr Nebojša Paunković, veliki doktor u malom mestu, imaju odlučujući značaj za razvoj i napredak službe. On je njen osnivač, animator i vođa stručnog tima. Na kraju, autori se bave i budućnošću Službe za nuklearnu medicinu, videći njen prosperitet kako u daljem napretku i primeni inovacija iz fizike, hemije, tehnike, tehnologije i računarstva, tako i u primeni naučnih dostignuća u molekularnoj biologiji i prediktivnoj medicini.

Ključne reči: istorija medicine, nuklearna medicina, radioizotopi, dijagnostika, terapija, Zaječar.

Summary: The authors describe the formation and development of the Nuclear Medicine Department in the Health Centre Zaječar over the period of 45 years. At the begining of its work in September 1969, as a radioisotope laboratory within the Department of Internal Medicine of the Medical Centre in Zaječar, it became, by the end of the twentieth century, a prestigious Department of Nuclear Medicine, with several PhDs and specialists of different scientific disciplines, known across the world and in former Yugoslavia. It started at the time when little was known about nuclear medicine and when there were no such laboratories, except in major cities. It succeeded to arise interest among doctors of other medical branches in the area of the Timok Region on the use of radioisotope in diagnosis and therapy, thus contributing to the overall improvement of health care. It became very close with patients who were fond of doctors and the Department where special devices were used in diagnosing and treatment and with a high level of professionalism and ethics in relation to the population. Over several decades, the Department has produced several specialists, masters and doctors of medical sciences. The authors indicate that the activity, development and progress of a sector in medicine and elsewhere, in this case the Department of Nuclear Medicine of the Health Centre Zaječar, may arise and survive thanks to an individual. It was when imagination, intuition, dedication, love of medicine, persistance, entrepreneurship and creativity of an individual, such was the case with Dr. Nebojša Paunković, a great doctor in a small town, had a decisive importance for the development and improvement of the Department. He was the founder, animator and head of the expert team. Finally, the authors deal with the future of the Department for Nuclear Medicine, seeing its prosperity in further progress of the implementation of innovations in physics, chemistry, engineering, technology and computer science, as well as in the application of scientific advances in molecular biology and predictive medicine.

Keywords: history of medicine, nuclear medicine, radioisotopes, diagnosis, treatment, Zaječar

Adresa autora: Petar Paunović, Rajačka škola zdravlja, 19314 Rajac, Srbija;

Rad primljen: 21. 9. 2014. Rad prihvaćen: 23. 9. 2014. Elektronska verzija objavljena: 17. 11. 2014.
www.tmg.org.rs

I

Prošlo je 45 godina od osnivanja i započinjanja rada Službe za nuklearnu medicinu Zdravstvenog centra (tada Medicinskog centra) u Zaječaru. Prema razultatima koje je postigla u prošlosti, afirmisala je Medicinski centar i kraj u kome je osnovana i za čije stanovništvo je radila. Daleko od velikih gradskih centara u velikoj Jugoslaviji, gde su se nalazili medicinski fakulteti i ustanove koje se bave naukom, osnovana je služba koja je tokom vremena prevazišla okvire medicinskog rada svoje ustanove, a naučnim pregalaštvom i postignućima svojih stručnjaka pokazala da nauka nije samo u naučnim institucijama i laboratorijama, već i svuda tamu gde je narod kome je potrebna medicinska pomoć i zaštita zdravlja korišćenjem savremenih naučnih dostignuća.

A počelo je ovako: U zaječarskom listu *Timok*, sredinom jula 1969. godine, pojavio se članak, sa potpisom novinara B. V. [1]:

**„U CILJU POBOLJŠANJA ZDRAVLJA
RADIOIZOTOPI STIGLI U ZAJEČAR”**

„Medicinski centar opremio je laboratoriju u kojoj će se pomoći radioizotopu precizno utvrđivati dijagnoza i lečiti neke bolesti.

Pri Internom odeljenju zaječarske bolnice, pre nekoliko dana, počela je rad radioizotopska laboratorija, opremljena savremenim medicinskim aparatima koji će moći vrlo precizno da utvrđuju dijagnozu i leče neke vrste bolesti.” (Prilog 1)

Dogodilo se to u vreme kada se medicina razgranavala u nekoliko desetina novih medicinskih specijalizacija i subspecijalizacija. Dešavalo se to i u Zaječaru, daleko na istoku zemlje, zahvaljujući ambicioznim zaječarskim lekarima. Započinjući svoj put od „radioizotopske laboratorije” pri Internom odeljenju u zaječarskoj bolnici, posle 45 godina postojanja i rada, nastala je znamenita i širom zemlje poznata Služba za nuklearnu medicinu Zdravstvenog centra u Zaječaru.

Godina jubileja, 45 godina postojanja i rada ove Službe, poklapa se i sa incijativom Sekcije za istoriju medicine Srpskog lekarskog društva u Beogradu, da se istorijsko-medicinska istraživanja usmere na „velike doktore u malim mestima”. Istovremeno sa započinjanjem rada pomenute Službe, započinjala je karijera i jednog od poznatih lekara, dr Nebojše Paunkovića, doktora nauka i člana Medicinske akademije nauka u Beogradu, koji je započeo da radi i živi sa njom i ostao u njoj do kraja svoje stručne karijere, a kao vođa stručnog tima saradnika, bio je i inspirator njenog razvoja i napretka, izrastavši u naučnika daleko od naučnih

ustanova i velikih laboratorija u našim velikim gradovima.

Ambiciozni zaječarski lekar, dr Bata Stanojević, šef Radiološke službe zaječarske bolnice, koji je u otvaranju radioizotopne laboratorije video mogućnost inovacije u radu i mogući doprinos u poboljšanju radiološke dijagnostike za koju je bio odgovoran, predložio je tada mlađom lekaru, dr Nebojši Paunkoviću, da se zauzme oko otvaranja i početka rada radioizotopske laboratorije. Naslutili su mogućnost poboljšanja dijagnostike u svome radu i dr Rade Paunović, šef Ginekološke službe, i dr Gruja Milutinović, šef Internističke službe, kojog je dr Nebojša Paunković pripadao. Kada je toliku zainteresovanost najboljih lekara u Medicinskom centru u Zaječaru za otvaranje radioizotopske laboratorije bila jasna, a rešenost da se ona otvoriti nedvosmislena, blagoslov za otvaranje pomenute laboratorije dao je i dr Dragiša Filimonović, tadašnji direktor Medicinskog centra u Zaječaru.

Ovakve i slične inicijative u inovacijama u unutrašnjosti teško je bilo ostvariti, mada ne i nemoguće. A kada je reč o medicinskoj praksi, trebalo je imati saglasnost klinika, instituta i laboratorija u Beogradu i drugim centrima koji se bave naučnim istraživanjima radioizotopa i njihovog korišćenja u kliničkoj praksi. Potrebna je bila ne samo njihova saglasnost, već i pomoć, kako u edukaciji kadrova za rad sa radioizotopima, tako i kod upoznavanja sa metodologijom rada i nabavkom potrebne opreme. Klinika za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Nišu, Institut „Boris Kidrič“ u Vinči i Laboratorija za primenu radioaktivnih izotopa Medicinskog fakulteta u Beogradu, ne samo da su dali saglasnost da se započne sa radom i korišćenjem radioizotopa u zaječarskom Medicinskom centru, već su i obezbedili kratkotrajno obučavanje i osposobljavanje kadrova za rad u njoj. Dr Nebojša Paunković je proveo neko vreme u pomenutim ustanovama da bi uskoro mogao da radi sa radioizotopima u svojoj radioizotopskoj laboratoriji. Dr Stojadin Antić iz Odseka za nuklearnu medicinu Interne klinike u Nišu, Nada Ajdačić iz „vinčine škole“ i dr Petar Milutinović, Vladimir Bošnjaković, Kosta Kostić i Daka Gorkić iz Laboratorije za primenu radioaktivnih izotopa Medicinskog fakulteta u Beogradu, prihvatali su se obaveze da rade na stručnom osposobljavanju kadrova, kao i da pruže pomoć oko nabavke opreme i snabdevanja laboratorije potrebnim materijalom. S druge strane, dr Nebojša Paunković bio je odlučan da se u njegovoj laboratoriji, „maloj kući na krajnjoj periferiji tada velike zemlje“,

radioaktivni izotopi koriste u medicinskoj dijagnostici i terapiji po istim principima kao što se koriste u pomenutim institucijama [2].

