



Τεχνολογικό
Πανεπιστήμιο
Κύπρου

Σχολή Επιστημών Υγείας
Τμήμα Νοσηλευτικής

Διδακτορική διατριβή

**“ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ
ΤΟΠΙΚΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΚΑΡΑΜΕΛΑΣ ΛΕΜΟΝΙΟΥ ΚΑΙ ΜΕ-
ΛΙΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙ-
ΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΡΑΔΙΕΝΕΡΓΟ
ΙΩΔΙΟ I¹³¹” (NCT 01833650)**

Άντρη Χρίστου

Λεμεσός, Ιανουάριος, 2020

ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΥΠΡΟΥ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

Διδακτορική διατριβή

**“ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ
ΤΟΠΙΚΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΚΑΡΑΜΕΛΑΣ ΛΕΜΟΝΙΟΥ ΚΑΙ
ΜΕΛΙΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ
ΑΔΕΝΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΡΑΔΙΕΝΕΡΓΟ ΙΩΔΙΟ Ι¹³¹”
(NCT 01833650)**

της

Άντρης Χρίστου

Λεμεσός, Ιανουάριος, 2020

Έντυπο έγκρισης

Διδακτορική διατριβή

**“ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΤΟΠΙΚΗΣ
ΧΡΗΣΗΣ ΚΑΡΑΜΕΛΑΣ ΛΕΜΟΝΙΟΥ ΚΑΙ ΜΕΛΙΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ
ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ
ΡΑΔΙΟΕΝΕΡΓΟ ΙΩΔΙΟ I¹³¹” (NCT 01833650)**

Παρουσιάστηκε από

Αντρη Χρίστου

Επιβλέπων καθηγητής: Δρ. Χαραλάμπους Ανδρέας Αναπληρωτής Καθηγητής

Υπογραφή _____

Μέλος επιτροπής: Δρ. Παπασταύρου Ευριδίκη Αναπληρώτρια Καθηγήτρια

Υπογραφή _____

Μέλος επιτροπής: Δρ. Μερκούρης Αναστάσιος Αναπληρωτής Καθηγητής

Υπογραφή _____

Τεχνολογικό Πανεπιστήμιο Κύπρου

Λεμεσός, Ιανουάριος, 2020

Πνευματικά δικαιώματα

Copyright © Άντρη Χρίστου, 2020

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Νοσηλευτικής του Τεχνολογικού Πανεπιστημίου Κύπρου δεν υποδηλώνει απαραίτητως και αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα εκ μέρους του Τμήματος.

Ευχαριστίες

Ευχαριστώ ιδιαίτερα όσους συνέβαλαν με οποιονδήποτε τρόπο στην ολοκλήρωση αυτού του διδακτορικού. Ιδιαίτερες ευχαριστίες προς την τριμελή συμβουλευτική επιτροπή, τους Δρ. Ανδρέα Χαραλάμπους, Δρ. Ευριδίκη Παπασταύρου και Δρ. Αναστάσιο Μερκούρη για την αμέριστη συμπαράσταση και βοήθεια που μου παρείχαν κατά τη διάρκεια των διδακτορικών μου σπουδών. Θερμές ευχαριστίες εκφράζω επίσης στα εξωτερικά μέλη της εξεταστικής επιτροπής, Δρ. Ελισάβετ Πατηράκη και Δρ. Αικατερίνη Λαμπρινού για τα εύστοχα σχόλια και τις παρεμβάσεις τους.

Αφιερώνω αυτή τη διατριβή στους γονείς μου και στο γιο μου Γιώργο..

Περίληψη

Εισαγωγή: η θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο I^{131} σε ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς αδένου προκαλεί πολυδιάστατες επιπτώσεις σε όλους τους τομείς της ποιότητας ζωής των πασχόντων, με επίκεντρο τις φυσικές επιπτώσεις όπως είναι η σιαλαδενίτιδα και η ξηροστομία. Η σιαλαδενίτιδα ή ξηροστομία μπορεί: να αναπτυχθούν αμέσως μετά το RAIT, ή και μήνες αργότερα, να είναι παροδικές ή και μόνιμες. Παρά τις συνεχιζόμενες προσπάθειες πρόληψης και αντιμετώπισης της σιαλαδενίτιδας και της ξηροστομίας, η διαχείριση για τη μείωση της βλάβης των σιελογόνων αδένων είναι ανεπαρκής. Υπάρχουν διάφορα φαρμακευτικά σκευάσματα που χρησιμοποιούνται αλλά δεν προσφέρουν αποτελεσματική διαχείριση αυτών των παρενεργειών. Επίσης, η αποτελεσματικότητα της συμπληρωματικής θεραπείας μέσα από την υφιστάμενη βιβλιογραφία είναι αντικρουόμενη. Θεωρείται σημαντικό να καθοριστεί ο βέλτιστος χρόνος έναρξης αυτής της συμπληρωματικής θεραπείας, προκειμένου να προληφθούν ή να μειωθούν οι αναφερόμενες επιπλοκές με απώτερο σκοπό τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

Σκοπός: η παρούσα ερευνητική εργασία έχει σκοπό να διερευνήσει την αποτελεσματικότητα της χρήσης του μελιού ως συμπληρωματική παρέμβαση στη μείωση της βλάβης των σιελογόνων αδένων που προκαλείται από τη θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο I^{131} σε ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς αδένου. Πιο συγκεκριμένα, η αποτελεσματικότητα του μελιού θα αξιολογηθεί με βάση: 1) τη λειτουργικότητα των σιελογόνων αδένων (τη συσσώρευση ιωδίου στους παρωτιδικούς αδένες), 2) το βαθμό σιαλαδενίτιδας που θα παρουσιάσουν οι συμμετέχοντες, 3) το βαθμό ξηροστομίας που θα παρουσιάσουν και 4) την ποιότητα ζωής των συμμετεχόντων. Επιπρόσθετα, θα διερευνηθεί η καταλληλότερη και αποτελεσματικότερη χρονική περίοδος χορήγησης της καραμέλας λεμονιού και του μελιού.

Δείγμα και μέθοδος: πρόκειται για μια τυχαιοποιημένη μελέτη παρέμβασης και διαχρονικής παρακολούθησης. Η έρευνα διεξήχθη σε Ογκολογικό Κέντρο της Κύπρου και οι συμμετέχοντες που συμπεριελήφθησαν στην έρευνα ήταν 120 ασθενείς μετά από θυρεοειδεκτομή λόγω καρκίνου του θυρεοειδούς αδένου και οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο I^{131} στο Ογκολογικό Κέντρο της Τράπεζας Κύπρου κατά τη χρονική περίοδο Ιανουαρίου 2014 - Ιανουαρίου 2018. Η ομάδα Α (ελέγχου) αποτελείτο από τα άτομα που λάμβαναν τη συνήθη αγωγή (καραμέλες με λεμόνι) αμέσως μετά τη χορήγηση του I^{131} . Οι συμμετέχοντες στις ομάδες Β, Γ και Δ (παρέμβασης) πιπύλιζαν μία καραμέλα λεμονιού

κάθε δύο-τρεις ώρες και ενδιάμεσα έκαναν τέσσερις στοματικές πλύσεις με διάλυμα από μέλι ανθέων, αμέσως μετά, 12 ώρες και 24 ώρες αντίστοιχα, μετά τη χορήγηση του I^{131} για διάρκεια τεσσάρων ημερών. Όλοι οι συμμετέχοντες συμπλήρωσαν τρία ερωτηματολόγια σε τρεις χρονικές περιόδους: πριν την έναρξη της παρέμβασης, ένα μήνα μετά, και ένα χρόνο μετά τη θεραπεία με ιώδιο. Επίσης, μία κλίμακα αξιολόγησης της σιαλαδενίτιδας χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση των σιελογόνων αδένων στις ίδιες χρονικές περιόδους όπου γινόταν η συμπλήρωση των ερωτηματολογίων. Επιπρόσθετα, τα δύο Whole Body Scan (ROIs) τα οποία γίνονταν σε προκαθορισμένες περιόδους (8 μέρες και ένα χρόνο μετά τη θεραπεία) είχαν χρησιμοποιηθεί ως μέτρο αντικειμενικής αξιολόγησης των σιελογόνων αδένων.

Αποτελέσματα: το μέγεθος επίδρασης μελετήθηκε με το δείκτη Cohen's D. Η επίδραση της παρέμβασης μελετήθηκε με τη χρήση Μικτών Μοντέλων (Mixed Models). Η παρέμβαση διαφάνηκε πιο αποτελεσματική στην ομάδα Δ (όπου οι πάσχοντες άρχισαν τη χρήση μελιού μετά από 24 ώρες) σε σχέση με τις άλλες ομάδες. Σε όλες τις μετρήσεις διαφαίνεται ότι τα άτομα στην ομάδα Δ υποφέρουν από χαμηλότερο βαθμό σιαλαδενίτιδας και ξηροστομίας, έχουν λιγότερη συσσώρευση ιωδίου στους παρωτιδικούς αδένες και η ποιότητα ζωής τους είναι καλύτερη. Διαφάνηκε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση Ομάδας και Χρόνου ως προς το επίπεδο Ξηρό στόμα (ΟμάδαD * Χρόνος = -8,445, $p=0.082$), το επίπεδο Πόνου (ΟμάδαD * Χρόνος = -7,3, $p=0.024$), το επίπεδο δυσκολίας στην κατάποση (ΟμάδαD * Χρόνος = -7,77, $p=0.03$). Το μέσο επίπεδο ROIS μόνο στην ομάδα Α, στην οποία λάμβαναν μόνο καραμέλα, αυξήθηκε στη δεύτερη μέτρηση ανεβαίνοντας στο 3459 (4707) με ένα μέτριο μέγεθος διαφοράς (Cohen's D = 0.50), ενώ στις υπόλοιπες ομάδες μειώθηκε. Γενικότερα, η παρέμβαση ήταν πιο αποτελεσματική στην ομάδα Δ σε σχέση με όλες τις άλλες ομάδες, συνεπώς υποστηρίζεται η έναρξη της χρήσης καραμέλας και μελιού 24 ώρες μετά την θεραπεία.

Συμπεράσματα: τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας δείχνουν ότι η χρήση του μελιού υπό μορφή στοματικού διαλύματος 24 ώρες μετά τη θεραπεία μπορεί να συμβάλει θετικά στη βελτίωση της σιαλαδενίτιδας και της ξηροστομίας που αναπτύσσουν τα άτομα μετά από τη θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο I^{131} . Επιπλέον, μπορεί να μειώσει τη συσσώρευση ιωδίου στους σιελογόνους αδένες και να βελτιώσει την ποιότητα ζωής τους. Τέλος, φαίνεται ότι δύναται να βοηθά στη μείωση του στοματικού πόνου, καθώς και να μειώσει τη δυσκολία για κατάποση.

Abstract

Introduction: Radioactive iodine I^{131} therapy used on patients with thyroid cancer causes a multidimensional impact on all aspects of their quality of life, with its main focus being its physical impact, including sialadenitis and xerostomia. Sialadenitis or xerostomia can: develop right after RAIT or months later, and can be transient or permanent. Despite the constant efforts for prevention and treatment of sialadenitis and xerostomia, the management of reducing the damage caused to the salivary glands is insufficient. Different types of pharmaceutical methods are used; however, they do not provide the effective management of these side effects. Furthermore, the efficacy of adjunctive therapy through existing literature is contradictory. It is considered important to determine an optimal administration period for the start of this adjunctive therapy, in order to prevent or decrease the aforementioned complications, with the long-term goal of improving the quality of life of patients affected.

Aim: The purpose of this study is to investigate the efficacy of using honey as adjunct therapy intervention in decreasing the damage to the salivary glands caused by radioactive iodine - I^{131} therapy in patients with thyroid cancer, specifically, the effectiveness of honey, which will be evaluated on the basis of: 1) thyroid function (the accumulation of iodine in the parotid glands), 2) the degree of sialadenitis that the patient presents with, 3) the degree of xerostomia that the patient presents with, and 4) the patient's quality of life. Furthermore, the most appropriate and effective administration period of lemon candy will be explored.

Methods: This is a randomized control trial. The study was conducted at the Cyprus Oncology Centre, and the participants included in the study were 120 patients post-thyroidectomy as a result of thyroid cancer who received radioactive iodine I^{131} therapy at the Bank of Cyprus Oncology Centre during the period of January 2014 – January 2018. Group A (control group) consisted of participants who received the standard treatment (lemon candy) right after delivering the I^{131} . The participants in Group B, C and D (experimental groups) sucked on one lemon candy every 2-3 hours and performed mouthwashes of water and honey right after 12 and 24 hours, respectively, of the delivery of I^{131} , over a period of 4 days. All the participants completed 3 surveys over 3 time periods: before the intervention, 1 month after the intervention, and 1 year after iodine therapy. A sialadenitis rating scale was implemented for the evaluation of the sialadenitis during the same time period as the surveys were being completed. In addition to the rating scale, the two Whole Body Scan (ROIs) were used as a measure of objective

evaluation of the salivary glands, in predetermined periods (8 days and 1 year after therapy).

Results: The effect size was studied using Cohen's d. The effectiveness of intervention was studied with the use of Mixed Models. Intervention appeared to be more effective in group D than in the other groups, in which participants began using honey after 24 hours. All measurements show that participants in group D are less likely to have sialadenitis and dry mouth, have less iodine accumulation in the parotid glands, and have a better quality of life. Statistical significance was shown with interaction of Group and Time in terms of level of Dry Mouth (Group D * Time = - 8,445, p = 0.082), level of Pain (Group D * Time = -7,3, p = 0.024), and level of difficulty of Ingestion (Group D * Time = -7,77, p = 0.03). The mean level of ROIS only increased in Group A at the second measurement to 3459 (4707) with one middle size difference (Cohen's d = 0.50). For the rest of the groups, it decreased. The intervention was more effective in group D than all other groups, therefore it is supported to start using caramel and honey 24 hours after treatment.

Conclusion: The results of the presented study provide that the use of honey as a mouthwash solution 24 hours post-therapy can contribute positively to the improvement of sialadenitis and xerostomia that patients develop after radioactive iodine I¹³¹ therapy, can reduce iodine accumulation in salivary glands. Furthermore, the study shows that it may help with decreasing pain in the mouth, difficulty with ingestion, and improvement in quality of life.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	xvii
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ	xviii
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ	xviii
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	5
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	5
1 ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ	5
1.1 Ορισμοί εννοιών	5
1.1.1 Θυρεοειδής αδένας.....	5
1.1.2 Καρκίνος του θυρεοειδούς	5
1.1.3 Σημεία και συμπτώματα.....	6
1.1.4 Όζος του θυρεοειδούς αδένα.....	6
1.1.5 Ταξινόμηση του θυρεοειδικού καρκίνου.	7
1.2 Επιδημιολογικά δεδομένα	8
1.3 Παράγοντες κινδύνου	9
1.4 Διάγνωση-Σταδιοποίηση.	10
1.5 Συμβατική θεραπεία	10
1.5.1 Θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο (RAIT).....	11
1.6 Συμπληρωματική και εναλλακτική ιατρική.....	12
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	16
2 ΟΙ ΚΥΡΙΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΚΑΙ Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥΣ 16	
2.1 Ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από ραδιενεργό ιώδιο (RAIT)	16
2.1.1 Ανατομία-φυσιολογία σιελογόνων αδένων.....	17
2.2 Σιαλαδενίτιδα.....	18
2.3 Ξηροστομία	20

2.4	Συμβατική αντιμετώπιση της σιαλαδενίτιδας και ξηροστομίας.....	22
2.4.1	Αμιφοστίνη.....	22
2.4.2	Πιλοκαρπίνη.....	23
2.4.3	Σιαλενδοσκόπηση.....	23
2.4.4	Συμπληρωματική και Εναλλακτική Ιατρική (θεραπεία).....	24
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3		26
3 ΓΕΝΙΚΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΡΑΔΙΕΝΕΡΓΟ ΙΩΔΙΟ Ι 13126		
3.1	Ορισμός	26
3.1.1	Ποιότητα ζωής.....	26
3.1.2	Αξιολόγηση της ποιότητας ζωής.....	26
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4		30
4 ΤΟ ΜΕΛΙ		
4.1	Η χρήση του μελιού στην αρχαιότητα.....	30
4.2	Η χρήση του μελιού στη σύγχρονη εποχή.....	31
4.3	Τα συστατικά του μελιού	32
4.4	Μέλι Ανθέων	33
4.5	Το κυπριακό μέλι.....	34
4.6	Επιστημονικό υπόβαθρο μελιού.....	39
4.7	Παραδοσιακή κινεζική ιατρική – χρήση μελιού.....	45
4.7.1	Νοσηλευτική θεωρία.....	45
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5		49
5 ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ		
5.1	Συστηματική ανασκόπηση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών - Μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις για τη μείωση της βλάβης των σιελογόνων αδένων μετά τη χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου του διαφοροποιημένου.....	49
5.1.1	Εισαγωγή.....	49

5.1.2	Σκοπός.....	50
5.1.3	Μεθοδολογία – Ερευνητική Στρατηγική	50
5.1.4	Επιλογή Ερευνών	51
5.1.5	Αποτελέσματα.....	51
5.1.6	Περιγραφή των ερευνών που ανασκοπήθηκαν	52
5.1.7	Συζήτηση αποτελεσμάτων των ερευνών που έτυχαν ανασκόπησης.....	58
5.1.8	Συμπέρασμα	62
5.2	Συστηματική ανασκόπηση των εργαλείων αξιολόγησης σχετικά με τη σιαλαδενίτιδα 70	
5.2.1	Εισαγωγή.....	70
5.2.2	Μεθοδολογία και Ερευνητική Στρατηγική	70
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6		79
6	ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	79
6.1	Ερευνητικό πρόβλημα	79
6.2	Διατύπωση του ερευνητικού σκοπού	79
6.3	Ερευνητικές Υποθέσεις	80
6.4	Υλικό και Μέθοδος	82
6.4.1	Ερευνητικός σχεδιασμός.....	82
6.4.2	Τύπος Μελέτης.....	82
6.4.3	Δείγμα.....	82
6.4.4	Κριτήρια συμμετοχής στην έρευνα	83
6.4.5	Κριτήρια αποκλεισμού	83
6.4.6	Υπολογισμός του δείγματος.....	84
6.4.7	Μέθοδος τυχαιοποίησης και κατανομής του δείγματος.....	84
6.4.8	Τυφλότητα.....	85
6.5	Καθορισμός ομάδων.....	86
6.5.1	Ομάδα ελέγχου	86

6.5.2	Ομάδες παρέμβασης.....	87
6.6	Συλλογή Δεδομένων.....	87
6.7	Εργαλεία αξιολόγησης μέτρησης των μεταβλητών	89
6.7.1	Εργαλείο αντικειμενικής αξιολόγησης των σιελογόνων αδένων- ROIs.....	90
6.7.2	Εργαλεία υποκειμενικής αξιολόγησης.....	91
6.7.3	Εργαλείο αξιολόγησης-Κλίμακα σιαλαδενίτιδας.....	91
6.7.4	Ανάπτυξη κλίμακας για την αξιολόγηση της σιαλαδενίτιδας επαγόμενης από το ραδιενεργό ιώδιο	92
6.8	Αποτελέσματα	95
6.9	Περιορισμοί της κλίμακας.....	100
6.10	Εργαλείο αξιολόγησης ξηροστομίας: ερωτηματολόγιο της ξηροστομίας (XQ) του Dirix	101
6.11	Εργαλείο αξιολόγησης της ποιότητας ζωής σε πάσχοντες με κακοήθεια (EORT QLQ- C30)	101
6.12	Εργαλείο αξιολόγησης της ποιότητας ζωής σε πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου (EORT QLQ- H&N35).....	102
6.13	Ηθικά και δεοντολογικά ζητήματα.....	103
6.14	Στατιστική ανάλυση	103
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7		105
7	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	105
7.1	Εισαγωγή	105
7.2	Δημογραφικά χαρακτηριστικά	105
7.3	Αντικειμενική αξιολόγηση σιελογόνων αδένων (συσσώρευση ιωδίου στους παρωτιδικούς αδένες) - ROIs.	107
7.4	Αξιολόγηση της σιαλαδενίτιδας- Κλίμακα σιαλαδενίτιδας	110
7.5	Υποκειμενικές αξιολογήσεις / Ερωτηματολόγια αυτό-αναφοράς πασχόντων.....	114

7.5.1	Αξιολόγηση ξηροστομίας σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο του DIRIX (XQ)	114
7.5.2	Αξιολόγηση επίπεδου ξηροστομίας(XQ).....	114
7.6	Αξιολόγηση ποιότητας ζωής σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο QLQ C30 και QLQ H&N 35	127
7.6.1	Αξιολόγηση επίπεδου πόνου (QLQ C30)	130
7.6.2	Αξιολόγηση επίπεδου απώλειας όρεξης (QLQ C30).....	132
7.6.3	Αξιολόγηση επίπεδου σωματικής υγείας (QLQ C30).....	134
7.6.4	Αξιολόγηση επίπεδου γενικής ποιότητα ζωής (QLQ C30).....	135
7.7	Αξιολόγηση ποιότητας ζωής σύμφωνα με τη συμπτωματολογία HN-35	136
7.7.1	Αξιολόγηση επίπεδου ξηρό στόμα (HN-35)	140
7.7.2	Αξιολόγηση επίπεδου πόνου (HN-35)	141
7.7.3	Αξιολόγηση επίπεδου κατάποσης(HN-35)	143
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8	145
8	ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ	145
8.1	Δημογραφικά και άλλα χαρακτηριστικά	146
8.2	Αποτελεσματικότητα της παρέμβασης στη συσσώρευση ιωδίου στους παρωτιδικούς αδένες ROIs- (Region of interest)	147
8.3	Αποτελεσματικότητα της παρέμβασης στη διαχείριση της σιαλαδενίτιδας.....	149
8.4	Αποτελεσματικότητα της παρέμβασης στη διαχείριση της ξηροστομίας	154
8.5	Αποτελεσματικότητα της παρέμβασης στην ποιότητα ζωής.....	157
8.6	Η επίδραση της παρέμβασης στη συσχέτιση σιαλαδενίτιδας και ποιότητας ζωής .	161
8.7	Περιορισμοί της έρευνας-δυσκολίες κατά τη διαδικασία της έρευνας	163
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΑΝΑΜΕΝΟΜΕΝΑ ΟΦΕΛΗ	164
Βιβλιογραφία	168
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ	186
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1: Άδειες	187

Παράρτημα 2 Εργαλεία Αξιολόγησης	190
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 3: Ανάλυση μελιού	211
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 4: Δημοσιεύσεις.....	212
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 5: Παρουσιάσεις σε συνέδρια.....	224

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1 Αναλυτικά χαρακτηριστικά ανθόμελου.....	35
Πίνακας 2 Χαρακτηριστικά κλινικών μελετών.....	68
Πίνακας 3 Κλίμακα Αξιολόγησης Σιαλαδενίτιδας	94
Πίνακας 4 Δημογραφικά στοιχεία συμμετεχόντων κατά την πιλοτική μελέτη (N=34)	96
Πίνακας 5 Συσχέτιση της κλίμακας Σιαλαδενίτιδας με α) τις ερωτήσεις σχετικά με ξηρό στόμα, οίδημα στους σιελογόνους αδένες, και β) με τις διαστάσεις της ξηροστομίας στο εργαλείο του DIRIX – N(%).....	97
Πίνακας 6 Συσχέτιση αποτελεσμάτων σιαλαδενίτιδας (Φυσιολογικό, Ελαφρύ, Μέτριο) με τα συμπτώματα στην κλίμακα HN και την ποιότητα ζωής κατά DIRIX.	98
Πίνακας 7 Δημογραφικά στοιχεία συμμετεχόντων στη μελέτη (N=120).....	107
Πίνακας 8 *1 χρόνος VS 8 ημέρες.....	108
Πίνακας 9 Περιγραφικά στατιστικά [N(%)] του επιπέδου Σιαλαδενίτιδας κατά τη διάρκεια της μελέτης.....	111
Πίνακας 10 Μικτό λογιστικό μοντέλο της επίδρασης της παρέμβασης στην αξιολόγηση της Σιαλαδενίτιδας.....	114
Πίνακας 11 Περιγραφικά στατιστικά [N(%)] ου επιπέδου ξηροστομίας, πόνου, απώλειας γεύσης και δυσφαγίας κατά τη διάρκεια της μελέτης*	125
Πίνακας 12 Μικτά λογιστικά μοντέλα για την επίδραση της παρέμβασης κατά τη διάρκεια της μελέτης στην Ξηροστομία, Πόνο, Απώλεια γεύσης και Δυσφαγία	127
Πίνακας 13 Περιγραφικά στατιστικά (Μέσος Όρος (Τυπ. Απόκλιση) των διαστάσεων του EORT – QLQC30 ανά ομάδα	128
Πίνακας 14 Μικτά γραμμικά μοντέλα της επίδρασης της παρέμβασης στις διαστάσεις της ποιότητα ζωής QLQ-C30	130
Πίνακας 15 Περιγραφικά στατιστικά (Μέσος Όρος (Τυπ. Απόκλιση) των διαστάσεων συμπτωματολογίας HN35 ανά ομάδα.....	137
Πίνακας 16 Μικτά γραμμικά μοντέλα της επίδρασης της παρέμβασης στην συμπτωματολογία HN 35	140
Πίνακας 17 Πίνακας υποθέσεων και αποτελεσματικότητας της παρέμβασης.	165

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

Διάγραμμα 1 Διάγραμμα ροής της Συστηματικής Ανασκόπησης 2014-2015	64
Διάγραμμα 2 Διάγραμμα ροής της Συστηματικής Ανασκόπησης 2017-2019	75
Διάγραμμα 3 Κατανομή επιπέδου Σιαλαδενίτιδας ανά ομάδα κατά τη διάρκεια της μελέτης	112
Διάγραμμα 4 Κατανομή επιπέδου Ξηροστομίας ανά ομάδα κατά τη διάρκεια της μελέτης.	115
Διάγραμμα 5 Κατανομή επιπέδου πόνου ανά ομάδα κατά τη διάρκεια της μελέτης	117
Διάγραμμα 6 Κατανομή επιπέδου Απώλειας γεύσης ανά ομάδα κατά τη διάρκεια της μελέτης	119
Διάγραμμα 7 Κατανομή επιπέδου Δυσφαγίας ανά ομάδα κατά τη διάρκεια της μελέτης.....	121

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ

Γράφημα 1 Μέσο επίπεδο ROIS ανά ομάδα παρέμβασης.....	110
Γράφημα 2 Μέσο επίπεδο (+ Τυπ. Σφάλμα) διαστάσεων ποιότητας ζωής QLQ-C30 [Απώλεια γεύσης, Πόνος, Σωματική υγεία, Γενική ποιότητα ζωής/υγείας] κατά τη διάρκεια της μελέτης	129
Γράφημα 3 Μέσο επίπεδο (+ Τυπ. Σφάλμα) Συμπτωματολογίας HN 35 [Ξηρό στόμα, Πόνος, Φαγητό με φίλους, Κολλώδες σάλιο] κατά τη διάρκεια της μελέτης	138

• **ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ**

ΑΓΓΛΙΚΕΣ

H&N	Head and Neck
XQ	Xerostomia Questionnaire
EORT C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
WHO	World Health Organization
NCI	National Cancer Institute
QLQ	Quality of life questionnaire
CAM	Complementary and Alternative Medicine
RCT	Randomized Control Trial
VAS	Visual Analogue Scale
SD	Standard Deviation
G	Grade
M	Mean
QoL	Quality of Life

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του θυρεοειδούς είναι το είδος του καρκίνου που αναπτύσσεται από τους ιστούς του θυρεοειδούς αδένου (National Cancer Institute, 2017). Τα κακοήγη νεοπλάσματα χωρίζονται σε καλά διαφοροποιημένα (θηλώδη, θυλακιώδη, μυελοειδή), χαμηλής διαφοροποίησης, αδιαφοροποίητα και άλλα σπάνια (πρωτοπαθείς λέμφωμα, σάρκωμα, κ.ά.) (National Cancer Institute, 2007 · Stanta, 2016). Είναι ο πιο συχνός τύπος καρκίνου του ενδοκρινικού συστήματος και αντιπροσωπεύει <1% των κακοηθειών (Pacini, 2012). Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι παγκοσμίως παρουσιάζεται μια αυξητική τάση στο συγκεκριμένο είδος καρκίνου. Με βάση το SEER (Cancer Statistics Review, 1975-2012 - SEER Statistics, n.d.) η προσαρμοσμένη στην ηλικία συχνότητα ήταν 12,2 ανά 100,000 άτομα ετησίως από το 2006-2010. Ο συγκεκριμένος τύπος εμφανίζεται συχνότερα στις γυναίκες 5:1 σε σχέση με τους άντρες και στην πλειοψηφία των περιπτώσεων παρατηρείται σε άτομα κάτω των 50 ετών. Η Κύπρος έχει καταταχθεί στην 4η θέση συχνότητας καρκίνου του θυρεοειδούς αδένου στις γυναίκες (<http://www.mecc.cancer.gov/publication/mecc-monograph>). Επίσης, ο καρκίνος του θυρεοειδούς είναι ο δεύτερος συχνότερος καρκίνος μετά τον καρκίνο του μαστού για τις γυναίκες, με τα τελευταία στοιχεία του 2016 να αναφέρουν 1221 νέα περιστατικά, με ποσοστό 14,4%. Στους άντρες είναι ο όγδοος σε σειρά κατάταξης, με 282 νέα περιστατικά το 2016, με ποσοστό 3,1%. (Υπουργείο Υγείας της Κυπριακής Δημοκρατίας, 1998-2016).

Σήμερα, η χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου I^{131} είναι η απόλυτη ένδειξη για τη θεραπεία του καλά διαφοροποιημένου καρκίνου του θυρεοειδούς, μετά την ολική (συνήθως) θυρεοειδεκτομή. Σύμφωνα με τον American Thyroid Association (ATA, 2015) η θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο (RAIT) για τον διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδούς (DTC-Differentiated Thyroid Cancer) έχει 3 στόχους: 1) τη διευκόλυνση ανίχνευσης υποτροπιάζουσας νόσου, 2) την επικουρική θεραπεία (να καταστρέψει τα υπόλοιπα καρκινικά κύτταρα) και 3) την αντιμετώπιση επίμονης ασθένειας με υψηλά επίπεδα θυρεοσφαιρίνης (Tg).

Το ραδιενεργό ιώδιο (American Thyroid Association, 2015) αν και θεωρείται ασφαλές δεν είναι χωρίς παρενέργειες. Αντιθέτως, η σιαλαδενίτιδα, η οποία είναι η πιο κοινή παρενέργεια, κυμαίνεται από 24%-67% (Almeida, 2011, Lee, 2010, Tamotsu, et al., 2004) σε ποσοστό εμφάνισης στους ασθενείς και η επακόλουθη ξηροστομία κυμαίνεται από 11% - 44% (Kannarkat,

et al.,2007, Kunihiro,et al., 2005). Επιπλέον, η σιαλαδενίτιδα και η ξηροστομία μπορεί να αναπτυχθούν αμέσως μετά την πρώτη θεραπεία ή και μήνες αργότερα και να έχουν προσωρινό ή μόνιμο χαρακτήρα (Almeida, 2011 · Grewal et al., 2009). Αναφορές υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς με τις πιο πάνω ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζουν πρήξιμο των αδένων, πόνο στη στοματική κοιλότητα, δυσκολία στην κατάποση, δυσφορία στην ομιλία και αλλαγές στη γεύση. Η εμφάνιση αυτών των τοξικοτήτων μπορεί να τους επηρεάσει ψυχολογικά και κοινωνικά με επακόλουθο να έχουν αρνητικές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής τους (Messmer, 2011 · Rieger et al., 2012).

Είναι γεγονός ότι υπάρχουν διάφορα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της σιαλαδενίτιδας και της ξηροστομίας όπως η αμιφοστίνη και η πιλοκαρπίνη, αλλά δεν φαίνεται να παρέχουν ολοκληρωμένη αντιμετώπιση αυτών των παρενεργειών (Rieger et al.2012). Η έλλειψη ολοκληρωμένης διαχείρισης της σιαλαδενίτιδας και της ξηροστομίας που προκαλείται από θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο έχει οδηγήσει στη δοκιμή άλλων παρεμβάσεων για την ελαχιστοποίηση της βλάβης των σιελογόνων αδένων από το ραδιενεργό ιώδιο. Σύμφωνα με τον ATA (2015), αυτές οι "συμπληρωματικές και εναλλακτικές θεραπείες" περιλαμβάνουν αυξημένη πρόσληψη υγρών και καραμέλας λεμονιού, χυμό λεμονιού, φέτες λεμονιού ή τσίχλες. Ωστόσο, σύμφωνα με τις παρούσες κατευθυντήριες οδηγίες, δεν υπάρχουν επί του παρόντος επαρκή τεκμηριωμένα στοιχεία που να συνιστούν υπέρ ή κατά αυτών των παρεμβάσεων (American Thyroid Association, 2015).

Τα τελευταία 10 χρόνια σε Αμερική και Ευρώπη πολλοί ασθενείς με διαφορετικές παθήσεις καταφεύγουν στις συμπληρωματικές και εναλλακτικές θεραπείες, γνωστές ως complementary and alternative medicine (CAM), με στόχο την καλύτερη διαχείριση των συμπτωμάτων που αντιμετωπίζουν ως αποτέλεσμα της νόσου τους και για τη διαχείριση της ίδιας της νόσου. Οι θεραπείες αυτές είναι μη επεμβατικές, μπορούν να εφαρμοστούν εύκολα από τον ίδιο τον ασθενή και να ενισχύσουν το αίσθημα ελέγχου (Patricia et. al., 2007, Mansky & Wallerstedt, 2006).

Οι ευεργετικές ιδιότητες των συστατικών του μελιού στην ανακούφιση διαφόρων ασθενειών και συμπτωμάτων είναι γνωστές από την αρχαιότητα. Τα τελευταία χρόνια πραγματοποιούνται πολλές κλινικές έρευνες για να αναδείξουν τις θεραπευτικές του ιδιότητες ως συμπληρωματική θεραπεία. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει τα οφέλη του μελιού από ασθένειες της στοματικής κοιλότητας όπως τερηδόνα, ουλίτιδα και στοματοβλεννογονίτιδας (Rashad, 2009 · Khanal, 2010 · Abdulrhman et al., 2012 · Rothmeier et al., 2014). Μέσα από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

έχει διαφανεί η αποτελεσματικότητα του μελιού στη διαχείριση της ξηροστομίας μετά από ακτινοθεραπεία σε μία μόνο κλινική έρευνα (Charalambous et al., 2017). Το γεγονός ότι ο συνδυασμός των μη φαρμακολογικών και φαρμακολογικών παρεμβάσεων είναι από κοινού πρακτική στη διαχείριση της σιαλαδενίτιδας, καταδεικνύει την αναγκαιότητα ανάπτυξης νέων και αποτελεσματικότερων συμπληρωματικών και εναλλακτικών θεραπειών για τη διαχείριση της σιαλαδενίτιδας. Οι συμπληρωματικές και εναλλακτικές θεραπείες αποτελούν ένα σημαντικό εργαλείο στα χέρια των νοσηλευτών, των ασθενών αλλά και των οικογενειακών φροντιστών και θα πρέπει να αποτελέσουν μέρος μιας ευρύτερης τεκμηριωμένης πρακτικής.

Δεν υπάρχουν προηγούμενες μελέτες που να καταδεικνύουν την αποτελεσματικότητα του μελιού στη βλάβη που προκαλεί το I^{131} . Ωστόσο, έχει καταγραφεί η θετική επίδρασή του στη βελτίωση της στοματοβλεννογονίτιδας και ξηροστομίας προερχόμενης από ακτινοθεραπεία (Charalambous, 2013). Συνεπώς, μια περαιτέρω έρευνα και συστηματική ανασκόπηση θα είχε ευεργετικά αποτελέσματα για τη μείωση των επιπλοκών των ασθενών που λαμβάνουν ραδιενεργό ιώδιο I^{131} σε ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς αδένου. Επίσης ελάχιστα στοιχεία αποδεικνύουν ότι η χρήση καραμέλας λεμονιού μειώνει ή ελαχιστοποιεί τη ζημιά στους σιελογόνους αδένες. Η μελέτη αυτή προορίζεται να εισηγηθεί μια νέα προληπτική μέθοδο καθώς και να βελτιώσει την ήδη υπάρχουσα. Η νέα προληπτική μέθοδος είναι εύκολη στη χρήση, ευρέως διαθέσιμη και οικονομικά αποδοτική.

Το βασικό ερώτημα, που μας απασχολεί στη διατριβή αυτή, είναι η αποτελεσματικότητα της χρήσης του μελιού ως συμπληρωματική παρέμβαση στη μείωση της βλάβης των σιελογόνων αδένων που προκαλείται από τη θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο I^{131} σε ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς αδένου. Πιο συγκεκριμένα, η αποτελεσματικότητα του μελιού θα αξιολογηθεί με βάση: 1) τη λειτουργικότητα των σιελογόνων αδένων (τη συσώρευση ιωδίου στους παρωτιδικούς αδένες), 2) τον βαθμό σιαλαδενίτιδας που θα παρουσιάσουν οι συμμετέχοντες 3) τον βαθμό ξηροστομίας που θα παρουσιάσουν και 4) την ποιότητα ζωής των συμμετεχόντων. Επιπρόσθετα, μας απασχολεί η καταλληλότερη και αποτελεσματικότερη χρονική περίοδος χορήγησης της καραμέλας λεμονιού και του μελιού.

Η παρέμβαση περιλαμβάνει στοματικές πλύσεις με μέλι επιπρόσθετα με τη συνήθη αγωγή (καραμέλες με λεμόνι) αμέσως μετά τη χορήγηση του I^{131} . Οι συμμετέχοντες στις ομάδες Β, Γ και Δ (παρέμβασης) πιπίζαν μία καραμέλα λεμονιού κάθε δύο-τρεις ώρες και ενδιάμεσα έκαναν

τέσσερις στοματικές πλύσεις με διάλυμα από μέλι ανθέων, αμέσως μετά, 12 ώρες και 24 ώρες αντίστοιχα, μετά τη χορήγηση του I^{131} για διάρκεια τεσσάρων ημερών. Οι συμμετέχοντες στην ομάδα ελέγχου ακολουθούσαν τη συνήθη αγωγή.

