

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 Grejvsovim hipertiroidizmom (GH). Ishod terapije jednom dozom radiojoda procenjen je nakon godinu dana kod 91 pacijenta (ž/m: 73/18, starost: 50,2±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 sugerišu da ne treba dozvoliti produženje lečenja Grejvsovog 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:** Grejvsov 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: 1<sup>st</sup> group <2 yr, 2<sup>nd</sup> group 2-3 yr and 3<sup>rd</sup> 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  $\geq 50$  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 Grejvsovog 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 ( $^{131}\text{I-NaI}$ ) za definitivno lečenje bolesti. U literaturi ima puno podataka o uticaju ATL na ishod terapije radioaktivnim jodom kod Grejvsovog 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]. Pretpostavlja se da neslaganja u nalazima ovih studija mogu biti posledica različite dužine lečenja ATL, tipa primenjenog leka ili veličine date doze radioaktivnog joda [7-10].

Većina protokola preporučuje primenu antitiroidnih lekova za primarno lečenje Grejvsovog 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, produženo 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 Grejvsovim 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 Grejvsovim 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  $^{131}\text{I-NaI}$  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 ispitanika  $<50$  god. i  $\geq 50$  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)	$^{131}\text{I-NaI}$ (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 uzorke i  $\chi^2$ -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 Grejvsovim 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 ( $\chi^2$ -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, tireostimulišuću hormon.

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

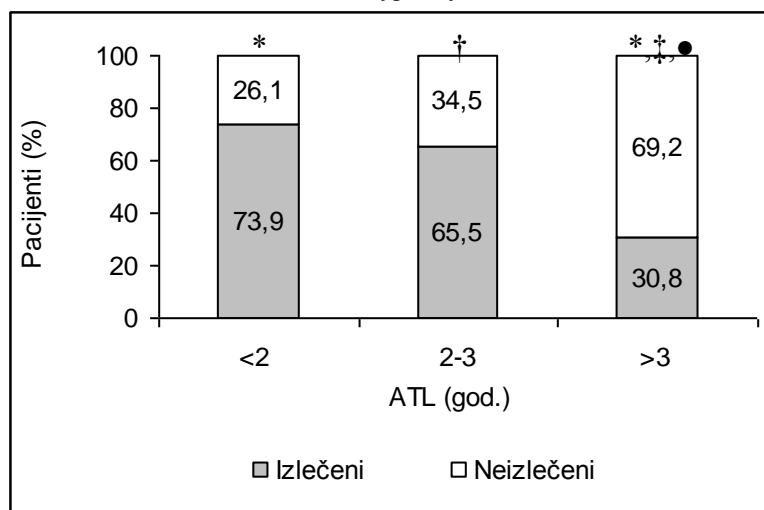
trećoj grupi, u poređenju sa prvom i drugom grupom, dok između prve i druge grupe nije bilo statistički značajne razlike. Analiza unutar osnovnih grupa pokazala je značajno veći procenat

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

## 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  $^{131}\text{I}$  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, bezbolan, efikasan, ekonomičan i komforan za pacijenta.

Uspešan ishod radiojodne terapije definiše 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 povoljnim 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 radiojodom 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 neuspešne 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 primili 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 predtretmana 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 neuspešne radiojodne terapije u poređenju sa pacijentima koji nisu predtretirani ovim lekovima, a kojima je data slična doza joda-131 [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 radioprotektivni 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 peroksidazom 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 poluzivot 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 neuspešnom 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 neuspehu radiojodne terapije.

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±15,8 meseci, što je komparabilno sa našom prvom grupom, Leslie i sar. [23] registrovali su višu incidencu 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  $t\text{T4}$  u serumu pri dijagnozi, viši procenat 24h fiksacije  $^{123}\text{I}$  i da su primili manju dozu  $^{131}\text{I}$  po gramu tiroidnog tkiva nego oni koji su izlečeni. Nasuprot tome, Alfadda i sar. [6] i Allahabadija 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 poluzivotom u žlezdi.

U ovoj studiji znatno veća incidenca neuspješnog odgovora na radiojodnu terapiju registrovana je u starijoj populaciji pacijenata ( $\geq 50$  godina) koji su lečeni tireostaticima dve do tri godine. Među izlečenim pacijentima obe starosne populacije, značajna razlika pokazana je kod onih predretiranih 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 sugerišu da ne treba dozvoliti produženje lečenja Grejvsovog 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.
- Allahabadia 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, Fouda 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.
- Allahabadia 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, Mobayedh 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, Sudbrock 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 half-life 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).