II

Radioizotopska laboratorija je na početku svog rada bila smeštena u adaptiranoj, ruiniranoj baraci Grudnog odeljenja Medicinskog centra u Zaječaru. Od kadrova je imala: dr Nebojšu Paunkovića, Olgu Ljubinović, laboranta, i Stevana Markovića, bolničara sa pola radnog vremena. Kako narodna kaže, bez alata, nema zanata, odmah je nabavljena i prva oprema: scintiloskop, renograf (cevni) i detektor za *in vitro* analize. Na dr Nebojši Paunkoviću urađen je i prvi test fiksacije radiojoda. Septembra 1969. godine radioizotopska laboratorija Medicinskog centra u Zaječaru započela je rad kao Odsek za nuklearnu medicinu pri Internističkoj službi. Skromni uslovi u kojima je počela rad i oskudni kadar jasno su ukazivali na činjenicu da je to bio probni rad. Za dr Nebojšu Paunkovića je to bio utoliko veći izazov jer je želeo da laboratorija radi i jednog dana postane samostalna služba u Medicinskom centru u Zaječaru.

U to vreme radioizotopska laboratorija obavlja sledeće analize: fiksaciju ^{131}I , radiorenografiju, roze-bengal test, klirens ^{198}Au , PB^{131}I , hematološka ispitivanja (dužina života eritrocita sa ^{51}Cr , ferokinetika s ^{59}Fe , određivanje volumena plazme i eritrocita i Schilling-ov test sa ^{59}Co). Počinju da se rade i prve *in vitro* analize, radiokompetitivno određivanje ukupnog tiroksina, (Res-o-mat T4) i radioimunoško određivanje insulina.

Širenje obima poslova i dijagnostičkih mogućnosti budili su sve veće interesovanje drugih grana medicine u Medicinskom centru Zaječar, ali i u drugim zdravstvenim ustanova na području Timočke Krajine, što je vodilo ka tome da se radioizotopska laboratorija opremi novom opremom i da brojčano proširi svoj stručni tim. Ukrzo se zapošljavaju još dva laboranta, Zorica Živković i Zorica Ivanović. Nabavlja se Scanner pho/dot II i automatski *in vitro* brojač Searle USA.

„Pokušava se sa dosta uspeha merenje dinamičnih parametara brzine cerebralne cirkulacije i minutni volumen srca.” [3] Izvode se scintigrafije organa konvencionalnim izotopima, RIA testovi, ali i ređe analize, kao što su scintigrafija miokarda radioaktivnim cezijumom, scintigrafija mozga sa ^{293}Hg -neohidrinom i scintigrafije malignoma pluća sa ^{67}Ga .

Kako se Služba orijentise na *in vitro* analize, nastaje potreba za korišćenjem biohemije.

Službi se dodeljuje dr Ratko Paunović, koji se usmerava na specijalizaciju medicinske biohemije.

Služba se brzo razvija i uređuje prostor u kome radi. Proširuju se prostorije, nabavlja se brojač za detekciju ^{32}P u tumorima kože, a 1978. godine nabavlja se i prva gama kamera pho/gamma IV, zatim i računar. Uvođenje računara u svakodnevnu aktivnost laboratorije menja iz osnova način rada i otvara novi horizont istraživanja u domenu korišćenja radioizotopa. Dok u ostalim službama Medicinskog centra vlada kompjuterski mrak, lekari i osoblje radioizotopske laboratorije mogu da se posvete kako rutinskim istraživanjima zdravstvenog stanja pacijenata, tako i prvim naučnim istraživanjima.

III

U vreme kada je započinjala sa radom radioizotopska laboratorija Medicinskog centra u Zaječaru, o nuklearnoj medicini se malo znalo. Tada, niti je postojala posebna nastava na medicinskom fakultetu u Beogradu, niti ideja o novoj medicinskoj grani – nuklearnoj medicini. Razvoj nuklearne medicine u Zaječaru pratio je sve ono što se u toj oblasti dešavalo u velikoj Jugoslaviji.

Uopšte posmatrano, razvoj nuklearne medicine može se vezati za otkrića veštačke radioaktivnosti Irene i Frederika Jolia-Kiri 1934. godine. Nuklearna medicina se bazira na svojstvima nekih radioaktivnih elemenata i obeleženim molekulima da se koncentrišu u pojedinim organima, što omogućava ispitivanje fizioloških procesa i patoloških poremećaja. U sklopu opštег razvoja medicine i njenih novih grana šezdesetih godina XX veka, razvijalo se i interesovanje drugih naučnih grana za učestvovanje u opštem napretku medicine, nuđenjem svojih otkrića i dostignuća. Tu, pre svega, treba uzeti u obzir razvoj fizike, elektronike i hemije, a zatim informatike i biologije [4]. Konstrukcija ciklotrona 1932. i nuklearnog reaktora 1942. godine, omogućile su proizvodnju velikog broja radionuklida koje u svome radu koristi nuklearna medicina. Posle toga bio je širom otvoren put u sva područja medicine. B. Cassen je 1952. godine konstruisao i prvi uređaj za scintigrafiju, sa mogućnošću vizuelnog praćenja rasporeda aktivnosti u organizmu, a 1958. H. Anger je konstruisao i prvu gama kameru.

Šezdesetih godina započinje primena ^{99m}Tc , koji se i danas isključivo koristi u dijagnostičkom radu nuklearne medicine u Zaječaru. Kada je reč o razvoju nuklearne medicine u Zaječaru, može se reći da je ona promptno pratila razvoj ove grane u velikoj Jugoslaviji. Prvu

primenu u eksperimentalnoj medicini učinili su V. Arnovljević i K. Šahović u Beogradu, a primenu radioizotopa u dijagnostici J. Šatler u Ljubljani; već od 1961. godine rade se prve scintigrafije manuelnom tehnikom [5]. U Zaječaru, nabavkom scintigrafa, scintigrafska ispitivanja na pacijentima obavljaju se od 1971. godine [6]. Zahvaljujući organizaciji rada, dogovaranju i međusobnom razumevanju u izotopskoj laboratoriji, kao i stručnoj disciplini i edukaciji, obezbeđen je stručni i naučni napredak, što je samo po sebi tražilo da se izvrše promene u statusu Službe i nametalo potrebu da se obezbedi njen adekvatniji smeštaj za dalji rad. Kraj prve faze u razvoju radioizotopske laboratorije Medicinskog centra u Zaječaru predstavljal je njeno prerastanje u samostalnu službu Medicinskog centra u Zaječaru 1975. godine, pod nazivom Radioizotopska laboratorija, a 1984. nova promena naziva: Služba za nuklearnu medicinu. Služba se tada kadrovski ojačala zapošljavanjem dr Olge Pavlović, iskusnog interniste, Sladane Vučković, diplomiranog biologa, budućeg specijaliste medicinske biohemije, dr Mirjane Matić, budućeg specijaliste nuklearne medicine i Slavka Stojanovića, višeg laboranta, a zatim i drugih potrebnih radnika.