Για την αντικειμενική αξιολόγηση των σιελογόνων αδένων χρησιμοποιήθηκε το WHOLE BODY SCAN με έμφαση στους σιελογόνους αδένες- ROIS- (Region of interest). Η σιαλαδενίτιδα αξιολογήθηκε με την κλίμακα σιαλαδενίτιδας, αφού πρώτα ελέγχθηκε στην παρούσα έρευνα η εγκυρότητα και η αξιοπιστία της. Το ερωτηματολόγιο ξηροστομίας (XQ) του Dirix χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της ξηροστομίας, ενώ για την αξιοποίηση της ποιότητας ζωής χρησιμοποιήθηκε το γενικό εργαλείο αξιολόγησης της ποιότητας ζωής στους πάσχοντες από κακοήθεια EORT QLQ-C30 και το συμπληρωματικό ειδικό εργαλείο αξιολόγησης της ζωής των ασθενών με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου EORT QLQ-H&N35.

Η διατριβή αποτελείται από δυο μέρη, το θεωρητικό και το ερευνητικό και διαμορφώνεται σε 8 κεφάλαια. Πιο συγκεκριμένα, στο πρώτο κεφάλαιο του θεωρητικού μέρους ορίζεται ο καρκίνος του θυρεοειδούς, αναφέρονται επιδημιολογικά δεδομένα καθώς και η ενδεδειγμένη θεραπεία. Στο δεύτερο κεφάλαιο αναφέρονται οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από ραδιενεργό ιώδιο (RAIT). Το τρίτο κεφάλαιο επικεντρώνεται στη γενική ποιότητα ζωής σε ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς αδένα μετά από θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο I^{131} . Το τέταρτο κεφάλαιο αναφέρεται στο μέλι και στις θεραπευτικές του ιδιότητες, ενώ το πέμπτο κεφάλαιο αποτελείται από: α) συστηματική ανασκόπηση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που αφορούν μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις για τη μείωση της βλάβης των σιελογόνων αδένων μετά τη χορήγηση ραδιενεργό ιώδιο και β) συστηματική ανασκόπηση των εργαλείων αξιολόγησης σχετικά με τη σιαλαδενίτιδα

Στο πρώτο κεφάλαιο του δεύτερου ερευνητικού μέρους της διατριβής, γίνεται αναφορά στον σχεδιασμό της μελέτης, στις υποθέσεις της έρευνας, στην περιγραφή του δείγματος, στον τρόπο συλλογής δεδομένων και στην περιγραφή της παρέμβασης. Στο δεύτερο κεφάλαιο του ερευνητικού μέρους γίνεται ο αναλυτικός σχολιασμός των αποτελεσμάτων, στο τρίτο περιγράφεται η συζήτηση των αποτελεσμάτων και τα συμπεράσματα.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1 ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ

Σε αυτό το κεφάλαιο ορίζεται ο θυρεοειδής αδένας και ειδικότερα ο καρκίνος του θυρεοειδούς. Επιπλέον, αναφέρονται τα επιδημιολογικά δεδομένα, οι παράγοντες κινδύνου καθώς επίσης και οι μέθοδοι διάγνωσης της νόσου. Γίνεται μια προσπάθεια σύντομης περιγραφής της νόσου με ιδιαίτερη έμφαση στη συμβατική θεραπεία της, που περιλαμβάνει τη χειρουργική αντιμετώπιση, και τη θεραπεία με ιώδιο.

1.1 Ορισμοί εννοιών

1.1.1 Θυρεοειδής αδένας

Ο θυρεοειδής αδένας βρίσκεται μπροστά από το λάρυγγα και αποτελεί μέρος του ενδοκρινικού συστήματος. Αποτελείται από δύο τύπους κυττάρων: τα θυλακιώδη και τα παραθυλακιώδη.

Τα θυλακιώδη παράγουν τη θυροξίνη ή τετραϊώδοθυρονίνη (T4) και την τριωδοθυρονίνη (T3). Η έκκρισή τους ελέγχεται από μια άλλη ορμόνη τη θυρεοειδοτροπό (TSH) η οποία παράγεται στην υπόφυση. Τα παραθυλακιώδη παράγουν την καλσιτοτίνη. Πολύ σημαντικό συστατικό για τη σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών (T3 και T4) είναι το ιώδιο, το οποίο ο θυρεοειδής αδένας φυσιολογικά το απορροφά από τις τροφές. Ως εκ τούτου απολύτως απαραίτητο για τη σωστή λειτουργία του, αν και η ποσότητα που υπάρχει στο ανθρώπινο σώμα είναι μόλις 14 χιλιοστά του γραμμαρίου. Όλες οι ορμόνες είναι σημαντικές γιατί ρυθμίζουν φυσιολογικές λειτουργίες του σώματος. (National Cancer Institute, 2017) (Ewa Chmielik, et al., 2018 · Carlson et al., 2016).

1.1.2 Καρκίνος του θυρεοειδούς

Ο καρκίνος του θυρεοειδούς είναι ο καρκίνος που αναπτύσσεται από τους ιστούς του θυρεοειδούς αδένα (National Cancer Institute, 2017) (Ewa Chmielik, et al., 2018). Είναι μία ασθένεια στην οποία τα κύτταρα αναπτύσσονται μη φυσιολογικά και έχουν τη δυνατότητα να εξαπλωθούν σε άλλα μέρη του σώματος (World Health Organization, 2014). Τα κακοήθη νεοπλασμάτα χωρίζονται σε καλά διαφοροποιημένα (θηλώδη, θυλακιώδη, μυελοειδή), χαμηλής διαφοροποίησης, αδιαφοροποίητα και άλλα σπάνια (πρωτοπαθές λέμφωμα, σάρκωμα, κ.ά.). Αυτές οι διαφορετικές μορφές θυρεοειδικού καρκίνου επιδεικνύουν σημαντική μεταβλητότητα,

τόσο μεταξύ όσο και εντός των όγκων. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν οίδημα ή πόνο στο λαιμό. Ο καρκίνος μπορεί επίσης να εμφανιστεί στον θυρεοειδή λόγω εξάπλωσης από άλλες θέσεις, οπότε δεν ταξινομείται ως καρκίνος του θυρεοειδούς (National Cancer Institute, 2017) (Ewa Chmielik, et al., 2018).

1.1.3 Σημεία και συμπτώματα

Πιο συχνά, το πρώτο σύμπτωμα του καρκίνου του θυρεοειδούς είναι η παρουσία οζιδίου στην περιοχή του θυρεοειδούς του λαιμού (Hu Mi, Vassilopoulou-Sellin R, R, & JP, 2013). Περί το 65% των ενηλίκων έχουν μικρά οζίδια στον θυρεοειδή τους, ωστόσο συνήθως κάτω από το 10% αυτών (των οζιδίων) διαπιστώνεται ότι είναι καρκινικά. Μερικές φορές, το πρώτο σύμπτωμα είναι ένας μεγεθυμένος λεμφαδένας. Συμπτώματα που αργότερα μπορεί να εμφανιστούν είναι: πόνος στην πρόσθια περιοχή του λαιμού και μεταβολές στη φωνή λόγω της εμπλοκής του υποτροπιάζοντος λαρυγγικού νεύρου (Stanta G, 2016 · Carlson E, et al., 2016).

Ο καρκίνος του θυρεοειδούς ανευρίσκεται συνήθως σε έναν ευθυρεοειδή ασθενή, αλλά τα συμπτώματα του υπερθυρεοειδισμού ή του υποθυρεοειδισμού μπορεί να σχετίζονται με ένα μεγάλο ή μεταστατικό, καλά διαφοροποιημένο όγκο. Τα οζίδια του θυρεοειδούς προκαλούν ιδιαίτερη ανησυχία όταν εντοπίζονται σε άτομα ηλικίας κάτω των 20 ετών. Η παρουσίαση καλοηθών οζιδίων σε αυτή την ηλικία είναι λιγότερο πιθανή, με αποτέλεσμα η πιθανότητα κακοήθειας να είναι πολύ μεγαλύτερη (Stanta G, 2016).

1.1.4 Όζος του θυρεοειδή αδένα

Διόγκωση στον φυσιολογικό αδένα ονομάζεται όζος. Οι όζοι χωρίζονται σε ψυχρούς (85%) και σε θερμούς (15%). Οι ψυχροί όζοι δεν προσλαμβάνουν ιώδιο, συνεπώς δεν παράγουν ορμόνες και δε σκιαγραφούνται στο σπινθηρογράφημα και το 21% περίπου είναι κακοήθεις. Οι θερμοί όζοι παράγουν ορμόνες, σκιαγραφούνται και συνήθως είναι καλοήθεις (Carlson et al., 2016).

Η διάγνωση των όζων γίνεται με την κλινική εξέταση (8% των όζων ψηλαφούνται) και με τη μέτρηση των ορμονών T3, T4 και TSH για να καθοριστεί η λειτουργία του αδένα. Ακολουθεί υπερηχογράφημα (U/S) για να προσδιοριστεί το μέγεθος των όζων και ο όγκος του αδένα. Επίσης, γίνεται σπινθηρογράφημα με τη χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου και ανάλογα με το βαθμό πρόσληψης οι όζοι χωρίζονται σε ψυχρούς και θερμούς. Η βιοψία με λεπτή βελόνα (FNA) είναι η λήψη κυττάρων από τον όζο και γίνεται με καθοδήγηση (U/S) ούτως ώστε να μπορεί να καθοριστεί αν ο όζος είναι καλοήθης, κακοήθης ή απροσδιόριστος. Η εμπειρία του γιατρού και του κυτταρολόγου είναι σημαντική για την αξιοπιστία της μεθόδου (Bennedbaek, Perrild, &

Hegedus, 2013).

1.1.5 Ταξινόμηση του θυρεοειδικού καρκίνου.

Η ταξινόμηση του θυρεοειδικού καρκίνου γίνεται με βάση την ιστογένεση και τη διαφοροποίηση του όγκου. Περιλαμβάνει τους όγκους με θυλακιοκυτταρική διαφοροποίηση, όγκους με διαφοροποίηση του C- κυττάρου και τους μικτούς. Τα κακόηθη νεοπλάσματα χωρίζονται σε καλά διαφοροποιημένα (θηλώδη, θυλακιώδη, μυελοειδή), χαμηλής διαφοροποίησης, αδιαφοροποίητα και άλλα σπάνια (πρωτοπαθές λέμφωμα, σάρκωμα, κ.ά.) (Stanta G, 2016) (National Cancer Institute, 2017).

Καλά διαφοροποιημένος καρκίνος του θυρεοειδούς / Differentiated Thyroid Carcinoma (DTC) (Θυλκιοκυτταρικό καρκίνωμα):

Περιλαμβάνει το θηλώδες καρκίνωμα (Papillary carcinoma) και το θυλακιώδες καρκίνωμα (Follicular carcinoma). Αποτελούν το >90% του συνόλου των καρκίνων του θυρεοειδή αδένου. Όταν γίνει έγκαιρη διάγνωση και χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου έχει άριστη πρόγνωση με πολύ χαμηλό ποσοστό θανάτου <1% (Nix PA, 2006) (Pacini, 2012).

Το θηλώδες καρκίνωμα είναι το συχνότερο κακόηθες νεόπλασμα 80%-90%. Συνδέεται με την έκθεση σε ραδιενεργό σκόνη (Chernobyl) ή με την εξωτερική ακτινοβολία. Εμφανίζεται περισσότερο στις γυναίκες σε ηλικία περίπου 40 ετών. Μπορεί να έχει τη μορφή ενός ψυχρού όζου ή πολυοζώδους βρογχοκήλης, χωρίς να υπάρχουν ιδιαίτερες κλινικές εκδηλώσεις. Επίσης, μπορεί να διηθεί λεμφαγγεία με αποτέλεσμα τη διόγκωση των τραχηλικών λεμφαδένων. Σπάνια γίνεται αιματογενής διασπορά (Pacini G., 2010) (Pacini, 2012).

Ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο το θηλώδες καρκίνωμα διαχωρίζεται: στο κοινό θηλώδες (το πιο συχνό), το μικροκαρκίνωμα με μέγεθος <1 εκ. και την καλύτερη πρόγνωση, η ποικιλία με κάψα (encapsulated) ο θυλακιώδης τύπος, ο διάχυτα σκληρυντικός (diffusesclerosis), ο τύπος με ψηλά κύτταρα (tallcellvariant) και ο τύπος με κυλινδρικά κύτταρα (columnarcellvariant). Οι τρεις τελευταίοι τύποι θεωρούνται πιο επιθετικοί και έχουν χειρότερη πρόγνωση (Pacini G., 2010) (Pacini, 2012).

Το θυλακιώδες είναι λιγότερο συχνό από το θηλώδες (5-15%). Έχει την εμφάνιση «ψυχρού» όζου και εμφανίζεται σε άτομα άνω των 50 ετών. Έχει χειρότερη πρόγνωση λόγω του ότι παρουσιάζει αιματογενείς μεταστάσεις, κυρίως στους πνεύμονες και τα οστά, οι οποίες μπορεί να είναι και οι πρώτες εκδηλώσεις της ασθένειας (Pacini G., 2010) (Pacini, 2012).

Είναι γνωστά δύο είδη θυλακιώδους καρκινώματος. Αυτό με ελάχιστη διήθηση και το άλλο με

ευρεία διήθηση το οποίο είναι και πιο επιθετικό (Pacini G., 2010) (Pacini, 2012).

Άλλα είδη καρκίνου του θυρεοειδούς :

α) Αδιαφοροποίητο (Anaplastic) καρκίνωμα του θυρεοειδούς:

Εμφανίζεται συνήθως ως ταχέως αναπτυσσόμενη σκληρή μάζα η οποία επεκτείνεται στον τράχηλο προκαλώντας δύσπνοια, δυσφαγία και ευαισθησία στην περιοχή. Παρουσιάζονται γενικευμένες μεταστάσεις. Συναντάται σε άτομα άνω των 50 ετών με συχνότητα εμφάνισης από 1%-6% και αποτελεί επιθετική μορφή καρκίνου (Pacini G., 2010) (Pacini, 2012).

β) Καρκίνωμα από κύτταρο Hurthle:

Είναι σπάνιος όγκος, κάνει μεταστάσεις αιματογενώς και εμφανίζεται σε άτομα άνω των 60 ετών. Παρουσιάζει ειδική ιστολογική εικόνα και ξεχωριστή βιολογική συμπεριφορά. Παράγει θυρεοσφαιρίνη αλλά δεν προσλαμβάνει ραδιενεργό ιώδιο συνεπώς έχει χειρότερη πρόγνωση από το θηλακιοκυτταρικό καρκίνωμα (Pacini G., 2010) (Pacini, 2012).

γ) Μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς:

Προέρχεται από τα παραθυλακίδια ή κύτταρα C. Αποτελεί το 8% των θυροειδικών καρκινωμάτων, παρουσιάζεται ως μονήρης και σκληρός όζος σε άτομα μέσης ηλικίας. Τα ΜΘΚ εκκρίνουν κολσιτονίνη. Η γενετική προδιάθεση θεωρείται βασική αιτία για την εμφάνιση του μυελοειδούς καρκινώματος. Γι' αυτό ο έλεγχος της καλσιτονίνης θεωρείται σημαντικός (Pacini G., 2010) (Pacini, 2012).

Συνήθως κατά τη διάγνωση βρίσκονται και διογκωμένοι τραχηλικοί λεμφαδένες στο 50% των ασθενών. Επίσης, μπορεί να συνυπάρχουν μεταστάσεις στους πνεύμονες, στο ήπαρ και στα οστά με ποσοστό 10% των περιπτώσεων. Η 10ετής επιβίωση κυμαίνεται στο 50-60% των περιπτώσεων και ο θάνατος επέρχεται από μεταστάσεις στους τραχηλικούς λεμφαδένες, στους πνεύμονες, στο ήπαρ και τα οστά (Pacini G., 2010) (Pacini, 2012).

1.2 Επιδημιολογικά δεδομένα

Ο καρκίνος του θυρεοειδούς είναι ο πιο συχνός του ενδοκρινικού συστήματος και αντιπροσωπεύει <1% των κακοηθειών. Ο καρκίνος του θυρεοειδούς παρουσιάζει αυξητική τάση παγκοσμίως. Με βάση το SEER Cancer Statistics Review (Cancer Statistics Review, 1975-2012 - SEER Statistics, n.d.) η προσαρμοσμένη στην ηλικία συχνότητα ήταν 12,2 ανά 100,000 άτομα ετησίως από το 2006-2010.

Ο εκτιμώμενος αριθμός νέων περιπτώσεων για το 2013 ήταν 60,220. Στην Ευρώπη ήταν 6,3 ανά

100,000 άτομα αυξάνοντας τον αριθμό των περιπτώσεων σε 53,937 το 2012. Στις Ηνωμένες Πολιτείες το 2019 είχαν διαγνωστεί 52,000 νέα περιστατικά (Cancer Statistics, Siegel R.L et al., 2019), σε σχέση με το 2014 που είχαν διαγνωστεί 63,000 (American Thyroid Association, 2015). Σε σχετική έρευνα που διεξήχθη στις χώρες της Μέσης Ανατολής από το 1996 μέχρι το 2001 είχε διαφανεί ότι ο καρκίνος του θυρεοειδούς είναι πιο συχνός στις γυναίκες (<http://www.mecc.cancer.gov/publication/mecc-monograph>). Έχει τουλάχιστον διπλάσιο ποσοστό στις γυναίκες στο Ισραήλ και στην Κύπρο (5:1) σε σχέση με τους άντρες (ATA, 2015). Η πλειοψηφία των περιπτώσεων (70%) στην Κύπρο, Ισραήλ και Ιορδανία παρατηρείται σε άτομα κάτω των 50 ετών. Η Κύπρος έχει καταταχθεί στην 4^η θέση συχνότητας καρκίνου του θυρεοειδούς αδένος στις γυναίκες (<http://www.mecc.cancer.gov/publication/mecc-monograph>). Τα στατιστικά στοιχεία του 2007 στην Κύπρο αναφέρουν 98 νέα περιστατικά ανά 100,000 άτομα από τα οποία 78 (79,5%) ήταν γυναίκες και 20 (20,4 %) άντρες. Ψηλότερα ποσοστά 33,4 (0,34%) εμφάνιση στη μέση ηλικία των 45 χρόνων (“EUREG | Analysis | Table Search,” n.d.). Τα τελευταία στατιστικά στοιχεία του 2016 στην Κύπρο αναφέρουν 402 νέα περιστατικά ανά 100,000 άτομα από τα οποία τα 324 ήταν γυναίκες και 78 άντρες. Ψηλότερα ποσοστά εμφάνισης στην ηλικία 35-40 και 50-55 με 351 νέα περιστατικά. Ο καρκίνος του θυρεοειδούς είναι ο δεύτερος συχνότερος καρκίνος μετά τον καρκίνο του μαστού για τις γυναίκες με τα τελευταία στοιχεία του 2016 να αναφέρουν 1221 νέα περιστατικά (14,4%). Για τους άντρες της Κύπρου είναι όγδοος σε σειρά κατάταξης. Σημειώνεται ότι 282 περιστατικά αναφέρθηκαν το 2016 με ποσοστό 3,1% (Υπουργείο Υγείας της Κυπριακής Δημοκρατίας, 1998-2016).

1.3 Παράγοντες κινδύνου

Ο καρκίνος του θυρεοειδούς θεωρείται ότι σχετίζεται με ορισμένους περιβαλλοντικούς και γενετικούς παράγοντες προδιάθεσης, αλλά εξακολουθεί να υπάρχει σημαντική αβεβαιότητα σχετικά με τις αιτίες του.

Η περιβαλλοντική έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία από φυσικές και τεχνητές πηγές θεωρείται ότι παίζει σημαντικό ρόλο και σημαντικά αυξημένα ποσοστά καρκίνου του θυρεοειδούς εμφανίζονται σε άτομα που εκτίθενται σε ακτινοβολία για λέμφωμα καθώς και σε άτομα που εκτίθενται σε ιώδιο I^{131} μετά το Τσέρνομπιλ (National Cancer Institute, 2014) (Pacini, 2012).

Η θυρεοειδίτιδα και άλλες ασθένειες του θυρεοειδούς όπως το οξίδιο του θυρεοειδούς που

αυξάνεται γρήγορα προδιαθέτουν επίσης την εμφάνιση του καρκίνου του θυρεοειδούς (Dos Santos Silva I, 1993). Τα γενετικά αίτια περιλαμβάνουν πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία τύπου 2, η οποία αυξάνει σημαντικά τα ποσοστά, ιδιαίτερα της σπανιότερης μυελικής μορφής της νόσου (National Cancer Institute, 2014).

1.4 Διάγνωση-Σταδιοποίηση.

Μετά την εύρεση οζιδίου θυρεοειδούς κατά τη διάρκεια μιας φυσικής εξέτασης, μπορεί να εμφανιστεί με παραπομπή σε έναν ενδοκρινολόγο. Πιο συχνά, γίνεται υπερηχογράφημα για να επιβεβαιωθεί η παρουσία ενός οζιδίου και να αξιολογηθεί η κατάσταση ολόκληρου του αδένα. Η μέτρηση της θυρεοειδικής ορμόνης και των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων θα βοηθήσει να αποφασιστεί εάν υπάρχει μια λειτουργική θυρεοειδική νόσος, όπως η θυρεοειδίτιδα του Hashimoto - μια γνωστή αιτία ενός καλοήθους όζου (Bennedbaek, Perrild, & Hegedus, 2013). Η μέτρηση της καλσιτονίνης είναι απαραίτητη για να αποκλειστεί η παρουσία του μυελικού καρκίνου του θυρεοειδούς.

Τέλος, για να επιτευχθεί μια οριστική διάγνωση πριν αποφασιστεί η θεραπεία, γίνεται συνήθως μια κυτταρολογική εξέταση αναρρόφησης με λεπτή βελόνη και αναφέρεται σύμφωνα με το σύστημα. Σε ενήλικες χωρίς συμπτώματα, δεν συνιστάται η εξέταση για καρκίνο του θυρεοειδούς (Bennedbaek, Perrild, & Hegedus, 2013).

1.5 Συμβατική θεραπεία

Η χειρουργική επέμβαση (θυρεοειδεκτομή) χρησιμοποιείται ως η πρώτη θεραπεία για τον καρκίνο του θυρεοειδούς, η οποία μπορεί να ακολουθείται από τη χορήγηση ραδιοϊωδίου έτσι ώστε να εξαλειφθούν τυχόν υπολείμματα των καρκινικών θυρεοειδικών κυττάρων. Το μέγεθος των θυρεοειδικών υπολειμμάτων μπορεί να εξαρτάται από την εμπειρία του χειρουργού και / ή την ολοκλήρωση της χειρουργικής επέμβασης (Frangos et al, 2015). Εάν η διάγνωση του καρκίνου του θυρεοειδούς με καλά διαφοροποιημένο καρκίνο (π.χ. θηλώδη καρκίνο του θυρεοειδούς) έχει τεκμηριωθεί ή υποπτευθεί από το FNA, τότε ενδείκνυται η χειρουργική επέμβαση. Η στρατηγική προσεκτικής αναμονής δεν συνιστάται σε καμία βασισμένη σε αποδεικτικά στοιχεία κατευθυντήρια γραμμή (ATA 2015).

Το ραδιενεργό I^{131} χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου του θυρεοειδούς σε άτομα με θηλώδη ή θυλακοειδή καρκίνο μετά από χειρουργική επέμβαση (ATA 2015) . Οι ασθενείς με

μυελοειδείς, αναπλαστικούς και περισσότερους καρκίνους Hurthle-cell δεν επωφελούνται από αυτή τη θεραπεία (Hu Mi, Vassilopoulou-Sellin R, R, & JP, 2013).

Η εξωτερική ακτινοβολία μπορεί να χρησιμοποιηθεί όταν ο καρκίνος είναι μη ανιχνεύσιμος, όταν επανεμφανίζεται μετά την εκτομή ή για να ανακουφίσει τον πόνο από τις οστικές μεταστάσεις.

Επίσης, το sorafenib είναι μια θεραπεία για τον καρκίνο που είναι επίσης γνωστό με το εμπορικό σήμα του "Nexava". Είναι μια πιθανή θεραπεία για ορισμένα είδη καρκίνου του θυρεοειδούς όταν η θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο δεν έχει αποτέλεσμα (<https://www.cancerresearchuk.org>).

Το Lenvatinib είναι φάρμακο με το εμπορικό όνομα "Lenvima". Το Lenvatinib είναι μια στοχευμένη θεραπεία. Είναι ένας αναστολέας κινάσης τυροσίνης υποδοχέα και δίδεται από το στόμα. Και τα δύο έχουν εγκριθεί για προχωρημένο μεταστατικό καρκίνο του θυρεοειδούς (Lamartina, et al., 2018). Πολλοί παράγοντες βρίσκονται στις κλινικές δοκιμές φάσης II και III.

1.5.1 Θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο (RAIT)

Το ιώδιο είναι ένα στοιχείο που ανακαλύφθηκε από επιστήμονες σε φύκια πριν 200 περίπου χρόνια. Στην ιατρική ξεκίνησε να χρησιμοποιείται αρχικά ως αντισηπτικό, ενώ σύντομα συνδέθηκε με τον θυρεοειδή αδένα, όταν διαπιστώθηκε ότι σε απομονωμένες περιοχές του πλανήτη, όπου υπήρχε έλλειψη ιωδίου, η συχνότητα διόγκωσης του αδένα ήταν εξαιρετικά μεγάλη (Morton, 1953).

Την ιδιότητα του θυρεοειδή να ενσωματώνει το ιώδιο, εκμεταλλευόμεστε για τη αντιμετώπιση πολλών νόσων του αδένα (Morton, 1953).

Συγκεκριμένα, χορηγώντας ένα ραδιενεργό ισότοπο του, δηλαδή ένα ιώδιο που έχει την ιδιότητα να εκπέμπει ακτινοβολία που ονομάζεται I^{131} , επιτυγχάνουμε την εκλεκτική ακτινοβόλησή του και κατά συνέπεια την καταστροφή του πάσχοντος θυρεοειδικού ιστού (Morton, 1953).

Σήμερα, η χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου είναι η απόλυτη ένδειξη για τη θεραπεία του καλά διαφοροποιημένου καρκίνου του θυρεοειδούς μετά την ολική (συνήθως) θυρεοειδεκτομή. Σύμφωνα με τον American Thyroid Association (ATA, 2015) η θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο (RAIT) για τον διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδή (DTC-Differentiated Thyroid Cancer) έχει 3 στόχους: 1) διευκόλυνση ανίχνευσης υποτροπιάζουσας νόσου, 2) επικουρική θεραπεία (να καταστρέψει υπόλοιπα καρκινικά κύτταρα) και 3) αντιμετώπιση επίμονης ασθένειας- ψηλά επίπεδα θυρεοσφαιρίνης(Tg).

Σημειώνεται ότι όταν τα επίπεδα Tg είναι υψηλά, η θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο συνιστάται έντονα.

Η θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο γίνεται με την εφάπαξ χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου με τη μορφή κάψουλας και σε κατάλληλη ποσότητα, ανάλογα με συγκεκριμένα κριτήρια και προϋποθέσεις. Έτσι επιτυγχάνουμε την εκλεκτική ακτινοβόληση του θυρεοειδικού ιστού που πάσχει και συνεπώς την εξάλειψη του.

Η ακτινοβολία που εκπέμπει το ραδιενεργό ιώδιο, προσλαμβάνεται εκλεκτικά από τα καρκινικά κύτταρα και τα καταστρέφει. Όσο ιώδιο δεν απορροφάτε από τα καρκινικά κύτταρα του θυρεοειδούς, αποβάλλεται από το σώμα με το σάλιο, την αναπνοή, τα κόπρανα και τα ούρα. Τα αποτελέσματα της εσωτερικής αυτής ακτινοβόλησης είναι εκπληκτικά και φθάνουν στην πλήρη ίαση για το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών (American Thyroid Association, 2015).

1.6 Συμπληρωματική και εναλλακτική ιατρική

Ο ορισμός για τις συμπληρωματικές και εναλλακτικές θεραπείες (Complementary and Alternative Medicine, CAM) καλύπτει πολλές προσεγγίσεις της αρχαίας και της νέας εποχής που αποσκοπούν στην αποτροπή ή τη θεραπεία ασθενειών. Εξ ορισμού, οι πρακτικές αυτές δεν αποτελούν μέρος συμβατικών φαρμάκων γιατί δεν υπάρχουν επαρκή ερευνητικά τεκμηριωμένα στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι αυτά είναι ασφαλή και αποτελεσματικά, παρόλο που μπορεί να είναι προϊόντα με ιστορικό χρήσης ή προέλευσης. Συμπληρωματικές παρεμβάσεις χρησιμοποιούνται μαζί με το συμβατικό φάρμακο θεραπείας, ενώ οι εναλλακτικές παρεμβάσεις χρησιμοποιούνται αντί της συμβατικής θεραπείας.

Σύμφωνα με μια εθνική έρευνα στην Αμερική το 2012, περισσότερο από το 30% των ενηλίκων και περίπου το 12% των παιδιών χρησιμοποιούν προσεγγίσεις για την υγειονομική περίθαλψη που συνήθως δεν αποτελούν μέρος της συμβατικής ιατρικής περίθαλψης ή που μπορεί να έχουν προέλευση εκτός της συνήθους δυτικής πρακτικής. Όταν περιγράφουν αυτές τις προσεγγίσεις, οι άνθρωποι συχνά τις χρησιμοποιούν εναλλακτικά και συμπληρωματικά εναλλακτικά, αλλά οι δύο όροι αναφέρονται σε διαφορετικές έννοιες.

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι τα άτομα που συχνά χρησιμοποιούν συμπληρωματικές προσεγγίσεις αναζητούν να βελτιώσουν την υγεία και την ευημερία τους (National Center for Complementary and Alternative Medicine, 2009· Astin et al., 2000) είτε για την ανακούφιση

σχετικών συμπτωμάτων που σχετίζονται με χρόνιες ασθένειες είτε τις παρενέργειες των συμβατικών θεραπειών (Shen et al 2002· Humpel et al 2006). Άλλοι λόγοι για την επιλογή των συμπληρωματικών και εναλλακτικών θεραπειών, έχοντας υπόψη μια ολιστική φιλοσοφία για την υγεία, είναι ότι αυτές οι προσεγγίσεις προσφέρουν στα άτομα μεγαλύτερο έλεγχο για την υγεία τους. Πολλοί τύποι συμπληρωματικών και εναλλακτικών θεραπειών βελτιώνουν τις διατροφικές συνήθειες του ατόμου, το βοηθούν να ενδυναμωθεί συναισθηματικά καθώς επίσης βελτιώνουν το πνευματικό και κοινωνικό του πλαίσιο, παράγοντες που επηρεάζουν ή σχετίζονται με την υγεία. Η συντριπτική πλειοψηφία χρησιμοποιούν τις συμπληρωματικές και εναλλακτικές θεραπείες για να συμπληρώσουν τη συμβατική θεραπεία και όχι σαν εναλλακτική λύση στη συμβατική περίθαλψη (Astin et al, 1998· Eisenberg et al, 1998· Ernst et al, 2003). Σύμφωνα με το Μολασιώτη και συν. (2005), η συμπληρωματική και εναλλακτική ιατρική περιλαμβάνει πολλά και διαφορετικά είδη θεραπείας

Σύμφωνα με το National Center for Complementary and Integrative health (NCCIH), οι συμπληρωματικές προσεγγίσεις για την υγεία περιλαμβάνουν τα φυσικά προϊόντα και τις πρακτικές του νου και του σώματος (<https://nccih.nih.gov/>). Η ομάδα φυσικών προϊόντων περιλαμβάνει μια ποικιλία προϊόντων, όπως τα βότανα, τις βιταμίνες, τα μέταλλα και τα προβιοτικά. Διατίθενται ευρέως στην αγορά, διατίθενται εύκολα στους καταναλωτές και πωλούνται συχνά ως συμπληρώματα διατροφής (Ernst et al, 2003).

Σύμφωνα με την έρευνα μέσω συνέντευξης για την εθνική υγείας του 2012 (National Health Interview Survey, NHIS), η οποία περιελάμβανε μια περιεκτική μελέτη σχετικά με τη χρήση συμπληρωματικών προσεγγίσεων υγείας από Αμερικανούς, το 17,7% των Αμερικανών ενηλίκων είχε χρησιμοποιήσει ένα συμπλήρωμα διατροφής -εκτός από βιταμίνες και ανόργανα συστατικά- κατά το παρελθόν. Τα προϊόντα αυτά ήταν τα πιο δημοφιλή ως συμπληρωματική θεραπεία.

Οι παρεμβάσεις νου - σώματος (Mind-Body Interventions) περιλαμβάνουν μια μεγάλη και ποικίλη ομάδα διαδικασιών ή τεχνικών που παρέχονται ή διδάσκονται από εκπαιδευμένο επαγγελματία ή δάσκαλο. Το NHIS 2012 έδειξε ότι η γιόγκα, η χειροπρακτική, οστεοπαθητική χειραγωγήση και ο διαλογισμός είναι από τις πιο δημοφιλείς πρακτικές νου και σώματος που χρησιμοποιούνται από ενήλικες.

Σύμφωνα με το NHIS 2017, η δημοτικότητα της γιόγκα αυξήθηκε σημαντικά τα τελευταία χρόνια, από το 9,5% των ενηλίκων των ΗΠΑ που ασκούνται με γιόγκα το 2012, στο 14,3% το 2017.

Το NHIS 2017 έδειξε επίσης ότι η χρήση του διαλογισμού αυξήθηκε περισσότερο, καθώς τριπλασιάστηκε από 4,1% το 2012, σε 14,2% το 2017. Άλλες πρακτικές νου - σώματος περιλαμβάνουν βελονισμό, τεχνικές χαλάρωσης (όπως ασκήσεις αναπνοής, καθοδηγούμενος οραματισμός και προοδευτική μυϊκή χαλάρωση), tai chi, qi gong και υπνοθεραπεία, Pilates (Patricia et al, 2008).

Ορισμένες άλλες συμπληρωματικές προσεγγίσεις υγείας μπορεί να μη ταιριάζουν απόλυτα σε καμία από αυτές τις πιο πάνω ομάδες, για παράδειγμα, οι πρακτικές παραδοσιακών θεραπειών, η ιατρική της Αγιουρβέδα, η παραδοσιακή κινεζική ιατρική, η ομοιοπαθητική, η νευροπάθεια και η λειτουργική ιατρική (naturopathy, and functional medicine - <https://nccih.nih.gov/>).

Οι ασθενείς φαίνεται να είναι ικανοποιημένοι με τη χρήση της συμπληρωματικής και εναλλακτικής ιατρικής, ακόμα κι αν δε βλέπουν κανένα προφανές όφελος από αυτό. Ενισχύεται το αίσθημα «ελπίδας» και βελτιώνουν τη φυσική και συναισθηματική τους κατάσταση. (Ernst et al, 2003).

Η χρήση της συμπληρωματικής και εναλλακτικής ιατρικής για τη μείωση της βλάβης των σιελογόνων αδένων μετά τη χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου του διαφοροποιημένου καρκινώματος του θυρεοειδούς (DTC) έχει παρατηρηθεί να είναι περιορισμένη στη βιβλιογραφία, παρά τις αναφορές στην αυξημένη χρήση της στους πάσχοντες με κακοήθεια γενικά (Horneber M. et al., 2012).

Είναι γεγονός ότι μικρός αριθμός ερευνών έχει πραγματοποιηθεί, οι οποίες να διερευνούν τη χρήση της συμπληρωματικής και εναλλακτικής θεραπείας για τη διαχείριση των συμπτωμάτων μετά από ακτινοθεραπεία σε ασθενείς με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου (Li Y, 2007) (Armstrong, 2009) (Wong RK, 2010) (Pfister DG, et al., 2010).

Μια ακόμα μελέτη έγινε από τον Μολασιώτη και συν. (2006) σε 9 χώρες της Ευρώπης, στην οποία διερεύνησε τις συμπληρωματικές και εναλλακτικές θεραπείες που χρησιμοποιούν οι πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου και διαφάνηκε ότι προτιμούσαν τη βοτανική ιατρική (47%), τα θεραπευτικά τσάγια (23,5%), τη χρήση βιταμινών/ανόργανων αλάτων (11,8%) και τον καθοδηγούμενο οραματισμό (11,8%).

Ωστόσο, έχει καταγραφεί η θετική επίδραση του μελιού στη βελτίωση της στοματοβλεννογονίτιδας και ξηροστομίας προερχόμενης από ακτινοθεραπεία, σε ασθενείς με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου σε μία κλινική δοκιμή που έγινε στο Ογκολογικό της Τράπεζας Κύπρου (Andreas Charalambous M. C., 2013). Όσο αφορά τη χρήση συμπληρωματικών

θεραπειών για την προσπάθεια διαχείρισης της σιαλαδενίτιδας και ξηροστομίας μετά την χορήγηση ιωδίου γίνεται αναφορά στο επόμενο κεφάλαιο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

2 ΟΙ ΚΥΡΙΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΚΑΙ Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥΣ

Σε αυτό το κεφάλαιο αναφέρονται οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από ραδιενεργό ιώδιο (RAIT). Η κύρια επιπλοκή από το I^{131} που έχει καταγραφεί είναι η σιαλαδενίτιδα. Ένα σημαντικό αποτέλεσμα της σιαλαδενίτιδας που προκαλείται από την ακτινοβολία I^{131} είναι η ξηροστομία. Περιγράφεται η ανατομία και φυσιολογία των σιελογόνων αδένων και τέλος η συμβατική αντιμετώπιση της σιαλαδενίτιδας και ξηροστομίας καθώς και η συμπληρωματική και εναλλακτική θεραπεία που χρησιμοποιείται μέχρι σήμερα.

2.1 *Ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από ραδιενεργό ιώδιο (RAIT)*

Αν και είναι ασφαλής η θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο (RAIT), ωστόσο δεν είναι χωρίς παρενέργειες. Μετά την έκθεση των ασθενών στο I^{131} , εμφανίζουν συχνά σιαλαδενίτιδα (16% - 54%), διάσπαση δακρυϊκού αδένου (11%), αρσενική γονιδιακή διαταραχή (34% -100%), γυναικεία γονιδιακή διαταραχή (11%) και δευτερογενούς κακοήθειας ~~second primary malignancy~~ SPM (2,7% -8,7%). Αυτά τα αποτελέσματα αποκαλύφθηκαν μετά από σύγκριση αυτών των ασθενών με ασθενείς που δεν έλαβαν I^{131} (Clement et al, 2015).