IV

Razvoj ovog sektora u Medicinskom centru Zaječar išao je ubrzano dalje, kako kadrovskim jačanjem, tako i opremanjem savremenom opremom. Tome na ruku išlo je preseljenje u novoizgrađeni Dom zdravlja u Zaječaru. Dr Nebojša Paunković ovako opisuje početak rada nuklearne medicine u Zaječaru: „U vreme kada je započinjala rad radioizotopska laboratorija Medicinskog centra u Zaječaru, nuklearna medicina se kod nas ne javlja ni kao termin, nema govora o kliničkoj specijalizaciji, poslediplomske studije još ne postoje uopšte, a bilo kakva primena radioizotopa se još ne predaje. Vladalo je mišljenje da je rad sa izotopima mistična rabota, a oni koji se time bave spadaju u „izotope ljudske vrste” (Danica Nastić-Mirić). Ipak, u ovoj maloj kući, na krajnjoj periferiji tada velike zemlje, radioaktivni izotopi se koriste u medicinskoj dijagnostici i terapiji” [6].

Na dr Nebojši Paunkoviću, odabranom da vodi ovu malu laboratoriju, počivala je njena sudbina, na njegovom stručnom znanju, odlučnosti i predanosti, strpljenju, istrajnosti i intuiciji budućeg naučnika. Najviše zahvaljujući njemu, danas, posle toliko decenija, nuklearna medicina je klinička disciplina i jedna od specijalističkih grana

Zdravstvenog centra u Zaječaru, a Služba – „velika služba u maloj varoši” Republike Srbije.

Vredno je pomenuti da je za razvoj i napredak ove Službe u početku trebalo postići nekoliko važnih ciljeva:

- popularizovati i pokazati drugim lekarima i specijalističkim službama u Medicinskom centru Zaječar i drugim zdravstvenim ustanovama na području Timočke Krajine kakva je korist od radioizotopske dijagnostike;
- opravdati poverenje lekara koji su predložili da se započe sa korišćenjem radioizotopa u svakodnevnoj medicinskoj praksi (dr Bata Stanojević, dr Gruja Milutinović, dr Dragiša Filimonović) i ustanova u Nišu i Beogradu, posebno njihovih stručnjaka;
- zadovoljiti potrebe stanovništva za korišćenjem radioizotopa i
- pokazati ekonomsku isplativost dijagnostike i terapije koja se sprovodi u Službi u finansijskim planovima Medicinskog centra u Zaječaru.

Sve to su bili izazovi, pre svega, za mladog lekara dr Nebojšu Paunkovića, kojem su, istina, na ruku išli poznati lekari, sa velikim stručnim autoritetom, Medicinskog centra.

Iz izveštaja o radu Službe vidi se da su lekari, iako u početku nedovoljno upoznati sa radioizotopima i mogućnostima njihovog korišćenja, ubrzo uočili korist i mogućnost unapređenja dijagnostike u svome polju rada korišćenjem radioizotopa. Iz godine u godinu formiralo se „zaječarsko shvatanje” nuklearne medicine. Dr Nebojša Paunković je nastojao da nametne stav „od prvih koraka (u ovoj oblasti)...da je nuklearna medicina samo jedna od mnogih kliničkih disciplina, koja u ovom dobro organizovanom medicinskom centru ima svoju komplementarnu funkciju” [6]. Ona nije servis drugim službama, već ravnopravni, a nekad i vodeći saradnik. Uskoro se radioizotopska laboratorijska uspostavila kao ravnopravni partner u rešavanju dijagnostičkih problema interne medicine, infektologije, urologije, pulmologije i nekih hirurških grana.

Regionalna organizacija zdravstvene zaštite na području Zaječarskog regiona 70-ih godina tražila je da pojedine službe postanu regionalne, što ih je stavlјalo u povlašćeni položaj za kadrovsko jačanje, opremanje i snabdевање sanitetskim materijalom i opremom. Time se želeo sprečiti odlivanje pacijenata prema Beogradu i Nišu radi dijagnostike i lečenja. Jačanje i stručno osposobljavanje regionalnih službi na području Zaječarskog regiona omogućavalo je da se mnogi zdravstveni problemi rešavaju u njima. Tako je

Fond zdravstvenog osiguranja, angažovanjem regionalnih službi, zadržavao finansijska sredstva, ne trošeći ih za dijagnostiku i lečenje van teritorije Fonda. Služba za nuklearnu medicinu Medicinskog centra u Zaječaru postala je regionalna služba, kadrovski dovoljno jaka da može ispunjavati politiku Fonda zdravstvenog osiguranja Zaječarskog regiona.

Krajem 80-ih godina XX veka, Služba za nuklearnu medicinu je bila znatno kadrovski ojačana i snabdevena dobrom opremom, tako da je uspešno obezbeđivala zdravstvenu zaštitu za stanovnike Zaječarskog i Borskog okruga, ali i sa drugih područja. Tako je spremna dočekala 90-e i razdruživanje Zaječarskog i Borskog okruga i prestanak funkcionsanja regionalnog organizovanja zdravstvene zaštite. Tada je dostigla svoj puni razvoj. O jačini Službe najbolje govori kadrovski potencijal i aktivnosti koje je ona obavljala.

Pored ostalog osoblja, u Službi su bili zaposleni: dr Nebojša Paunković, doktor medicinskih nauka, specijalista interne i nuklearne medicine, dr Ratko Paunović, doktor medicinskih nauka i specijalista medicinske biohemije, dr Djeđen Paunković, diplomirani biolog, doktor medicinskih nauka i specijalista medicinske biohemije, dr Mirjana Mitić, specijalista nuklearne medicine i dr Kosta Nikolić, specijalista nuklearne medicine [6]. Kada je o aktivnostima reč, to se najbolje može videti iz izveštaja o radu Službe, gde je navedeno da se u proseku izvodi desetak hiljada *in vitro* analiza i ništa manje *in vivo* ispitivanja godišnje [7].

Tokom nekoliko decenija uspešnog razvoja i napretka, Služba za nuklearnu medicinu u Zaječaru postigla je i veliki stručni ugled, kako kod lekara na području Zaječarskog regiona, tako i kod naroda. Lekari su često upućivali pacijente na radioizotopsku dijagnostiku i tretman Službi nuklearne medicine, a narod je voleo i posebno cenio lekare koji rade sa „aparatima”, smatrajući ih najboljim lekarima. Uvek profesionalan, na visokom nivou, blagonaklon i empatijski pristup pacijentima, učinili su za narod ovu Službu privlačnom i veoma značajnom u rešavanju dijagnostičkih i terapijskih problema.

Za organizatore zdravstvene zaštite i one društvene subjekte koji su vodili zdravstvenu politiku na području Zaječarskog regiona, bilo je važno da Služba za nuklearnu medicinu Zdravstvenog centra u Zaječaru može svojim uslugama da opravda postojanje sa stanovišta ekonomičnosti. Iz perspektive stručnjaka za javno zdravlje, iako je ona svojim uslugama pokrivala samo „vrh ledenog brega” zdravstvenih potreba

stanovništva, ona je svojim cenama usluga i smanjivanjem troškova za dijagnostiku i lečenje na strani, van Zaječara, opravdavala ekonomski svoje postojanje i, čak, imala korisne viškove u finansijskom bilansu.

V

Od samog početka, Služba za nuklearnu medicinu Zdravstvenog centra u Zaječaru negovala je istraživački pristup u radu.

Kada je 1971. godine, u tadašnjoj Jugoslaviji, formirano Udruženje za nuklearnu medicinu Jugoslavije, stvoreni su uslovi da se o radu i stručnim dostignućima podnose stručna saopštenja na posebno organizovanim stručnim sastancima i tako predstavljaju rezultati rada i radioizotopske laboratorije u Zaječaru. Takva okupljanja su bila značajna i za upoznavanje i uspostavljanje saradnje sa drugim stručnjacima i službama širom velike Jugoslavije. Služba za nuklearnu medicinu u Zaječaru ubrzo je zauzela značajno mesto među službama iz drugih naučno-istraživačkih centara u toj oblasti tadašnje Jugoslavije.

Evo kako je to opisao na jednom mestu dr Nebojša Paunković, hroničar svoje Službe: „Radioizotopska laboratorija u Zaječaru (u vreme kada je započela sa radom), prva je takva institucija u Srbiji osnovana van univerzitetskih centara. Pre nje egzistirale su samo laboratorije u Beogradu, Nišu i Novom Sadu. Brojne kliničke laboratorije mnogih fakulteta, kao i sve regionalne izotopske laboratorije, osnovane su posle ove naše. U početku najmlađi član jugoslovenske nuklearne medicine, a kasnije kao punopravni član, Služba za nuklearnu medicinu u Zaječaru... i njeni članovi, bili su gotovo sve vreme u predsedništvima sekcija i udruženja nuklearne medicine. Organizovali su jugoslovenski sastanak za nuklearnu medicinu i nekoliko republičkih sekciјa“ [7]. U to vreme, Služba za nuklearnu medicinu u Zaječaru sarađivala je sa institucijama koje su joj najviše u razvoju i radu pomogle: Laboratorijom za primenu radioaktivnih izotopa Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institutom za patofiziologiju i nuklearnu medicinu u Skoplju, sa laboratorijama Vojnomedicinske akademije Sremske Kamenice i Novog Sada, Institutom „Vinča“ i INEP-om u Zemunu. Služba u Zaječaru bila je stasala do te mere da je pomagala u stručnom pogledu laboratorijama u Nišu, Leskovcu, Smederevu i Lazarevcu, i drugima koji su pomoć tražili. Dobri odnosi su negovani i sa laboratorijama i pojedincima u Subotici, Banjoj Luci, Sarajevu, Zagrebu i Ljubljani. Tako je Služba za nuklearnu

medicinu u Zaječaru, na vrhuncu svoga stručnog razvoja, postala poznata i cenjena u celoj velikoj Jugoslaviji. Na kraju perioda od 30 godina postojanja, od 1969. do 1999. godine, Služba nuklearne medicine u Zaječaru je pripremila, objavila, ili dala svoj doprinos u izradi ili u objavljuvanju:

- 20 značajnih istraživačkih radova (doktorske teze, magisterski i specijalistički radovi),
- 3 naučno-istraživačka projekta i monografije,
- 25 radova publikovanih ili saopštenih u inostranstvu,
- 60 radova publikovanih *in extenso* u domaćim časopisima,
- 33 rada publikovana *in extenso* u zbornicima domaćih naučnih skupova i
- 46 saopštenih radova na domaćim skupovima i publikovanih u zbornicima sažetaka.

Tome treba dodati i radove i saopštenja posle 2000. godine, i to:

- 2 rada publikovana *in extenso* u inostranstvu,
- 11 radova saopštenih na međunarodnim stručnim skupovima i publikovanih u izvodima,
- 6 radova publikovanih *in extenso* u domaćim časopisima,
- 3 monografije i
- 2 predavanja po pozivu, u Berlinu i Solunu.

U svojim opisima Službe nuklearne medicine u Zaječaru, dr Nebojša Paunković je precizno popisao sve pomenute radove, teme i autore [6, 7].

VI

Kriza u razvoju Službe bi nastala uvek kada bi nastupila društveno-ekonomска kriza ili rat. Tada bi bilo kompromitovano finansiranje i snabdevanje Službe neophodnim sredstvima za rad. Ono što je krasilo Službu, a i celo zdravstvo Zaječara je da, i u najtežim finansijskim situacijama i oskudicama svake vrste, volja za rad i volja da se pomaže narodu nije slabila. Odricanja i požrtvovanost u radu naročito su se ispoljile u vreme ekonomске blokade, inflacije i rata u tadašnjoj Jugoslaviji.

Ipak, možda je Služba za nuklearnu medicinu najjače bila zahvaćena krizom sredinom prve decenije XXI veka, kada je ostala bez tri doktora nauka: dr Nebojše Paunkovića, osnivača Službe, i dr Ratka Paunovića, koji su morali u penziju, i dr Džejn Paunković, koja je otišla iz Službe. Tada dolazi do promene rukovodstva i izvesnih pojava neprilagodenosti osoblja na nove uslove. Javljuju se nesuglasice u mišljenjima i zategnuti odnosi, neprihvatanja i neprilagođenost, stručnu disciplinu zamenjuje liberalizam i sve to kao posledica novih društvenih odnosa u fazi

tranzicije i društvenog haosa. Međutim, čvrsti temelji građeni od početka i stalno ojačavani, jasna orijentacija u stručnom radu i preostali kadrovski potencijal, decenijama navikavan na stručnu disciplinu, ubrzo su krizu prebrodili i nastavili da idu utabanim putem stručnog prosperiteta i napretka. Velika služba u maloj varoši nastavila je put razvoja i progresa i u novom dobu.

Iz izveštaja o nadzoru nad stručnim radom Službe od 12. novembra 2006. godine, oko godinu dana nakon velikih promena u kadrovskom sastavu Službe, uočava se da novi kadrovski sastav i oprema kojom Služba raspolaže mogu da obezbede kontinuitet kvaliteta koji je postojao od samog početka rada Službe. U to vreme Služba je imala endokrinološku ambulantu, *in vitro* laboratoriju, *in vivo* laboratoriju i 17 zaposlenih radnika. Preciznije: 3 lekara specijalista, 1 lekara na specijalizaciji, 1 lekara opšte prakse, 1 farmaceuta, specijalistu medicinske biohemije, 5 laboranata, od kojih jedan obavlja administrativni posao, 1 višeg radiološkog tehničara, 2 medicinske sestre, 1 elektrotehničara, 1 inženjera elektronike i 1 spremaća.

Od opreme, Služba raspolaže sa dva aparata za *in vivo* dijagnostiku: SPECT gama kamera DIACAM (1998. godište), Nefroskaler RP 94 radiodenograf (1982. godište) i četiri aparata za *in vitro* dijagnostiku: Capintec gama brojač (1977. godište), Beckman Coulter Immunoassay System – Access (2006. godište), Abbott AxSym System (2006. godište) i gama brojač Perkin Elmer Precisely (2006. godište).

Endokirnološka ambulanta radila je svakodnevno. Ona uradi oko 4000 pregleda godišnje, oko 50 aspiracionih punkcija tireoidnih nodusa radi citološke verifikacije, oko 300 ehosonografija štitaste žlezde i 20-50 radiojodnih terapija pacijenata sa benignim oboljenjima štitne žlezde. Svi pacijenti sa otkrivenim oboljenjem registruju se, kao i od početka rada Službe, u Registar endokrinih oboljenja Službe za nuklearnu medicinu. Svi pacijenti kontrolišu se u Službi pomoću elektronske baze podataka i prilikom svakog pregleda oni dobijaju izveštaj o pregledu, nalaz, dijagnozu, mišljenje, predlog terapije i predlog termina kada će se ponovo javiti na pregled.