Μια παρενέργεια της θεραπείας με I^{131} που σχετίζεται με τη βλάβη των σιελογόνων αδένων είναι η ξηροστομία η οποία οφείλεται στη μειωμένη ή απουσία παραγωγής σάλιου ή στη μείωση της πυκνότητας σάλιου (Kannarkat, Lasher, & Schiff, 2007). Τα ποσοστά εμφάνισης ξηρού στόματος μετά από θεραπεία με ιώδιο μπορεί να κυμαίνονται από 11% -44% (Kunihiko Nakada, et al., 2005). Άλλες επιπλοκές που έχουν αναφερθεί είναι η αύξηση της τερηδόνας και σπάνια η μειωμένη λειτουργικότητα του προσωπικού νεύρου (Marupudi, et al., 2007).

Επιπλέον, η σιαλαδενίτιδα και η ξηροστομία μπορεί να αναπτυχθούν αμέσως μετά την πρώτη θεραπεία ή / και μήνες αργότερα και να έχουν προσωρινό ή μόνιμο χαρακτήρα (Almeida J.P., 2011) (Grewal R.K., et al., 2009). Η εμφάνιση αυτών των τοξικοτήτων μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την ποιότητα ζωής των ασθενών Αυτό τους επηρεάζει ψυχολογικά και κοινωνικά.

Αποφεύγουν τις κοινωνικές επαφές και εκδηλώσεις καθώς επίσης μειώνεται και ο ύπνος τους. Όλα αυτά οδηγούν στο να έχουν χαμηλή ποιότητα ζωής (Messmer MB, 2011) (Rieger, Jha, Lam Tang, Harris, & Seikaly, 2012).

2.1.1 Ανατομία-φυσιολογία σιελογόνων αδένων

Οι κύριοι σιελογόνοι αδένες περιλαμβάνουν τα ζεύγη παρωτίδας, υπογνάθιου και υπογλώσσιου αδένα. Μεγαλύτερος είναι η παρωτίδα (15-30g), η οποία βρίσκεται μπροστά και κάτω από το αυτί και με τον παρωτιδικό πόρο (stensen duct=5cm) μεταφέρει τις εκκρίσεις στη στοματική κοιλότητα προς τη μύλη της άνω γνάθου. Τα κύτταρα της παρωτίδας αποτελούνται από ορώδεις αδενολυψελίδες.

Οι υπογνάθιοι αδένες έχουν μέγεθος ενός αντίχειρα, βρίσκονται κατά μήκος της γνάθου και εκβάλουν με ένα έως τρία στόμια κοντά στο χαλινό της γλώσσας (Wharton duct=4-5cm). Τα κύτταρα των υπογνάθιων στις αδενουψελίδες είναι βλεννογόνα και ορώδη κύτταρα. Οι υπογλώσσιοι είναι οι μικρότεροι με βάρος 2-4g ενώ τα κύτταρα τους στις αδενουψελίδες είναι βλεννογόνα κύτταρα. Βρίσκονται στο έδαφος του στόματος και έχουν 10-12 εκφορητικούς πόρους (Rivinus or Wharton duct). Επιπλέον, ο βλεννογόνος της στοματικής κοιλότητας είναι επενδυμένος με εκατοντάδες μικροσκοπικούς σιελογόνους αδένες οι οποίοι εντοπίζονται διασκορπισμένοι σε πολλές θέσεις στο βλεννογόνο της στοματικής κοιλότητας. Ο αριθμός τους υπολογίζεται σε 500-1000 και δεν είναι ψηλαφητοί ή ακτινολογικά απεικονίσιμοι.

Το σάλιο, το οποίο εκκρίνουν αυτοί οι σιελογόνοι αδένες διαμέσου αγωγού, που αποτελεί την κύρια λειτουργία τους, παίζει σημαντικό ρόλο στη λίπανση, την πέψη, στο ανοσοποιητικό σύστημα και τη συνολική διατήρηση της ομοιόστασης μέσα στο ανθρώπινο σώμα. Αποτελείται από νερό, αλάτι και ένζυμα. Η ποσότητα σιέλου που παράγεται ημερησίως είναι σε φυσιολογικά επίπεδα περίπου 1,5 λίτρα. Η διαμόρφωση της σύστασης της σιέλου εξαρτάται από την μετακίνηση των ηλεκτρολυτών διαμέσου του τοιχώματος των πόρων. Στην κανονική σιέλο η συγκέντρωση χλωριούχου νατρίου είναι μειωμένη και η συγκέντρωση καλίου και διτανθρακικών είναι αυξημένη, λόγω του ότι η επαναρρόφηση καλίου και διτανθρακικών είναι περισσότερη από αυτή του χλωριούχου νατρίου. Συνεπώς, η σιέλος είναι υπότονος σε σχέση με το πλάσμα και υπέρτονος γιατί έχει ψηλή συγκέντρωση διτανθρακικών.

Οι σιελογόνοι αδένες ιστολογικά αποτελούνται από τις αδενουψέλες (αποτελούνται από βλεννογόνα και ορώδη κύτταρα), τους εκφορητικούς πόρους και το στηρικτικό υπόστρωμα.

Χωρίζονται σε : 1) μικτούς σιελογόνους αδένες που παράγουν διάφορα εκκριτικά προϊόντα, όπως βλέννα, ορώδες υγρό -που είναι διάλυμα πρωτεΐνης σε νερό-, καθώς και μικρές ποσότητες των πεπτικών ενζύμων πτυαλίνη και μαλτάση, 2) ορογόνοι σιελογόνοι αδένες με ορώδες έκκριμα, το οποίο είναι ένα λεπτόρρευστο ιριδίζον υγρό αποτελούμενο από νερό, πρωτεΐνες και, μερικές φορές, πεπτικά ένζυμα και 3) βλεννογόνοι σιελογόνοι αδένες που εκκρίνουν βλέννα, μια παχύρρευστη, διαυγή και κάπως γλοιώδη πρωτεϊνική ουσία.

Η παρωτίδα είναι ορώδης αδένας, ο υπογνάθιος είναι μικτός (κυρίως ορώδης) και ο υπογλώσσιος είναι μικτός (κυρίως βλενώδης). Συνεπώς το έκκριμα που παράγουν οι παρωτίδες δεν περιέχει βλέννα, ενώ το έκκριμα των υπογνάθιων και υπογλώσσιων αδένων περιέχει, γι' αυτό και το σάλιο που εκκρίνουν είναι πιο παχύρρευστο. Επίσης, από τους πολυάριθμους μικρούς σιελογόνους αδένες, τα βλεννογόνα κύτταρα εκκρίνουν τις βλεννίνες (γλυκοπρωτεΐνες) ενώ τα ορογόνα κύτταρα περιέχουν σιαλική αμυλάση (διασπά το άμυλο σε ολιστακχαρίτες).

Η λειτουργία τους ρυθμίζεται από το συμπαθητικό και παρασυμπαθητικό αυτόνομο νευρικό σύστημα. Το μεν συμπαθητικό τροφοδοτεί τους σιελογόνους αδένες με τροφικές και αγγειοσυσταλτικές ίνες, ενώ το παρασυμπαθητικό με εκκριτικές και αγγειοδιασταλτικές ίνες. Οι συμπαθητικές νευρικές ίνες καταλήγουν στους σιελογόνους αδένες μέσα από το καρωτιδικό πλέγμα, ενώ οι παρασυμπαθητικές με το γλωσσοφαρυγγικό, το προσωπικό και το τρίδυμο. Έτσι ο ερεθισμός του συμπαθητικού προκαλεί βλενώδη, παχύρρευστη έκκριση και ο ερεθισμός του παρασυμπαθητικού προκαλεί άφθονο παχύρρευστο σίελο (Jentzen, et al., 2010).

2.2 Σιαλαδενίτιδα

Η κύρια επιπλοκή από το I^{131} που έχει καταγραφεί είναι η σιαλαδενίτιδα (Lee, 2010) (Almeida J.P., 2011). Η συχνότητα εμφάνισης της σιαλαδενίτιδας μέσα από τη βιβλιογραφία κυμαίνεται από 24% έως 67% των περιπτώσεων που έχουν λάβει I^{131} (Solans R., et al., 2001) (Tamotsu KITA, et al., 2004) ένα μήνα μετά και ένα χρόνο μετά. Κατά τον χρόνο αυτό, είναι ερευνητικά τεκμηριωμένο ότι υπάρχει η πιθανότητα να εμφανιστεί βλάβη των σιελογόνων αδένων μετά από θεραπεία με I^{131} (Almeida J.P., 2011) (Grewal R.K., et al., 2009) (Rieger, Jha, Lam Tang, Harris, & Seikaly, 2012). Η σιαλαδενίτιδα είναι νόσος των σιαλογόνων αδένων κυρίως (παρωτίδας και υπογνάθιου αδένου) και οφείλεται στην εγκατάσταση μικροοργανισμών (όπως στρεπτόκοκκος, σταφυλόκοκκος κ.ά.) στους σιελογόνους αδένες. Ευνοείται όταν υπάρχει μειωμένη παραγωγή

σιέλου ή όταν παρεμποδίζεται η ροή του σιέλου. Αυτό μπορεί να είναι αποτέλεσμα αφυδάτωσης, μετά από λήψη φαρμάκων ή ακτινοβολίας των κακοήθων όγκων στην τραχηλική περιοχή του προσώπου. Προκαλείται πόνος και πρήξιμο των αδένων Επίσης, επειδή το σάλιο περιέχει άλατα μπορεί σε κάποιες περιπτώσεις να συσσωρευτούν σχηματίζοντας λίθους. Τότε αποφράσσεται η παροχέτευση του σάλιου, ο αδένας διογκώνεται και ακολουθεί φλεγμονή με πόνο και πιθανόν ερυθρότητα της περιοχής πάνω από τον αδέν (Mandel S.J., 2003) (Almeida J.P., 2011). Η τοξική επίδραση που προκαλείται από το I^{131} στους σιελογόνους αδένες είναι αρκετά σοβαρή λόγω της ιδιότητας τους να απορροφούν ψηλά επίπεδα ιωδίου σε σχέση με άλλους ιστούς (Mandel 2003).

Οι παρωτιδικοί αδένες μπορούν να συγκεντρώνουν ιώδιο τόσο υψηλό όσο 7-700 φορές το επίπεδο πλάσματος. Ο Donachi (1978) ανέφερε περίπου 250 rads (250 cGy) στον σιελογόνο αδέν από μια δόση 5 mCi (185 MBq), ενώ ο Goolden et al (1957) εκτιμούσε 707 rad (cGy) και 680 rads (700 cGy) σιελογόνων αδένων κατά τη διάρκεια των πρώτων δώδεκα ωρών σε δύο ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν 100 mCi (3,7 GBq) και 150 mCi (5,55 GBq), αντίστοιχα. Ωστόσο, οι μηχανισμοί με τους οποίους οι σιελογόνοι αδένες λαμβάνουν το ιώδιο δεν περιγράφονται επαρκώς. Αν και ένας κύριος μηχανισμός μεταφοράς ιωδίου μπορεί να είναι ο συμμεταφορέας νατρίου / ιωδίου, δεν φαίνεται να επηρεάζεται από το επίπεδο θυρεοειδικής ορμόνης ή την κατάσταση της λειτουργίας του θυρεοειδούς (Freinkel N, 1953), (Myant 1960), (Jhiang SM, et Al., 1998).

Ανεξάρτητα από το μηχανισμό, τα ορογόνα κύτταρα εμφανίζονται να έχουν μεγαλύτερη ικανότητα συγκέντρωσης ραδιοϊωδίου από ότι τα βλενωδή κύτταρα και αυτό εξηγεί την εμφάνιση διαταραχών του τύπου της ξηροστομίας ή σιαλαδενίτιδας τους σιελογόνους αδένες οι οποίοι αποτελούνται από ορογόνα κύτταρα. Η βλάβη αυτή εμφανίζεται ιδιαίτερα στο ενδοθηλιακό αγγειακό σύστημα των αδένων. Αυξάνει την αγγειακή διαπερατότητα και παράγει διαφυγή πρωτεϊνών και ηλεκτρολυτών, έτσι ώστε οι πρωτεΐνες του πλάσματος να εισέρχονται στο σάλιο και επιπρόσθετο νάτριο και χλωριούχο να μεταφέρονται στο σάλιο. Ωστόσο, ο ακτινοβολημένος αγωγός που οφείλεται στο I^{131} δεν μπορεί να απορροφήσει αυτά τα επιπρόσθετα συστατικά με αποτέλεσμα να παραμένουν στο σάλιο.

Τέλος, παρατηρούνται βιοχημικές μεταβολές στο σάλιο (υψηλό νάτριο και χλωριούχο και επίσης χαμηλό φωσφορικό) (Mandlen & Liu, 2007). Αποτέλεσμα αυτού είναι η πρόκληση σιαλαδενίτιδας, πόνος και πρήξιμο των αδένων ιδιαίτερα στις περιοχές των παρωτίδων (DeGroot

I. J.,1996), (Mazzaferri,2000), (Alison M. Rose-Ped, et. al.,2002). Σύμφωνα με άλλες δύο μελέτες, οι παρωτιδικοί αδένες μπορούν επίσης να επηρεαστούν σημαντικά, καθώς οι ασθενείς που έλαβαν I^{131} υπέστησαν σιαλαδενίτιδα ($p = 0,03$) (Jentzen, et al., 2010) (Freudenberg L.S., 2011).

Τα σημεία και τα συμπτώματα μπορεί να κυμαίνονται από τους σοβαρά διογκωμένους και επώδυνους σιελογόνους αδένες έως την ασυμπτωματική σιαλαδενίτιδα, που τελευταία ενοχοποιείται από την επακόλουθη εκδήλωση ξηροστομίας πολλούς μήνες αργότερα . Τα σημεία και τα συμπτώματα μπορεί να είναι μονόπλευρα ή διμερή, αλλά εμφανίζονται πιο συχνά στους παρωτιδικούς αδένες απ' ό,τι στους υπογνάθιους και γλωσσικούς αδένες. Όπως σημειώθηκε παραπάνω, τα serous κύτταρα εμφανίζονται να έχουν μεγαλύτερη ικανότητα συγκέντρωσης ραδιοϊωδίου από τα βλενώδη κύτταρα. Επειδή οι παρωτιδικοί αδένες είναι κατά κύριο λόγο serous κύτταρα, αυτό μπορεί να είναι ένας λόγος που οι παρωτιδικοί αδένες φαίνεται να έχουν υψηλότερη συχνότητα προκαλούμενη από την ακτινοβολία σιαλαδενίτιδας από τους υπογνάθιους και υπογλώσσους σιελογόνους αδένες (Honour AJ ,1952) , (Alexander C, 1998). Μελέτες έχουν δείξει ότι η επίπτωση και η σοβαρότητα της σιαλαδενίτιδας φαίνεται να συσχετίζεται με την ατομική συνταγογραφούμενη δραστηριότητα (Tollefsen HR, 1964) (Tubiana M, et al., 1975), καθώς και τη συσσωρευμένη συνταγογραφημένη δράση του I^{131} (Albrecht HH, 1976) (Grewal R.K., et al., 2009).

2.3 Ξηροστομία

Ένα σημαντικό αποτέλεσμα της σιαλαδενίτιδας που προκαλείται από την ακτινοβολία I^{131} είναι η ξηροστομία. Επιπρόσθετα, η μειωμένη ή η απουσία παραγωγής σιέλου ή/και αλλαγή στην πυκνότητα της σιέλου οδηγούν επίσης σε ξηροστομία (Grewal R.K., et al., 2009). Τα ποσοστά εμφάνισης της ξηροστομίας αναφέρονται από 11-44% (Kunihiro Nakada, et al., 2005). Ως επακόλουθο της ξηροστομίας είναι η δυσκολία στην κατάποση, η δυσφορία στην ομιλία, οι αλλαγές στη γεύση καθώς και βλεννογονικές ελκώσεις (Almeida J.P., 2011). Η ξηροστομία που προέρχεται από τη θεραπεία με ιώδιο μπορεί επίσης να αυξήσει την ευαισθησία σε μολύνσεις όπως στοματίτιδα (Silberstein, 2008) ή μυκητιάσεις (Walter MA, et al., 2007). Άλλες δευτερογενείς επιπλοκές που παρατηρήθηκαν είναι η αύξηση της τερηδόνας (Marupudi, et al., 2007) και σπανιότερα η μειωμένη λειτουργικότητα του προσωπικού νεύρου (Levenson D., et al., 1994).

Η συχνότητα και η σοβαρότητα είναι και πολυπαραγοντική. Η ξηροστομία μπορεί να ξεκινήσει αρκετές εβδομάδες ή μήνες μετά τη θεραπεία με I^{131} και μπορεί να διαλύεται μέσα σε μερικούς μήνες (Brown AP, 1984) (Alexander C, 1998) (Van Nostrand D, 2006). Εντούτοις, η ξηροστομία μπορεί να διαρκέσει περισσότερο από ένα χρόνο σε 4.4-7% των ασθενών (Tollefsen HR, 1964) (Allweiss P, 1984) (Lin WY, 1996) (Van Nostrand D, 2006). Επιπρόσθετα, η παρουσία των αρχικών συμπτωμάτων της σιαλαδενίτιδας (πχ πόνος και / ή πρήξιμο) δεν είναι πάντα προγνωστική της επακόλουθης ξηροστομίας.

Η ξηροστομία είναι επακόλουθο της μειωμένης παραγωγής ή απουσίας σιέλου ή της μειωμένης πυκνότητας σιέλου. Όταν η ποσότητα του σάλιου είναι μικρότερη από αυτήν που χρειάζεται το άτομο κατά τη διάρκεια της ημέρας ή η σύστασή της δεν είναι αρκετά υδαρής (πυκνόρρευστη σιέλος) τότε παρουσιάζεται το σύμπτωμα της ξηροστομίας. Το στόμα γίνεται κολλώδες, η μάσηση και η κατάποση δυσχερής ενώ υπάρχει αίσθημα καψίματος στο στόμα και το φάρυγγα. Παρουσιάζονται συχνές λοιμώξεις όπως στοματίτιδα, γλωσσίτιδα, φαρυγγίτιδα και τερηδόνα στα δόντια (Kannarkat, Lasher, & Schiff, 2007).

Τα αίτια της ξηροστομίας: γενικά (συστηματικά νοσήματα) όπως αφυδάτωση, σακχαρώδης διαβήτης, ορμονικές διαταραχές, ανοσολογικά νοσήματα ή μετά από χορήγηση φαρμάκων όπως διουρητικά, αντιβιοτικά, ιώδιο, χημειοθεραπευτικά κ.α. Επίσης η ακτινοθεραπεία μετά από όγκους στην περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου, καθώς και η προχωρημένη ηλικία . Επιθυμητό αποτέλεσμα είναι η μείωση εμφάνισης της ξηροστομίας, η οποία εμφανίζεται περίπου >50% όταν υπάρχει μειωμένη παραγωγή σιέλου (Narpenas JJ, 2009). Θεωρείται σημαντικό για τους ασθενείς γιατί προκαλεί σημαντικές αλλαγές στη στοματική τους κοιλότητα με επακόλουθο να βιώνουν πόνο και δυσκολία στην κατάποση, οδοντική τερηδόνα και αποσύνθεση δοντιών (Ohm KE, 2001) (Marupudi, et al., 2007) (Kannarkat, Lasher, & Schiff, 2007). Αυτό τους επηρεάζει ψυχολογικά και κοινωνικά. Αποφεύγουν τις κοινωνικές επαφές και εκδηλώσεις καθώς επίσης μειώνεται και ο ύπνος τους. Όλα αυτά οδηγούν στο να έχουν χαμηλή ποιότητα ζωής (Messmer MB, 2011) (Rieger, Jha, Lam Tang, Harris, & Seikaly, 2012).

Η σιαλαδενίτιδα και η ξηροστομία μπορεί: να αναπτυχθούν αμέσως μετά το RAIT, ή και μήνες αργότερα, να είναι παροδικές ή και μόνιμες (Almeida J.P., 2011) (Grewal R.K., et al., 2009) να αυξήσουν την ευαισθησία σε λοιμώξεις όπως η τερηδόνα και η μυκητίαση (Walter M.A., et al., 2007). Επιμονή αυτών των τοξικών επιδράσεων μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την ποιότητα

ζωής των ασθενών (Rieger, Jha, Lam Tang, Harris, & Seikaly, 2012).

2.4 Συμβατική αντιμετώπιση της σιαλαδενίτιδας και ξηροστομίας

Η πρόληψη, η θεραπεία και ο μετριασμός της σιαλαδενίτιδας και της ξηροστομίας από το RAIT, είναι ανεπαρκείς ή δεν προσφέρουν ολιστική/ολοκληρωτική αντιμετώπιση. Παρά τις συνεχείς προσπάθειες για την πρόληψη και τη θεραπεία της σιαλαδενίτιδας και της ξηροστομίας, υπάρχουν ασθενείς που πάσχουν από τις παρενέργειες ραδιενεργού ιωδίου. Οι συμβατικές θεραπείες που χρησιμοποιούνται είναι η καλή ενυδάτωση, στοματικές πλύσεις με αντισηπτικά διαλύματα και υποκατάστατα σάλιου για την ανακούφιση της ξηρότητας (Criswell, 2001). Υπάρχουν επίσης διάφορα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της σιαλαδενίτιδας και της ξηροστομίας όπως η αμιφοστίνη και η πιλοκαρπίνη, αλλά δεν φαίνεται να παρέχουν ολοκληρωμένη αντιμετώπιση αυτών των παρενεργειών (Rieger, Jha, Lam Tang, Harris, & Seikaly, 2012).

2.4.1 Αμιφοστίνη

Η αμιφοστίνη έχει χρησιμοποιηθεί ως κυτταροπροστατευτικός παράγοντας για την προστασία των σιελογόνων αδένων και τη μείωση της ξηροστομίας. Μια μελέτη από τους Haddad et al. (2009) έδειξε ότι οι ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία και χρησιμοποίησαν το Amifostine δεν είχαν καλύτερα αποτελέσματα σε σύγκριση με εκείνους που δεν το χρησιμοποίησαν. Η ξηροστομία, η έκκριση σάλιου και η διόγκωση στους σιελογόνους αδένες δεν είχαν σημαντική διαφορά μετά τη χρήση του Amifostine (Haddad R, et al., 2009). Μια άλλη μελέτη όπου έγινε σπινθηρογράφημα των σιελογόνων αδένων σε ένα μήνα και ένα χρόνο αργότερα μετά την πρόσληψη του Amifostine σε μια ομάδα ασθενών που είχαν θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο δεν έδειξε διαφορά μεταξύ των ασθενών που έλαβαν αμιφοστίνη και των ασθενών στους οποίους δεν χορηγήθηκε κανένα φάρμακο (Rutad V, et al., 2008).

Σε έρευνα που διεξήγαγαν οι Kim και συν. (2008), εξέτασαν την αποτελεσματικότητα του Amifostine σε ασθενείς που έλαβαν ραδιενεργό ιώδιο μετά από θυρεοειδεκτομή. Στην εν λόγω έρευνα, παρατηρήθηκε σημαντική εξασθένηση των σιελογόνων αδένων, τόσο στην ομάδα ελέγχου όσο και στην πειραματική ομάδα. Συνεπώς, δεν ήταν σε θέση να επιβεβαιώσουν αν αυτό οφειλόταν στο φάρμακο ή όχι. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην ξηροστομία. Επιπλέον, μετά από θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο πραγματοποιήθηκε σπινθηρογράφημα σε έναν

μήνα και ένα χρόνο μετά τη θεραπεία που δεν έδειξε θετικά αποτελέσματα στους σιελογόνους αδένες μετά τη χρήση του Amifostine. Επιπρόσθετα, έχει αναφερθεί ότι η αμιφοστίνη προκαλεί παρενέργειες, όπως ναυτία, έμετο, υπόταση και ερεθισμένο δέρμα. Η εμφάνιση αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών έχει αναφερθεί ως αιτία κακής συμμόρφωσης από ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο και παρουσίασαν ξηροστομία (Bhide, 2009).

2.4.2 Πιλοκαρπίνη

Ένα άλλο φάρμακο που χρησιμοποιείται ως προστατευτικός παράγοντας για τη διαχείριση της ξηροστομίας είναι η πιλοκαρπίνη, η οποία θεωρείται παράγοντας που αυξάνει την έκκριση του σάλιου. Ωστόσο, υπάρχουν δημοσιευμένα στη βιβλιογραφία μικτά συμπεράσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητά τους (Rieger, Jha, Lam Tang, Harris, & Seikaly, 2012). Μια μελέτη που διεξήχθη μεταξύ δύο ομάδων ασθενών έδειξε σημαντική διαφορά ως προς την έκκριση σάλιου από τους παρωτιδικούς αδένες σε ασθενείς που έλαβαν πιλοκαρπίνη σε αντίθεση με εκείνους που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (Fred R. Burlage, et al., 2008). Σε διαφορετική μελέτη όμως, η παραγωγή σάλιου σε εκείνους που έλαβαν πιλοκαρπίνη ήταν μικρότερη από εκείνη που χρησιμοποίησε τη μέθοδο μεταφοράς υπογονάθιων αδένων (SGT) (Naresh Jha, et al., 2009).

Ναυτία, έμετος, διάρροια, υπερβολική εφίδρωση, ρίγος, θολή όραση, ζάλη, κεφαλαλγία και ρινίτιδα αναφέρονται ως ανεπιθύμητες ενέργειες από την πρόσληψη πιλοκαρπίνης και θεωρούνται ανασταλτικός παράγοντας για τη χρήση της (Chitapanaryx κα συν.2008). Ο συνηθέστερος λόγος της διακοπής της πιλοκαρπίνης είναι η υπερβολική εφίδρωση και η αιμορραγία της μύτης (Rieger, Jha, Lam Tang, Harris, & Seikaly, 2012).

Καμία όμως φαρμακευτική αγωγή δεν θεωρείται πλήρως αποτελεσματική μέχρι στιγμής. Γενικότερα, η αμιφοστίνη και η πιλοκαρπίνη έχουν περιορισμένη αποτελεσματικότητα και μερικές φορές επάγουν σοβαρές παρενέργειες, με αποτέλεσμα η χρήση τους να έχει διασυνδεθεί με χαμηλή συμμόρφωση στους ασθενείς. Ταυτόχρονα η έλλειψη ολοκληρωμένης διαχείρισης, οδήγησε στη δοκιμή άλλων παρεμβάσεων (Rieger, Jha, Lam Tang, Harris, & Seikaly, 2012).

2.4.3 Σιαλενδοσκόπηση

Μια διαφορετική προσέγγιση για τη θεραπεία της σιαλαδενίτιδας είναι η σιαλενδοσκόπηση. Δύο πρόσφατες μελέτες (Bhayani MK, et al., 2015) (Brandon et al, 2012) υποστηρίζουν ότι η σιαλενδοσκόπηση είχε ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν με επιτυχία στη συντηρητική ιατρική θεραπεία. Η πρώτη μελέτη (Bandon et al., 2012) αναφέρει ότι

το 54% των συμμετεχόντων έδειξε πλήρη επίλυση ενώ 35% μερική επίλυση . Η δεύτερη μελέτη επισημαίνει ότι το 64% των συμμετεχόντων παρουσίασε πλήρη επίλυση και 28% μερική επίλυση (Bhayani MK, et al., 2015). Είναι προφανές ότι η σιαλενδοσκόπηση είναι μια σημαντική εξέλιξη στη θεραπεία της σιαλαδενίτιδας, είναι ανθεκτική στη συντηρητική ιατρική θεραπεία και εφαρμόζεται μετά τη διάγνωση της σιαλαδενίτιδας. Ωστόσο, είναι προτιμότερο να αποτραπεί παρά να χρήζει αντιμετώπισης.

2.4.4 Συμπληρωματική και Εναλλακτική Ιατρική (Θεραπεία)

Η έλλειψη ολοκληρωμένης διαχείρισης της σιαλαδενίτιδας και της ξηροστομίας ως αποτέλεσμα της θεραπείας με ραδιενεργό ιώδιο οδήγησε στη δοκιμή άλλων παρεμβάσεων για τον καλύτερο έλεγχο αυτών, με την ελαχιστοποίηση της βλάβης στους σιελογόνους αδένες.

Έχουν πραγματοποιηθεί προκλινικές μελέτες για τη χρήση μη φαρμακολογικών μεθόδων πρόληψης και θεραπείας της βλάβης των σιελογόνων αδένων μετά τη χορήγηση του I^{131} σε ζώα. Το 2008 οι ποντικοί θεραπεύτηκαν με βιταμίνη E μετά τη λήψη του I^{131} και οι ερευνητές ανέφεραν ότι το I^{131} συνέβαλε στη μείωση της βλάβης στη μεμβράνη των σιελογόνων αδένων (Bhartiya U.S., 2008). Περαιτέρω, οι Bhartiya και συν. (2010), διαπίστωσαν ότι οι σιελογόνοι αδένες των ζώων που τους είχαν δώσει κουρκούμη (φυτό που χρησιμοποιήθηκε εδώ και πολλά χρόνια στην Κίνα και την Ινδία για φλεγμονή) πριν από την έκθεση στο I^{131} ήταν πολύ ελαφρύτεροι από τους αδένες των ζώων που δεν έλαβαν κουρκούμη. Σε άλλες μελέτες όπου χορηγήθηκε I^{131} σε ποντίκια, τους είχαν δώσει από πριν συμπληρωματικά *Ocimum sanctum* Linn (φυτό που χρησιμοποιείται στα παραδοσιακά συστήματα ιατρικής). Το *Ocimum sanctum* Linn (γνωστό ως *Tulsi* στη Ινδία), ένα μικρό βότανο που χρησιμοποιείται στην Ινδία για τη θεραπεία της βρογχίτιδας, του βρογχικού άσθματος, της ελονοσίας, της διάρροιας, της δυσεντερίας, δερματικές ασθένειες κ.α. Το *Ocimum sanctum* L. έχει επίσης προταθεί στην Ινδία σαν αντικαταθλιπτικό, αντικαρκινικό, αντιδιαβητικό, αντιμυκητιακό, αντιμικροβιακό. Οι ερευνητές παρατήρησαν ότι η υπεροξειδωση τόσο των λιπιδίων όσο και του βάρους των σιελογόνων αδένων μειώθηκε (Bhartiya U.S., 2008)(Bhartiya και συν 2010, Bhartiya και συν 2006). Επιπλέον, η σιαλική έκκριση ήταν καλύτερη στα ποντίκια που έλαβαν *Ocimum sanctum* Linn σε σύγκριση με εκείνα που δεν είχαν λάβει (Klubo-Gwiedzinska J., et al., 2010). Σε μια άλλη δοκιμή σε αρουραίους διαπιστώθηκε ότι η συμπλήρωση ψευδαργύρου, όπου χορηγήθηκε I^{131} ,

επηρέασε θετικά τα επίπεδα μηλονικής διαλδεΰδης malondialdehyde (MDA), υπεροξειδάσης δισμουτάσης υπεροξειδίου (peroxidase and superoxide dismutase) (SOD) και γλουταθειόνης glutathione (GSH) (Dani και συν 2005).

Η έλλειψη ολοκληρωμένης διαχείρισης, οδήγησε στη δοκιμή άλλων παρεμβάσεων. Ορισμένες διαδικασίες αναφέρονται στις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Ένωσης Θυρεοειδούς (ATA) για την πρόληψη ή τη θεραπεία βλαβών του σιελογόνου αδένου, όπως η αύξηση της πρόσληψης υγρών, οι καραμέλες λεμονιού, ο χυμός λεμονιού, η φέτα λεμονιού, η τσίχλα, ωστόσο δεν υπάρχουν εγκαίρως επαρκή αποδεικτικά στοιχεία ή έναντι αυτών των μη φαρμακολογικών μεθόδων (American Thyroid Association, 2015). Η χρήση καραμέλας λεμονιού βοηθά στην αύξηση της παραγωγής σιέλου γι' αυτό χρησιμοποιείται ευρέως στους ασθενείς μετά από θεραπεία με I^{131} αρχίζοντας 24 ώρες μετά τη χορήγηση του I^{131} (Kunihiro Nakada , et. al., 2005).

Προς το παρόν τα στοιχεία που είναι διαθέσιμα στη σχετική βιβλιογραφία είναι ανεπαρκή για να καθοριστούν σαφείς τεκμηριωμένες πρακτικές με βάση τις πιο πάνω παρεμβάσεις (American Thyroid Association, 2015).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

3 ΓΕΝΙΚΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΡΑΔΙΟΕΝΕΡΓΟ ΙΩΔΙΟ I 131

3.1 Ορισμός

3.1.1 Ποιότητα ζωής

Είναι πλούσια σε περιεχόμενο έννοια και πολυδιάστατο φαινόμενο, με αντικειμενική διάσταση που εκφράζεται ως «ανάγκες» και υποκειμενική διάσταση που αφορά τις επιθυμίες των ατόμων. Η έννοια της ποιότητας ζωής σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) είναι «η υποκειμενική αντίληψη που έχουν οι άνθρωποι για τη θέση τους στη ζωή, μέσα στα πλαίσια των πολιτισμικών χαρακτηριστικών και του συστήματος αξιών της κοινωνίας στην οποία ζουν και σε συνάρτηση με τους προσωπικούς τους στόχους, τις προσδοκίες, τα πρότυπα και τις ανησυχίες τους» (WHOQOL, 1993).

Η ποιότητα ζωής (QoL) που σχετίζεται με την υγεία (Health-Related Quality of Life - HRQL) αναφέρεται σε μια πολυδιάστατη έννοια που περιλαμβάνει την αντίληψη των αρνητικών και θετικών πτυχών των σωματικών, συναισθηματικών, κοινωνικών και γνωστικών λειτουργιών που θα μπορούσαν να επηρεαστούν από τη νόσο ή την αντιμετώπισή της (Crevenna R, 2003)

Τα συμπτώματα σιαλαδενίτιδας και/ή ξηροστομίας μπορούν να εμφανιστούν αμέσως μετά την πρώτη θεραπεία ή και μήνες αργότερα. Οι βλάβες αυτές μπορεί να είναι προσωρινές ή μόνιμες (Juliana Pereira Almeida, 2011) (Grewal R.K., et al., 2009). Επιμονή αυτών των τοξικών επιδράσεων μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την ποιότητα ζωής των ασθενών (Rieger, Jha, Lam Tang, Harris, & Seikaly, 2012).

3.1.2 Αξιολόγηση της ποιότητας ζωής

Ασθενείς με διαφοροποιημένο καρκίνο θυρεοειδή (DTC) έχουν συνήθως καλή πρόγνωση. Παραδοσιακά, η επιτυχία της θεραπείας σε ασθενείς με καρκίνο αξιολογείται με τον χρόνο επιβίωσης. Πρόσφατα, παρατηρήθηκε ότι η διάγνωση και η θεραπεία του καρκίνου έχουν επίσης

ισχυρή επίδραση στην ποιότητα ζωής (QOL).

Ο καρκίνος του θυρεοειδούς (DTC), γενικά, έχει μια πολύ καλή πρόγνωση και η συνολική μακροχρόνια επιβίωση είναι υψηλότερη από 90% (Tan LG, 2007) (Huang SM, 2004). Παλαιότερα, το βασικό μέτρο έκβασης σε ασθενείς με ογκολογικά προβλήματα ήταν η επιβίωση, με βάση τον έλεγχο όγκου, αλλά πρόσφατα αναγνωρίστηκε όλο και περισσότερο ότι η διάγνωση και η διαχείριση του καρκίνου μπορεί να έχει σημαντική επίδραση σε κάθε πτυχή της ποιότητας ζωής ενός ασθενούς. Οι στόχοι της θεραπείας του καρκίνου δεν είναι μόνο να αυξηθεί η επιβίωση αλλά και επιπλέον να μετρήσουμε και να διατηρήσουμε την ποιότητα ζωής (Huang SM, 2004).

Έχουν αναπτυχθεί διάφορα ερωτηματολόγια για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου. Μεταξύ αυτών, το ερωτηματολόγιο Quality of Life (UW-QOL) του Πανεπιστημίου της Ουάσιγκτον είναι ένα έγκυρο, ακριβές και διεθνώς αποδεκτό μέσο έρευνας. Η χρήση ενός τέτοιου ερωτηματολογίου επιτρέπει την αξιολόγηση για την HRQOL και μας βοηθά να κατανοήσουμε καλύτερα τις προσδοκίες του ασθενούς (Vartanian JG, 2004) (Dagan T, et al., 2004). Εξίσου έγκυρα και διεθνώς αναγνωρισμένα εργαλεία για την εκτίμηση της ποιότητας ζωής είναι το European Organization for Research and Treatment Cancer (EORTC), το Functional Adjustment to Cancer Therapy (FACT), παρόλο που έχει παρατηρηθεί ότι αξιολογούν μόνο την οξεία φάση και έτσι μπορούν να ελέγξουν μόνο τα άμεσα προβλήματα των ασθενών (Nancy E. Avis, et al., 2005).

Τα τελευταία 20 χρόνια έχουν γίνει πολλές μελέτες οι οποίες έχουν μετρήσει την ποιότητα ζωής των ασθενών και την επίδραση που έχει η ασθένεια ή η θεραπεία (de Pedro Netto I, 2006) (Vartanian JG, 2004). Ωστόσο, υπάρχουν πολύ λίγες μελέτες που εξετάζουν την HR-QOL ειδικά στους ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς (Tan LG, 2007) (Crevenna R, 2003) (Dagan T, et al., 2004). Μια μόνο μελέτη έγινε με σκοπό την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής σε ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς μετά από θυρεοειδεκτομή, και μερικοί από αυτούς είχαν πάρει ραδιενεργό ιώδιο (RAIT). Σκοπός της ήταν να αξιολογήσει εάν διαφορετικές δόσεις θεραπείας μπορούν να παρεμβαίνουν στην ποιότητα ζωής αυτών των ασθενών. Οι ασθενείς αυτοί είχαν πάρει ραδιενεργό ιώδιο και είχαν τερματίσει τη θεραπεία τέσσερις μήνες έως δέκα έτη προηγουμένως, ενώ παράλληλα είχαν φυσιολογικά επίπεδα ορμονών του θυρεοειδούς (Almeida JP, 2009).

Στη μελέτη αυτή, ο μεγαλύτερος προγνωστικός παράγοντας της ποιότητας ζωής σε ασθενείς με

καρκίνο του θυρεοειδούς ήταν η δόση ιωδίου, ασθενείς που είχαν λάβει υψηλότερες δόσεις ιωδίου παρουσίασαν μειωμένη ποιότητα ζωής. Είναι η μοναδική μελέτη που έδειξε την επίδραση των δόσεων του ραδιενεργού ιωδίου στην ποιότητα ζωής του ασθενή με καρκίνο του θυρεοειδούς. Λειτουργίες όπως η γεύση, η ομιλία, η μάσηση και η κατάποση συσχετίζονται έντονα με τα αποτελέσματα των σιελογόνων αδένων και της δόσης του ιωδίου. Αν και η ποιότητα ζωής μετά από θεραπεία του καρκίνου του θυρεοειδούς μπορεί να θεωρηθεί καλή για τους περισσότερους ασθενείς, οι ασθενείς που λαμβάνουν ιώδιο σε δόσεις υψηλότερες από 150 mCi βρίσκονται σε κίνδυνο να έχουν κακή ποιότητα ζωής και, συνεπώς, δύναται να χρήζουν πιο εντατικής παρακολούθησης.

Η ποιότητα ζωής τέτοιων ασθενών δεν περιεγράφηκε προηγουμένως εκτενώς. Ο λόγος πιθανόν να είναι το χαμηλό ποσοστό θνησιμότητας και νοσηρότητας από την θεραπεία. Υπάρχουν στη βιβλιογραφία λίγες σχετικά πρόσφατες μελέτες που εξετάζουν την HRQOL συγκεκριμένα σε ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς, αλλά είναι πιο γενικές και δεν έχουν να κάνουν καθόλου με τις παρενέργειες του ιωδίου. Για παράδειγμα, σε έρευνα που διεξήγαγαν οι Dagan και συν. (2004), στην οποία οι ασθενείς διαφάνηκε να έχουν χαμηλότερη ποιότητα ζωής σε σχέση με ασθενείς που έχουν άλλα είδη καρκίνου, παρόλα αυτά, το απέδωσαν στη μη ισορροπημένη θυροξίνη και όχι στη θεραπεία με ιώδιο. Επίσης, οι πιο πολλές έρευνες δείχνουν ότι η ποιότητα ζωής αυτών των ασθενών πιθανόν να είναι χαμηλή λόγω της τομής που γίνεται για τη θυρεοειδεκτομή η οποία μπορεί να τους προκαλέσει επιπλοκές όπως υποπαραθυρεοειδισμό, παράλυση λαρυγγικού νεύρου, μόλυνση της πληγής κ.λπ. Επίσης, διαφάνηκε ότι η εκπαίδευση παίζει σημαντικό ρόλο στην ποιότητα ζωής τους γιατί οι καλύτερα εκπαιδευμένοι μπορούσαν να διαχειριστούν τις επιπλοκές πιο αποτελεσματικά (Tan LG, 2007) (Huang SM, 2004) (Crevenna R, 2003) (Dagan T, et al., 2004) (Botella-Carretero JI, 2003).

Αυτά τα αποτελέσματα αποδεικνύουν ότι, αν και υπάρχουν ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς που έχουν καλή γενική ποιότητα ζωής, υπάρχει και ένα υποσύνολο ασθενών που ζουν με κάποιες συννοσηρότητες της θεραπείας. Το RAIT μπορεί να επηρεάσει συγκεκριμένες δραστηριότητες στην καθημερινή ζωή αυτών των ασθενών γι' αυτό πρέπει να αξιολογείται η QOL των ασθενών που λαμβάνουν RAIT μετά από θυρεοειδεκτομή.

Σε μια άλλη έρευνα που έγινε από τους Crevenna R. και συν. (2003), φάνηκε ότι κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους μετά τη διάγνωση του καρκίνου του θυρεοειδούς, οι ασθενείς είναι σημαντικά

εξασθενημένοι. Στη συνέχεια, η ποιότητα ζωής βελτιώνεται σε συσχέτιση με το χρόνο από την αρχική διάγνωση. Ωστόσο, η ζωτικότητα και η κοινωνική λειτουργικότητα σε ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς παραμένουν μόνιμα εξασθενημένες. Μια διεπιστημονική έννοια αποκατάστασης θα πρέπει να περιλαμβάνει ψυχολογική στήριξη και έγκαιρη έναρξη άσκησης για τη βελτίωση της φυσικής απόδοσης αυτών των ασθενών που οδηγούν σε καλύτερη HRQOL και να τους βοηθήσει να εκπληρώσουν τον κοινωνικό τους ρόλο νωρίτερα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

4 ΤΟ ΜΕΛΙ

4.1 Η χρήση του μελιού στην αρχαιότητα

Το μέλι είναι φυσική παχύρρευστη γλυκιά ουσία που παράγουν οι μέλισσες από το νέκταρ των φυτών ή εκκρίσεις των ζωντανών μερών των φυτών, τα οποία οι μέλισσες συλλέγουν και αναμειγνύουν με ειδικές ουσίες του σώματος τους, τα αφυδατώνουν και παράγουν το μέλι το οποίο αποθηκεύουν στις κηρήθρες.

Το μέλι έχει μακρά ιστορία ως τροφή στη θρησκεία και ως φάρμακο στην ιατρική περίπου πριν 8000 χιλιάδες χρόνια (Crane, 1983) με ιδιαίτερη χρήση από τους πολιτισμούς της αρχαίας Ελλάδας, της αρχαίας Αιγύπτου και της Ρώμης (English HK, 2004). Πριν μερικές χιλιάδες χρόνια, οι αρχαίοι Αιγύπτιοι γνώριζαν ότι το μέλι μπορούσε να βοηθήσει στην επούλωση των πληγών. Παρόλο που χρησιμοποιείται πάνω από 3000 χρόνια για την επούλωση πληγών, εξελκώσεων και εξανθημάτων, πρόσφατα κατεγράφησαν οι αντιμικροβιακές και αντισηπτικές του ιδιότητες.

Από την Ελληνική μυθολογία μέχρι τη νεότερη εποχή, η μέλισσα και το μέλι κατέχουν σημαντική θέση. Παραστάσεις σε πλακίδια μενταγιόν προερχόμενα από Ρόδο, Μήλο και άλλα μέρη της Ελλάδας απεικονίζουν μέλισσες και την χρησιμοποίηση του μελιού. Κατά την περίοδο της προϊστορίας, βρέθηκαν απεικονίσεις συλλογής μελιού στην Ελλάδα, στην Αφρική, Ασία και την Αυστραλία. Κατά την περίοδο της αρχαιότητας γίνεται φανερό ότι το μέλι εκτός από τρόφιμο χρησιμοποιείτο στις διάφορες λατρείες και για την κατασκευή φαρμάκων και αλοιφών. Το 2700 π.Χ. έχουμε τις πρώτες καταγραφές για τη φαρμακευτική και διατροφική αξία του μελιού στη Μεσοποταμία. Στην Ρωμαϊκή εποχή παρουσιάζεται αξιοσημείωτη αύξηση του μελιού στη διατροφή και σε θεραπευτικά σκευάσματα που χρησιμοποιούσαν όπως το Οξύμελο (μέλι με ξύδι) σαν αντιπυρετικό ή το Οινόμελο (μέλι με κρασί) με την πεποίθηση ότι βοηθούσε στην μακροζωία. Στην εποχή του Μεσαίωνα αναπτύσσεται η μελισσοκομία σε επαγγελματική βάση σε όλη την Ευρώπη. Την ίδια περίοδο για το Ισλάμ το μέλι είναι θεραπευτικό τρόφιμο.

Ο Διοσκουρίδης, ο οποίος είναι γνωστός για το πεντάτομο σύγγραμμα, του Περί ύλης ιατρικής (60-80 μ.Χ), το οποίο είχε μεγάλη επιρροή στην ευρωπαϊκή φαρμακολογία μέχρι και τον Μεσαίωνα, στο δεύτερο βιβλίο του αναφέρεται στις θεραπευτικές ιδιότητες και ενδείξεις για το

μέλι. Είναι από τους πρώτους που συνιστούσε το μέλι για την αντιμετώπιση του βήχα και την ίαση των φλεγμονών της στοματοφαρυγγικής κοιλότητας. Υποστήριζε επίσης ότι θεραπεύει τις φλεγμονές με εσωτερικές επαλείψεις και γαργάρες.

Επίσης, ο γιατρός Διονύσιος Πύρρος (1850) στο βιβλίο του φαρμακοποιία αναφέρει ότι το μέλι μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δυναμωτικό, καθαρτικό, για πόνους στην κοιλιά για τη θεραπεία φλεγμονών στο στόμα (εις άφθας). Ακόμη και στους δύο τελευταίους παγκόσμιους πολέμους, καταπλάσματα με μέλι χρησιμοποιούνταν για την ίαση των πληγών των στρατιωτών.

Μέχρι τα μέσα του 18ου αιώνα, το μέλι αποτελούσε τη μοναδική γλυκαντική ουσία που είχε στη διάθεση του ο άνθρωπος και σε όλη την Ευρώπη ήταν τροφή κυρίως των βασιλιάδων και των πλουσίων (Anproorna Ahuja & Ahuja, 2010).

4.2 Η χρήση του μελιού στη σύγχρονη εποχή

Παρά το γεγονός ότι η ανακάλυψη και ευρεία χρήση των αντιβιοτικών έχει εκτοπίσει το μέλι από το θεραπευτικό οπλοστάσιο των ανθρώπων, εντούτοις η ανάπτυξη των ανθεκτικών μικροβίων στα αντιβιοτικά, έχει καταστήσει ξανά τη χρήση του μελιού για την καταπολέμηση των μολύνσεων μια ελκυστική επιλογή. Ερευνητές δήλωσαν ότι θα μπορούσε να είναι μια γλυκιά λύση στο πρόβλημα της ανθεκτικότητας των βακτηριδίων στα αντιβιοτικά (Gendrolis A, 2004). Σήμερα η χρήση του μελιού διερευνάτε μέσω της επιστήμης Apitherapy, «η χρησιμοποίηση των προϊόντων της μέλισσας (Apis) ως θεραπευτικά μέσα». Σύμφωνα με την Παγκόσμια Επιτροπή για τη χρησιμοποίηση των προϊόντων της μέλισσας στην ιατρική (Apimondia Apitherapy Commission) η Apitherapy ορίζεται ως μία ιατρική επιστήμη, βασισμένη σε επιστημονικά ευρήματα, τα οποία επιβεβαιώνουν την παραδοσιακή χρήση των προϊόντων της μέλισσας στην αντιμετώπιση ασθενειών με την ορθή χρήση φαρμακευτικών προϊόντων με βάση προϊόντα από τη μέλισσα. Τα σκευάσματα αυτά χρησιμοποιούνται είτε από μόνα τους είτε σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα για μετριασμό διάφορων παθήσεων. Το μέλι, όπως και τα υπόλοιπα προϊόντα της μέλισσας, με εξαίρεση το δηλητήριο, δεν είναι τοξικά στον ανθρώπινο οργανισμό και δεν παρουσιάζουν αλληλεπιδράσεις ή ασυμβατότητες.

Σήμερα γίνονται έρευνες για την επιβεβαίωση μέσω επιστημονικών μεθόδων, των εμπειρικών πληροφοριών που υπάρχουν για τη χρησιμοποίηση του μελιού, ως θεραπευτικό μέσο. Αυτό βασίζεται στο ότι το μέλι δεν είναι τοξικό για τον άνθρωπο, στην θρεπτική του αξία και στην αντιμικροβιακή και αντιοξειδωτική του δράση

4.3 Τα συστατικά του μελιού

Σε αναλύσεις που έχουν γίνει στο μέλι, έχουν βρεθεί τουλάχιστον 22 διαφορετικά σάκχαρα (υδατάνθρακες), σε πολύ μεγάλες συγκεντρώσεις στο μέλι. Το 95% του μελιού αποτελείται κατά κύριο λόγο από υδατάνθρακες και κυρίως μονοσακχαρίτες, φρουκτόζη και γλυκόζη, σε αυτά οφείλει και την γλυκιά του γεύση. Αυτά προέρχονται από την ιμβερτοποίηση (υδρόλυση) της σουκρόζης στον πρόλοβο των μελισσών. Οι μέλισσες όταν παράγουν το μέλι εκκρίνουν ένα ένζυμο την ιμβερτάση (invertase) από τους υποφαρυγγικούς τους αδένες, το οποίο διασπά τη σουκρόζη σε γλυκόζη και φρουκτόζη.

Επίσης, περιέχει περίπου 20 οργανικά οξέα με μέση συγκέντρωση 0.57%. Μερικά από αυτά είναι το γλυκονικό οξύ, το κιτρικό, το οξικό, το βουτυρικό, το οξαλικό, το μηλικό, το μαλεϊκό κ.α. Τα οργανικά οξέα, καθορίζουν τόσο την όξινη αντίδρασή του στη γεύση του μελιού, όσο και την αντιβακτηριακή του δράση. Το μέσο pH του μελιού κυμαίνεται μεταξύ 3,3 και 5,9. Υπάρχουν επίσης και άλλες αντισηπτικές ουσίες στο μέλι, όπως το γλουκονικό οξύ, που εμποδίζουν την ανάπτυξη μικροβίων στο δέρμα. Το γλουκονικό οξύ είναι το πιο σημαντικό από τα οργανικά οξέα και παράγεται στο μέλι από την επίδραση του ενζύμου οξειδάση της γλυκόζης (ένα ένζυμο που παράγουν οι μέλισσες και το οποίο προσθέτουν στο μέλι κατά την σύνθεση του). Επίσης από το ζάχαρο που υπάρχει στο μέλι, το ένζυμο διασφαλίζει τη συνεχή παραγωγή μικρών ποσοτήτων υπεροξειδίου του υδρογόνου που είναι αποτελεσματικό αντισηπτικό.

Από τους υποφαρυγγικούς αδένες των μελισσών προέρχονται τα ένζυμα ιμβερτάση, γλυκοξειδάση και διαστάση που περιέχονται στο μέλι. Άλλα ένζυμα είναι η καταλάση και η οξική φωσφατάση τα οποία είναι φυτικής προέλευσης. Είναι σημαντικά γιατί λαμβάνουν μέρος σε χημικές αντιδράσεις μεταξύ της τροφής των μελισσών και των ουσιών που εκκρίνονται από τις μέλισσες μέχρι την δημιουργία του μελιού, κάποιες φορές και πιο μετά.

Οι πρωτεΐνες αποτελούν το 0,2% της μέσης σύστασης του μελιού, περίπου 20 πρωτεΐνες και 18 αμινοξέα. Είναι φυτικής προέλευσης, προέρχονται από τα φυτά που τρέφονται οι μέλισσες, για αυτό συναντάμε διαφορετικές πρωτεΐνες σε κάθε μέλι. Από την άλλη, τα αμινοξέα τα οποία είναι στις υποομάδες των πρωτεϊνών είναι κοινά σε όλα τα μέλια γιατί προέρχονται από τις μέλισσες. Μερικά αμινοξέα είναι η προλίνη, φαινυλαλανίνη, η λυσίνη, η αλανίνη, η τυροσίνη, η λευκίνη, τοασπαραγινικό, κ.α. Το σημαντικότερο θεωρείται η προλίνη, η οποία κατέχει το 50-85% του συνόλου των αμινοξέων. Εκκρίνεται από τους υποφαρυγγικούς αδένες των μελισσών και κύρια λειτουργία της είναι η ρύθμιση της ιμβερτάσης στο νέκταρ (Χαριζάνης, 1996).

Το μέλι περιέχει νερό σε ποσοστό 17% (κυμαίνεται από 13-25%) και σε αυτό οφείλεται η φυσική υγρασία του πριν από τη διαδικασία ωρίμανσης. Το νερό διαδραματίζει σημαντικό ρόλο για την ανθεκτικότητα του μελιού. (Hassapidou M, 2006), (Babacan S, 2007). Το χρώμα, η κρυστάλλωση και η ζύμωση εξαρτώνται από το νερό που υπάρχει στο μέλι (Αλυσσανδράκης, 2007). Άλλες ουσίες που περιέχει το μέλι είναι τα ανόργανα άλατα. Σε μεγαλύτερη ποσότητα βρίσκεται το Κάλιο (K). Σε μικρότερες ποσότητες περιέχει Θείο (S), Χλώριο (Cl), Ασβέστιο (Ca) και Φώσφορος (P).

Το μέλι περιέχει γυρεοκόκκους και αρωματικές ουσίες οι οποίοι προέρχονται από τα φυτά που η μέλισσα συλλέγει την πρώτη ύλη για την παραγωγή του μελιού. Η ανάλυση του μελιού σε σχέση με τους γυρεόκοκκους είναι σημαντική για τον καθορισμό της βοτανικής προέλευσης των μελιών (Καραμπουρνιώτη, 2002).

Σημαντική παράμετρος για τα συστατικά του μελιού είναι η προέλευση του. Το σύνολο των φυσικοχημικών, οργανικών και μικροσκοπικών χαρακτηριστικών του είναι αυτά που θα του δώσουν την ταυτότητά του (Θρασυβούλου και συν., 2004). Παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν τη σύσταση του είναι το φυτικό είδος από το οποίο τρέφεται και το είδος της τροφής του μελισσιού (νέκταρ, γύρη, τεχνητή τροφή που δίνεται από τον μελισσοκόμο), η περιοχή που βρίσκεται το μελίσσι, οι συνθήκες συγκομιδής του μελιού (θέρμανση κατά τον τρύγο του μελιού, καθαριότητα και υγρασία του χώρου) και οι συνθήκες αποθήκευσης του μελιού. (Dzukan M, 2018). Τα μέλια ανθέων έχουν περισσότερα απλά σάκχαρα, λιγότερους δισακχαρίτες και περιέχουν πολύ λιγότερα οξέα. Η αυξημένη ποσότητα της τέφρας στο μέλι από μελιτώματα του δίνει υψηλότερο pH, ενώ έχει και υψηλότερα ποσά αζώτου.

4.4 Μέλι Ανθέων

Τα μέλια διακρίνονται σε δυο κατηγορίες: το μέλι ανθέων ή νέκταρος και τα μέλια μελιτώματος. Τα μέλια ανθέων προέρχονται από το νέκταρ των φυτών ενώ τα μέλια μελιτώματος προέρχονται από τους φυσικούς χυμούς των φυτών και των εντόμων που τρέφονται από αυτά. Γνωστά μέλια μελιτώματος είναι τα μέλια πεύκου και ελάτου. Στην Κύπρο δεν έχουμε παραγωγή από μέλια μελιτώματος.

Μερικά από τα μέλια ανθών είναι αυτά που προέρχονται από το νέκταρ των φυτών της πορτοκαλιάς, του ευκάλυπτου, του δεντρολίβανου, της λεβάντας και του θυμαριού. Αυτά τα είδη παράγονται και στην Κύπρο. Κάθε περιοχή παράγει τα δικά της μέλια ανάλογα με την ανθοφορία

της. Όταν δεν υπάρχει μια επικρατούσα ανθοφορία π.χ. πορτοκαλιάς ή θυμαριού, το μέλι που θα παραχθεί θα είναι μέλι ποικίλης ανθοφορίας. Ενώ, όταν υπάρχει μια επικρατούσα ανθοφορία, το μέλι θα πάρει τα χαρακτηριστικά της, δηλαδή τη γεύση, το άρωμα και το χρώμα, και θα ονομαστεί ανάλογα, π.χ. μέλι θυμαριού.

Τα μέλια από διαφορετικές περιοχές διαφέρουν ως προς τη γεύση, το άρωμα και το χρώμα τους, επειδή προέρχονται από διαφορετικά φυτά. Περιέχουν γυρεόκοκκους από πολλά φυτά και σε ποικίλες αναλογίες και λόγω του ότι στις διαφορετικές περιοχές είναι διαφορετικές οι κλιματικές συνθήκες, επηρεάζεται το χρώμα, το άρωμα και η γεύση του μελιού. Οι διαφορές ωστόσο στη θρεπτική τους αξία δεν είναι μεγάλες. Η χημική σύνθεση του μελιού είναι σχεδόν η ίδια σε όλα τα μέλια. Η ποιότητα του μελιού εξαρτάται από το μελισσοκόμο και τον εμφιαλωτή. Η ποιότητα του μελιού παραμένει υψηλή όταν εφαρμόζονται οι ορθές πρακτικές τόσο στη μελισσοκομία όσο και στην εμφιάλωση. Δηλαδή, ο μελισσοκόμος με την εργασία του να μην έχει προκαλέσει αλλοίωση στα φυσικά χαρακτηριστικά του μελιού.

4.5 Το κυπριακό μέλι

Όπως διαφαίνεται στον Πίνακα 1, το κυπριακό μέλι χαρακτηρίζεται από μικρή περιεκτικότητα σε υγρασία, χαμηλή αγωγιμότητα και μέτρια περιεκτικότητα στο ένζυμο διαστάση. Η μικρή περιεκτικότητα σε υγρασία οφείλεται στο ξηρό θερμικό κλίμα που επικρατεί στο νησί κατά την περίοδο δραστηριότητας των μελισσών και έχει ως αποτέλεσμα τη ταχύτερη κρυστάλλωση του προϊόντος. Η χαμηλή περιεκτικότητα σε διαστάση, πιθανό να οφείλεται στις υψηλές θερμοκρασίες που επικρατούν στο νησί, σύμφωνα με τον Θρασυβούλου (2004).

Οι συνηθέστεροι γυρεόκοκκοι στα κυπριακά μέλια είναι: *Thymus type*, *Myrtus communis*, *Eucalyptus*, *Verbena type*, *Acacia*, *Lavandula*, *Carthamus*, *Echium*, *Plantago type*, *Citrus*, *Daucus*, *Compositae*, *Olea*, *Pistacia*, *Daucus*, *Lotus*, *Trifolium*, *Rosaceae*, *Sinapis* σε διάφορα ποσοστά. Όλα τα φυτοχημικά χαρακτηριστικά των κυπριακών μελιών ποικίλης ανθοφορίας ανταποκρίνονται στα νομοθετικά κριτήρια. Σε σπάνιες περιπτώσεις η σουρκτόζη αποκλίνει ελάχιστα από το όριο του 5%. Το κυπριακό μέλι είναι ασφαλές για κατανάλωση και δεν περιέχει υπολείμματα χημικών ουσιών επικίνδυνα για την υγεία (Θρασυβούλου και συν., 2004).

ΑΝΑΛΥΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	Ανθόμελο
Υγρασία%	14,9(13,7-17,0)
Αγωγιμότητα mS.cm ⁻¹	0,291(0,150-0,477)
Οξύτητα meq.kg ⁻¹	21,1(15,1-35,5)
HMF mg/kg ⁻¹	8,6(0,9-15,1)
Διαστάση DN	16,9(7,5-24,4)
Γλυκόζη (Γ)%	31,02(28,23-25,46)
Φρουκτόζη (Φ)	39,23(25,55-46,51)
Άθροισμα Γ+Φ%	70,80(65,30-73,10)
Σουκρόζη%	1,53(0,26-5,94)
Φ/Γ	1,26(1,10-1,65)

Πίνακας 1 Αναλυτικά χαρακτηριστικά ανθόμελου

4.6 Οι θεραπευτικές ιδιότητες του μελιού

Τα τελευταία 50 χρόνια το ενδιαφέρον της ιατρικής κοινότητας αυξάνεται για τις θεραπευτικές ιδιότητες του μελιού με εφαρμογή στην δερματολογία, τη χειρουργική και την ογκολογία

Το μέλι και η γύρη κυκλοφορούν για ιατρική χρήση σε ποικίλες φαρμακοτεχνικές μορφές (χάπια, ενέσιμα, έμπλαστρα) και διατίθενται στα φαρμακεία, σε καταστήματα βιολογικών τροφών και στο διαδίκτυο. Η θεραπευτική του δράση στηρίζεται στο ότι δεν είναι τοξικό για τον ανθρώπινο οργανισμό ακόμα και σε μεγάλες ποσότητες, έχει μεγάλη θερμική αξία και κυρίως γιατί έχει αντιμικροβιακή και αντιοξειδωτική δράση (Khalil I, et al., 2012). Περιέχει πολλές ουσίες με αντιοξειδωτική δράση, όπως φλαβονοειδή, φαινολικά συστατικά, πεπτίδια, ένζυμα (π.χ. καταλάση), οργανικά οξέα, μέταλλα και ιχνοστοιχεία (Gheldof et. al., 2002). Αντιοξειδωτικό ορίζεται ένα μόριο που μπορεί να αποτρέπει ή να καθυστερεί την οξείδωση άλλων μορίων.

Το μέλι επίσης θεωρείται θεραπευτικό μέσο με διεγερτική επίδραση στον οργανισμό και ελαφριά υπακτική δράση. Σήμερα πολλοί ερευνητές προσπαθούν να τεκμηριώσουν μέσω ερευνών τις εμπειρικές πληροφορίες για τις θεραπευτικές ιδιότητες του μελιού. (Ahmed S, 2013) (Attia WY, 2008).

Το μέλι έχει χρησιμοποιηθεί σε πάρα πολλές παθήσεις λόγω της ισορροπημένης αναλογίας θρεπτικών και βιολογικά ενεργών συστατικών τα οποία έχουν αναλγητική, επουλωτική και αντιοξειδωτική ιδιότητα (English, 2004).

Γενικά διευκολύνει την απορρόφηση άλλων τροφών, βοηθά στη απορρόφηση ασβεστίου και μαγνησίου και στην ανάπτυξη των παιδιών (ύψος-βάρος) (Gethin, 2008). Βοηθά στην πρόληψη της αναιμίας και έχει καρδιοπροστατευτική δράση λόγω του σιδήρου και των βιταμινών (B6 και B9) που περιέχει, ανακουφίζει τον πόνο από το στομαχικό έλκος μειώνοντας την οξύτητα των υγρών στο στομάχι ενώ βοηθά ώστε να καταπραυνθεί ο βήχας. Το μέλι ως λεπτή επίστρωση στην πληγή βοηθά στην ανάπλαση των κατεστραμμένων ιστών, καθώς επίσης λειτουργεί και ως αντισηπτικό και απολυμαντικό στις πληγές (Khalil I, et al., 2012).

Το μέλι μπορεί να χαρακτηριστεί ως προβιοτικό, ένα μη διασπώμενο κατά τη πέψη τρόφιμο-συμπλήρωμα, το οποίο παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ισορροπίας της μικροχλωρίδας του πεπτικού σωλήνα, ενεργοποιεί τη δράση των ωφέλιμων μικροοργανισμών, όπως είναι τα bifidobacteria (δισχιδή βακτήρια) και καταστέλλει αντίστοιχα τη δράση των παθογόνων (Molan, 2006). Η παρουσία αυτών στον πεπτικό σωλήνα αυξάνει την άμυνα του οργανισμού έναντι των παθογόνων και καρκινικών καταστάσεων (Tannock, 1999)

Οι ολιγοσακχαρίτες που δεν υπόκεινται σε πέψη, όπως οι φρουκτο-ολιγοσακχαρίτες (FOS) και οι γαλακτο-ολιγοσακχαρίτες (GOS), θεωρούνται σήμερα οι πιο κοινές ουσίες οι οποίες ενισχύουν τον πολλαπλασιασμό και τη δράση των ωφέλιμων βακτηρίων. Η περιεκτικότητα του μελιού σε ολιγοσακχαρίτες και υδρογονάνθρακες διαφοροποιείται ανάλογα με τη βοτανική προέλευση του μελιού. Έρευνες έχουν δείξει ότι το μέλι ενισχύει τη βιωσιμότητα και δράση των δισχιδών βακτηρίων, γιατί περιέχει αυξημένη ποσότητα ολιγοσακχαριτών και η περιεκτικότητά του σε υδρογονάνθρακες ενισχύει την ανάπτυξη και δράση των δισχιδών βακτηρίων (Kajiwara, 2002). Επιπρόσθετα, το μέλι συστήνεται σε περιπτώσεις μειωμένης όρεξης ή νευρικής ανορεξίας, βελτιώνει τη πέψη των τροφών και βοηθά στην αφομοίωσή τους, ιδιαίτερα όταν η συγκεκριμένη παθολογική κατάσταση του ατόμου οφείλεται στην έλλειψη συγκεκριμένων ενζύμων. Η επίδρασή του απορρέει κυρίως από την αντιερεθιστική, αναλγητική, αντιοξειδωτική και ανοσοποιητική δράση του. Προβλήματα δυσκοιλιότητας μπορούν επίσης να αντιμετωπιστούν με τη χρήση μελιού ενώ η ήπια υπακτική του δράση οφείλεται στην υψηλή περιεκτικότητά του σε φρουκτόζη. Το σάκχαρο αυτό μέσω της ώσμωσης βοηθά στην απορρόφηση του νερού από το έντερο, έτσι διευκολύνεται η απέκκριση, με ταυτόχρονη αποφυγή των προβλημάτων που δημιουργούν τα υπακτικά συμβατικά φάρμακα (Donadieu, 1983).

Η καθημερινή κατανάλωση μελιού ελαττώνει τον συνολικό αριθμό μικροβίων του εντερικού σωλήνα. Επίσης, δρα συνεργιστικά στη θεραπεία και ανάρρωση των ασθενών από έλκος του

δωδεκαδάκτυλου ή έλκος στομάχου. Συγκεκριμένα, ασθενείς με έλκος θεραπεύτηκαν σε ποσοστό 70% και σε ασθενείς με δυσπεψία μειώθηκε από 37 σε 4. Σε περιπτώσεις ανάρρωσης μετά από χειρουργικές επεμβάσεις σε καρκίνο του εντέρου, η χρήση του μελιού μειώνει την πιθανότητα υποτροπής, καθώς ενισχύει τον οργανισμό του ανθρώπου με συστατικά που διεγείρουν το ανοσοποιητικό σύστημα (Somal, 1994).

Το μέλι και η πρόπολη έχει αποτοξινωτική δράση στο ήπαρ η οποία οφείλεται στον μεταβολισμό της φρουκτόζης και στα αμινοξέα και φλαβονοειδή που περιέχει. Επιταχύνει την αντιμετώπιση υπερβολικής κατανάλωσης αλκοόλης.

Για αντιμετώπιση της χρόνιας βρογχίτιδας, έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα αποτελεσματικό το μέλι δρώντας συνεργιστικά με την πρόπολη, ως propohoney. Η πρόπολη λόγω της αντιμικροβιακής της ιδιότητας έχει κυρίως χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της πνευμονίας και της φυματίωσης. (Abdulrhman M, 2008)

Για την αντιμετώπιση του βήχα, της φαρυγγίτιδας ή της λαρυγγίτιδας, το μέλι έχει χρησιμοποιηθεί λόγω της αντιβηχικής, αποχρεμπτικής και καταπραΰντικής του δράσης η οποία συνδέεται με την περιεκτικότητά του σε συγκεκριμένα πτητικά συστατικά, και στην αντιμικροβιακή του δράση. (Abdulrhman M, 2008)

Μέλι επίσης με αιθέριο έλαιο βασιλικού (*Ocimum basilicum basilicum*) ή μέντας (*Mentha piperita*) μπορεί να αντιμετωπίσει την ρινίτιδα (Donadieu, 1983; Bouvin, 1998). Ακόμα, η καταπραΰντική ιδιότητα του μελιού δρα ευεργετικά στην αντιμετώπιση της αφθώδους στοματίτιδας (άφθες), με επί τόπου εφαρμογή (Donadieu, 1983; Bouvin, 1998). Η περιεκτικότητα του μελιού σε βασικά συστατικά όπως το φθόριο, ο φώσφορος και το ασβέστιο το καθιστά ακίνδυνο για την αδαμαντίνη των δοντιών. Παρόλο που είναι ερευνητικά τεκμηριωμένο ότι οι όξινες τροφές και τα ροφήματα επιταχύνουν την καταστροφή της αδαμαντίνης των δοντιών και ευνοούν την εμφάνιση της τερηδόνας, έχει βρεθεί ότι για το χρονικό διάστημα των 30 έως 180 πρώτων λεπτών μετά τη βρώση, το μέλι με pH 3,9-4,5 είναι τελείως ακίνδυνο για την αδαμαντίνη των δοντιών (Sela, 2000). Η ιδιότητα αυτή αποδίδεται κυρίως στην περιεκτικότητα του μελιού σε βασικά συστατικά, που θεωρούνται υπεύθυνα για την προστασία των δοντιών από τη διάβρωση, όπως το φθόριο, ο φώσφορος και το ασβέστιο. Ιδιαίτερα για ανθρώπους που παρουσιάζουν μειωμένη σιελογόνο έκκριση, όπως τα άτομα με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου, η περιεκτικότητα του μελιού σε οργανικό φώσφορο αποτελεί παράγοντα προστασίας κατά της τερηδόνας, ελαττώνοντας τη διαλυτότητα των μεταλλικών στοιχείων άρα και την απελευθέρωση

του ασβεστίου από την αδαμαντίνη. Σε γενικές γραμμές το μέλι έχει διαφανεί ότι αποτελεί μια εναλλακτική θεραπεία σε αρκετές ασθένειες (Molan , 2001; Weissenstein, 2014).

Ξηροστομία

Αντιμικροβιακές – Αντισηπτικές Ιδιότητες

Λόγω της υψηλής περιεκτικότητας σακχάρου στο μέλι, διεγείρεται η έκκριση σιέλου από τους σιελογόνους αδένες και ταυτόχρονα μειώνεται η πιθανότητα ανάπτυξης παθογόνων μικροοργανισμών εξαιτίας των αντικμροβιακών του ιδιοτήτων (Lusby, 2002). Επίσης, περιέχει φυτοχημικά τα οποία σκοτώνουν τα βακτήρια (Molan, 2001; Anderson, 2006).

Στο μέλι υπάρχει ένα ένζυμο, η οξειδάση της γλυκόζης και όταν αυτό το ένζυμο έρθει σε επαφή με ιστούς του σώματος διεγείρει την απελευθέρωση του υπεροξειδίου υδρογόνου το οποίο έχει αντισηπτική δράση (Anderson, 2006).

Σιαλαδενίτιδα

Αντιμικροβιακές – Αντισηπτικές Ιδιότητες

Το μέλι περιέχει φυτοχημικά τα οποία σκοτώνουν τα βακτήρια (Molan, 2001; Anderson, 2006). Επίσης, υπάρχει ένα ένζυμο, η οξειδάση της γλυκόζης, το οποίο όταν έρθει σε επαφή με ιστούς του σώματος διεγείρει την απελευθέρωση του υπεροξειδίου υδρογόνου το οποίο έχει αντισηπτική δράση (Anderson, 2006). Συγκεκριμένα, καθώς τα περισσότερα μικρόβια αναπτύσσονται σε pH 7.2-7.4, το μέλι έχει pH 3.2-4.5 δηλαδή όξινο, συνεπώς παρεμποδίζει τον πολλαπλασιασμό των μικροβίων (Molan, 2001; Stephen-Haynes, 2004).

Το μέλι αποτελεί μια εναλλακτική θεραπεία, σύμφωνα με τους Bardy et.al. (2011) που μπορεί να μειώσει τις βακτηριακές στοματικές μολύνσεις, και να περιορίσει το βαθμό στοματοβλεννογονίτιδας προερχόμενων από την ακτινοθεραπεία (Bardy et. al., 2012). Επίσης έρευνα που έγινε από τους Biswal et.al. (2003) σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ακτινοβολία στον στοματοφάρυγγα λόγω καρκίνου κατέδειξε ότι ο βαθμός στοματοβλεννογονίτιδας ήταν μικρότερος στην ομάδα ασθενών που έκαναν στοματικές πλύσεις σε σχέση με αυτούς που λάμβαναν μόνο την ακτινοβολία (Biswal, 2003).

Στην έρευνα των Motallebnejad et.al. (2008) έγινε σύγκριση μεταξύ δύο ομάδων ασθενών με στοματοβλεννογονίτιδα μετά από ακτινοθεραπεία. Η ομάδα ελέγχου χρησιμοποίησε διάλυμα με αλάτι για τις στοματικές πλύσεις ενώ η ομάδα παρέμβασης στοματικό διάλυμα μελιού. Η στοματοβλεννογονίτιδα ήταν στατιστικά σημαντικά μειωμένη στην ομάδα παρέμβασης με μέλι (Motallebnejad, 2008).

Το σημαντικό όφελος στη χρήση στοματικού διαλύματος με μέλι διαφάνηκε και από την έρευνα που είχαν κάνει οι Khanal et.al. (2010) όπου σύγκριναν τη χρησιμοποίηση λιδοκαΐνης και μελιού σε ασθενείς με στοματοβλεννογονίτιδα (Khanal, 2010).

4.6 Επιστημονικό υπόβαθρο μελιού

Σε έρευνα των Kajiwara et. al. (2002), πέντε ανθρώπινα εντερικά βακτήρια (*Bifidobacterium*), τα *B. longum*, *B. Adolescentis*, *B. Breve*, *B. Bifidum* και *B. Infantis*, καλλιεργήθηκαν σε ενισχυμένο μέσο κλωστριδίου (έλεγχος) και σε ενισχυμένο κλωστριδιακό μέσο συμπληρωμένο με 5% μέλι, φρουκτοολιγосακχαρίτη (FOS), γαλακτοολιγосακχαρίτη (GOS) και ινουλίνη. Τα ενοφθαλμισμένα δείγματα επώαστηκαν αναερόβια στους 37°C για 48 ώρες. Τα δείγματα συλλέχθηκαν σε διαστήματα 12 ωρών και εξετάστηκαν για συγκεκριμένο ρυθμό ανάπτυξης. Τα επίπεδα των τελικών προϊόντων ζύμωσης (γαλακτικό και οξικό οξύ) μετρήθηκαν με υγρή χρωματογραφία υψηλής πίεσης. Το μέλι αύξησε την ανάπτυξη των πέντε πολιτισμών, όπως το FOS, το GOS και της ινουλίνης. Το μέλι, το FOS, το GOS και η ινουλίνη ήταν ιδιαίτερα αποτελεσματικά ($P < 0,05$) για τη διατήρηση της ανάπτυξης αυτών των καλλιεργειών μετά από 24 ώρες επώασης σε σύγκριση με τη θεραπεία ελέγχου. Συνολικά, οι επιδράσεις του μελιού στην παραγωγή γαλακτικού και οξικού οξέος από *Bifidobacterium spp.* ήταν παρόμοια με αυτά του FOS, του GOS και της ινουλίνης (Kajiwara et. al. 2002).

Το μέλι είναι ένα παραδοσιακό φάρμακο για τη δυσπεψία και εξακολουθεί να χρησιμοποιείται για το σκοπό αυτό από ορισμένους ιατρούς παρόλο που δεν υπάρχει ορθολογική βάση για τη χρήση του. Το εύρημα ότι το Ελικοβακτηρίδιο του Πυλωρού (*Helicobacter pylori*) πιθανώς να οφείλεται σε πολλές περιπτώσεις από την δυσπεψία, έχει εγείρει το ενδεχόμενο η θεραπευτική δράση του μελιού να οφείλεται στις αντιβακτηριακές του ιδιότητες. Συνεπώς, η ευαισθησία του Ελικοβακτηριδίου του Πυλωρού στο μέλι δοκιμάστηκε χρησιμοποιώντας απομονωμένα στελέχη από βιοψίες γαστρικών ελκών. Διαπιστώθηκε ότι και τα πέντε απομονωθέντα στελέχη που δοκιμάστηκαν ήταν ευαίσθητα σε διάλυμα 20% (ο / ο) μέλι 'manuka' σε δοκιμασία διάχυσης φρεατίων άγαρ, αλλά κανένα δεν έδειξε ευαισθησία σε διάλυμα 40% μελιού στο οποίο η αντιβακτηριακή δραστηριότητα οφειλόταν κυρίως στην περιεκτικότητά του σε υπεροξειδίου του υδρογόνου. Η εκτίμηση της ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης με την προσθήκη μελιού manuka στο άγαρ έδειξε ότι και τα επτά απομονωθέντα στελέχη που δοκιμάστηκαν είχαν ορατή ανάπτυξη κατά τη διάρκεια της περιόδου επώασης των 72 ωρών που παρεμποδίστηκε εντελώς

με την παρουσία του μελιού 5% (Somal, 1994).