In vitro laboratorija radila je, takođe, svakodnevno imunohemiske analize hormona, tumorskih markera i antitela. Godišnje se uradi 11000 do 12000 analiza. Pored analize krvi uzete od pacijenata upućenih iz endokrinološke ambulante, rade se i laboratorijske analize krvi pacijenata koje su uputili urolozi, onkolozi i drugi

lekari. Svi nalazi se unose u elektronsku bazu podataka sa mogućnošću korelacije sa kliničkim statusom pacijenta.

In vivo laboratorija radila je svakodnevno, kao i prethodne dve. U njoj su se obavljale scintigrafije i renografije. Reč je o 18 vrsta *in vivo* izotopskih studija koje se izvode korišćenjem komercijalnih radiofarmaka i molibden-tehnecijumskog generatora, uključujući i komercijalni ¹³¹-hipuran za renografije. Godišnje se uradi oko 2500 scintigrafija i 1500 renografija. Pre svake *in vivo* dijagnostike, prikupljaju se podaci o zdravstvenom stanju pacijenta.

Nalaz komisije nadzora nad stručnim radom laboratorije je bio da je stanje „povoljno”. Problem je bio taj što se tokom godina nije dovoljno pažnje poklanjalo kontroli zdravstvenog stanja profesionalno ozračenog osoblja, pa su svi upućeni na kontrolu zdravlja i ozračenosti.

Drugo, da bi se stanje popravilo i dovelo „na nivo struke”, predloženo je da se neki članovi osoblja dokvalifikuju i upute na kurseve radi sticanja potrebnog znanja, da se nabavi nova gama kamera, jer je ona u upotrebi zastarela i prilično istrošena, da se radiorenografije zamene scintigrafijama, odnosno potpuno napusti ¹³¹I kao obeleživač i uvedu nove *in vitro* analize za svakodnevnu kliničku praksu (troponin). Počinje se sa uvođenjem automatizovanih *in vitro* analiza, koje omogućavaju istovremeno merenje više analita u malim količinama seruma za kratko vreme, uz uporediv kvalitet i preciznost sa prethodnim metodama, što ubrzava dobijanje dijagnostičkih laboratorijskih nalaza pacijenata.

Prilog 1. (A) Tekst iz nedeljnog lista „Timok”, Zaječar, 18. 7. 1969; (B) Fotografije uz tekst.

(A)

У ЦИЉУ ПОБОЉШАЊА ЗДРАВЉА ЉУДИ

РАДИОИЗОТОПИ СТИГЛИ У ЗАЈЕЧАР

* Медицински центар опремио лабораторију у којој ће се помоћу радиоизотопа прецизно утврђивати дијагноза и лечити неке врсте болести

ПРИ ИНТЕРНОМ одељењу зајечарске болнице, пре неколико дана, почела је рад радиоизотопна лабораторија, опремљена савременим медицинским апаратима који ће помоћ врло прецизно да утврђују дијагнозу и да лече неке врсте болести.

Др Небојша Паунковић, руководилац лабораторије који је провео извесно време у неколико научних установа, објављујући се у раду са изотопима, рекао нам је:

— Основна делатност лабораторије састојаће се у утврђивању дијагнозе болести. Помоћу четири сложена апарати — два треба тек да стигну — помоћ ћемо врло брзо и тачно да утврдимо дијагнозу шtitних жлезда, срца, бубрега, јетре, слезине, крви, тумора, нервног система и осталих организма. До сада смо били прикупљени да болеснике шаљемо у Ниш, Београд, или Нови Сад, где једино у Србији постоје овакве лабораторије, тако да су пацијенти били изложени трошковима и губљењу времена, чекајући ред.

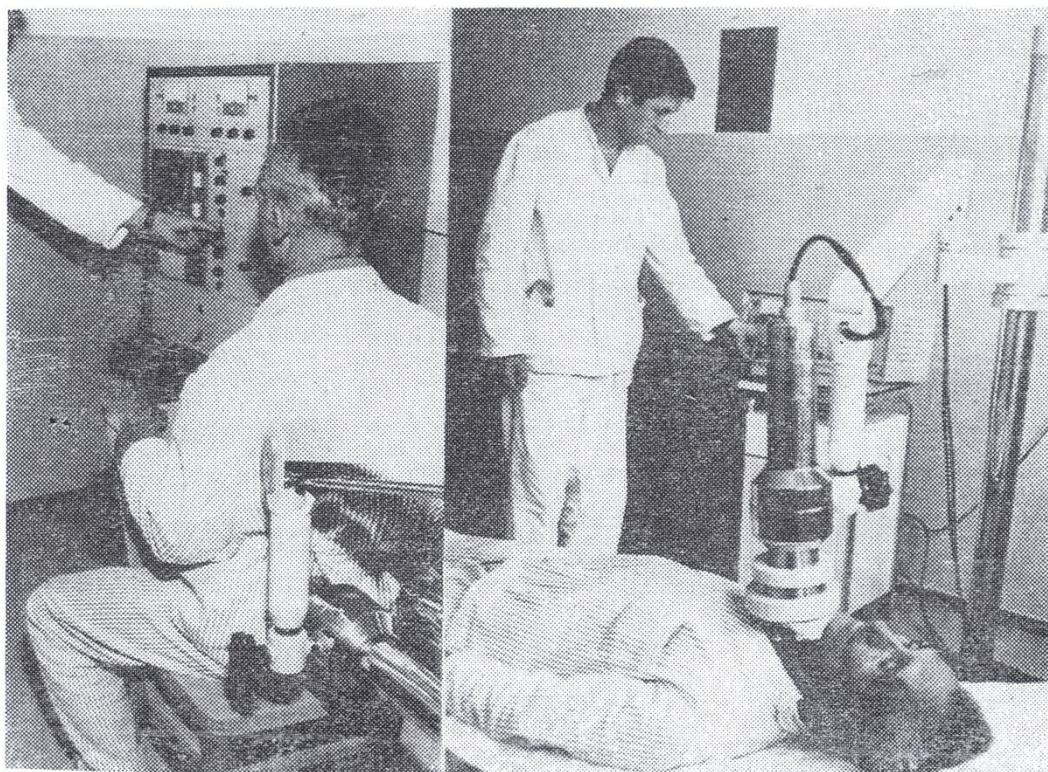
— Које болести ћете моћи да лечите радиоизотопима?

— То ће нам бити, бар у прво време, споредан посао, који ћемо почети тек крајем године. Уз помоћ апаратата при мењиваћемо терапију повећаног рада шtitних жлезда, неких врста хроничне леукемије и реуматизма зглобова. Као допуна хируршке и рендгенске интервенције, лечићемо и неколико врста малигних тумора.

Према речима др Драгише Филимоновића, др Јубиника Станојевића и др Небојше Паунковића, нова лабораторија, за чију је опрему Медицински центар до сада утрошио око 200.000 динара, омогућиће да се до праве дијагнозе дође знатно раније и уз мање трошкова, него применом других метода. Поред овога, у лабораторији ће се вршити испитивање радиоактивности терена, пијаће воде и воде у рекама.

Б. В.

(B)

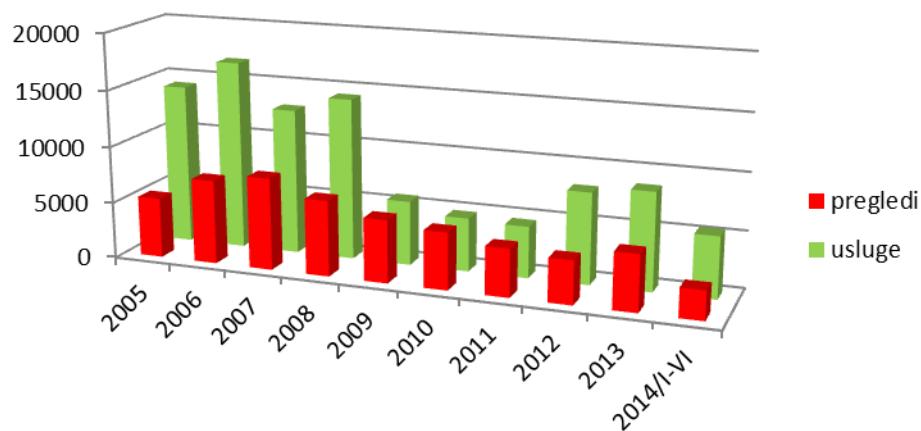


Prilog 2. Svi koji su radili u Službi za nuklearnu medicinu od osnivanja do danas.