Η φιλοσοφία της διερεύνησης της αποτελεσματικότητας της χρήσης του μελιού στην αντιμετώπιση της σιελαδενίτιδας βασίζεται σε συγκεκριμένες ουσίες που βρίσκονται στο μέλι και θεωρούνται ότι βοηθούν στο να μετριαστούν τα κλινικά συμπτώματα της σιελαδενίτιδας αφού είναι η φλεγμονή των σιελογόνων αδένων, που οφείλεται στην εγκατάσταση μικροοργανισμών στους σιελογόνους αδένες (όπως στρεπτόκοκκος, σταφυλόκοκκος κ.ά.) και ευνοείται όταν υπάρχει μειωμένη παραγωγή σιέλου ή όταν παρεμποδίζεται η ροή της σιέλου. Αυτό μπορεί να είναι αποτέλεσμα αφυδάτωσης, μετά από λήψη φαρμάκων ή ακτινοβολίας των κακοήθων όγκων στην τραχηλική περιοχή του προσώπου. Στην παρούσα μελέτη η αιτία εμφάνισης της σιελαδενίτιδας είναι η απορρόφηση του ραδιενεργού ιωδίου. Αρκετές φορές προκαλείται πόνος και πρήξιμο των αδένων. Επίσης, επειδή το σάλιο περιέχει άλατα μπορεί σε κάποιες περιπτώσεις να συσσωρευτούν σχηματίζοντας λίθους. Τότε αποφράσσεται η παροχέτευση του σάλιου, ο αδένας διογκώνεται και ακολουθεί φλεγμονή με πόνο και πιθανόν ερυθρότητα της περιοχής πάνω από τον αδέν (Mandel, 2003; Almeida, 2011).

Η θεραπευτική δράση του μελιού οφείλεται κυρίως στη βελτίωση του ανοσοποιητικού συστήματος, στην αντιφλεγμονώδη και αντιβακτηριδιακή του δράση. Το μέλι περιέχει φυτοχημικά τα οποία σκοτώνουν τα βακτήρια (Molan, 2001; Anderson, 2006). Στο μέλι υπάρχει ένα ένζυμο, η οξειδάση της γλυκόζης. Όταν αυτό το ένζυμο έρθει σε επαφή με ιστούς του σώματος διεγείρει την απελευθέρωση του υπεροξειδίου υδρογόνου το οποίο έχει αντισηπτική δράση (Anderson, 2006). Τα περισσότερα μικρόβια αναπτύσσονται σε pH 7.2-7.4, ενώ το μέλι έχει pH 3.2-4.5 δηλαδή όξινο, συνεπώς παρεμποδίζει τον πολλαπλασιασμό των μικροβίων (Molan, 2001; Stephen-Haynes, 2004). Επίσης βοηθά στην επούλωση πληγών γιατί διευκολύνει την αύξηση λεμφοκυττάρων και φαγοκυττάρων και στην απελευθέρωση κιτοκίνων και ιντερλευκίνων (Molan, 2001). Το μέλι λόγω της υψηλής ωσμωτικής ιδιότητάς του μπορεί να εκχυλίσει νερό από κύτταρα βακτηρίων οδηγώντας έτσι σε κυτταρικό θάνατο. Έχει μια ωσμωτικότητα επαρκή για να εμποδίσει τη μικροβιακή ανάπτυξη (Neelam et. al., 2011). Η υψηλή ώσμωση υποβοηθά την εκροή των υγρών από τον καταστραμμένο ιστό, βοηθώντας έτσι τη μείωση του οιδήματος και την καταπράυνση του πόνου, ενώ ταυτόχρονα βελτιώνει την κυκλοφορία του αίματος στην περιοχή (Molan, 2001). Έτσι σε συνδυασμό με την υψηλή περιεκτικότητα σακχάρου, το μέλι διεγείρει την έκκριση σιέλου από τους σιελογόνους αδένες και αποφεύγεται ταυτοχρόνως και η ξηροστομία. Λόγω αυτών των ιδιοτήτων πιστεύεται ότι τα

άτομα που λάμβαναν μέλι είχαν εμφανίσει από λίγο έως καθόλου τα συμπτώματα σιαλαδενίτιδας.

Είναι γεγονός ότι το I^{131} αυξάνει την αγγειακή διαπερατότητα στο ενδοθηλιακό αγγειακό σύστημα των αδένων και παράγει διαφυγή πρωτεϊνών και ηλεκτρολυτών, έτσι ώστε οι πρωτεΐνες του πλάσματος να εισέρχονται στο σάλιο, και το νάτριο και το χλωριούχο που παράγονται από τα κύτταρα της ακμής να μεταφέρονται κανονικά στο σάλιο. Ωστόσο, ο ακτινοβολημένος αγωγός που οφείλεται στο I^{131} δεν μπορεί να απορροφηθεί στο σάλιο. Τέλος, παρατηρούνται βιοχημικές μεταβολές στο σάλιο (υψηλό νάτριο και χλωριούχο και επίσης χαμηλό φωσφορικό· Mandlen & Liu, 2007). Το μέλι όπως αναφέρθηκε πιο πάνω βελτιώνει την κυκλοφορία του αίματος στην περιοχή γι' αυτό το λόγο πιστεύεται ότι οι πάσχοντες στην ομάδα Δ που λάμβαναν το μέλι 24 ώρες μετά, βίωσαν σε λιγότερο βαθμό τα συμπτώματα της σιαλαδενίτιδας, ενώ αυτοί που χρησιμοποιούσαν το μέλι αμέσως μετά (Ομάδα Β), παρουσίασαν πιο έντονα τα συμπτώματα σιαλαδενίτιδας. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης συμφωνούν με τη μελέτη των Nakata et. al. [2005] οι οποίοι πρότειναν ότι η καραμέλα λεμονιού θα πρέπει να χορηγείται 24 ώρες μετά τη χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου. Αυτό το εύρημα συμπίπτει με τους Jentzen et. al. [2010b, 2010a], ότι δηλαδή η πρόσληψη χυμού λεμονιού θα πρέπει να καθυστερεί και να λαμβάνεται μετά από 24 ώρες, αφού, όταν δίνεται αμέσως μετά από ραδιενεργό ιώδιο αυξάνεται η απορροφημένη δόση από τους σιελογόνους αδένες και συνεπώς προκαλείται περαιτέρω βλάβη στους αδένες.

Μελέτες έχουν δείξει ότι η επίπτωση και η σοβαρότητα της σιαλαδενίτιδας φαίνεται να συσχετίζεται με την ατομική συνταγογραφούμενη δραστηριότητα (Tollefsen, 1964; Tubiana et. al., 1975), καθώς και τη συσσωρευμένη συνταγογραφημένη δράση του I^{131} (Albrecht, 1976· Grewal et. al., 2009). Στην παρούσα μελέτη όλοι οι ασθενείς λάμβαναν την ίδια δοσολογία I^{131} . Το μέλι έχει διαφανεί αποτελεσματικό στην πρόληψη της ζημιάς του σιελογόνου αδένου που προκαλείται από την ακτινοβολία και τη ξηροστομία. Μια μελέτη έδειξε ότι το μέλι ήταν αποτελεσματικό στην πρόληψη της προκαλούμενης από την ακτινοβολία ξηροστομίας, αλλά είναι η μοναδική μελέτη στον τομέα αυτό (Charalambous, et. al., 2017· Χαραλάμπους και συν., 2017). Οι ερευνητές το παρατήρησαν σε σύγκριση με την εφαρμογή του μελιού από θυμάρι με εικονικό φάρμακο (αλατούχο). Το μέλι ήταν αποτελεσματικό τόσο στην άμβλυνση της ξηροστομίας, βελτιώνοντας τη συνολική ποιότητα ζωής και τη μείωση του αφόρητου πόνου, όσο και στην άμβλυνση της δυσφαγίας, 1 και 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Αρκετές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν προηγουμένως επιβεβαίωσαν, ότι η επούλωση του τραύματος σε περιοχές που προηγουμένως είχαν εκτεθεί σε ακτινοβολία είναι προβληματική και αργή. Ιστορικά, το μέλι έχει τεκμηριωθεί ότι είναι ένας από τους πιο αποτελεσματικούς παράγοντες επούλωσης των πληγών και επιστημονικές μελέτες έχουν δείξει ότι είναι αποτελεσματικό στη θεραπεία τραυμάτων, διαβητικών τραυμάτων και εγκαυμάτων (Saikaly & Khachemoun, 2017· Cooper, 2016). Μια πιλοτική μελέτη με τέσσερις ασθενείς έδειξε ότι η τοπική εφαρμογή του μελιού ήταν αποτελεσματική στην επούλωση του τραύματος και απάλυνε τον πόνο χωρίς να προκαλεί δυσμενή αποτελέσματα (Robson, 2009). Παλαιότερες μελέτες με ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, που έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία για καρκίνο της κεφαλής και του τραχήλου, έχει δείξει ότι το μέλι ήταν αποτελεσματικό στην ενίσχυση της επούλωσης των πληγών (Rothmeier, et. al., 2014). Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει ότι το μέλι είναι αποτελεσματικό στην ενίσχυση της επούλωσης μετά την αμυγδαλεκτομή σε παιδιά (Lazim et. al., 2013). Με βάση αυτά τα αποτελέσματα μπορεί να βγει το συμπέρασμα ότι το μέλι είναι αποτελεσματικό ως παράγοντας επούλωσης πληγών, στη μείωση του πόνου και του οιδήματος κατά τη διάρκεια και μετά την θεραπεία με ακτινοθεραπεία και ίσως με ιώδιο που οι ανεπιθύμητες παρενέργειες του είναι λιγότερο καταστρεπτικές.

Επίσης μελέτες που υπάρχουν στη βιβλιογραφία μέχρι σήμερα, καταδεικνύουν ότι το μέλι μπορεί να βοηθήσει στον περιορισμό της σοβαρότητας της στοματοβλεννογονίτιδας (Rashad, 2009; Khanal, 2010). Άλλες μελέτες αναφέρουν ότι το μέλι μπορεί να παρέχει σημαντική μείωση της στοματοβλεννογονίτιδας και καθυστερημένη έναρξη εμφάνισής της (Biswal, 2003; Rashad, 2009). Σε άλλη έρευνα που διεξήγαγαν οι Abdulrhman et. al. (2012), με παιδιά που λάμβαναν χημειοθεραπεία παρατήρησαν ότι η ομάδα που λάμβανε μέλι είχε καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά τη στοματοβλεννογονίτιδα σε σχέση με τις άλλες δυο ομάδες που έπαιρναν είτε μείγμα μελιού με πρόπολη, μελισσοκέρι και ελαιόλαδο είτε βενζοκαΐνη.

Συμπερασματικά, το μέλι έχει αναγνωριστεί ως εξαιρετικό με ιατρική αξία εδώ και χιλιάδες χρόνια και τώρα βρίσκει τη θέση του στη σύγχρονη ιατρική. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει τα οφέλη του μελιού από ασθένειες της στοματικής κοιλότητας όπως τερηδόνα, ουλίτιδα και βλεννογονίτιδα που προκαλείται από την ακτινοβολία, αλλά χρειάζεται περαιτέρω έρευνα προς τεκμηρίωση. Διαφάνηκε ότι η χρήση του μελιού είναι αποτελεσματική κατά της ξηροστομίας και της επούλωσης πληγών, αλλά τα αποδεικτικά στοιχεία δεν είναι ακόμη επαρκώς ολοκληρωμένα ώστε η εφαρμογή του μελιού να γίνει μια συνήθης πρακτική θεραπεία αυτών των ασθενών.

Υπάρχει, συνεπώς, ανάγκη για περαιτέρω έρευνα στη χρήση του μελιού σε ασθενείς με καρκίνο του κεφαλιού και του αυχένα που αντιμετωπίζεται μετά από ακτινοβολία, η οποία χρήση αποδείχθηκε ότι είναι αποτελεσματική κατά της ξηροστομίας και της επούλωσης πληγών, αλλά τα αποδεικτικά στοιχεία δεν είναι ακόμη επαρκή ώστε η εφαρμογή του μελιού να γίνει μια συνήθης πρακτική. Το μέλι έχει τη δυνατότητα να έχει τεράστια χρήση στη στοματική φροντίδα έναντι φλεγμονωδών παθήσεων και βακτηριακών λοιμώξεων, αλλά μόνο όταν γεφυρωθούν τα κενά που υπάρχουν, στη βάση αποδεικτικών στοιχείων.

Αποτελεσματικότητα της παρέμβασης στη διαχείριση της ξηροστομίας

Μέχρι στιγμής, δεν έχουν πραγματοποιηθεί επαρκείς κλινικές μελέτες που να καταδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της χρήσης του μελιού στην αντιμετώπιση της ξηροστομίας εκτός από αυτή που έγινε από τους Χαραλάμπους και συν. (2017) σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου μετά από ακτινοθεραπεία στην οποία διαφάνηκε η θετική επίδραση που είχε το μέλι. Επομένως, η μελέτη αυτή ενισχύει τα προηγούμενα θετικά αποτελέσματα και μας δίνει το έναυσμα για περαιτέρω διερεύνηση.

Η φιλοσοφία της διερεύνησης της αποτελεσματικότητας της χρήσης του μελιού στην αντιμετώπιση της ξηροστομίας, βασίζεται στο γεγονός ότι, λόγω της υψηλής περιεκτικότητάς του σε σάκχαρο, το μέλι διεγείρει την έκκριση σιέλου από τους σιελογόνους αδένες και επιπρόσθετα σε συγκεκριμένες ουσίες όπως τα οργανικά οξέα που θεωρούνται ως διεγερτικά σάλιου και βρίσκονται στο μέλι, συμπεριλαμβανομένων του κιτρικού και του μηλικού οξέος (Davies, 2010). Αυτά τα οργανικά οξέα αυξάνουν τη ροή της σιέλου διεγείροντας χημειούποδοχείς στη στοματική κοιλότητα (Edgar, 1996). Παράδειγμα αποτελεί η μελέτη που έγινε από τους Femiano et.al. (2011) όπου στόχος τους ήταν να συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα των υποκατάστατων του σάλιου και της μακροχρόνιας θεραπείας με κιτρικό οξύ για την ανακούφιση της ξηρότητας από το στόμα και τη μη διεγερμένη ροή του σάλιου σε ασθενείς που αναφέρουν ξηροστομία που προκαλείται από φάρμακα. Σε αυτή την μελέτη πενήντα τέσσερις ασθενείς που ανέφεραν ξηροστομία που προκαλείται από φάρμακα υποδιαιρέθηκαν τυχαία σε 3 ομάδες και αντίστοιχα τους χορηγήθηκε τεχνητό σάλιο, 3% κιτρικό οξύ ή απεσταγμένο νερό στο στόμα 4 φορές την ημέρα για 30 ημέρες. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε μέτρηση του μη διεγερόμενου πλήρους σάλιου πριν και μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας και τους ζητήθηκε να σημειώσουν σε καθημερινό ημερολόγιο τυχόν συμπτωματολογικές μεταβολές 15 λεπτά και 1 ώρα μετά από κάθε ημερήσια λήψη του δοκιμαστικού διαλύματος.

Δεκαπέντε λεπτά μετά την πρόσληψη διαλύματος, 12 ασθενείς (67%) που ανήκουν στην ομάδα τεχνητού σάλιου, 9 (50%) από την ομάδα του κιτρικού οξέος και 2 (11%) από την ομάδα νερού ανέφεραν σημαντική συμπτωματολογική βελτίωση. Μια ώρα μετά την πρόσληψη διαλύματος, 7 ασθενείς (39%) από την ομάδα τεχνητού σάλιου, 10 (56%) από την ομάδα του κιτρικού οξέος και 0 από την ομάδα νερού σημείωσαν σημαντική συμπτωματολογική βελτίωση. Κανένα από τα φάρμακα που εξετάστηκαν δεν επηρέασε τη μη διεγερμένη ροή ολόκληρου του σάλιου. Τόσο το τεχνητό σάλιο όσο και κιτρικό οξύ έδωσαν άμεση ανακούφιση από την ξηρότητα από το στόμα. Το κιτρικό οξύ παρείχε επίσης ένα μακροχρόνιο αίσθημα υγρασίας από το στόμα σε 1 ώρα μετά τη χρήση λόγω της παρατεταμένης δραστηριότητάς του στη λειτουργία των σιελογόνων αδένων. Υπάρχουν και άλλες μελέτες που υποστηρίζουν ότι το κιτρικό οξύ μπορεί να παρέχει βελτίωση των συμπτωμάτων για ορισμένες ομάδες πασχόντων με ξηροστομία, αν και όχι σε πάσχοντες με προκαλούμενη από ραδιενεργό ιώδιο (Spielman, 1981). Στη μελέτη όμως που έγινε από τους Stewart et. al. (1998) 46% των πασχόντων προτίμησαν τσίχλες και το 30% προτίμησαν τεχνητό σάλιο ενώ μόνο το 24% των πασχόντων εξέφρασαν την προτίμησή τους για το κιτρικό οξύ

Μια άλλη μελέτη, έγινε από τους Bjornstrom et al. (1990), στην οποία χρησιμοποιήθηκαν πέντε διεγερτικά σάλιου (Salivin, V6, Mucidan, Ascoxal-T και Νικοτιναμίδη) και τρία υποκατάστατα σάλιου (Saliment, Salisynt and an ex tempore solution) και αξιολογήθηκαν σε 106 ασθενείς με χαμηλό ρυθμό ροής σάλιου και μακρύ ιστορικό ξηροστομίας. Η μελέτη διεξήχθη ως πολυκεντρική μελέτη σε συνεργασία με δέκα διαφορετικές νοσοκομειακές οδοντιατρικές κλινικές. Κάθε ασθενής κλήθηκε να χρησιμοποιήσει τα οκτώ διεγερτικά σάλια και υποκατάστατα για 14 ημέρες σε μια τυχαία σειρά με διαστήματα μιας εβδομάδας. Μετά τις περιόδους των 14 ημερών, οι ασθενείς ερωτήθηκαν για την επίδραση των διαφόρων προϊόντων από έναν οδοντίατρο χρησιμοποιώντας ένα τυποποιημένο ερωτηματολόγιο. Τα δείγματα ολόκληρου σάλιου που διεγέρθηκαν από παραφίνη συλλέχθηκαν μετά από κάθε περίοδο δοκιμής. Οι πιο σοβαρές καταγγελίες μεταξύ των ασθενών ήταν, εκτός από ξηρότητα του στόματος, δυσκολία στην ομιλία και δυσκολία στην κατάποση. Κατέδειξαν ότι το μηλικό οξύ είναι περισσότερο αποτελεσματικό σε πάσχοντες με ξηροστομία. Συγκεκριμένα, το 51% των πασχόντων έχει αξιολογήσει το μηλικό οξύ είτε ως «καλό» είτε ως «πολύ καλό». Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα σε μια μελέτη με πάσχοντες από ξηροστομία προκαλούμενη από ακτινοβολία στην οποία έχει αποδειχτεί ότι, οι παστίλιες που περιέχουν μηλικό οξύ σε συνδυασμό με το κιτρικό οξύ είναι αποτελεσματικές (Senahayake, 1998). Για πολλούς πάσχοντες, εντούτοις, τα

οργανικά οξέα δεν είναι πολύ ανεκτικά γιατί συνδέονται άμεσα με την ανάπτυξη στοματικής δυσφορίας (Stewart et. al., 1998).

Χρειάζεται να πραγματοποιηθούν περαιτέρω εκτενέστερες έρευνες συνδυάζοντας ποιοτική και ποσοτική μεθοδολογία έρευνας, που να διερευνούν την αποτελεσματικότητα των διεγερτικών ουσιών της σιελογόνου έκκρισης σε σχέση με τη ξηροστομία και σιαλαδενίτιδα προερχόμενη από τη θεραπεία με ιώδιο. Επιπλέον, είναι σημαντικό να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της χρήσης μελιού ως διεγερτικό προϊόν της σιελογόνου ροής αφού η συγκεκριμένη μελέτη αποτελεί την πρώτη ερευνητική προσπάθεια σε αυτή την ομάδα πασχόντων. Παρόλο που υπάρχουν τεκμηριωμένα στοιχεία για την πλούσια σύνθεση του μελιού και τη θρεπτική του αξία (Bogdanov S., 2008), εντούτοις χρειάζεται να γίνουν περισσότερες μελέτες που να επιβεβαιώνουν καλύτερα την ποσότητα κάθε ουσίας που περιέχεται στο μέλι και κατά πόσο μπορεί να θεωρηθεί επαρκής για την ενίσχυση του μηχανισμού διέγερσης της ροής της σιέλου.

4.7 Παραδοσιακή κινέζικη ιατρική – χρήση μελιού

4.7.1 Νοσηλευτική θεωρία

Το 2003 η νοσηλευτική ηγεσία στο πλαίσιο της υγειονομικής περίθαλψης αναγνώρισε ότι η κλινική πρακτική θα ενισχυθεί μέσω της ενσωμάτωσης μιας καθιερωμένης νοσηλευτικής θεωρίας. Μια εδραιωμένη θεωρία νοσηλευτικής θα ενίσχυε την πρακτική παρέχοντας δομή και γλώσσα για να περιγράψει, να εξηγήσει, να υποστηρίξει και να καθοδηγήσει την επαγγελματική νοσηλευτική πρακτική (Meleis, 1997). Μέσα από τη θεωρία διακηρύττονται ανοιχτά οι πεποιθήσεις και οι αξίες που υποστηρίζουν τη νοσηλευτική πρακτική και ως εκ τούτου, η θεωρία θα εξέφραζε τις εμπειρίες της επαγγελματικής νοσηλευτικής. Θα καθιστούσε σαφές αυτό που προηγουμένως απλώς υπονοούσε. Επιπλέον, από την επιλογή και την ενσωμάτωση μιας καθιερωμένης θεωρίας περίθαλψης σε όλο το σύστημα της υγειονομικής περίθαλψης, το όραμα και η γλώσσα της νοσηλευτικής θα είναι ενιαία στις διάφορες οντότητες του συστήματος, εδραιώνοντας και ενισχύοντας την πρακτική νοσηλευτικής του συστήματος ως ολοκληρωμένο σύνολο. Αυτή η ιδέα τότε, ήταν η ώθηση να αρχίσει το ταξίδι για να ενσωματώσει τη νοσηλευτική θεωρία με την κλινική πρακτική.

Η επιλογή μιας νοσηλευτικής θεωρίας ήταν το λογικό πρώτο βήμα για να ξεκινήσει αυτό το ταξίδι. Η θεωρία της Jean Watson (1985,1988, 1999) βασίζεται στις ανθρωπιστικές πτυχές και στις ηθικές και πνευματικές διαστάσεις της φροντίδας, λαμβάνοντας υπόψη τα χαρακτηριστικά

κάθε ατόμου και τις βιοψυχο-πνευματικές-κοινωνικές ανάγκες του, οι οποίες μπορούν να συνεισφέρουν θεμελιωδώς στην ανάπτυξη ολιστικής κριτικής σκέψης και στο ρόλο της νοσηλευτικής φροντίδας, της διδασκαλία και της έρευνας.

Η Watson's (1985,1988, 1999), κατέχει μια άποψη του ανθρώπου ως προστιθέμενου προσώπου μέσα του και του εαυτού του για να τον φροντίζουμε, μια φιλοσοφική άποψη ενός πλήρως λειτουργικού και ολοκληρωμένου εαυτού. Η υγεία θεωρείται ως "...ενότητα και αρμονία μέσα στο νου, το σώμα και την ψυχή ..." (Watson,1988).

Στο πλαίσιο της ολιστικής προσέγγισης, οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να περιγράψουν την ασθένεια, δείχνοντας στον ασθενή τους πολλαπλούς παράγοντες που οδήγησαν σε δυσλειτουργία και να τον διδάξουν για τη φύση και το νόημα της ασθένειάς τους. Οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να δείξουν στον ασθενή πώς μπορούν να αλλάξουν τον τρόπο ζωής που οδήγησε στην ασθένεια. Αυτή η προσέγγιση στοχεύει στην αποκατάσταση της πλήρους υγείας και όχι στην καταπολέμηση της νόσου με την αφαίρεση των σημείων και συμπτωμάτων της. Με αυτή την έννοια, η Watson ανέπτυξε στη θεωρία της ανθρώπινης φροντίδας, δέκα παράγοντες που θεωρούσαν ότι η φροντίδα χρειάζεται ειδικά για την ανθρώπινη εμπειρία και που πρέπει να αντιμετωπιστούν από νοσηλευτές: (1) το ανθρωπιστικό και αλτρουιστικό σύστημα αξιών, (2) την πίστη και ελπίδα, (3) την ευαισθησία στον εαυτό τους και στους άλλους, (4) την ανάπτυξη βοήθειας, (5) τις σχέσεις εμπιστοσύνης και περίθαλψης, (6) την έκφραση θετικών και αρνητικών συναισθημάτων, (7) τη δημιουργική και εξατομικευμένη διαδικασία φροντίδας για την αντιμετώπιση προβλημάτων, (8) τη διαπροσωπική διδασκαλία και μάθηση, (9) το προστατευτικό ή / και διορθωτικό φυσικό, κοινωνικό και πνευματικό περιβάλλον και (10) την παροχή βοήθειας στις ανθρώπινες ανάγκες.

Η φροντίδα της Θεωρίας της Watson είναι ολιστική, διαδραστική και βασισμένη στη διαπροσωπική φροντίδα, και σε μια ενεργητική αλληλεπίδραση που συμβαίνει μεταξύ νοσηλευτή και ασθενούς. Η διαδικασία επούλωσης, δεν πρέπει να νοείται μόνο ως θεραπεία αλλά επίσης ως η αποκατάσταση ή ανακατασκευή της ζημιάς. Οι στοματικές πλύσεις με μέλι ταιριάζουν σαν μια νοσηλευτική παρέμβαση δεδομένου ότι είναι μια ολιστική συμπληρωματική πρακτική με λόγους που μπορούν να χρησιμοποιηθούν από περιβαλλοντικής άποψης ή σαν μια μη επεμβατική μέθοδος αποκατάστασης ή ανακατασκευής.

Το μέλι έχει αποδεδειγμένη αξία στη θεραπεία μολυσμένων χειρουργικών τραυμάτων, σε εγκαύματα και έλκη. Η επούλωση πληγών επιταχύνθηκε και μειώθηκε ο βακτηριακός αποικισμός

με τοπική εφαρμογή μέλι σε ασθενείς που ανέπτυξαν μετεγχειρητική καταστροφή πληγής (Aurongzeb, 2011). Επίσης σε μελέτη που έγινε από τους Misirlioglu et. al. (2003) διαπιστώθηκε ότι βοηθά στην πιο γρήγορη ανάπλαση του επιθηλίου.

Επιπλέον για την Watson, η υγεία θεωρείται ως αναπόσπαστη αρμονία στην αλληλεξάρτηση του ατόμου με το περιβάλλον, και το μέλι μπορεί να δημιουργήσει μια αίσθηση αρμονίας με το περιβάλλον, επειδή είναι οργανικό στοιχείο που λειτουργεί αρμονικά με το σώμα. Το μέλι βοηθά να συνδεθεί το άτομο με τη γη, φέρνοντας μια αίσθηση ασφάλειας, όπως για παράδειγμα τα αιθέρια έλαια που προέρχονται από τα εσπεριδοειδή μπορεί να αυξήσουν τη συγκέντρωση και να βελτιώσουν τη διάθεση (Smith et. al., 2008). Ακόμη και στο κοράνι αναφέρεται η ευεργετική αξία της μέλισσας και η ειδική ικανότητα του μελιού να θεραπεύει ασθένειες (Aurongzeb et. al., 2011).

Στην παραδοσιακή κινεζική ιατρική αναφέρεται ότι ορισμένα τρόφιμα έχουν φαρμακευτικές ιδιότητες, είτε λαμβάνονται από το στόμα είτε χρησιμοποιούνται τοπικά. Αυτά τα τρόφιμα φέρνουν μια θεραπευτική ουσία που υποστηρίζει έντονα μια συγκεκριμένη λειτουργία οργάνων. Η κατανόηση των ιδιοτήτων αυτών των τροφίμων μπορεί να είναι πολύ ωφέλιμη ως προς τη χρήση τους ως συμπληρωματικές θεραπείες.

Με βάση τις αρχές της παραδοσιακής κινεζικής ιατρικής, το μέλι έχει γλυκές και ουδέτερες ιδιότητες και συνδέεται με τους πνεύμονες, το παχύ έντερο, τη σπλήνα και το στομάχι. Οι κύριες λειτουργίες του είναι η τόνωση της σπλήνας και του στομάχου, η αποκατάσταση του qi (της ενέργειας), η εναρμόνιση και ισορροπία του ενεργειακού πεδίου του ανθρώπου.

Το μέλι είναι ένα από αυτά τα απίστευτα τρόφιμα που μεταφέρουν μηνύματα ζεστασιάς σε όλο το σώμα. Δεν χρειάζεται να υποβληθεί σε επεξεργασία. Μπορούμε να το πάρουμε ακατέργαστο - απευθείας από την κυψέλη - και να το χρησιμοποιήσουμε για να ενισχύσουμε τα τρόφιμά μας και να υποστηρίξουμε το σώμα μας. Οι εργαζόμενες μέλισσες συλλέγουν νέκταρ από λουλούδια, γεμίζοντας ένα σάκο στα στομάχια τους με το νέκταρ μέχρι να συγκεντρωθούν αρκετά για να τα φέρουν πίσω στην κυψέλη. Ένας αριθμός από μέλισσες στη συνέχεια καταπίνει το νέκταρ που συλλέγεται, χρησιμοποιώντας ένζυμα στο σώμα του για να διασπάσει τα σάκχαρα. Το χωνευμένο νέκταρ στην συνέχεια αποτίθεται στα τμήματα της κηρήθρας, τα οποία παράγουν οι μέλισσες από το χωνευμένο κερί. Οι μέλισσες στη συνέχεια πλέκουν τα φτερά τους στη ζεστή κυψέλη για να εξατμίσουν το νερό στο νέκταρ, σχηματίζοντας το παχύ, κολλώδες μέλι που γνωρίζουμε και αγαπάμε.

Υπάρχει σαφής πρόθεση στη διαδικασία παραγωγής μελιού. Οι μέλισσες τροφοδοτούν το μέλι στις αποικίες τους μέσα από το μακρύ, κρύο χειμώνα. Είναι η δουλειά της ζωής τους. Απλά ας αναλογιστεί κανείς όλα τα Qi και την ενέργεια που βάζουν στο μέλι που ανακατεύεται στο τσάι του καθενός μας. Επιπλέον, οι μέλισσες συλλέγουν μόνο νέκταρ από τα ισχυρότερα λουλούδια της φύσης. Δεν βλέπετε ποτέ τις μέλισσες να επισκέπτονται μαραμένα ή πεθαμένα λουλούδια. Επισκέπτονται μόνο τα πιο υγιή. Ξέρουν ότι αυτά τα λουλούδια θα δημιουργήσουν το πιο θρεπτικό, πλούσιο σε ενέργεια μέλι. Η φύση ξέρει.

Οι μέλισσες επισκέπτονται πολλά και διάφορα λουλούδια και δέντρα, για να συλλέξουν νέκταρ ή μελίτωμα και γύρη για να παράγουν το μέλι, το οποίο θα καταναλώσει ο άνθρωπος. Έτσι το μέλι μπορεί να θεωρηθεί ως ένα μέσο μεταφοράς της ενέργειας που λαμβάνει ο άνθρωπος από την γη, για την εναρμόνιση του ενεργειακού του πεδίου με αποτέλεσμα να έχει καλύτερη σωματική και ψυχική υγεία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

5 ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Της συγκεκριμένης μελέτης προηγήθηκαν δύο συστηματικές ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας σχετικά με ερευνητικά άρθρα που αφορούν (α) τις μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις για τη μείωση της βλάβης των σιελογόνων αδένων μετά τη χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου του διαφοροποιημένου καρκινώματος του θυρεοειδούς (DTC) και (β) εργαλεία αξιολόγησης της σιαλαδενίτιδα.

Στο παρόν κεφάλαιο περιγράφεται η διαδικασία που ακολουθήθηκε για τη πραγματοποίηση των δυο συγκεκριμένων ανασκοπήσεων της βιβλιογραφίας κα παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των αναζητήσεων.

5.1 Συστηματική ανασκόπηση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών - Μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις για τη μείωση της βλάβης των σιελογόνων αδένων μετά τη χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου του διαφοροποιημένου.

5.1.1 Εισαγωγή

Παρά τις συνεχείς προσπάθειες για την πρόληψη και τη θεραπεία της σιαλαδενίτιδας και του ξηρού στόματος, τα οποία προκύπτουν μετά από τη θεραπεία με RAIT, η προφύλαξη και ο μετριασμός αυτών των τοξικών παρενεργειών παραμένει μια απόλυτα ολοκληρωμένη ιατρική ανάγκη. Φάρμακα όπως η αμιφοστίνη και η πιλοροκαρπίνη έχουν χρησιμοποιηθεί για τον σκοπό αυτό αλλά φαίνεται να είναι περιορισμένης αποτελεσματικότητας (Rienger et al., 2012). Ένα επιπλέον πρόβλημα με αυτές τις φαρμακολογικές παρεμβάσεις είναι ότι μερικές φορές προκαλούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (Bhartiya, 2008, Rieger et al., 2012;)

Η έλλειψη ολοκληρωμένης διαχείρισης της σιαλαδενίτιδας και του ξηρού στόματος που προκαλείται από θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο έχει οδηγήσει στη δοκιμή άλλων παρεμβάσεων για την ελαχιστοποίηση της βλάβης των σιελογόνων αδένων από το ραδιενεργό ιώδιο. Σύμφωνα με τον ATA (2015) αυτές οι "συμπληρωματικές και εναλλακτικές θεραπείες" περιλαμβάνουν αυξημένη πρόσληψη υγρών και εφαρμογή ζαχαρωτών (καραμέλες) λεμονιού, χυμό λεμονιού, φέτες λεμονιού ή τσίχλες. Ωστόσο, σύμφωνα με τις παρούσες κατευθυντήριες γραμμές, δεν

υπάρχουν επί του παρόντος επαρκή τεκμηριωμένα στοιχεία που να συνιστούν υπέρ ή κατά αυτών των παρεμβάσεων (American Thyroid Association, 2015).

Η έλλειψη αυτή, μας ώθησε στη διεξαγωγή της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης με σκοπό τον εντοπισμό κλινικών ερευνών που χρησιμοποιούν μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις για τη μείωση της βλάβης των σιελογόνων αδένων μετά τη χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου λόγω διαφοροποιημένου καρκινώματος του θυρεοειδούς (DTC).

5.1.2 Σκοπός

Να επανεξεταστούν συστηματικά κλινικές μελέτες που εξετάζουν την αποτελεσματικότητα των μη φαρμακολογικών μεθόδων για την πρόληψη / ελαχιστοποίηση της βλάβης των σιελογόνων αδένων λόγω της αγωγής με ραδιενεργό ιώδιο του διαφοροποιημένου καρκινώματος θυρεοειδούς (DTC).

5.1.3 Μεθοδολογία – Ερευνητική Στρατηγική

Η αναζήτηση ερευνητικών άρθρων διεξήχθη μεταξύ Οκτωβρίου 2014 και Οκτωβρίου 2015. Η συστηματική ανασκόπηση συμπεριέλαβε τις βάσεις δεδομένων PUBMED, CINAHL, COCHRANE και SCOPUS και οι έρευνες αφορούσαν την χρονική περίοδο Ιανουάριος 2000 – Οκτώβριος 2015. Οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν συνδυασμοί (AND, OR): «καρκίνος του θυρεοειδούς», «θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο», «δυσλειτουργία σιελογόνων αδένων», «μη φαρμακολογικές μέθοδοι» και «λεμόνι» (“thyroid cancer”, “radioiodine therapy”, “salivary gland dysfunction”, “non-pharmacological methods”, and “lemon”).

Τα κριτήρια εισαγωγής στη συστηματική ανασκόπηση αφορούσαν κλινικές μελέτες που περιλάμβαναν μόνο ενήλικες (ηλικίας 18 ετών και άνω), οι οποίοι να είχαν κάνει σχεδόν ολική θυρεοειδεκτομή ακολουθούμενη από RAIT καθώς και μελέτες που έχουν χρησιμοποιήσει μόνο μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις για την ελαχιστοποίηση της βλάβης των σιελογόνων αδένων λόγω του RAIT και να έχουν δημοσιευθεί στην αγγλική γλώσσα. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν διακοπτόμενες μελέτες, μελέτες που αναφέρθηκαν μόνο σε περιλήψεις, αναθεωρήσεις ή μετα-αναλύσεις, ή μελέτες που συμπεριλάμβαναν ασθενείς των οποίων η βλάβη των σιελογόνων αδένων ήταν δευτερεύουσα σε άλλους παράγοντες εκτός από το RAIT που πήραν για το DTC. Επιπλέον, οι βιβλιογραφικές παραπομπές που υπήρχαν στις μελέτες ανασκοπήθηκαν δια χειρός για επιπλέον σχετικά άρθρα. Έγινε κριτική αποτίμηση των σχετικών με το θέμα μελετών.

Όλες οι μελέτες που περιλαμβάνονται σε αυτή την ανασκόπηση μελετήθηκαν από τέσσερις ανεξάρτητους κριτές (Α Χρ., Α Χαρ., Ε Π., Α Μ.), χρησιμοποιώντας την πρωτότυπη έκδοση της

κλίμακας Jadad (1996) της μεθοδολογικής ποιότητας (Bhartiya, 2008) . Η επιλογή της Jadad βασίστηκε στην ευκολία χρήσης της κλίμακας, στο ότι είναι η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη κλίμακα στον χώρο της υγείας και στην ενσωμάτωση αρκετών στοιχείων που προωθούν την αξιοπιστία και την εγκυρότητα (Moher et al., 1995). Ωστόσο, η κλίμακα δεν χρησιμοποιήθηκε για την επιλογή μελετών.