Lekari/farmaceuti	Struka	Period rada
VNS prim. dr sc. med. Nebojša Paunković	internista, spec. nuklearne medicine	1969-2005. Načelnik 1969-2005.
Prim. dr sc. Med. Ratko Paunović	spec. medicinske biohemije	1972-2005.
Dr Olga Pavlović	internista	1981-1993.
Dr Mirjana Mitić	spec. nuklearne medicine	1982-1996.
Dr Kosta Nikolić	spec. nuklearne medicine	1985- Načelnik 2007-
Prim. dr sc. med. Željka Aleksić (rođ. Paunović)	spec. nuklearne medicine	1994- Načelnik 2005-2007.
Prim. dr sc. med. Aleksandar Aleksić	internista, endokrinolog	1999-2007.
Dr Mirjana Milićević	spec. nuklearne medicine	2005-
Mr sc. med. dr Miodrag Đorđević	internista	1989-1993.
Dr Zorica Redžić Roško	spec. kliničke imunologije	1994-2008.
Dr Jasmina Milošević (rođ. Stevanović)	lekar opšte medicine	2006-2007.
Mr ph Sanja Milošević	farmaceut, spec. med. biohemije	2006-2008.
Zdravstveni saradnici	Struka	Period rada
Mr sc. med. Slađana Vučković	molekularni biolog, spec. med. biohemije	1980-1997.
Dr sc. med. Džeđn Paunković	molekularni biolog, spec. med. biohemije	1985-2006.
Aleksandar Vranjanac	dipl. ing. elektronike	2006-

Tehničari	Struka	Period rada
Olga Jojić	ing. statistike, laborant	1969-2005. Glavna sestra 1969-2005.
Zorica Živković	laborant	1971-2005.
Zorica Ivanović	laborant	1972-2005.
Slavko Stojanović	viši laborant	1977-2005.
Dragan Jovanović	laborant	1984-
Branislav Stojiljković	laborant	1988-2013.
Dobrila Simić	medicinska sestra	1970-1971.
Snežana Milić (rođ. Trailović)	laborant	1997-2007. Glavna sestra 2005-2008.
Violeta Mitrović	laborant	2003-2007.
Jasmina Stanisavljević	laborant	2006-2007.
Jelena Milosavljević	viši radiološki tehničar	2006-2007.
Bojana Jolić	medicinska sestra	2005- Glavna sestra 2008-
Dušica Milenković	medicinska sestra	2009-
Lela Petrović	medicinska sestra	2006-
Sonja Atanacković	medicinska sestra	2014-
Dragan Stefanović	elektrotehničar	1979-2011.
Nelica Trandafilović	administrator	2008-
Ostali	Struka	Period rada
Stevan Marković	bolničar	1969-1971.
Andreja Jovanović	spremač	1971-1973.
Milena Drljača	spremačica	1973-1979.
Ljiljana Stojković	spremačica	1981-1984.
Gordana Jovanović	spremačica	1979-2006
Olgica Gojković	spremačica	1984-2006.
Ivana Dukanović	spremačica	2003-2013..

Prilog 3. Broj ostvarenih usluga (*in vitro* dijagnostika, *in vivo* dijagnostika, radiojodna terapija) i pregleda u Službi u periodu 2005-2014. Nakon 2008. godine u sastavu Službe nije više *in vitro* laboratorija. Podaci za 2014. su za prvu polovinu godine.



Prilog 4. Fotografija osoblja službe, septembar 2014. Sleva na desno: Sonja Atanacković (med. sestra), Nelica Trandafilović (administrator), Lela Petrović (med. sestra), Dušica Milenković (med. sestra), Bojana Jolić (glavna sestra), dr Željka Aleksić, dr Mirjana Miličević, Dragan Jovanović (laborant, na poslovima administracije). Na slici nedostaje šef službe, dr Kosta Nikolić.



IZVORI I LITERATURA

1. Nedeljni list „Timok”, Zaječar, 18. jul 1969.
2. Paunković Nebojša. 25 godina Nuklearne medicine u Zaječaru, 1969-1994. Gradska štamparija Zaječar, Zaječar, 1994.
3. Paunković Nebojša. 20 godina Nuklearne medicine u Zaječaru, 1969-1989. „Kristal” Zaječar, Zaječar, 1989.
4. Šimonović I, Ivančević Đ, Burić A, Gadže A, Margetić C, Marjanović D. Nuklearna medicina. U: Zdravstvo u SR Hrvatskoj. Zdravstvena zaštita. Knjiga I. Popović B, Letica S, Škrbić M, ur. Zagreb: JUMENA, 1981. 358-362.
5. Šimonović I. Nuklearna medicina. U: Zdravstvo u SR Hrvatskoj. Medicinske struke. Knjiga II. Popović B, Letica S, Škrbić M, ur. Zagreb: JUMENA, 1981. 107-109.
6. Paunković Nebojša. 30 godina nuklearne medicine, 1969-1999. OD Gutenberg, Zaječar, 1999.
7. Paunković Nebojša. 35 godina Službe za nuklearnu medicinu – Istorijat Službe. Timočki medicinski glasnik 2004; 29 (3): 210-223.

UPUTSTVO SARADNICIMA

Timočki medicinski glasnik objavljuje naučne i stručne radove iz svih oblasti medicine koji nisu prethodno objavljeni i one koji nisu istovremeno podneti za objavljivanje u drugom časopisu. Za objavljivanje se primaju originalni radovi, prikazi bolesnika, pregledni članci, članci iz istorije medicine i zdravstvene kulture, prikazi knjiga i časopisa, pisma uredništvu i druge medicinske informacije. Autori predlažu kategoriju svog rada. Rukopise treba pripremiti u skladu sa "vankuverskim pravilima" "UNIFORM REQUIREMENTS FOR MANUSCRIPTS SUBMITTED TO BIO-MEDICAL JOURNALS", koje je preporučio ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors - Ann Intern Med. 1997;126:36-47.), odnosno u skladu sa verzijom na srpskom jeziku "JEDNOBRAZNI ZAHTEVI ZA RUKOPISE KOJI SE PODNOSE BIOMEDICINSKIM ČASOPISIMA", Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 2002;130(7-8):293. Digitalna verzija je slobodno dostupna na mnogim vebajtovima, uključujući i vebajt ICMJE www.icmje.org, kao i na www.tmg.org.rs/saradn.htm

Rukopise u elektronskoj verziji slati na mail adresu: tmgglasnik@gmail.com ili poštom na:

Timočki medicinski glasnik
Zdravstveni centar Zaječar
Rasadnička bb
19000 Zaječar

Za rukopise koje uredništvo prima podrazumeva se da ne sadrže rezultate koje su autori već objavili u drugom časopisu ili sličnoj publikaciji.. Uz rukopis članka treba priložiti potvrdu o autorstvu (formular možete preuzeti na sajtu www.tmg.org.rs), eventualno sa elektronskim potpisima svih autora članka. Uredništvo daje sve radove na **stručnu recenziju** (izuzimajući zbornike).