Η κλίμακα Jadad (1996) βαθμολογεί τρεις μεθοδολογικές ιδιότητες, με βαθμολογίες για κάθε ποιότητα σε συνδυασμό για να παράγει μια συνολική βαθμολογία από 0 έως 5 πόντους, με 0 το χαμηλότερο σκορ ποιότητας και 5 το υψηλότερο. Οι παράμετροι που αξιολογήθηκαν περιλαμβάνουν: τυχαία επιλογή (κατ ' ανώτατο όριο 2 μονάδες), τυφλότητα (μέγιστο όριο 2 βαθμών) και αποκλεισμός συμμετεχόντων (μέγιστο 1 βαθμό). Επιπλέον, ο πίνακας ελέγχου δηλώσεων TREND (2004), ο οποίος είναι πιο λεπτομερής από την κλίμακα Jadad, χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση των περιλαμβανόμενων μελετών. Η λίστα ελέγχου TREND (2004) αποτελείται από 22 τμήματα που χωρίζονται σε πέντε κατηγορίες: 1) τίτλο και περίληψη 2) εισαγωγή 3) μεθοδολογία 4) αποτελέσματα και 5) συζήτηση για την αξιολόγηση της ποιότητας της ανασκόπησης σχετικά με τις μελέτες (κλινικές δοκιμές) (Des Jarlais D.C., 2004).

5.1.4 Επιλογή Ερευνών

Η βιβλιογραφική αναζήτηση απέδωσε συνολικά 182 άρθρα με βάση τις προκαθορισμένες λέξεις-κλειδιά. Τριάντα τρία άρθρα ανακτήθηκαν από το PUBMED, 140 από το SCOPUS, 2 από το CINHAL και 7 από το COCHRANE.

Αρχικά, εξετάστηκαν λεπτομερώς οι τίτλοι των άρθρων και εκείνοι που θεωρήθηκαν από τους ερευνητές μη σχετικοί με το υπό διερεύνηση θέμα αποκλείστηκαν. Αποκλείστηκαν 172 άρθρα γιατί δεν ήταν σχετικοί με το θέμα, δεν πληρούσαν τα ειδικά κριτήρια συμπερίληψης/αποκλεισμού και επίσης εξαιρέθηκαν δύο συμπληρωματικές έρευνες για παράλληλη ανάρτηση σε δύο διαφορετικές βάσεις δεδομένων. Οκτώ άρθρα που φαίνονταν σχετικά με το θέμα και πληρούσαν τα κριτήρια προωθήθηκαν για το επόμενο στάδιο - να αναλυθούν περαιτέρω (Διάγραμμα 1). Τελικώς, τα 8 άρθρα κρίθηκαν κατάλληλα για εισαγωγή.

5.1.5 Αποτελέσματα

Χαρακτηριστικά των ερευνών που επιλέχθηκαν

Η πρώτη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή (RCT) έγινε από τους Nakata et al (2005), και διεξήχθη στην Ιαπωνία, ενώ οι υπόλοιπες 7 μελέτες που αναλύθηκαν (Liu, et al., 2010, Kulkarni, et al., 2014, Fallahi B., 2013, Kim H.W., 2012, Hong C.M., 2014, Jentzen, et al., 2010, Jentzen,

et al., 2014) διεξήχθησαν στην Κίνα, το Ιράν, τις Ηνωμένες Πολιτείες, τη Νότια Κορέα και τη Γερμανία αντίστοιχα και δημοσιεύθηκαν μεταξύ 2010 και 2014 . Η μεθοδολογική αξιολόγηση των μελετών με βάση την κλίμακα Jadad κατέδειξε ότι σε μία μελέτη δόθηκε βαθμός 1 (Nakata et al, 2005), πέντε μελέτες είχαν βαθμό 2 (Kulkarni et al., 2014, Kim H.W., 2012, Hong C.M., 2014, Jentzen, et al., 2010, Jentzen, et al., 2014) και δύο μελέτες με βαθμολογία 3 (Liu, et al., 2010, Fallahi B., 2013). Εντοπίστηκε ανεπάρκεια σε στοιχεία όσον αφορά την τυχαιοποίηση των ερευνών και την τυφλότητα, όπως επίσης υψηλή απόσυρση συμμετεχόντων για όλες τις μελέτες.

5.1.6 Περιγραφή των ερευνών που ανασκοπήθηκαν

Τα κύρια δεδομένα από όλες τις συμπεριλαμβανόμενες κλινικές δοκιμές αναγράφονται περιληπτικά στον Πίνακα 1.

Χρήση Προϊόντων (σε μορφή καραμέλας, χυμός και φέττες λεμονιού) σε σχέση με την Σιαλαδενίτιδα

Η έρευνα των Nakata et al. (2005) που διεξήχθη στην Ιαπωνία (Χοκκάιντο) ήταν μια μη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή με δύο ανόμοιες άνισες ομάδες, χρησιμοποιώντας μετρήσεις που συλλέχθηκαν σε απροσδιόριστη συχνότητα. Η ομάδα α' αποτελείτο από 105 συμμετέχοντες στους οποίους χορηγήθηκε ραδιενεργό ιώδιο από τον Αύγουστο του 1999 – Οκτώβριος 2000, ενώ η ομάδα β αποτελείτο από 125 συμμετέχοντες που λάμβαναν το Ραδιοϊσότοπο από τον Νοέμβριο του 2000 μέχρι τον Ιούνιο του 2002. Οι δύο ομάδες διαφέρουν όσον αφορά το χρόνο, την ποσότητα και τη συχνότητα της χορήγησης καραμέλας λεμονιού. Στην ομάδα α δόθηκε 1-2 καραμέλες λεμονιού αμέσως μετά τη χορήγηση 2.66 – 5.55 GBq του I^{131} , στη συνέχεια κάθε 2-3 ώρες και καθημερινά για 5 ημέρες. Η ομάδα β έλαβε την ίδια θεραπευτική αγωγή με την ομάδα α αρχίζοντας 24 ώρες αργότερα. Οι μεταβλητές της μελέτης (η σιαλαδενίτιδα, η δυσλειτουργία της γεύσης και η ξηροστομία), αξιολογήθηκαν με ένα ερωτηματολόγιο συμπληρωμένο από τον ασθενή, για το οποίο δεν αναφέρθηκαν λεπτομέρειες. Μια οπτική αναλογική κλίμακα (VAS), επίσης συμπληρώθηκε από τον ασθενή, ως υποκειμενικό μέτρο και τέλος ένα σπινθηρογράφημα των σιελογόνων αδένων χρησιμοποιήθηκε ως αντικειμενικό μέτρο. Οι αξιολογήσεις αυτές, οι αριθμοί των οποίων δεν καθορίστηκαν στο άρθρο, πραγματοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας, καθώς και κάθε 1-6 μήνες για περίοδο 24 μηνών. Για τη στατιστική ανάλυση, διενεργήθηκαν μια δοκιμή χ^2 και μια δοκιμή t, χρησιμοποιώντας το $p < 0,05$ ώστε να θεωρηθούν στατιστικά σημαντικά ευρήματα.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η σιαλαδενίτιδα, η δυσλειτουργία της γεύσης και το ξηρό στόμα

ήταν πολύ πιο έντονα στην ομάδα α' από ότι στην ομάδα β', δηλαδή σε ασθενείς που λάμβαναν γλυκά αμέσως μετά τη χορήγηση του ιωδίου. Η συχνότητα εμφάνισης της σιαλαδενίτιδα ήταν 63,8% στην ομάδα α', ενώ ήταν 36,8% στην ομάδα β' ($p < 0,001$). Η συχνότητα δυσλειτουργίας της γεύσης ήταν 39,0% στην ομάδα α', και 25,6% στην ομάδα β' ($p < 0,01$). Το ξηρό στόμα παρατηρήθηκε στο 23,8% της ομάδας α', αλλά στο 11,2% της ομάδας β' ($p < 0,005$). Επίσης, η συνεχής ξηροστομία αναφέρθηκε στο 14,3% της ομάδας α', αλλά μόνο το 5,6% της ομάδας β' ($p < 0,05$). Επομένως, αυτή η μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση καραμέλας-λεμόνι 24 ώρες μετά την κατάποση ιωδίου παρείχε καλύτερα αποτελέσματα που σχετίζονται με τη βλάβη στους σιελογόνους αδένες σε σχέση με αυτή που έκανε νωρίτερα, τη χορήγηση καραμέλας. Οι ερευνητές υποθέτουν ότι η χορήγηση καραμέλας λεμονιού κατά τις πρώτες 24 ώρες μετά από θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο είχε ως αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη απορρόφηση του, επιδεινώνοντας τη ζημιά στους σιελογόνους αδένες, σε σύγκριση με το να δίνεται η καραμέλα αργότερα.

Μια προοπτική μελέτη που διεξήχθη από την Jentzen et al. [2010β] αποσκοπούσε στην αξιολόγηση της επίδρασης της μάζησης των φετών λεμονιού σε απορροφούμενες δόσεις στον σιελογόνο αδένα μέσω του υπολογισμού των χορηγούμενων δόσεων, μετά τη χορήγηση ραδιοϊωδίου (ODpAs). Οι ODpAS στην ομάδα μη διέγερσης συγκρίθηκαν με τις ODpAs (ομάδα διέγερσης) σε προηγούμενη μελέτη που έκανε η Jentzen et.al. [2010α]. και οι δύο μελέτες χρησιμοποίησαν έξι τομογραφίες PET στις 0,5, 1, 2, 4, 48 και $a > 96$ ώρες μετά και μία αξονική PET/CT (ROIs) 24 ώρες μετά τη χορήγηση ιωδίου, I^{131} στην πρώτη μελέτη και I^{124} στη δεύτερη μελέτη της Jentzen et.al [2010β], (22.6-30.5 MBq) , σε 10 διαφορετικούς ασθενείς. Δείγματα αίματος συλλέχθηκαν επίσης σε περίπου 2, 4, 24, 48 και 96 ώρες. Ωστόσο, στην πρώτη μελέτη Jentzen και συν.2010α, σε 10 ασθενείς δόθηκαν φέτες λεμονιού περίπου 20 λεπτά μετά τη χορήγηση του I^{124} και μάζησαν πάνω κατά την πρώτη ημέρα (ομάδα διέγερσης). Στη δεύτερη μελέτη του Jentzen et al. [2010β], οι ασθενείς δεν έλαβαν φέτες λεμονιού (ομάδα μη διέγερσης). Οι ερευνητές χρησιμοποίησαν το τεστ Kolmogorov-Smirnov test για να ελέγξουν την ομαλότητα, τη μέση \pm τυπική απόκλιση και το τεστ mean \pm standard deviation and Mann-Whitney U test.. Για να συγκρίνουμε τις δύο μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν ο συντελεστής συσχέτισης του Pearson's and Spearman's correlation coefficients. P και για τις δύο μελέτες ορίστηκε σε $< 0,05$.

Σύμφωνα με τη σύγκριση των δύο μελετών στις οποίες οι ασθενείς μασάνε φέτες λεμονιού λίγο

μετά τη χορήγηση του I^{131} , αποδεικνύεται ότι μπορεί να αυξηθεί η απορρόφηση ακτινοβολίας. Πητώ, η ODrA ήταν χαμηλότερη στην ομάδα μη διέγερσης (0,23 GY/GBq) από την ODrA στην ομάδα διέγερσης (0,32 GY/GBq). Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι η μέση πρόσληψη αίματος ήταν παρόμοια στις ομάδες διέγερσης και μη διέγερσης.

Ομοίως, σε μια προοπτική μελέτη Jentzen et al. (2014), στη Γερμανία, αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα της διέγερσης της τσίχλας στις απορροφούμενες δόσεις στους σιελογόνους αδένες I^{124} PET/CT και έγινε σύγκριση με τα αποτελέσματα προηγούμενης μελέτης (Jentzen et.al 2010β), με 10 ασθενείς που αναμένουν για θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο μετά από ολική θυρεοειδεκτομή. Σε αυτούς τους ασθενείς χορηγήθηκε άγευστη τσίχλα περίπου 20 λεπτά μετά την κατάποση I^{124} κάψουλας 23MBq. Επίσης, 3 PET/CT σαρώνει 4, 24 και 96 h μετά την κατανάλωση του I^{124} . Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση της μέσης, της διάμεσης και της SD, της δοκιμής Mann-Γουίτνεϊ U καθώς και της $p < 0.05$. Τα αποτελέσματα της τρέχουσας μελέτης συγκρίθηκαν με την προηγούμενη μελέτη (Jentzen, et al., 2010), χρησιμοποιώντας τον συντελεστή συσχετισμού κατάταξης του Spearman's rank correlation coefficient.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς που μάσησαν τις φέτες λεμονιού είχαν μεγαλύτερη αύξηση της ροής του αίματος σε σχέση με τους ασθενείς που μασούσαν τσίχλες ($p < 0.04$). Επιπλέον, οι ασθενείς που μάσησαν τσίχλες είχαν λίγο μεγαλύτερη αύξηση της ροής του αίματος από τους ασθενείς που δεν είχαν διέγερση ($p 0,60$). Ωστόσο, η μασημένη τσίχλα αμέσως μετά τη διαχείριση του I^{124} δεν μείωσε σημαντικά την απορροφημένη δόση στους σιελογόνους αδένες, επομένως, δεν μπορεί να θεωρηθεί αποτελεσματική ($P = 0,99$).

Παράλληλα, μια πιλοτική μελέτη του Kulkarni et. Al. (2014), η οποία έλαβε χώρα στην Ουάσιγκτον στις ΗΠΑ, αποσκοπούσε στην εξέταση της απορρόφησης ακτινοβολίας από τους αδένες παρωτίδας χρησιμοποιώντας καμπύλες χρονικής δραστηριότητας (TAC). Ωστόσο, η κύρια διαφορά σε σχέση με τη μελέτη Kulkarni ήταν το γεγονός ότι ο ασθενής δεν έλαβε μια δόση θεραπείας, αλλά απλά εξέτασε την πρόσληψη με μια διαγνωστική δόση.

Εννέα ασθενείς που περίμεναν να λάβουν I^{131} συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε δύο σπινθηρογραφίες των σιελογόνων αδένων, η πρώτη αμέσως μετά τη λήψη χυμό λεμονιού και η δεύτερη χωρίς χυμό λεμονιού, μετά τη χορήγηση 37 – 185 MBq του I^{123} . Κατά μέσο όρο, οι δύο σπινθηρογραφίες είχαν εκτελεστεί με διαφορά οχτώ ημερών η μία μετά

την άλλη. Παρατηρήθηκε μια μείωση κατά 37% της απορρόφησης ακτινοβολίας όταν οι ασθενείς πήραν το χυμό λεμονιού σε σχέση με όταν δεν πήραν το χυμό. Με βάση τα TAC, υπήρξε αύξηση της απορρόφησης που άρχισε κατά τη διάρκεια της σάρωσης "χωρίς χυμό λεμονιού", αύξηση η οποία διήρκησε 2 ώρες. Οι συγγραφείς πρότειναν ότι οι ασθενείς που έλαβαν I^{131} θα πρέπει να λαμβάνουν αμέσως και συχνά χυμό λεμονιού για τη μείωση της βλάβης των σιελογόνων αδένων.

Χρήση Βιταμίνης C σε σχέση με την Σιαλαδενίτιδα

Η επόμενη μελέτη αφορούσε στην αποτελεσματικότητα της βιταμίνης C ούτως ώστε να βοηθήσει στην μείωση I^{131} κατά την απορρόφηση από τους σιελογόνους αδένες. Αυτή η μελέτη διεξήχθη από τον Liu et al. (2010) στο νοσοκομείο Δυτικής Κίνας, στην πόλη Τσενγκντού της Κίνας. Το δείγμα ήταν 72 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θυρεοειδεκτομή και χορηγήθηκαν 3,7 GBq I^{131} i από τον Οκτώβριο του 2006 μέχρι το Δεκέμβριο του 2007. Η παρέμβαση περιλάμβανε μια παστίλια που περιείχε 100mg βιταμίνης C, η οποία χορηγήθηκε για το πιπίλισμα κάθε 4 ώρες για 6 ημέρες, μετά την χορήγηση ραδιοϊωδίου. Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε τέσσερις ομάδες σύμφωνα με τους χρόνους έναρξης της χορήγησης βιταμίνης C. Η ομάδα α' (18 συμμετέχοντες) άρχισε να παίρνει βιταμίνη C 1 ώρα μετά, η ομάδα β' (18 συμμετέχοντες) 5 ώρες μετά, η ομάδα γ' (19 συμμετέχοντες) 13 ώρες μετά και η ομάδα δ' (17 συμμετέχοντες) 25 ώρες μετά (RAIT). Η αξιολόγηση της βλάβης του σιελογόνου αδένου έγινε με τη χρήση σπινθηρογραφίας 1, 2, 3, 4, 5, 13, 25 και 48 ώρες μετά την χορήγηση του I^{131} . Για τη στατιστική ανάλυση, χρησιμοποιήθηκαν μια δοκιμή χ^2 και ένα Kruskal-Wallis τεστ, μαζί με την τιμή p του $< 0,05$. Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά στη βλάβη των σιελογόνων μεταξύ των ομάδων μελέτης. Η ανάλυση εντός της ομάδας κατέδειξε ότι η βιταμίνη C είχε περιορισμένη επίδραση σε όλες τις ομάδες, με βάση τις μετρήσεις σπινθηρογραφίας.

Χρήση Μασάζ στους Αδένες Παρωτίδας σε σχέση με την Σιαλαδενίτιδα

Μια άλλη τυχαίοποιημένη μελέτη που διεξήχθη από την Kim et al. (2012), στη Νότια Κορέα, στόχευε στην αξιολόγηση της επίδρασης του μασάζ στον αδένιο παρωτίδας (PG) σε ασθενείς που έλαβαν Pertechnetate TC-99m με $n = 60$ ασθενείς. Οι ασθενείς είχαν τυχαία καταταχθεί σε δύο ομάδες (πρώτη ομάδα, $n = 30$ έλαβε PG μασάζ και δεύτερη ομάδα, $n = 30$ ήταν μια ομάδα ελέγχου). Επιπλέον, οι ομάδες χωρίστηκαν σε δύο υποομάδες: $n = 18$ ασθενείς, η πρώτη ταξινομημένη ως ομάδα Hyper-Mas, υπερθυρεοειδισμός (Hyper-Mas Hyperthyroidism) και $n = 12$ ασθενείς, η δεύτερη ταξινομημένη ως ομάδα με φυσιολογική λειτουργία του θυρεοειδούς

Euthy-Mas (Normal thyroid function). Η ομάδα ελέγχου, $n = 19$ ασθενείς ταξινομήθηκε ως ομάδα Hyper-noMas και $n = 11$ ασθενείς ως ομάδα Euthy-noMas

Ένα scan πραγματοποιήθηκε 50 λεπτά μετά τη χορήγηση του 185 MBq Pertechnetate TC-99m. Μετά τη σάρωση, οι ασθενείς στην πρώτη ομάδα έλαβαν μασάζ PG, 20 φορές πάνω από ένα λεπτό και στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε δεύτερη σάρωση. Οι περιοχές ενδιαφέροντος (ROIs) στους αδένες παρωτίδας είχαν επισημανθεί στις σαρώσεις για τον υπολογισμό των συνολικών μετρήσεων συσσώρευσης. Για στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν μια δοκιμή t-test και Fisher exact test t, μαζί με το $p < 0.05$. Η μελέτη έδειξε ότι δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των σαρώσεων των ασθενών της πρώτης ομάδας που έλαβαν μασάζ (8556.9 ± 3333.4 Count vs 8598.3 ± 3341.3 Count, $p = 0.39$), ενώ η δεύτερη εικόνα, το δεύτερο scan της ομάδας ελέγχου έδειξε σημαντικά υψηλότερη μέτρηση σε σχέση με την πρώτη εικόνα (8581.2 ± 3618.0 count vs 9096.4 ± 3654.0 count, $p < 0.01$). Επιπλέον, η μέση αναλογία συσσώρευσης βρέθηκε χαμηλότερη στην ομάδα μασάζ συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ($0,5\% + 3,3\%$ έναντι $6,8\% + 3,8\%$, $p < 0,001$).

Αναφέρθηκε ότι, σύμφωνα με τα αποτελέσματα, οι νεότεροι ασθενείς που έλαβαν μασάζ ήταν πιθανότερο να έχουν αρνητική συσσώρευση ($43,3\%$ vs. 0% , $p < 0.01$). Από την άλλη πλευρά, οι νεότεροι ασθενείς στην ομάδα ελέγχου ήταν πιθανότερο να έχουν θετική συσσώρευση ($45,5 \pm 12,9$ έτη vs 51.1 ± 10 , $p = 0.09$). Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι δεν υπήρχε σημαντική στατιστική διαφορά μεταξύ των μελών των τεσσάρων υποομάδων (υπερθυροειδής και κανονικός θυροειδισμός, $8598,3 \pm 3341,3$ έναντι $9096,4 \pm 3654,0$ Count, $p = 0,584$). Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το μασάζ μπορεί να έχει θετική επίδραση σε ασθενείς που έχουν λάβει Pertechnetate.

Οι Hong et al. (2014) διεξήγαγαν μια διερευνητική μελέτη στη Νότια Κορέα, με στόχο να εξεταστεί η επίδραση του μασάζ στον αδέν παρωτίδας με $n = 44$ σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ολική θυροειδεκτομή ακολουθούμενη από τη θεραπεία I^{131} . Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, την ομάδα α' και την ομάδα β'.

Οι ασθενείς και στις δύο ομάδες έλαβαν 18.5 Mbq I^{123} από το στόμα ακολουθούμενο από σάρωση σιελογόνων δύο ώρες αργότερα. Ένα λεπτό μετά την πρώτη σάρωση οι ασθενείς των στην ομάδα A έκαναν ακόμα ένα scan για έλεγχο, έλαβαν ένα μασάζ ενός λεπτού και έγινε σάρωση για τρίτη φορά. Οι ασθενείς στην ομάδα B, σαρώθηκαν για έλεγχο δύο λεπτά μετά την πρώτη σάρωση, έλαβαν ένα μασάζ δύο λεπτών και σαρώθηκαν για τρίτη φορά. Οι περιοχές

ενδιαφέροντος (ROIs) είχαν επισημανθεί σε σαρώσεις σιελογόνων και μεταβολές στην πρόσληψη του I^{123} κατά τον έλεγχο (ΔU_{con}) και υπολογίστηκαν αλλαγές στις επαναληπτικές εξετάσεις του I^{123} στο μασάζ (ΔU_{mas}). Για να αναλύσουν στατιστικά τα αποτελέσματα οι ερευνητές χρησιμοποίησαν το F-Test και το t-Test για να συγκρίνουν το ΔU_{con} και το (ΔU_{mas}). Η τιμή p ορίστηκε σε $p < 0.05$.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η μέση τιμή του (ΔU_{mas}) ήταν σημαντικά χαμηλότερη από εκείνη του (ΔU_{con}) για τους ασθενείς και στις δύο ομάδες ($p < 0.001$), αλλά δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των ΔU_{mas} ($p=0.573$) και ΔU_{con} ($p=0.822$) στις δύο ομάδες. Ως εκ τούτου, οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το μασάζ PG ανεξάρτητα από τη διάρκεια, ένα ή δύο λεπτά, ήταν χρήσιμο για τους ασθενείς που λαμβάνουν I^{123} , καθώς μπορεί να μειώνει την ακτινοβολία στους αδένες παρωτίδας μετά από θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο.

Χρήση Βιταμίνης E σε σχέση με την Σιαλαδενίτιδα

Οι Fallahi et al. (2013) σε μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή που διεξήχθη από τον Ιούνιο του 2006 μέχρι τον Φεβρουάριο του 2007, δοκίμασαν την αποτελεσματικότητα της βιταμίνης E στην πρόληψη των ζημιών στους σιελογόνους αδένες που προκλήθηκαν από τη θεραπεία I^{131} σε ασθενείς με DTC μετά από θυρεοειδεκτομή. Η έρευνα αυτή πραγματοποιήθηκε στο Πανεπιστήμιο της Τεχεράνης στο Ιράν, σε αυτή τη μελέτη συμμετείχαν 36 συμμετέχοντες που χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: την πειραματική ομάδα ($n = 19$) και την ομάδα ελέγχου ($n = 17$). Η πειραματική ομάδα έλαβε 800 IU βιταμίνης E από το στόμα μία φορά την ημέρα για 1 εβδομάδα πριν από την κατανάλωση ραδιενεργού ιωδίου, καθώς και για 4 εβδομάδες μετά. Οι ασθενείς στην ομάδα ελέγχου έλαβαν εικονικό φάρμακο σύμφωνα με το ίδιο χρονοδιάγραμμα. Οι συμμετέχοντες και στις δύο ομάδες υποβλήθηκαν σε σπινθηρογραφία του σιελογόνου αδένα την ημέρα της χορήγησης του 3700 – 5500 MBq I^{131} και 6 μήνες αργότερα. Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν τα τεστ Mann-Whitney U test, Fisher's Exact test, and Wilcoxon Signed-Rank test Man-Γουίτνεϊ U, μαζί με την τιμή p του $< 0,10$.

Στην πειραματική ομάδα, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά πριν και μετά την κατανάλωση ιωδίου ($p = 0.06 - 0.09$), ενώ στην ομάδα ελέγχου ήταν εμφανές ότι υπήρξε μεγαλύτερη βλάβη του δεξιού υπογνάθιου αδένα (Μέγιστη έκκριση ποσοστό [$p = 0.039$] και Excretion fraction [EF] [$p = 0.015$]) και στον αριστερό παρωτιδικό αδένα [EF] [$P = 0.035$] μετά το RAIT. Όταν συγκρίθηκαν οι δύο ομάδες, μόνο το 7,9% της πειραματικής ομάδας σε σύγκριση

με το 26,5% της ομάδας ελέγχου είχε μείωση κατά 15% του σιελογόνου αδένου EF ($p = 0.035$). Ως εκ τούτου, αυτή η μελέτη έδειξε ότι η βιταμίνη E ήταν αποτελεσματική στην προστασία των σιελογόνων αδένων.

5.1.7 Συζήτηση Αποτελεσμάτων των Ερευνών που ανασκοπήθηκαν

Η ανασκόπηση επιδίωξε να αξιολογήσει τη χρήση μη φαρμακολογικών μεθόδων για την πρόληψη και τον μετριασμό της βλάβης των σιελογόνων αδένων μετά την RAIT σε ασθενείς με DTC. Σε αυτό το σημείο είναι απαραίτητο να διευκρινιστεί η λειτουργία των σιελογόνων αδένων, προκειμένου να υποστηριχθεί ο μηχανισμός που μπορεί να προκαλέσει τη ζημία. Πράγματι, η τοξική επίδραση του I^{131} που προκαλείται στους σιελογόνους αδένες είναι αρκετά σοβαρή λόγω της ικανότητάς τους να απορροφούν υψηλά επίπεδα ιωδίου σε σύγκριση με άλλους ιστούς (Mandel, 2003).

Η κύρια λειτουργία των σιελογόνων αδένων είναι η έκκριση σάλιου που βοηθά στη λίπανση της τροφής, της χώνευσης, του συστήματος ανοσίας και της ομοιόστασης του σώματος. Αυτή η βλάβη εμφανίζεται ειδικά στο ενδοθήλιο των αγγείων των αδένων. Αυξάνει την αγγειακή διαπερατότητα και προκαλεί διαφυγή πρωτεϊνών και ηλεκτρολυτών, έτσι, οι πρωτεΐνες του πλάσματος εισέρχονται στο σάλιο και το νάτριο και το χλώριο μεταφέρονται στο σάλιο (Maier, 1987). Τέλος, βιοχημικές αλλαγές μπορούν να παρατηρηθούν στο σάλιο (υψηλό νάτριο, χλώριο και επίσης χαμηλό φωσφόρο - Maier, 1987). Από την άλλη πλευρά, η θετική επίδραση των σιαλαγωγών (π.χ. καραμέλα λεμονιού, χυμός λεμονιού) και το μασάζ αυξάνουν την έκκριση σιέλων και, ως εκ τούτου, βοηθούν στην απέκκριση του ραδιενεργού ιωδίου.

Οι μελέτες που αναλύθηκαν συστήνουν ότι μέθοδοι όπως η βιταμίνη E, η βιταμίνη C, η καραμέλα λεμονιού, ο χυμός λεμονιού και η χρήση μασάζ παρωτίδας μπορούν να βοηθήσουν στην ελαχιστοποίηση της βλάβης των σιελογόνων αδένων. Συγκεκριμένα, οι μελέτες αυτές συμφώνησαν ότι τα σιαλαγωγά είναι αποτελεσματικά, ωστόσο δεν υπήρξε συναίνεση σχετικά με το πρωτόκολλο διαχείρισης, ειδικά στον χρόνο έναρξης και τη συχνότητα της παρέμβασης. Για παράδειγμα, οι Nakata et al. (2005) πρότειναν ότι η καραμέλα λεμονιού θα πρέπει να χορηγείται 24 ώρες μετά τη χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου. Αυτό το εύρημα συμπίπτει με τα ευρήματα των Jentzen et al. (2010b, 2010a), ότι δηλαδή η χορήγηση χυμού λεμονιού θα πρέπει να καθυστερείτε και να λαμβάνεται μετά από 24 ώρες, γιατί αμέσως μετά την χορήγηση του ραδιενεργού ιωδίου αυξάνεται η απορροφημένη δόση από τους σιελογόνους αδένες. Σε αντίθεση με τους Nakata et al. (2005), Jentzen et al. (2010b, 2014) και Kulkarni et al. (2014), που ακολούθησαν ένα

διαφορετικό πρωτόκολλο διαχείρισης, με το οποίο χορηγήθηκε χυμός λεμονιού αμέσως μετά την κατάποση I^{123} . Σύμφωνα με τους Liu et al. (2010), ο χρόνος διαχείρισης του σιαλαγωγού δεν ήταν σημαντικός, δεδομένου ότι η βιταμίνη C αναφέρθηκε ότι έχει αποτελέσματα σε όλες τις ομάδες. Οι Fallahi et al. (2013) από την άλλη, επικεντρώθηκαν στην επίδραση της βιταμίνης E χωρίς να εξετάζει το χρόνο ή τη συχνότητα χορήγησης, ενδεχομένως προτείνοντας ότι ο χρόνος διαχείρισης δεν θα επηρέαζε τα αποτελέσματα.

Όσο αφορά την επίδραση του μασάζ στους αδένες της παρωτίδας, αυτό εξετάστηκε σε δύο μελέτες (Kim, 2012, Hong, 2014) και σε δύο διαφορετικούς τύπους ακτινολογικού ιωδίου (I^{123} vs. TC-99m pertechnetate). Οι δύο μελέτες έδειξαν ότι το μασάζ στους αδένες της παρωτίδας έχει επίδραση στη συσσώρευση και απέκκριση του σιελογόνου. Πητά, η μελέτη των Hong et al. (2014) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το μασάζ PG, ανεξάρτητα από τη διάρκεια του, ένα ή δύο λεπτά, ήταν χρήσιμο για τους ασθενείς που λαμβάνουν I^{123} , καθώς μπορεί να μειώσει τη συσσώρευση ακτινοβολίας στους αδένες της παρωτίδας μετά από θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο. Ομοίως, οι Kim et al. (2012), κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το μασάζ PG έχει θετική επίδραση στους ασθενείς που λαμβάνουν pertechnetate τεχνίδιο TC-99m, μειώνοντας τις απορροφούμενες δόσεις από τους αδένες μετά τη χορήγηση I^{131} , για τον DTC.

Οι μελέτες που εξετάστηκαν παρείχαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα των μη φαρμακολογικών παρεμβάσεων. Ωστόσο, αυτά πρέπει να αναλύονται υπό το πρίσμα ορισμένων περιορισμών. Τέσσερις από τις μελέτες (Nakada, et al., 2005, Liu, et al., 2010, Jentzen, et al., 2010, Kulkarni, et al., 2014) υπέθεσαν ότι τα σιαλαγωγά μπορούν να αποτρέψουν τη βλάβη στο σιελογόνο αδένα που προκαλείται από την ακτινοβολία, και ο στόχος τους ήταν να εξετάσουν τον καταλληλότερο χρόνο χορήγησης των σιαλαγωγών (την καραμέλα λεμονιού, τη βιταμίνη C, τον χυμό λεμονιού ή τη φέτα λεμονιού). Δύο μελέτες των Kim et al. (2012) και των Hong et al. (2014) σύνδεσαν το μασάζ στους αδένες της παρωτίδας με θετική επίδραση στη μείωση της απορρόφησης του ιωδίου. Οι Jentzen et al. (2014), υποστήριξαν ότι η λήψη τσίχλας αμέσως μετά από τη χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου δεν είχε σημαντική μείωση της απορρόφησης από τους σιελογόνους αδένες.

Επίσης, έχουν πραγματοποιηθεί δοκιμές σχετικά με την επίδραση των σιαλαγωγών σε ασθενείς με ξηροστομία που προκύπτουν από άλλες θεραπείες (π.χ. χημειοθεραπεία) και άλλες αιτίες όπως το σύνδρομο Sjögren's syndrome (Rieger et al., 2012). Ωστόσο, αυτές οι δοκιμές δεν είχαν καμία

επιστημονική ένδειξη ότι τα σιαλαγωγά είναι χρήσιμα για την πρόσληψη της σιαλαδενίτιδας και του ξηρού στόματος σε ασθενείς με DTC που έλαβαν θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο (Rieger et al., 2012).

Η βιβλιογραφία σχετικά με τη βλάβη των σιελογόνων αδένων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με I¹³¹ του DTC, τονίζει ότι οι προσπάθειες για την ελαχιστοποίηση αυτών των ζημιών έχουν συμπεριλάβει τη χρήση φαρμακολογικών επεμβάσεων όπως την αμιφοστίνη ή την πιλοκαρπίνη. Στην έρευνα των Haddad et al. (2009), φάνηκε ότι οι ασθενείς με τοπικό καρκίνο της κεφαλής και του τραχήλου και οι οποίοι έλαβαν χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία δεν είχαν καλύτερο βαθμό ξηρότητας του στόματος ή έκκριση σάλιου ή λιγότερο πρήξιμο του σιελογόνου αδένου με ή χωρίς αμιφοστίνη. Η εφαρμογή της πιλοκαρπίνης ως προστατευτικού παράγοντα για τη διαχείριση του ξηρού στόματος έχει δείξει ανάμεικτα αποτελέσματα όσον αφορά την αποτελεσματικότητα (Rieger et al., 2012). Μια συστηματική ανασκόπηση που διεξήχθη από τους Jense et al. (2010) υποστήριξε ότι η χημειοθεραπεία προκαλεί σοβαρή βλάβη στους σιελογόνους αδένες, ενώ οι μη φαρμακολογικές μέθοδοι μπορεί να έχουν θετική επίδραση στους σιελογόνους αδένες, ωστόσο το ιώδιο προκαλεί λιγότερη ζημιά. Ως εκ τούτου, η αύξηση ή η τόνωση της σιελόρροιας από τη χορήγηση σιαλαγωγών θα είναι πιο αποτελεσματική στη μείωση I¹³¹ διέλευσης στον αδένου και τη μείωση της βλάβης.

Επιπλέον, μια συγκριτική μελέτη έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά σχετικά με την έκκριση σάλιου από τους αδένες παρωτίδας σε ασθενείς που λάμβαναν πιλοκαρπίνη έναντι εικονικού φαρμάκου (Fred et al., 2008). Σε μια άλλη μελέτη, ωστόσο η παραγωγή σάλιου σε εκείνους που λάμβαναν πιλοκαρπίνη ήταν μικρότερη από εκείνη που παρατηρήθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν τη μέθοδο μεταφοράς υπογνάθιων αδένων, η οποία είναι μια χειρουργική επέμβαση (Naresh et al., 2009).

Οι μελέτες που εξετάζουν τη χρήση φαρμακολογικών μεθόδων όπως την πιλοκαρπίνη και την αμιφοστίνη για την προστασία των σιελογόνων αδένων των ασθενών με DTC που έλαβαν I¹³¹ χορηγούνται και σιαλαγωγά σύμφωνα με τις οδηγίες ATA. Οι Aframian et al. (2006) αναφέρουν ότι η πιλοκαρπίνη αύξησε την έκκριση σιελογόνων και οι Bohuslavizki et. al (1998) επιβεβαιώνουν ότι η αμιφοστίνη μείωσε τη ζημιά των σιελογόνων αδένων, βελτιώνοντας ως εκ τούτου την ποιότητα ζωής των ασθενών. Παρ' όλα αυτά, οι συγκεκριμένοι ερευνητές απέδωσαν τα θετικά αποτελέσματα των δοκιμών μόνο στην πιλοκαρπίνη ή την αμιφοστίνη, και δεν εξέτασαν σε ποιο βαθμό τα σιαλαγωγά συνέβαλαν στα αποτελέσματα. Έτσι, ασφαλή

συμπεράσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα των σιαλαγωγών δεν μπορούν να γίνουν με βάση αυτές τις μελέτες συνδυασμού (Aframian, 2006, Karl et al., 1998).

Οι συγκεκριμένες έρευνες της συγκεκριμένης συστηματικής ανασκόπησης πρέπει να ερμηνευθούν υπό το πρίσμα συγκεκριμένων περιορισμών. Εντοπίστηκαν προβλήματα όσον αφορά το μέγεθος του δείγματος (μικρό δείγμα/χαμηλή στατιστική ισχύς), στις μεθόδους τυχαίας επιλογής (ανεπάρκεια πληροφοριών) και τη συχνότητα αξιολόγησης. Μόνο η μελέτη των Nakada et al. (2005) είχε μεγάλο αριθμό συμμετεχόντων ($n = 230$), ενώ στις άλλες έρευνες υπήρξαν μικρά δείγματα που κυμαίνονταν από 9 – 72 (17-23). Στη μελέτη των Nakada et al. (2005), οι ασθενείς κατανεμήθηκαν σε ομάδες θεραπείας με βάση την ημερομηνία παρουσίασής τους, δηλαδή ομάδες που αποτελούσαν διαδοχικούς ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία σε διαφορετικές περιόδους διαφορετικού μήκους. Δεν υπήρξαν πληροφορίες σχετικά με την τυχαία επιλογή, μείωση της, και αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την μείωση της αξιοπιστίας και αυξάνει την πιθανότητα μεροληψίας της επιλογής. Επιπλέον, ποτέ δεν αναφέρεται στην τυφλότητα των ατόμων, αυξάνοντας την πιθανότητα στατιστικού σφάλματος. Στις μελέτες των Liu et.al. (2010) και των Fallahi et.al. (2013), από την άλλη, αν και υπήρχε τυχαία κατανομή και τυφλότητα, το πώς επιτεύχθηκε η τυφλότητα δεν εξηγήθηκε στις αντίστοιχες δημοσιεύσεις. Και τέλος, οι Kulkarni et al. (2014) αναφέρουν ότι έγινε ε τυχαία κατανομή αλλά δεν αναφέρει τη διαδικασία της τυφλότητας των συμμετεχόντων. Αξίζει να σημειωθεί ότι και οι οκτώ δοκιμές έγιναν στην ίδια τοποθεσία, περιορίζοντας έτσι τη γενίκευση των αποτελεσμάτων τους.