U radovima gde može doći do prepoznavanja opisanog bolesnika, treba pažljivo izbeći sve detalje koje ga mogu identifikovati, ili pribaviti pismenu saglasnost za objavljivanje od samog bolesnika ili najbliže rodbine. Kada postoji pristanak, treba ga navesti u članku.

Radovi se ne vraćaju i ne honoriju.

Uredništvo nije odgovorno za eventualni gubitak rukopisa na pošti. Savetuje se autorima da obavezno sačuvaju jedan primerak rukopisa.

TEHNIČKI ZAHTEVI

Rukopisi se prilaže isključivo u elektronskoj formi. Elektronska forma rukopisa može se dostaviti elektronskom poštom ili na disku. Fajlove pripremiti po posebnom uputstvu.

U elektronski oblik staviti završnu verziju rukopisa. Celokupni tekst, reference, naslovi tabela i legende slika treba da budu u jednom dokumentu. Paragraf pišite tako da se ravnja samo leva ivica (Alignment left). Ne delite reči na slogove na kraju reda. Ne koristite uvlačenje celog pasusa (Indentation). Koristite praznu liniju pre i na kraju pasusa. Ubacite samo jedno prazno mesto posle znaka interpunkcije. Ostavite da naslovi i podnaslovi budu poravnjani uz levu ivicu. Koristite podebljana (**bold**) slova, kurziv (*italic*), sub- i superscript i podvučena slova samo gde je to potrebno. Same tabele, slike i grafikone možete umetnuti u tekst na mestu gde treba da se pojave u radu (preporučujemo da komplikovanije grafikone, slike i fotografije priložite u vidu posebnih fajlova). Najbolje je da tekst fajlovi budu pripremljeni u Microsoft Office Word programu (sa ekstenzijom .doc). Preporučuje se font Times New Roman, veličine 12 p. Prihvatlji formati za grafikone, ilustracije i fotografije su osim MS Word, još i Adobe Illustrator, Adobe Photoshop, jpeg, gif, PowerPoint, i pdf. Fajlove treba jasno obeležiti. Najbolje je imena fajla formirati prema prezimenu prvog autora i tipu podataka koje sadrži dati fajl (na primer:

paunkovictext.doc
paunkovicslika1.gif
paunkovicceo.pdf).

Ukoliko šaljete disk, na nalepnici diska treba napisati prezime i ime prvog autora, kraću verziju naslova rada i imena svih fajlova sa ekstenzijama koji se nalaze na disku. Disk pošaljite na adresu redakcije Timočkog medicinskog glasnika.

Ukoliko rad šaljete elektronskom poštom, u pravnom pismu navedite naslov rada, prezime i ime prvog autora i imena svih fajlova koje šaljete. Fajlove šaljite u Atach-u. Tako pripremljeno elektronsko pismo pošaljite na adresu tmgglasnik@gmail.com

OBIM RUKOPISA

Originalni rad je sistematski obavljen istraživanje nekog problema prema naučnim kriterijumima i jasnim ciljem istraživanja. Dužina teksta je ograničena na 3500 reči, maksimalno 5 tabela, grafikona ili slika (do 12 stranica teksta).

Pregledni članak obuhvata sistematski obrađen određeni medicinski problem, u kome je autor ostvario određeni doprinos, vidljiv na osnovu autocitata. Pregledni članak se obično naručuje od strane uredništva, ali se razmatraju i nenaručeni rukopisi. Kontaktirajte uredništvo pre pisanja preglednog članka. Dužina teksta može biti do 5000 reči (18 stranica).

Prikaz bolesnika rasvetjava pojedinačne slučajeve iz medicinske prakse. Obično opisuju **jednog do tri bolesnika ili jednu porodicu**. Tekst se ograničava na 2500 reči, najviše 3 tabele ili slike i do 25 referenci (ukupno do 5 stranica teksta).

Člancima *Iz istorije medicine i zdravstvene kulture* rasvetjavaju se određeni aspekti medicinske prakse u prošlosti. Dužina teksta može biti do 3500 reči (12 stranica).

Objavljuju se kratki *prilozi iz oblasti medicinske prakse* (dijagnostika, terapija, primedbe, predlozi i mišljenja o metodološkom problemu itd.), kao i *prikazi* sa različitim medicinskim sastanaka, simpozijuma i kongresa u zemlji i inostranstvu, prikazi knjiga i prikazi članaka iz stranih časopisa (do 1000 reči, 1-2 tabele ili slike, do 5 referenci (do 3 stranice teksta).

Pisma redakciji imaju do 400 reči ili 250 reči ukoliko sadrže komentare objavljenih članaka.

Po narudžbini redakcije ili u dogovoru sa redakcijom objavljaju se i radovi *didaktičkog karaktera*.

PRIPREMA RUKOPISA

PRVA STRANICA sadrži: potpuni naslov, eventualno podnaslov, kraću verziju naslova (do 70 slovnih mesta); ime i prezime svih autora; naziv, mesto i adresu institucija iz kojih su autori, (brojevima u zagradi povezati sa imenima autora); eventualnu zahvalnost za pomoć u izradi rada; predlog kategorije rukopisa (originalni rad, pre-

gleđni članak, prikaz bolesnika i dr); ime i prezime, godinu rođenja autora i svih koautora, punu adresu, broj telefona i fax-a kao i e-mail autora za korespondenciju.

DRUGA STRANICA sadrži: sažetak (uključuje naslov rada, imena autora i koautora i imena ustanova iz kojih su autori) se sastoji od najviše 250 reči. Sažetak ne može imati fusnote, tabele, slike niti reference. U sažetku treba izneti važne rezultate i izbeci opšte poznate činjenice. Sažetak treba da sadrži cilj istraživanja, material i metode, rezultate i zaključke rada. U njemu ne smeju biti tvrdnje kojih nema u tekstu članka. Mora biti napisan tako da i obrazovani nestručnjak može iz njega razumeti sadržaj članka.

Posle sažetka napisati 3 do 8 ključnih reči na srpskom jeziku.

TREĆA STRANICA sadrži: prošireni sažetak na engleskom jeziku (extended summary) i 3 do 8 ključnih reči na engleskom jeziku (key words)

NAREDNE STRANICE: Označite dalje rednim brojem sve preostale stranice rukopisa. Svako poglavlje započnite na posebnom listu.

UVOD mora biti kratak, s jasno izloženim ciljem članka i kratkim pregledom literature o tom problemu.

MATERIJAL (BOLESNICI) I METODE moraju sadržati dovoljno podataka da bi drugi istraživači mogli ponoviti slično istraživanje bez dodatnih informacija. Imena bolesnika i brojne istorije bolesti ne treba koristiti, kao ni druge detalje koje bi pomogli identifikaciji bolesnika. Treba navesti imena aparata, softvera i statističkih metoda koje su korišćene.

RESULTATE prikažite jasno i sažeto. Ne treba iste podatke prikazivati i u tabelama i na grafikonima. Izuzetno se rezultati i diskusija mogu napisati u istom poglavljju.

U **DISKUSIJI** treba raspravljati o tumačenju rezultata, njihovom značenju u poređenju sa drugim, sličnim istraživanjeima i u skladu sa postavljenim hipotezama istraživanja. Ne treba ponavljati već napisane rezultate. Zaključke treba dati na kraju diskusije ili u posebnom poglavljju

PRILOZI UZ TEKST

Svaka tabela ili ilustracija mora biti razumljiva sama po sebi, tj. i bez čitanja teksta u rukopisu.

- Tabele: Iznad tabele treba da stoji redni broj i naslov (npr: Tabela 1. Struktura ispitanička). Legendu staviti u fusnotu ispod tabele, i tu objasnit sve nestandardne skraćenice.

- Ilustracije (slike): Fotografije moraju biti oštore i kontrastne, ne veće od 1024x768 piksela. Broj crteža i slika treba ograničiti na najnužnije (u principu ne više od 4 – 5). Ukoliko se slika preuzima sa interneta ili nekog drugog izvora, potrebno je navesti izvor. Ispod ilustracije treba staviti redni broj iste i naslov, a ispod ovoga legendu, ukoliko postoji.

Naslove i tekst u tabelama i grafikonima dati i na engleskom jeziku

LITERATURA

Reference se numerišu redosledom pojave u tekstu. Reference u tekstu obeležiti arapskim brojem u uglastoj zagradi [...]. U literaturi se nabraja prvih 6 autora citiranog članka, a potom se piše "et al". Imena časopisa se mogu skraćivati samo kao u Index Medicus-u. Skraćenica časopisa se može naći preko web sajta <http://www.nlm.nih.gov/>. Ako se ne zna skraćenica, ime časopisa navesti u celini.

Literatura se navodi na sledeći način:

Članak u časopisu:

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreaticobiliary disease. Ann Intern Med 1996;124:980-3.

Janković S, Sokić D, Lević M, Šušić V, Drulović J, Stojšavljević N et al. Eponimi i epilepsija. Srpski Arh Celok Lek 1996;124:217-221.

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. Environ Health Perspect 1994;102 Suppl 1:275-82.

Knjige i druge monografije:

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Poglavlje iz knjige:

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

Doktorska disertacija ili magistarski rad:

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995.

Dorđević M: Izučavanje metabolizma i transporta tireoidnih hormona kod bolesnika na hemodializu. Magistarski rad, Medicinski fakultet, Beograd, 1989.

Članak objavljen elektronski pre štampane verzije:

Yu WM, Hawley TS, Hawley RG, Qu CK. Immortalization of yolk sac-derived precursor cells. Blood. 2002 Nov 15;100(10):3828-31. Epub 2002 Jul 5.

CD-ROM:

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Članak u časopisu na internetu:

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Watch.htm>

Monografija na internet:

Foley KM, Gelband H, editors. Improving palliative care for cancer [monograph on the Internet]. Washington: National Academy Press; 2001 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>.

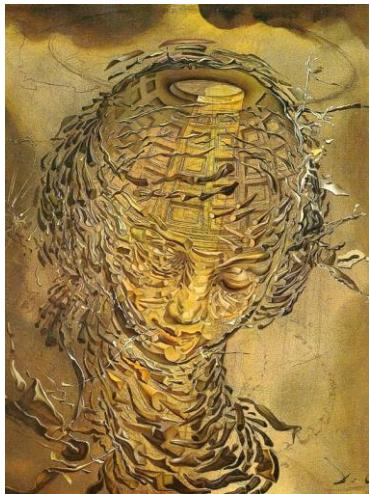
Web lokacija:

Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

Deo web lokacije:

American Medical Association [homepage on the Internet]. Chicago: The Association; c1995-2002 [updated 2001 Aug 23; cited 2002 Aug 12]. AMA Office of Group Practice Liaison; [about 2 screens]. Available from: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>

TIMOČKI MEDICINSKI GLASNIK



Salvador Dalí,
Rafaelovska glava koja eksplodira (Tête Raphaëlesque éclatée), 1951.
Ulje na platnu, Kolekcija Mme Stead H. Stead-Ellis, Velika Britanija

Jedina razlika između mene i nadrealista jeste ta što ja jesam nadrealista.
Salvador Dalí

Umetnost je još od najranijeg detinjstva prožimala život Salvadora Dalija. Veliki talenat koji je ispoljavao još kao dete nastavio je da se razvija u različitim umetničkim školama i, u još većoj meri, van njih. Tokom školovanja upoznao se sa radom klasičnih slikara kao što su Velasquez i Rafael čiji se uticaj može primetiti u kasnijim Dalijevim radovima, pa i u slici Rafaelovska glava koja eksplodira. Pažnju je posvećivao i avangardnim pokretima kao što je Dada, a u Parizu je upoznao Pabla Pikasa pod čijim uticajem je naslikao nekoliko dela. U ovom periodu, Dalí je već eksperimentisao sa impresionizmom, futurizmom i kubizmom u potrazi za sopstvenim izrazom. Upravo u središtu umetničkih dešavanja dvadesetih godina dvadesetog veka, u Parizu, Dalí se susreo sa slikarima Huanom Miroom, Reneom Magritom i pesnikom Polom Elijarom sa kojima je uplovio u more nadrealizma.

Slikarima Huanom Miroom, Reneom Magritom i pesnikom Polom Elijarom sa kojima je uplovio u more nadrealizma. Nadrealistički svet snova i podsvesti, prožet poznavanjem Frojdovih psihoanalitičkih teorija pronalazio je vizuelni izraz u Dalijevim delima.

Društveno-politička klima četrdesetih i pedesetih godina 20. veka obavijena crnim velom Drugog svetskog rata u velikoj meri je uticala na Dalija ispunjavajući ga dubokim osećajem tuge i uznemiranosti. Atomske bombe bačene na Japan šokirale su slikara, ali istovremeno podstakle na razmišljanje o atomu koji po Dalijevim rečima postaje njegova „omiljena hrana za razmišljanje“. Ovaj događaj započeo je takozvani Atomska period Dalijevog slikarstva u kome je eksperimentisao sa cepanjem i rekonstruisanjem slike.

U Rafaelovskoj glavi koja eksplodira primećujemo ideju cepanja ili razaranja slike. U liku Madone sasvim jasno možemo prepoznati Rafaelovu Madonu, ali i kupolu rimskog Panteona koji čini gornji deo njene glave. Na vrhu kopule nalazi se otvor kroz koji svetlost prodire u glavu Madone. Jukstapozicija dva prepoznatljiva simbola: Bogorodice, kao predstave hričanstva i Panteona, paganskog hrama otkriva nam Dalijevo razmišljanje o religiji, ali i njegovu fasciniranost Renesansom.

Dali je uživao u ovim, takozvanim, duplim slikama budući da je viđenje slike u velikoj meri zavisilo od samog posmatrača. Ličnost i interesovanja onoga ko sliku posmatra znatno je uticalo na ono što će videti: da li će to biti Panteon i Rim ili Devica Marija i Rafael. Percepcija posmatrača dosta govori o njegovoj ličnosti, o njegovoj paranoji, kako ju je sam umetnik nazivao.

Nauka i modernost takođe čine krucijalne elemente ovog dela. Nije samo naziv dela taj koji aludira na kosmos i modernost, već i sama predstava Madone. Dalija je u periodu posle Drugog svetskog rata posebno interesovala nuklearna fizika, specifično kreiranje atomske bombe i cepanje atoma što se može primetiti u raščlanjivanju Madonine glave u atomske čestice. U vrhu slike, iznad glave Device primećujemo oreol koji u kombinaciji sa tragovima oblaka u velikoj meri podseća na fotografije atomskih bombi bačenih na Hirošimu i Nagasaki 1945. godine.

Ovo delo nas intrigira na više nivoa. Otkriva nam Dalijev svet snova i podsvesti, uvodi nas u dubine nadrealizma i prikazuje spoj različitih interesovanja umetnika: razmišljanja o religiji, zanimanje za nuklearnu fiziku i ljubav prema Renesansi. Posmatrajući ovo delo počinjemo postavljati pitanja o svetu u kome je umetnik živeo, ali i o našem svetu, a pre svega o sopstvenom poimanju tog sveta, realnosti koja nas okružuje, ali i unutrašnjeg sveta koji svako od nas skriva u sopstvenom umu.

Ada Vlajić, istoričar umetnosti