Μια άλλη δυσκολία στη σύγκριση των αποτελεσμάτων των συγκεκριμένων μελετών που αναλύθηκαν έγκειται στις διάφορες δραστηριότητες ραδιοσυχνοτήτων και ισότοπων που χρησιμοποιούνται. Μια μελέτη (Kulkarni, et al., 2014) αφορούσε ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία και, επομένως, αυτό το ζήτημα μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα σε αυτή την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Η βιβλιογραφία υποστηρίζει ότι αυτοί οι παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν το βαθμό της σιαλαδενίτιδας και του ξηρού στόματος. Επομένως, τα χαρακτηριστικά αυτά των μελετών θα πρέπει να εξεταστούν κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων τους (Dingle, 2013). Επιπλέον, καμία από τις έρευνες δεν περιέγραψε ποιοι επαγγελματίες υγείας παρείχαν οδηγίες στους ασθενείς σχετικά με τη χρήση των σιαλαγωγών, πώς παρασχέθηκαν αυτές οι οδηγίες και με ποια μορφή (π.χ. προφορικά ή τηλεφωνικά ή γραπτώς).

Και οι οκτώ μελέτες χρησιμοποίησαν ποικίλα αντικειμενικά μέτρα αξιολόγησης, που αυτό

αύξησε την εγκυρότητα των ευρημάτων τους. Οι Liu et al. (2010), Nakata et al. (2005) και Fallahi et al. (2013) χρησιμοποίησαν σπινθηρογραφία του σιελογόνου αδένου χρησιμοποιώντας ενδοφλέβια 99 m TC-pertechnetate, και οι Kulkarni et al. (2014) χρησιμοποίησαν σπινθηρογραφία του σιελογόνου αδένου χρησιμοποιώντας I^{123} . Εκτός από τη σπινθηρογραφία, η Nakata et al (2005) χρησιμοποίησε ένα ερωτηματολόγιο και μια κλίμακα VAS, ως υποκειμενικές μετρήσεις, χωρίς να παρέχει λεπτομέρειες σχετικά με αυτά τα όργανα ή τον τρόπο με τον οποίο χορηγήθηκαν.

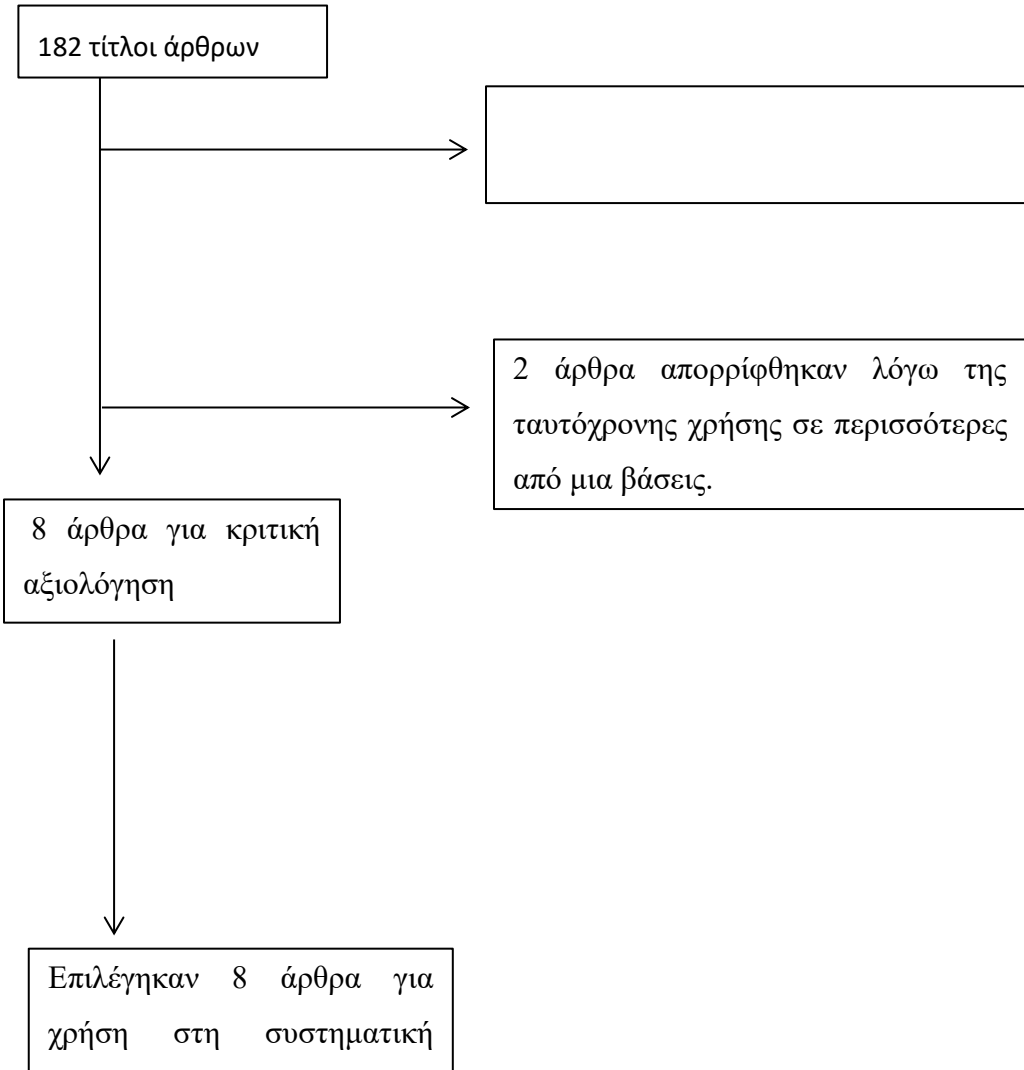
Τέλος, οι μελέτες που αναλύθηκαν δεν παρείχαν πληροφορίες σχετικά με δεοντολογικά ζητήματα ή διαγράμματα κατανομής των συμμετεχόντων. Κατά συνέπεια, η κριτική μας θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη αυτούς τους περιορισμούς, οι οποίοι θα μπορούσαν να απειλήσουν την αξιοπιστία και την εγκυρότητα των πορισμάτων των μελετών που συμπεριλήφθηκαν.

Η ανασκόπηση αυτή θα μπορούσε να είναι ευρύτερη, καλύπτοντας άλλα είδη έρευνας σε σχέση με τις κλινικές δοκιμές, καθώς και συμπεριλαμβανομένων των μελετών που δημοσιεύονται σε γλώσσες εκτός των αγγλικών. Επιπλέον, η ανασκόπηση αυτή δεν θα μπορούσε να αποτελέσει μετα-ανάλυση, λόγω του γεγονότος ότι ο αριθμός των σχετικών με αυτό το θέμα άρθρων που προσδιορίστηκαν ως κατάλληλα για ανάλυση ήταν μικρός, ενώ αυτά τα έγγραφα έλαβαν μόνο μέσες βαθμολογίες στην κλίμακα Jadad. Ελπίζεται και αναμένεται ότι στο μέλλον θα πραγματοποιηθούν περισσότερες κλινικές δοκιμές, με αποτέλεσμα την κατάλληλη ποσότητα αποδεικτικών στοιχείων για μετα-ανάλυση.

5.1.8 Συμπέρασμα

Με βάση τα διαθέσιμα στοιχεία, τα σιαλαγωγά, όπως η καραμέλα λεμονιού, η βιταμίνη E, ο χυμός λεμονιού, η φέτα λεμονιού και το μασάζ παρωτιδικών αδένων μπορούν να μειώσουν τη ζημιά στους σιελογόνους αδένες. Η καραμέλα λεμόνι φαίνεται να έχει στατιστικά (θετική) σημαντική επίδραση από όλες τις μελέτες μη φαρμακολογικής παρέμβασης σε αυτή την ανασκόπηση. Ο μικρός αριθμός κλινικών μελετών σχετικά με την αποτελεσματικότητα των μη φαρμακολογικών μεθόδων στη μείωση της βλάβης των σιελογόνων αδένων σε ασθενείς με DCT που λαμβάνουν RAIT υποδεικνύει ότι τέτοιες παρεμβάσεις δεν έχουν διερευνηθεί επαρκώς ή συστηματικά. Η παρατήρηση αυτή υποστηρίζει την κατάταξη των στοιχείων αυτών από την επιτροπή κατευθυντήριων γραμμών της ATA. Ωστόσο, το γεγονός ότι μία από τις μελέτες έλαβε χώρα το 2005 – 2006 και επτά μεταξύ 2010 και 2014 υποδηλώνει ότι το ενδιαφέρον για τον τομέα αυτό μπορεί να αυξάνεται. Παρά την ενθαρρυντική φύση των πορισμάτων των μελετών, οι

περιορισμοί όσον αφορά τα μικρά μεγέθη δειγμάτων και η τεκμηρίωση των αποτελεσμάτων δείχνουν την ανάγκη για περαιτέρω, συστηματικότερη κλινική έρευνα σχετικά με τη χρήση μη φαρμακολογικών μεθόδων για την πρόληψη ή μείωση της βλάβης των σιελογόνων αδένων έτσι ώστε να βελτιωθεί η ποιότητα ζωής των ασθενών με DTC μετά το RAIT. Θα πρέπει επίσης να τονιστεί ότι τα αποτελέσματα των δοκιμασιών των φαρμακολογικών επεμβάσεων είναι αμφιλεγόμενα, καθώς οι ερευνητές διαφωνούν για την αποτελεσματικότητα των μελετημένων φαρμάκων και οι δημοσιευμένες μελέτες έχουν δείξει ότι αυτοί οι παράγοντες έχουν ανεπιθύμητα αποτελέσματα. Είναι γεγονός ότι ο συνδυασμός των μη φαρμακολογικών και φαρμακολογικών παρεμβάσεων είναι από κοινού μια καλή πρακτική. Παράλληλα, κλινικές μελέτες σχετικά με την επίδραση των μη φαρμακολογικών μεθόδων είναι απαραίτητες.



Διάγραμμα 1 Διάγραμμα ροής της Συστηματικής Ανασκόπησης 2014-2015

Ερευνητές, Χώρα, χρονολογία δημοσίευσης	Σχεδιασμός	Κλίμακες / εργαλεία αξιολόγησης	Αποτελέσματα
Nakata et al., Japan, 2005 Jadad ¹ score 1	105 συμμετέχοντες οι οποίοι έλαβαν θεραπεία I ¹³¹ (Ιώδιο 3.66 GBq vs 5.55 GBq μεταξύ δύο ομάδων) Στην ομάδα ελέγχου δοθηκαν 1-2 καραμέλες λεμονιού αμέσως μετά την χορήγηση ιωδίου και μετά κάθε 2-3 ώρες για 5 μέρες 125 οι συμμετέχοντες στην πειραματική ομάδα είχαν την ίδια παρέμβαση, αλλά ξεκίνησαν 24 ώρες μετά την κατάποση ιωδίου. Η κατανομή δεν ήταν τυχαία, τα μέλη της ομάδας μελέτης προσλήφθηκαν διαδοχικά κατά τη διάρκεια διαφορετικών περιόδων.	Questionnaire VAS Salivary gland scintigraphy with 99 ^m Tc-pertechnetate Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας και μετά από 1-6 μήνες για διάρκεια 24 μήνες	Η επίπτωση της σιαλαδενίτιδας στο Group A = 63.8%, Group B=36.8% (p<0.001) Δυσλειτουργία γεύσης στην ομάδα A=39.0%, Group B=25.6% (p<0.01) Συμπτώματα ξηροστομίας στην ομάδα A=23.8%, στην ομάδα B=11.2% (p<0.005) Ξηροστομίας A=14.3% και 5.6% στην ομάδα B (p<0.05)
(Liu et. al., China, 2010)	72 συμμετέχοντες που έλαβαν θεραπεία I ¹³¹ (3.7 GBq) Οι ασθενείς έπαιρναν τη βιταμίνη C lozenges (100 γκάθε 4 ώρες για 6 ημέρες ξεκινώντας είτε 1 ώρα (n = 18) 5 ώρες (n = 18) 13 ώρες (n = 19) and 25 ώρες (n = 17) μετά την χορήγηση I ¹³¹	Σπινθηρογράφημα των σιελογόνων αδένων με 99 ^m Tc-pertechnetate Μετά από 1, 2, 3, 4, 5, 13, 25 και 48 ώρες μετά το I ¹³¹	Οι αθροιστικές δραστηριότητες των σιελογόνων αδένων από τις πρώτες 24 ώρες μετά την χορήγηση I ¹³¹ έδειξαν 86.08% ±7.89% Δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των 4 ομάδων Βιταμίνη C είχε περιορισμένη επίδραση σε όλες τις ομάδες P=0.37
Fallahi et al., Iran, 2013	36 συμμετέχοντες που έλαβαν θεραπεία I ¹³¹ (3700–5550 MBq) 19- πειραματική ομάδα ασθενών 800 IU βιταμίνη E /ημέρα για 1 εβδομάδα πριν από τη χορήγηση ιωδίου	Σπινθηρογράφημα των σιελογόνων αδένων με 99 ^m Tc-pertechnetate πραγματοποιήθηκε την ημέρα του RAIT καθώς και 6 μήνες αργότερα	Πειραματική ομάδα: καμία στατιστική διαφορά πριν και μετά το ιώδιο Ομάδα ελέγχου: μείωση της πρόσληψης του παρωτιδικού αδένου μετά από ιώδιο. Στην πειραματική ομάδα, υπήρξε μια αλλαγή

	καθώς και τις 4 εβδομάδες μετά 17- στην ομάδα ελέγχου ασθενών δόθηκε εικονικό φάρμακο σύμφωνα με το ίδιο σχήμα	(παρακολούθηση) Η λειτουργία αποβολής των σιελογόνων αδένων μετρήθηκε	στην αναλογία πρόσληψης του πρώτου λεπτού στον δεξιό παρωτιδικό αδένα και η λειτουργία απέκκρισης του αριστερού παρωτιδικού αδένα υπέστη λιγότερες βλάβες. Πειραματική ομάδα απέκκρισης σιελογόνων αδένων = 7,9% έναντι 26,5% για ομάδα ελέγχου. Έτσι, πάνω από 15% απόλυτη μείωση στην πειραματική ομάδα ($p = 0.035$)
Kulkarni et. al., USA, 2014	9 συμμετέχοντες που περιμένουν τη θεραπεία I^{131} - (37MBq-185MBq(I^{123}) δόθηκε μόνο δόση για τη scintigraphy δεν δόθηκε θεραπεία) προοπτική πιλοτική μελέτη with lemon juice	2 σαρώσεις σιελογόνων αδένων μεταξύ 8 ημερών.1 σπινθηρογράφημα σιελογόνων αδένων με SSwLJ μετά τη χορήγηση του I^{123} . Δεύτερο σπινθηρογράφημα SSwoLJ, και πάλι μετά τη χορήγηση του I^{123} . Εξέτασαν την απορροφούμενη δόση στους παρωτιδικούς αδένες με τη χρήση TAC.	37% μείωση της δόσης απορρόφησης ακτινοβολίας στους σιελογόνους αδένες Mean TAC=70749.4 (SD=53516.5, median=51258) for SSwoLJ. Mean TAC=43638.6 (SD=310227.7, Median=29887) for SSwLJ. Area under TAC=27110.8 (SD=25808.8, M=16669) for SSwoLJ. Σημαντικά υψηλότερο για το SswolJ
Kim et. al., 2012 South Korea	60 οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν αρχικά σε 2 ίσες ομάδες (185MBq of Tc-99m per Technetate) Οι ασθενείς της 1ης ομάδας έλαβαν μασάζ στους παρωτιδικούς αδένες Parotid Gland (PG) 18 από αυτούς ταξινομούνται ως ομάδα Hyper-Mas (υπερθυρεοειδισμός) και 12 ως ομάδα Euthy-Mas (Κανονική λειτουργία του θυρεοειδούς) PG Μασάζ 20 φορές για 1 λεπτό Οι ασθενείς της 2ης ομάδας δεν έλαβαν PG μασάζ 19 ταξινομήθηκαν ως Hyper-Mas (υπερθυρεοειδισμός) και 11 ως ομάδα Euthy-No Mas (Κανονική λειτουργία του θυρεοειδούς)	Salivary Scans (ROIS) Οι συνολικές μετρήσεις τόσο των PGS όσο και της συσσώρευσης υπολογίστηκαν	PG μετρήσεις και ποσότητες συσσώρευσης: Η μέτρηση PG στη στην πρώτη εικόνα Group Hyper-Mas=7563.7-+2962.4 Group Hyper-noMas=8618.7-+3173.8 P=0.891 Η μέτρηση PG στη δεύτερη εικόνα Group Hyper-Mas=7615.0-+3010.0 Group Hyper-noMas=9188.0_+3152.8 P=0.781 Accumulation ration (%) Group Hyper-Mas=0.7-+3.2 Group Hyper-noMas=7.4-+3.8 P<0.01 Μεταξύ του Group Euthy-Mas και του Group Euthy-noMas δεν υπάρχει στατιστική διαφοράP=0.879 P=0.801

			P=0.002
Hong et. al., 2014 Republic of Korea	44 συμμετέχοντες, ολική θυρεοειδεκτομή ακολουθούμενη από I ¹³¹ θεραπεία (18.5Mq I123 orally) Group A and Group B Μια σάρωση των σιελογόνων αδένων έγινε δύο ώρες μετά τη χορήγηση του I ¹²³ Ένα λεπτό αργότερα οι ασθενείς στην Ομάδα Α σαρώθηκαν και πάλι για έλεγχο, έλαβαν ένα μασάζ ενός λεπτού και σαρώθηκαν για τρίτη φορά. Οι ασθενείς της ομάδας Β που σαρώθηκαν για έλεγχο δύο λεπτά μετά την πρώτη σάρωση, έλαβαν για δεύτερη φορά ένα μασάζ δύο λεπτών και έκαναν ακόμη ένα scan για τρίτη φορά	Three salivary scans, ROIs, ΔUcon and ΔUmas	The mean value of ΔUmas significantly lower than ΔUcon for patients in both groups (p<0.001) Δεν υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ ΔUmas (p=0.573) and ΔUcon (p=0.822) στις δύο ομάδες.
Jentzen et. al., (2010) Germany	Δύο μελέτες, 10 συμμετέχοντες σε κάθε μελέτη (I ¹³¹ στην πρώτη μελέτη και I ¹²⁴ στη δεύτερη μελέτη (22.6-30.5 MBq) Στην πρώτη μελέτη δέκα ασθενείς έλαβαν φέτες λεμονιού περίπου 20 λεπτά μετά τη χορήγηση του I124 που τα μασούν κατά τη διάρκεια της πρώτης ημέρας (ομάδα διέγερσης). Στη δεύτερη μελέτη, οι ασθενείς δεν έλαβαν φέτες λεμονιού (ομάδα μη-διέγερσης).	Και οι δύο μελέτες χρησιμοποίησαν έξι PET scans at 0.5, 1, 2, 4, 48 και ≥96 ώρες και ένα PET/CT scan (ROIs) στις 24 ώρες μετά τη χορήγηση ραδιοϊωδίου, Δείγματα αίματος συλλέχθηκαν σε περίπου 2, 4, 24, 48 και 96 ώρες.	ODpA was in the nonstimulation group (0.23 Gy/GBq) stimulation group (0.32 Gy/GBq). Μέση πρόσληψη αίματος παρόμοια στις ομάδες διέγερσης και χωρίς διέγερση
Jentzen et al. (2014), Germany	n=10 ασθενείς (23MBq I ¹²⁴ capsule) που περιμένουν τη θεραπεία με ραδιοϊωδίο μετά από ολική θυρεοειδεκτομή. Αυτοί οι ασθενείς έλαβαν τσίγλα χωρίς γεύση περίπου 20 λεπτά μετά την κατάποση κάψουλας 23MBq I ¹²⁴ .	Διεξήχθησαν τρεις εξετάσεις PET / CT 4, 24 και > 96 ώρες μετά την κατανάλωση του I ¹²⁴ .	Η τρέχουσα μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς που μασούν σε φέτες λεμονιού είχαν περισσότερη αύξηση της ροής αίματος από τους ασθενείς που μασούσαν τσίγλα (p <0,04). Οι ασθενείς που μασούν την τσίγλα είχαν λίγο περισσότερη αύξηση της ροής αίματος από τους ασθενείς που δεν έπαιρναν τσίγλα (p> 0,60). Ωστόσο, η μάσηση της άγευστης τσίγλας αμέσως μετά τη χορήγηση του I ¹²⁴ δεν μείωσε σημαντικά την απορροφούμενη

			δόση στους σιελογόνους αδένες, επομένως δεν μπορεί να θεωρηθεί αποτελεσματική (P = 0,99).
--	--	--	---

Πίνακας 2 Χαρακτηριστικά κλινικών μελετών

Συντομογραφίες:

SSwoLJ=Salivary gland scintigraphy without lemon juice

SSwLJ= Salivary gland scintigraphy with lemon juice

TAC = Time-activity curve

ΔU_{con} = changes in the uptake of I23 at control

ΔU_{mas} = changes in the uptakes of I123 at massage

ODpAs = organ absorbed doses

1 The Jadad scale grades 3 methodological qualities, with scores for each quality combined to produce an overall score of 0 to 5 points, with 0 the lowest quality score and 5 the highest. The parameters assessed include: randomization (maximum of 2 points), blinding (maximum of 2 points), and participant exclusion (maximum of 1 point).

5.2 Συστηματική ανασκόπηση των εργαλείων αξιολόγησης σχετικά με τη σιαλαδενίτιδα

5.2.1 Εισαγωγή

Η σιαλαδενίτιδα είναι μια ασθένεια των παρωτιδικών, υπογνάθιων και υπογλώσσιων σιελογόνων αδένων, ιδιαίτερα των δύο πρώτων από αυτές τις περιοχές (Chandak et al., 2012). Η σιαλαδενίτιδα είναι η συνηθέστερη παρενέργεια μετά τη θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο (RAIT) (Mandel & Mandel, 2003; Freudenberg et al., 2011), με ποσοστό επίπτωσης που κυμαίνεται από 24% έως 67% (Freudenberg et al., 2011). Η κατάσταση προκαλεί πόνο και οίδημα που οδηγεί σε στοματική δυσφορία (Mandel & Mandel, 2003; Grewal et al., 2009).

Είναι απαραίτητο να βρεθεί ένας τρόπος για να εκτιμηθεί η σιαλαδενίτιδα στα αρχικά στάδια προκειμένου να βοηθήσει στην πρόληψη και να ελαχιστοποιήσει τις επιπλοκές της από το να γίνει μια χρόνια πάθηση. Πολλές μελέτες έχουν ασχοληθεί με τη σιαλαδενίτιδα στα χρόνια στάδια της ή έχουν συζητήσει χειρουργικές / επεμβατικές θεραπείες. Μέχρι στιγμής δεν αναφέρεται πουθενά στη βιβλιογραφία συγκεκριμένη κλίμακα σχετικά με την κλινική αξιολόγησης της σιαλαδενίτιδας.

5.2.2 Μεθοδολογία και Ερευνητική Στρατηγική

A. ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ:

Η αναζήτηση της σχετικής βιβλιογραφίας έγινε μέσα από τις ακόλουθες ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων: PUBMED, CINAL, COCHRANE και SCOPUS. Η έρευνα διεξήχθη μεταξύ **Ιουνίου και Αυγούστου του 2016, με το συνδυασμό των** όρων αναζήτησης (AND): "σιαλαδενίτιδα", "μέθοδοι αξιολόγησης".

B.ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ:

Οι συγγραφείς προέβησαν σε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας με την αναζήτηση άρθρων σχετικών με εργαλεία/κλίμακες αξιολόγησης της σιαλαδενίτιδας. Η αναζήτηση έγινε μέσα από τις ακόλουθες ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων: PubMed, CINAHL και EMBASE. Η έρευνα διεξήχθη μεταξύ **01/01/1955 μέχρι 31/8/2016** (πρώτη αναφορά στην “radiation sialitis” «ακτινοβολία σιαλαδενίτιδας»), **με το συνδυασμό των** όρων αναζήτησης (AND): "σιαλαδενίτιδα", "μέθοδοι αξιολόγησης".

Τα κριτήρια εισαγωγής στη συστηματική ανασκόπηση αφορούσαν έρευνες μόνο στην αγγλική γλώσσα, άρθρα πλήρους κειμένου και κλινικές δοκιμές. Έχουν αποκλειστεί έρευνες που είχαν διακοπεί και μελέτες που αναφέρονταν μόνο οι περιλήψεις.

Τύποι μελετών που επιλέχθηκαν ήταν έρευνες που περιγράφουν την κλινική αξιολόγηση της σιαλαδενίτιδας σε οποιοδήποτε πλαίσιο. Η αρχική αναζήτηση έδωσε 91 τίτλους, ωστόσο εξετάστηκαν λεπτομερώς οι τίτλοι των άρθρων και εκείνοι που θεωρήθηκαν από τους ερευνητές μη σχετικοί με το υπό διερεύνηση θέμα αποκλείστηκαν. Πέντε ερευνητικά άρθρα κρίθηκαν κατάλληλα για εισαγωγή.

Γ. ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ:

Μια επανειλημμένη αναζήτηση πραγματοποιήθηκε κατά τη διάρκεια της περιόδου 2017-2019 μέσα από τις ακόλουθες ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων: SCOPUS, της CINAHL, της COCHRANE και της PubMed, **με το συνδυασμό των** όρων αναζήτησης (AND): "σιαλαδενίτιδα", "μέθοδοι αξιολόγησης». Δεν έχουν βρεθεί έρευνες που να συμπεριλαμβάνονται σε αυτό τον ερευνητικό τομέα. Μια διεξοδική ανάλυση πραγματοποιήθηκε επίσης για τον εντοπισμό παραδειγμάτων αντικειμενικών μετρήσεων που χρησιμοποιήθηκαν. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η σιαλαδενίτιδα αξιολογήθηκε κλινικά (π.χ. με την παρουσία συμπτωμάτων όπως πρησμένοι, επώδυνοι σιελογόνοι αδένες) και συχνά με τη χρήση μίας Οπτικής Αναλογικής Κλίμακας (VAS) που καταγράφει την παρουσία συμπτωμάτων όπως η ευαισθησία αλλά όχι την εκτίμηση του βάρους του συμπτώματος (π.χ. Wu et al., 2014, Siedek et al., 2013). Στις πλείστες έρευνες, χρησιμοποιήθηκε ένα όργανο για την εκτίμηση της κατάστασης των σιελογόνων αδένων, το οποίο περιλάμβανε τη χρήση των κριτηρίων ταξινόμησης RTOG / EORTC για πρώιμες και καθυστερημένες ακτινοβολίες και τα κοινά κριτήρια ορολογίας για ανεπιθύμητες ενέργειες (CTCAE). Η συγκεκριμένη αναζήτηση εντόπισε επίσης το ερωτηματολόγιο για τα συμπτώματα της χρόνιας αποφρακτικής σιαλαδενίτιδας (COSS).

Αποτελέσματα της βιβλιογραφικής αναζήτησης

Η αρχική αναζήτηση απέδωσε συνολικά 91 τίτλους βάσει των προκαθορισμένων κριτηρίων και των λέξεων-κλειδιών. 34 άρθρα ανακτήθηκαν από το PubMed, 57 από το SCOPUS, 0 από το CINAHL και 0 από το COCHRANE. Ογδόντα τέσσερα άρθρα αποκλείστηκαν γιατί δεν πληρούσαν τα ειδικά κριτήρια συμπερίληψης/αποκλεισμού και επίσης εξαιρέθηκαν 2

συμπληρωματικά έρευνες γιατί ήταν αντίγραφα. Έτσι, 5 έρευνες κρίθηκαν κατάλληλες για εισαγωγή (Διάγραμμα 2). Επιπρόσθετα, πραγματοποιήθηκε δια χειρός επιπλέον αναζήτηση στις λίστες αναφορών των 5 άρθρων άλλα, δεν εντοπίστηκαν επιπλέον άρθρα.

Τα κύρια δεδομένα από όλες τις συμπεριλαμβανόμενες κλινικές δοκιμές αναγράφονται περιληπτικά στον Πίνακα 1.

Η πρώτη έρευνα (Young-Mo, 2016) ήταν μια έρευνα προοπτικής που δημοσιεύθηκε στη Δημοκρατία της Κορέας το 2014 και συζήτησε την επίδραση της σιαλενδοσκόπησης στη σιαλαδενίτιδα και πώς θα μπορούσε να βελτιώσει και να επιδιορθώσει την αποφρακτική βλάβη που οφείλεται στη χρόνια σιαλαδενίτιδα. Οι ερευνητές αξιολόγησαν τη σιαλαδενίτιδα χρησιμοποιώντας 4 μεθόδους, όπως: σιαλενδοσκόπηση, ερωτηματολόγια συμπτωμάτων (ξηροστομία), ροή σάλιου και σπινθηρογραφία. Συνολικά 122 άτομα συμμετείχαν στη μελέτη που αξιολογήθηκαν 3 μήνες πριν τη σιαλενδοσκόπηση και μετά. Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σιαλενδοσκόπηση μπορεί να βελτιώσει τα αποφρακτικά συμπτώματα, ωστόσο έδειξε ελάχιστες βελτιώσεις στα συμπτώματα της ξηροστομίας, αλλά εμφάνισε συνολική βελτίωση στη λειτουργία των σιελογόνων αδένων. Με $p = 009$, τα συμπτώματα μετά τη σιαλενδοσκόπηση έδειξαν σημαντική βελτίωση σε σχέση με την προ- σιαλενδοσκόπηση (Young-Mo, 2016).

Η επόμενη έρευνα (Almeida, 2011) ήταν μια συγχρονική μελέτη που δημοσιεύθηκε στη Βραζιλία το 2010 και συζήτησε την αξιολόγηση των παρενεργειών το ιωδίου στη λειτουργία των σιελογόνων αδένων. Οι ερευνητές αξιολόγησαν τη σιαλαδενίτιδα χρησιμοποιώντας 3 μεθόδους που περιλάμβαναν: σπινθηρογράφημα σιελογόνων αδένων (SGS), σιαλομετρία και υποκειμενικό ανοιχτό ερωτηματολόγιο. Συνολικά 182 άτομα συμμετείχαν στη μελέτη που είχαν υποβληθεί σε θυρεοειδεκτομή και ως μέρος των επακόλουθων ιατρικών διαβουλεύσεων. Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι συμμετέχοντες εμφάνισαν σημαντική βλάβη στους σιελογόνους αδένες μετά το ιωδίου και εμφάνισαν ειδική δυσκολία στην αποστράγγιση του σάλιου, που σχετίζεται επίσης με δυσφαγία. Με $p < .001$ (παρωτίτιδα) και $p = .002$ (σιελογόνων αδένων) μετά το ιώδιο, υπήρξε έντονη συσχέτιση με τη μείωση της έκκρισης του σάλιου (Almeida, 2011).

Η έρευνα του Gillespie (2015), μια διαχρονική μελέτη που δημοσιεύθηκε στη Νότια Καρολίνα των Ηνωμένων Πολιτειών το 2015, συζήτησε την προσέγγιση της ποιότητας ζωής (QOL) μετά από χρόνια σιαλαδενίτιδα. Οι ερευνητές αξιολόγησαν τη διαχείριση της χρόνιας σιαλαδενίτιδας χρησιμοποιώντας ενδοσκόπηση σιελογόνων αδένων. Μετά τη διαδικασία, τα άτομα κλήθηκαν να απαντήσουν ένα αυτοσυμπληρούμενο ερωτηματολόγιο με δύο μέρη που περιλάμβαναν γενικές

ερωτήσεις που σχεδιάστηκαν από τους ερευνητές και το Oral Health Impact Profile-14 (OHIP-14) στοχεύοντας στη μέτρηση της αυτοαναφερόμενης ποιότητας ζωής των συμμετεχόντων που είχαν υποβληθεί σε ενδοσκόπηση σιελογόνων αδένων ως θεραπεία στη χρόνια σιαλαδενίτιδα. Συνολικά 206 άτομα συμμετείχαν στη έρευνα. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα άτομα που είχαν υποβληθεί σε ενδοσκόπηση σιελογόνων αδένων για χρόνια σιαλαδενίτιδα είχαν μακροχρόνια βελτίωση στα συμπτώματα, ωστόσο οι ασθενείς με λίθους που απόφρασσαν τους σιελογόνους αδένες, εμφάνισαν ακόμη μεγαλύτερη βελτίωση ($p = 0,0004$), καθώς και ικανοποιητικά αποτελέσματα στο QOL ($p = 0,0001$), συγκρίνοντας τους με τα άτομα που είχαν σιαλαδενίτιδα χωρίς λίθους στους σιελογόνους αδένες (Gillespie et al., 2015).

Μια άλλη αναδρομική μελέτη του Rouliot (2016) που δημοσιεύτηκε στο Σαν Φρανσίσκο της Καλιφόρνια το 2016, εισήγαγε ένα ερωτηματολόγιο για τα συμπτώματα της χρόνιας αποφρακτικής σιαλαδενίτιδας (COSS) για να ποσοτικοποιήσει και να αξιολογήσει τα συμπτώματα της επεμβατικής χειρουργικής του σιελικού αγωγού. Οι ερευνητές εφάρμοσαν τη χρήση 2 ερωτηματολογίων: COSS και ShortForm8 Health Survey (SF-8) για τη μέτρηση των συμπτωμάτων της χρόνιας σιαλαδενίτιδας. Συνολικά συμμετείχαν 66 άτομα στην έρευνα. Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το ερωτηματολόγιο COSS θεωρείται ένα νέο εργαλείο για τη μέτρηση των συμπτωμάτων της χρόνιας σιαλαδενίτιδας που θα μπορούσαν να βοηθήσουν στον καθορισμό των αποτελεσμάτων της χειρουργικής επέμβασης σιαλογόνων αγωγών (SASDS). Η μέση βαθμολογία COSS ήταν υψηλότερη για τους παρωτιδικούς αγωγούς από ό,τι του υπογνάθιου αλλά όχι στατιστικά σημαντική ($p = 0,20$). Επιπλέον, για τα άτομα με λίθους στους σιελογόνους αδένες, η μέση βαθμολογία ήταν χαμηλότερη από εκείνη χωρίς ($p = 0,0004$). Δεν δόθηκε καμία σημασία στη χρήση του εργαλείου SF-8 (Rouliot, 2016).

Η τελική έκθεση που εκπονήθηκε από τους Ianovski et al. (2014), μια προοπτική μελέτη παρατήρησης που πραγματοποιήθηκε στο Όκλαντ της Νέας Ζηλανδίας, χρησιμοποίησε ένα άλλο ερωτηματολόγιο που δόθηκε σε ασθενείς μετά από τη σιαλενδοσκόπηση για να διερευνήσει τη διαχείριση στους αποφρακτικούς σιελογόνους αδένες. Ακόμα, το Glasgow Benefit Inventory (GBI) χρησιμοποιήθηκε για να αξιολογήσει το όφελος της θεραπείας που αντιλαμβάνεται ο ασθενής μετά τη διαδικασία. Συνολικά 54 άτομα συμμετείχαν στη μελέτη αυτή. Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπήρχε ουσιαστικό θετικό όφελος όπως ήταν αντιληπτό από τους ασθενείς μετά τη σιαλενδοσκόπηση αμφότερα και για αυτούς που είχαν λίθους και για αυτούς που είχαν αποφραγμένους αδένες. Οι μέσες τιμές της κλίμακας GBI που δοθήκαν στους συμμετέχοντες

ήταν +31. Οι μέσες τιμές για τις 3 υποκλίμακες ήταν: +38 (γενική), +15 (κοινωνική υποστήριξη) και +20 (σωματική υγεία) (Janowski, 2014).

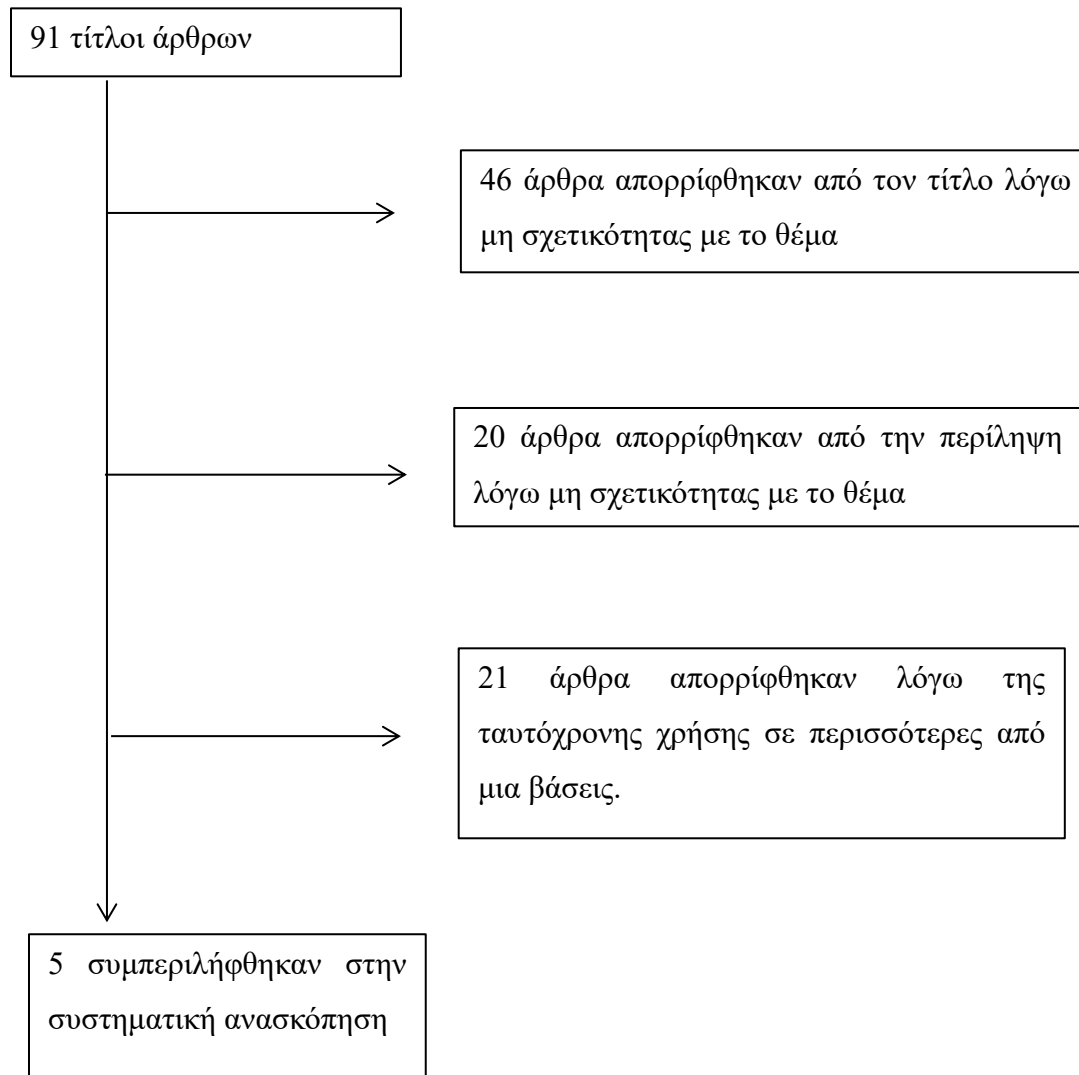
Πολλές άλλες έρευνες δημοσιεύθηκαν χρησιμοποιώντας πιο περίπλοκες μεθόδους που συχνά ήταν επεμβατικές, προκειμένου να εκτιμηθεί η βλάβη των σιελογόνων αδένων, όπως για παράδειγμα μια μελέτη που διεξήχθη από τους Li et al. (2015) που επιθυμούσε να διευκρινίσει τα χαρακτηριστικά των σιελογόνων αδένων που εμπλέκονται στην ασθένεια που σχετίζεται με την ανοσοσφαιρίνη G4 (IgG4-RD) η οποία επηρεάζει κάθε σύστημα οργάνων, συμπεριλαμβανομένων των σιελογόνων αδένων. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται σε αυτή τη μελέτη περιλαμβάνουν: αξονική τομογραφία (CT), ρυθμό ροής σιέλου, σπινθηρογραφήματα με ^{99m}Tc -τεχνίδιο, αιματολογικές, ιστολογικές και ανοσολογικές εξετάσεις. Μια άλλη έρευνα από τους Rocca et al. (2006) εξέτασε επικαιροποιημένες καινοτόμες μεθόδους διάγνωσης και θεραπείας για τη σιαλαδενίτιδα, οι οποίες περιλάμβαναν: υπερηχογραφία, σπινθηρογραφία, CT, σιαλογραφία, λιθοτριψία και σιαλενδοσκόπηση. Επιπροσθέτως, οι Lee et al. (2010) συζήτησαν τους κινδύνους εμφάνισης συμπτωματικής σιαλαδενίτιδας σε μελέτη που διεξήχθη το 2013, χρησιμοποιώντας σπινθηρογραφία ολόκληρου του σώματος I^{131} . Περαιτέρω, οι Carras et al. (2010) μελέτησαν διαφορετικές καταστάσεις που παρουσιάζονται στη στοματική κοιλότητα το 2010, χρησιμοποιώντας CT με σκιαγραφικό για την εκτίμηση των σιελογόνων αδένων στη σιαλαδενίτιδα. Την ίδια χρονιά, ο Hasson (2010) διεξήγαγε μια μελέτη που αξιολόγησε την επανεισαγωγή της σύγχρονης σιαλογραφίας πριν την εκτέλεση μια σιελοενδοσκόπησης στην απόφραξη των σιελογόνων αδένων.

Σύμφωνα με μια κλίμακα που εισήγαγε η Ογκολογική Ομάδα Ακτινοθεραπείας (RTOG: Radiation Therapy Oncology Group) και ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Έρευνας και Θεραπείας του Καρκίνου (EORTC: European Organization for Research and Treatment of the Cancer) συζητούνται πολλοί επηρεασμένοι ιστοί, ειδικά οι σιελογόνοι αδένες, για οξεία και μετέπειτα οξεία και μετέπειτα νοσηρότητα λόγω της ακτινοβολίας. Στα οξεία στάδια της βλάβης των σιελογόνων αδένων, το RTOG διαιρεί την κλίμακα σε 4 στάδια:

Ο βαθμός 1 χαρακτηρίζεται από ήπια ξηρότητα στο στόμα, ελαφρώς πυκνό σάλιο, μπορεί να έχει ελαφρώς αλλοιωμένη γεύση, όπως μεταλλική γεύση, οι αλλαγές αυτές δεν αντικατοπτρίζονται στην αλλοίωση της αρχικής τροφής όπως η αυξημένη χρήση υγρών με τα γεύματα. Ο βαθμός 2 χαρακτηρίζεται από μέτρια έως πλήρη ξηρότητα, παχύ, κολλώδες σάλιο, αισθητά αλλοιωμένη γεύση. Ο βαθμός 3 δεν χαρακτηρίζεται. Ο βαθμός 4 χαρακτηρίζεται από οξεία νέκρωση

σιελογόνων αδένων.

Στα τελευταία στάδια της βλάβης των σιελογόνων αδένων, το RTOG διαιρεί την κλίμακα σε άλλα 4 στάδια: Ο βαθμός 1 χαρακτηρίζεται από ελαφρά ξηρότητα του στόματος, καλή ανταπόκριση στη διέγερση. Ο βαθμός 2 χαρακτηρίζεται από μέτρια ξηρότητα του στόματος, κακή ανταπόκριση στη διέγερση. Ο βαθμός 3 χαρακτηρίζεται από πλήρη ξηρότητα του στόματος, καμία απάντηση στη διέγερση. Τέλος, ο βαθμός 4 χαρακτηρίζεται από ίνωση.



Διάγραμμα 2 Διάγραμμα ροής της Συστηματικής Ανασκόπησης 2017-2019

Ερευνητές, Χώρα, χρονολογία δημοσίευσης	Σχεδιασμός	Κλίμακες / εργαλεία αξιολόγησης	Αποτελέσματα	Συμπεράσματα
Young-Mo Kim et al., Δημοκρατία της Κορέας, 2014	Συμμετείχαν 122 άτομα που αξιολογήθηκαν 3 μήνες πριν τη σιαλενδοσκόπηση και μετά	Χρήση 4 μεθόδων: σιαλενδοσκόπηση, ερωτηματολόγια συμπτωμάτων (ξηροστομία), ροή σάλιου και σπινθηρογραφία	P = .009	Η σιαλενδοσκόπηση βελτιώνει τα αποφρακτικά συμπτώματα και τη λειτουργία των σιελογόνων αδένων, με ελάχιστες βελτιώσεις στα συμπτώματα της ξηροστομίας
Almeida JP et al., Βραζιλία, 2010	Συμμετείχαν 182 άτομα που είχαν υποβληθεί σε θυρεοειδεκτομή	Χρήση 3 μεθόδων: σπινθηρογράφημα σιελογόνων αδένων (SGS), σιαλομετρία και υποκειμενικό ανοιχτό ερωτηματολόγιο	p <.001 (παρωτίτιδα) και p = .002 (σιελογόνων αδένων) μετά την RAIT	Παρουσία σημαντικής βλάβη στους σιελογόνους αδένες μετά την RAIT και δυσκολία στην αποστράγγιση του σάλιου, που σχετίζεται με δυσφαγία
Gillespie BM et al., Νότια Καρολίνα, Ηνωμένες Πολιτείες, 2015	Διαχρονική μελέτη 206 άτομα συμμετείχαν	Χρήση ενδοσκόπησης σιελογόνων αδένων και αυτοσυμπληρούμενου ερωτηματολογίου δύο μερών που περιλάμβανε γενικές ερωτήσεις	Ασθενείς με πέτρες (p = 0,0004), χωρίς πέτρες (p = 0,0001)	Άτομα που υποβλήθηκαν σε ενδοσκόπηση σιελογόνων αδένων για χρόνια σιαλαδενίτιδα είχαν μεγάλη βελτίωση στα συμπτώματα, και οι ασθενείς με πέτρες είχαν ακόμη μεγαλύτερη
Pouliot AA et al., Σαν Φρανσίσκο της Καλιφόρνια, 2016	Συμμετείχαν 66 άτομα	Χρήση 2 ερωτηματολογίων: COSS και ShortForm8 Health Survey (SF-8) για μέτρηση των συμπτωμάτων της χρόνιας σιαλαδενίτιδας	Η μέση βαθμολογία COSS δεν ήταν στατιστικά σημαντική (p = 0,20) και για τα άτομα με λίθους στους σιελογόνους αδένες, η μέση βαθμολογία ήταν χαμηλότερη από εκείνους χωρίς λίθους (p = 0,0004)	Το ερωτηματολόγιο COSS μετρά τα συμπτώματα της χρόνιας σιαλαδενίτιδας, που βοηθούν στον καθορισμό των αποτελεσμάτων της χειρουργικής επέμβασης σιαλογόνων αγωγών (SASDS)
Ianovski et al., Όκλαντ της Νέας Ζηλανδίας, 2014	Συμμετείχαν 54 άτομα	Χρησιμοποιήθηκε το Glasgow Benefit Inventory (GBI) για να αξιολογήσει το όφελος	Οι μέσες τιμές της κλίμακας GBI ήταν +31. Οι μέσες τιμές για τις 3 υποκλίμακες ήταν: +38	Υπήρξε θετικό όφελος από τον ασθενή μετά τη σιαλενδοσκόπηση για αυτούς

		θεραπείας που αντιλαμβάνεται ο ασθενής μετά τη διαδικασία	(γενική), +15 (κοινωνική υποστήριξη) και +20 (σωματική υγεία)	που είχαν πέτρες και για αυτούς που είχαν αποφραγμένους αδένες
--	--	---	---	--

Σύμφωνα με τη συγκεκριμένη ανασκόπηση, είναι εμφανές ότι υπάρχει έλλειψη εργαλείων μέτρησης ειδικά σχεδιασμένων για την αξιολόγηση της σιαλαδενίτιδας. Συγκεκριμένα, ένα επικυρωμένο εργαλείο κλινικής έρευνας σχεδιασμένο για οξεία σιαλαδενίτιδα. Δεδομένου ότι η σιαλαδενίτιδα χαρακτηρίζεται από οδοντηρή διόγκωση, παχιά βλεννώδη εκκένωση βλεννογόνου, λίθους που αποφράσσουν τους αγωγούς και οδοντηρή ψηλάφηση, υπάρχει ανάγκη για περαιτέρω διερεύνηση προκειμένου να αναπτυχθεί ένα εργαλείο.

Οι Kim et al.(2014) χρησιμοποίησε ένα ερωτηματολόγιο για να αξιολογήσει τη σιαλαδενίτιδα, αλλά περιγράφει μόνο τα συμπτώματα της ξηροστομίας. Από την άλλη πλευρά, οι Almeida et al. (2010) χρησιμοποίησε ένα άλλο ερωτηματολόγιο για να αξιολογήσει τη σιαλαδενίτιδα, αλλά τα $\frac{3}{4}$ από τις ερωτήσεις ασχολήθηκαν με τα συμπτώματα της ξηροστομίας, και πάλι, μόνο το $\frac{1}{4}$ των ερωτήσεων αφορούσαν τους σιελογόνους αδένες. Οι Gillespie et al.. (2015) χρησιμοποίησε επίσης ένα ερωτηματολόγιο (OHIP-14) για να αξιολογήσει τη σιαλαδενίτιδα, αλλά η κύρια εστίασή του αφορούσε την ποιότητα ζωής και τις γενικές στοματικές συνθήκες. Οι Rouliot et al. (2016) έδωσε 2 ερωτηματολόγια (COSS και SF-8) στα άτομα για να αξιολογήσει τη σιαλαδενίτιδα, αλλά επικεντρώθηκε μόνο στα χρόνια αποφρακτικά στάδια της σιαλαδενίτιδας παρά στην οξεία σιαλαδενίτιδα. Οι ερευνητές περιέγραψαν επίσης το COSS ως ένα νέο σε χρήση εργαλείο (novel). Εκτός από το COSS, το SF-8 περιστράφηκε γύρω από ερωτήσεις σχετικά με την ποιότητα ζωής. Οι Iaponski et al. (2014) είχαν συμπληρώσει το θέμα με το ερωτηματολογίου GBI το οποίο σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει μια κατάσταση μετά από μια διαδικασία ή επέμβαση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

6 ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Το κεφάλαιο 6 αφορά στη μεθοδολογία που ακολουθήθηκε για τη διεξαγωγή της παρούσας έρευνας. Αναφέρεται ο σκοπός της μελέτης και οι ερευνητικοί στόχοι που έχουν αναδυθεί μέσα από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και μετά από τη διαπίστωση του ερευνητικού προβλήματος. Περιγράφεται ο σχεδιασμός της μελέτης που περιλαμβάνει τον τύπο της μελέτης, τον πληθυσμό, τα κριτήρια συμμετοχής και αποκλεισμού, το δείγμα καθώς και η επιλογή του δείγματος. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στις ομάδες παρέμβασης και ελέγχου και στη διαδικασία της παρέμβασης. Επιπλέον, γίνεται αναφορά στα ηθικά και δεοντολογικά ζητήματα της έρευνας.

6.1 Ερευνητικό πρόβλημα

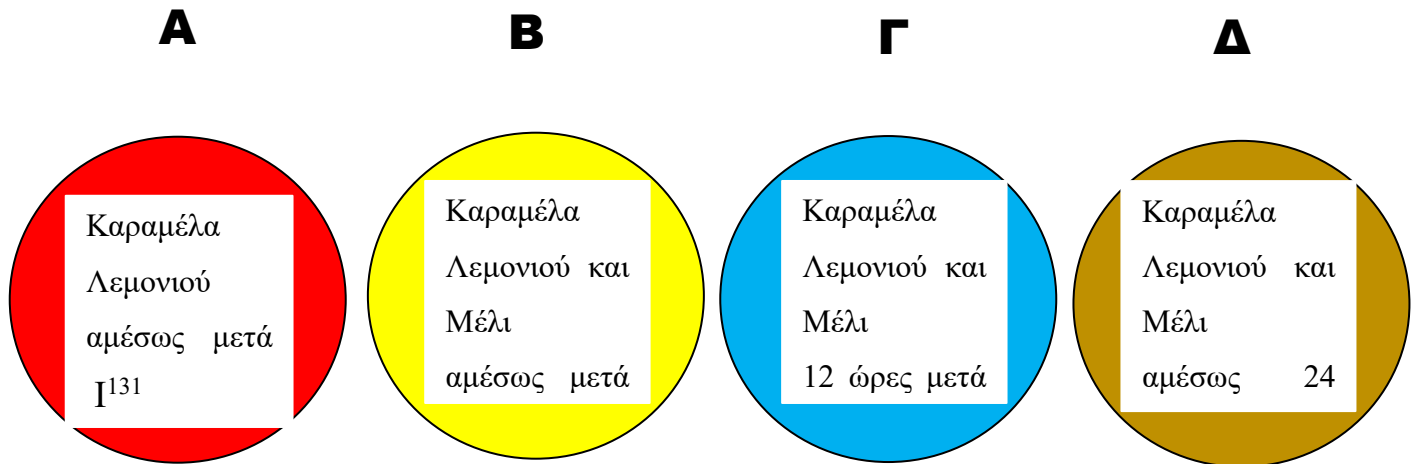
Η θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο I^{131} σε ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς αδένος προκαλεί επιπλοκές στους σιελογόνους αδένες συμπεριλαμβανομένων σιαλαδενίτιδα, πόνο, οίδημα και ξηροστομία με αρνητικό αντίκτυπο ως προς την ποιότητα ζωής αυτών των ασθενών.

6.2 Διατύπωση του ερευνητικού σκοπού

Η παρούσα ερευνητική εργασία έχει σκοπό να διερευνήσει την αποτελεσματικότητα της χρήσης του μελιού ως συμπληρωματική παρέμβαση στη μείωση της βλάβης των σιελογόνων αδένων που προκαλείται από τη θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο I^{131} σε ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς αδένος. Πιο συγκεκριμένα, η αποτελεσματικότητα του μελιού θα αξιολογηθεί με βάση: 1) τη λειτουργικότητα των σιελογόνων αδένων (τη συσσώρευση ιωδίου στους παρωτιδικούς αδένες), 2) το βαθμό σιαλαδενίτιδας που θα παρουσιάσουν οι συμμετέχοντες 3) το βαθμό ξηροστομίας που θα παρουσιάσουν και 4) την ποιότητα ζωής των συμμετεχόντων. Επιπρόσθετα, θα διερευνηθεί η καταλληλότερη και αποτελεσματικότερη χρονική περίοδος χορήγησης της καραμέλας λεμονιού και του μελιού.

6.3 Ερευνητικές Υποθέσεις

Ομάδες



Εξαρτημένες μεταβλητές

Λειτουργικότητα σιελογόνων αδένων

Σιαλαδενίτιδα

Ξηροστομία

Ποιότητα ζωής

Μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα ορίζεται όταν οι ασθενείς έχουν:

Αυξημένη λειτουργικότητα σιελογόνων αδένων (λιγότερη συσσώρευση ιωδίου)

Μειωμένο βαθμό σιαλαδενίτιδας

Μειωμένο βαθμό ξηροστομία

Καλύτερη ποιότητα ζωής

Υποθέσεις

B $\xrightarrow{\text{Πιο αποτελεσματική}}$ από A (ελέγχου)
(λόγω προσθήκης μελιού)

Γ $\xrightarrow{\text{Πιο αποτελεσματική}}$ από B
(λόγω προσθήκης μελιού+ χρόνου 12 ώρες)

Δ $\xrightarrow{\text{Πιο αποτελεσματική}}$ από A+B + Γ
(λόγω προσθήκης μελιού+ χρόνου 24 ώρες)

Υπόθεση 1:

Η χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα B) είναι περισσότερο αποτελεσματική (αυξημένη λειτουργικότητα σιελογόνων αδένων, μειωμένο βαθμό σιαλαδενίτιδας, μειωμένο βαθμό ξηροστομία, καλύτερη ποιότητα ζωής) από τη χορήγηση μόνο καραμέλας αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα ελέγχου A).

Υπόθεση 2:

Η χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού 12 ώρες μετά το I^{131} (ομάδα Γ) είναι περισσότερο αποτελεσματική (αυξημένη λειτουργικότητα σιελογόνων αδένων, μειωμένο βαθμό σιαλαδενίτιδας, μειωμένο βαθμό ξηροστομία, καλύτερη ποιότητα ζωής) από τη χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα B).

Υπόθεση 3:

Η χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού 24 ώρες μετά το I^{131} (ομάδα Δ) είναι περισσότερο αποτελεσματική (αυξημένη λειτουργικότητα σιελογόνων αδένων, μειωμένο βαθμό σιαλαδενίτιδας, μειωμένο βαθμό ξηροστομία, καλύτερη ποιότητα ζωής) από τη χορήγηση μόνο καραμέλας αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα ελέγχου A) και από τη χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα B) και από τη χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού 12 ώρες μετά το I^{131} (ομάδα Γ).

Για την αξιολόγηση της σιαλαδενίτιδας, της ξηροστομίας και της ποιότητα ζωής έγιναν 3 μετρήσεις, 1

πριν το I^{131} και 2 μετά (ένα μήνα + ένα χρόνο).

Για την αξιολόγηση της λειτουργικότητας σιελογόνων αδένων έγιναν 2 μετρήσεις μετά το I^{131} (8 μέρες + ένα χρόνο).

6.4 Υλικό και Μέθοδος

6.4.1 Ερευνητικός σχεδιασμός

Ένας καλά δομημένος σχεδιασμός για την εκπόνηση μιας ερευνητικής εργασίας θεωρείται πολύ σημαντικός γιατί θα βοηθά στο να περιοριστούν οι παράγοντες που απειλούν την έρευνα και ταυτόχρονα βοηθά στην καλύτερη εγκυρότητα των αποτελεσμάτων (Bell,2010). Στην παρούσα έρευνα, για να μπορέσουν να υλοποιηθούν οι στόχοι, θεωρήθηκε αναγκαίο η ανάπτυξη μια τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής, η οποία θα μπορούσε να διερευνήσει την επίδραση της παρέμβασης (για να εκτιμηθούν τα αποτελέσματα μιας συγκεκριμένης μεταβλητής) στην εξαρτημένη μεταβλητή. Ο σχεδιασμός για την παρούσα έρευνα έγινε λαμβάνοντας υπόψη την παρέμβαση, τις ομάδες και των αριθμών τους (με ιδιαίτερη έμφαση στον πληθυσμό), τη δειγματοληψία και την τυχαία κατανομή των ομάδων. Επίσης, έμφαση δόθηκε στην επιλογή των εργαλείων αξιολόγησης και στη διαδικασία της παρέμβασης.

6.4.2 Τύπος Μελέτης

Πρόκειται για τυχαιοποιημένη, παρεμβατική μελέτη διαχρονικής παρακολούθησης η οποία θα επιχειρήσει να διερευνήσει την αποτελεσματικότητα της χρήσης καραμέλας και μελιού στη μείωση της βλάβης των σιαλογόνων αδένων μετά από τη θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο I^{131} σε ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς αδένου που έχουν υποβληθεί σε θυρεοειδεκτομή.

Οι τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες αναφέρονται στον σχεδιασμό μιας κλινικής δοκιμής η οποία θα συγκρίνει μια νέα παρέμβαση σε αντιπαραβολή με τη συνήθη θεραπεία. Πλεονεκτήματα θεωρούνται η σαφήνεια του ερευνητικού έργου και η τυχαία επιλογή του δείγματος που θα λάβει τη νέα θεραπεία. Μια καλά σχεδιασμένη κλινική δοκιμή μπορεί να αυξήσει την τεκμηρίωση στη σύγχρονη κλινική έρευνα (Μερκούρης, 2008).

6.4.3 Δείγμα

Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ραδιοθεραπεία με I^{131} στο Ογκολογικό Κέντρο Τράπεζας Κύπρου (ΟΤΚ). Η συλλογή του δείγματος άρχισε τον Φεβρουάριο του 2014 και ολοκληρώθηκε αφού συμπληρώθηκε ο αναμενόμενος αριθμός του δείγματος τον Ιούνιο του

2018. Βασικό κριτήριο της επιλογής του δείγματος αποτέλεσε η θεραπεία με ιώδιο I^{131} μετά από θυρεοειδεκτομή. Η χορήγηση ιωδίου προκαλεί συμπτωματολογία στους ασθενείς που αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες της σιαλαδενίτιδας.

Το Ογκολογικό Κέντρο Τράπεζας Κύπρου ιδρύθηκε σε συνεργασία με την Κυπριακή Δημοκρατία και προσφέρει υπηρεσίες από το 1998. Από το 1998, ενεγράφησαν και έτυχαν θεραπείας στο Κέντρο περισσότεροι από 40.000 ασθενείς. Θεωρείται η μεγαλύτερη και πιο επιτυχημένη σύμπραξη μεταξύ δημόσιου και ιδιωτικού τομέα στην Κυπριακή Δημοκρατία, προς όφελος τόσο των ασθενών με καρκίνο όσο και της κοινωνίας.

Το Κέντρο έχει καταστεί η ναυαρχίδα στη θεραπεία του καρκίνου, στοχεύοντας στο 60% των διαγνωσμένων περιστατικών στην Κύπρο και κατατάσσοντας τη χώρα ανάμεσα στα υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης μεταξύ των χωρών του ΟΟΣΑ.

Το Κέντρο είναι το πρώτο νοσηλευτήριο στην Κύπρο και την Ελλάδα που έχει λάβει την πιστοποίηση ποιότητας CHKS (Caspe Healthcare Knowledge Systems).

6.4.4 Κριτήρια συμμετοχής στην έρευνα

Ο ασθενής πρέπει να:

- έχει ηλικία άνω των 18 ετών.
- έχει διαγνωστεί με καρκίνο του θυρεοειδούς.
- έχει υποβληθεί σε ολική θυρεοειδεκτομή.
- λαμβάνει θεραπεία με ιώδιο I^{131} .
- είναι ικανός να δίνει ενυπόγραφη συγκατάθεση μετά από ενημέρωση του για σκοπό της έρευνας.
- είναι ικανός να συμπληρώνει ορθά τα ερωτηματολόγια.
- μην είναι αλλεργικός στο μέλι.
- γράφει και να μιλά ελληνικά ή και αγγλικά.

6.4.5 Κριτήρια αποκλεισμού

Αποκλείονταν από τη μελέτη όσοι ασθενείς δεν ικανοποιούσαν όλα τα προαναφερθέντα κριτήρια ή αν αποσύρονταν από τη διαδικασία για λόγους που αφορούσαν τους ίδιους ή την κατάστασή τους. Τα περαιτέρω κριτήρια αποκλεισμού περιλάμβαναν άτομα:

- που έχουν μεταστάσεις.

- με ενεργές παθήσεις στους σιαλογόνους αδένες.
- που έχουν οποιοδήποτε ιστορικό με βλάβη των σιαλογόνων αδένων.
- που είχαν επιβεβαιωμένο σακχαρώδη διαβήτη
- που είχαν υποβληθεί ξανά σε θεραπεία με ιώδιο I^{131} ή είχαν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία στο κεφάλι και τράχηλο προηγουμένως.
- τα οποία είχαν αλλεργία στο μέλι
- που χρησιμοποιούσαν άλλες συμπληρωματικές θεραπείες ή που δεν συμπεριλαμβάνονταν στη συνήθη θεραπεία.
- που αρνήθηκαν για διάφορους προσωπικούς λόγους να συμμετάσχουν στην έρευνα.

6.4.6 Υπολογισμός του δείγματος

Το μέγεθος δείγματος υπολογίστηκε με τη μέθοδο της ανάλυσης ισχύος (power analysis). Η διεθνής βιβλιογραφία όσο αφορά την επίδραση του μελιού στην ξηροστομία είναι περιορισμένη, οπότε βασιστήκαμε στη μελέτη του και στην επίδραση στις τέσσερις παραμέτρους της ξηροστομίας του εργαλείου του DIRIX (Ξηροστομία, Πόνος, Απώλεια γεύσης, Δυσφαγία). Μελετήθηκε η διαφορά στο ποσοστό των ασθενών με Καθόλου Ξηροστομία, Καθόλου Πόνο, Καθόλου Απώλεια Γεύσης και Απουσία Προβλημάτων Κατάποσης).

Το ελάχιστο δείγμα για εντοπισμό αναμενόμενης διαφοράς 30%- 35% στα ποσοστά αυτά ανάμεσα σε ομάδα ελέγχου και ομάδας παρέμβασης, με ισχύ 80% σε επίπεδο σημαντικότητας 5%, είναι 26 άτομα σε κάθε ομάδα. Υπολογίζοντας ένα περιθώριο 15% για τυχόν αποχώρηση από την μελέτη (lost to follow up), το τελικό δείγμα υπολογίστηκε στους 30 ασθενείς ανά ομάδα.

Η ανάλυση ισχύος πραγματοποιήθηκε στην R με το πακέτο Hmisc και την ρουτίνα Hmisc::bsamsize .

6.4.7 Μέθοδος τυχαιοποίησης και κατανομής του δείγματος

Σημαντική παράμετρος θεωρείται η τυχαιοποίηση του δείγματος ούτως ώστε να διασφαλίζεται ισοδυναμία (ομοιογένεια) των ομάδων και έτσι αυξάνεται η αντιπροσωπευτικότητα του δείγματος σε σχέση με τον πληθυσμό-στόχο (Robson, 2002). Οι ασθενείς κατανέμονταν στις ομάδες χωρίς να επηρεάζεται συνειδητά ή ασυνείδητα η κατανομή από την ερευνητική ομάδα με σκοπό να περιορίζεται το σφάλμα επιλογής. Επίσης, με την τυχαία επιλογή γίνεται η κατανομή ενδεχόμενων παραγόντων που μπορεί να επηρεάσουν το αποτέλεσμα κατά τυχαίο τρόπο σε όλες τις ομάδες. Είναι η καλύτερη μέθοδος εξουδετέρωσης των συγκριτικών παραγόντων και έγκυρης εκτίμησης μιας παρέμβασης έναντι κάποιας άλλης (Rothman, 2002).

Στην παρούσα μελέτη η δειγματοληψία για την κατανομή στις ομάδες ήταν τυχαία και γινόταν από ανεξάρτητο στατιστικόλόγο με τη βοήθεια του προγράμματος stata 9.0 (stata Corp, College station, TX, USA). Με τη χρήση του εν λόγω ειδικού διαδικτυακού λογισμικού, εξασφαλίστηκε η παραγωγή τυχαίας αλληλουχίας αριθμών βάση της οποίας ταξινομήθηκαν οι ασθενείς σε ομάδες.

Για την απόκρυψη της κατανομής σε ομάδες από τον ερευνητή χρησιμοποιήθηκαν 120 αριθμημένα ερωτηματολόγια (30 για κάθε ομάδα) τα οποία ήταν σφραγισμένα σε αδιαφανείς φακέλους. Έτσι ο κάθε ασθενής που πληρούσε τα κριτήρια εισδοχής εντασσόταν σε μία από τις τέσσερις ομάδες, ενώ την ομάδα στην οποία είχε ενταχθεί, γνώριζε μόνο το ανεξάρτητο άτομο το οποίο είχε κάνει την τυχαιοποίηση. Η προσπάθεια για την απόκρυψη μειώνει το συστηματικό σφάλμα επιλογής (Rothman, 2002).

Οι συμμετέχοντες προσδιορίζονταν από εξειδικευμένο γιατρό των εξωτερικών ιατρείων του Ογκολογικού της Τράπεζας Κύπρου, όπως αναφέρθηκε πιο πάνω. Η κατανομή των ασθενών στις τέσσερις ομάδες δεν κοινοποιείτο στον γιατρό.

6.4.8 **Τυφλότητα**

Μια άλλη σημαντική παράμετρος στο σχεδιασμό της τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής ώστε να δώσει μεγαλύτερη ισχύ στη μελέτη είναι η τυφλότητα (blinding). Η συγκεκριμένη παράμετρος μπορεί να διασφαλίζει ότι τα άτομα που εμπλέκονται στη μελέτη (ασθενείς, γιατροί και φροντιστές) δε γνωρίζουν την κατανομή των ασθενών στις ομάδες. Έτσι περιορίζεται το σφάλμα μεροληψίας τόσο από μέρος του υποκειμένου όσο και από μέρος του ερευνητή (Wood L, et al., 2008) (Rothman, 2002). Επίσης, αποφεύγεται η πιθανότητα να επηρεαστεί η εγκυρότητα των αποτελεσμάτων από τις προσδοκίες και τα πιστεύω του ερευνητή (Bell, 2010).

Στην παρούσα μελέτη είχε διασφαλιστεί η τυφλότητα από τους ασθενείς και από τον ερευνητή που έκανε τη συλλογή των δεδομένων (διπλή τυφλότητα). Οι ασθενείς που ήταν στην ομάδα παρέμβασης γνωρίζουν ότι παίρνουν καραμέλα λεμονιού και επιπρόσθετα μέλι αλλά επειδή δεν γνώριζαν τη συνήθη θεραπεία θεωρούσαν ότι αυτό συνηθίζεται να γίνεται σε όλους που λαμβάνουν ιώδιο. Οι ίδιες καραμέλες δίνονταν σε όλους τους συμμετέχοντες (συμπεριλαμβανομένων και αυτών που ήταν στην ομάδα ελέγχου) για να διασφαλιστεί η ομοιογένεια στα συστατικά που θα έπαιρναν γιατί διαφορετικές καραμέλες πιθανόν να επηρέαζαν το αποτέλεσμα. Οι καραμέλες τοποθετούνταν σε ειδική συσκευασία για να διασφαλιστεί η ανωνυμία του είδους και ήταν μετρημένες για να είναι αρκετές για τις τέσσερις μέρες που έλεγε το πρωτόκολλο. Διπλή τυφλότητα που αφορούσε το είδος του διαλύματος που χρησιμοποιούσαν οι ομάδες παρέμβασης δεν ήταν εφικτό να διασφαλιστεί, καθώς το μέλι έπρεπε να ετοιμάζεται από τους ίδιους και κατά τη διάρκεια της παραμονής τους στο νοσοκομείο αλλά και τις

υπόλοιπες μέρες, στο σπίτι όπως αναφερόταν στο πρωτόκολλο Εξάλλου το μέλι έχει μια χαρακτηριστική μυρωδιά που εύκολα μπορεί να αναγνωριστεί. Γι' αυτό το λόγο πάρθηκαν άλλα μέτρα (η απόκρυψη κατανομής - allocation concealment), όπως αναφέρθηκαν προηγουμένως για να ελαχιστοποιηθεί η προκατάληψη.

Για να είναι έγκυρα τα αποτελέσματα και να διασφαλιστεί η τυφλότητα τα άτομα που έκαναν τις αντικειμενικές μετρήσεις ήταν ανεξάρτητα και δεν γνώριζαν την κατανομή των συμμετεχόντων στις ομάδες, σε όλες τις φάσεις της ερευνητικής διαδικασίας. εκτός από το άτομο που παρείχε το μέλι και την ανεξάρτητη νοσηλεύτρια, η οποία δεν συμμετείχε στη συμπλήρωση ή συλλογή των ερωτηματολογίων, αλλά είχε την ευθύνη της τηλεφωνικής υπενθύμισης για την τήρηση του πρωτοκόλλου. Κατά την πρώτη φάση, ενδονοσοκομειακά, η κλινική αξιολόγηση για κατάταξη στην κλίμακα σιαλαδενίτιδας γινόταν από τον ιατρό, ο οποίος, όπως αναφέρεται πιο πάνω, δεν γνώριζε σε ποια ομάδα ανήκε ο ασθενής. Μετά την αξιολόγηση γινόταν και η συμπλήρωση και συλλογή των ερωτηματολογίων. Ακολούθως, τα ερωτηματολόγια σφραγίζονταν σε αδιαφανείς φακέλους οι οποίοι ανοίχτηκαν με την ολοκλήρωση των τριών αξιολογήσεων, ώστε να αποφευχθεί το σφάλμα επιλογής. Κατά τη δεύτερη φάση γινόταν η κλινική αξιολόγηση και συλλογή των ερωτηματολογίων ένα μήνα μετά την πρώτη αξιολόγηση, σε εξωνοσοκομειακό χώρο. Η αξιολόγηση διενεργούνταν από άτομο το οποίο είχε εκπαιδευτεί από την ερευνήτρια, χωρίς το άτομο να γνωρίζει την ομάδα του ασθενούς. Κατά την τρίτη φάση, η κλινική αξιολόγηση και κατάταξη στην κλίμακα σιαλαδενίτιδας γινόταν κατά τον προκαθορισμένο ετήσιο έλεγχο, σε συνδυασμό με τη διαγνωστική ολοσωματική εξέταση 1 χρόνο μετά το RAIT/Spect/CT. Την ίδια μέρα γινόταν και η συμπλήρωση και συλλογή των ερωτηματολογίων. Για τη διασφάλιση της τυφλοποίησης της διαδικασίας, η τρίτη φάση διενεργήθηκε από το ίδιο ανεξάρτητο άτομο το οποίο είχε αναλάβει τη συλλογή και αξιολόγηση κατά τη δεύτερη φάση. Ο κύριος ερευνητής δεν συμμετείχε στη συλλογή των δεδομένων καθ' όλη τη διάρκεια της διαδικασίας.

Για την τυφλότητα των αντικειμενικών μετρήσεων σιαλαδενίτιδας, χρησιμοποιήθηκε η Post Therapy ολοσωματική εξέταση 8 μέρες μετά το RAIT/Spect/CT, και 1 χρόνο μετά. Κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας, έγινε συλλογή των ROIS με εστίαση στην περιοχή των παρωτιδικών σιελογόνων αδένων. Η εξέταση έγινε από τους ακτινολόγους του ογκολογικού κέντρου της Τράπεζας Κύπρου, οι οποίοι επίσης δεν γνώριζαν την ομάδα των ασθενών.

6.5 Καθορισμός ομάδων

6.5.1 Ομάδα ελέγχου

Στην ομάδα Α/ομάδα ελέγχου οι συμμετέχοντες πιπιλίζουν 1 καραμέλα λεμονιού κάθε 2-3 ώρες κατά

τη διάρκεια της ημέρας αρχίζοντας αμέσως μετά τη χορήγηση του I^{131} για διάρκεια 4 ημερών. Σωστή δοσολογία επιτυγχανόταν με τα έτοιμα σκευάσματα με υπολογισμένο αριθμό καραμελών που δίνονταν στους συμμετέχοντες.

6.5.2 Ομάδες παρέμβασης

Οι συμμετέχοντες που ήταν στις ομάδες παρέμβασης, εκτός από τη συνήθη θεραπεία για την αντιμετώπιση ή πρόληψη της σιαλαδενίτιδας, που ήταν καραμέλα λεμονιού, ακολουθούσαν το ερευνητικό πρωτόκολλο. Σύμφωνα με το πρωτόκολλο λάμβαναν 20γρ. καθαρού φυσικού μελιού ανθών διαλυμένο σε 100ml νερού υπό τη μορφή στοματικού διαλύματος, το οποίο έκαναν 4 φορές την ημέρα στοματικές πλύσεις ενδιάμεσα από τις καραμέλες (τουλάχιστο 1 ώρα μετά τη λήψη της καραμέλας ή 1 ώρα πριν από τη λήψη καραμέλας) για 4 μέρες. Οι 3 ομάδες είχαν διαφορετικό χρόνο εκκίνησης.

Η σωστή δόση μελιού διασφαλίστηκε με τη χρήση μετρητή για να αποφευχθούν μεγάλες αποκλείσεις στη δοσολογία και ετοιμασία του διαλύματος. Το πρωτόκολλο αυτό αναπτύχθηκε από τους Biswal, Zakaria, & Ahmad (2003) και έχει εφαρμοστεί σε έρευνα στην Κύπρο σε παρόμοιο πληθυσμό από τους Χαραλάμπους και συν. (2013).

Στην **ομάδα παρέμβασης Β** οι συμμετέχοντες πιπίζαν 1 καραμέλα λεμονιού κάθε 2-3 ώρες και ενδιάμεσα έκαναν 4 στοματικές πλύσεις με διάλυμα από μέλι. Αρχίζαν αμέσως μετά (2 ώρες μετά) τη χορήγηση του I^{131} για διάρκεια 4 ημερών.

Στην **ομάδα παρέμβασης Γ** οι συμμετέχοντες πιπίζαν 1 καραμέλα λεμονιού κάθε 2-3 ώρες και ενδιάμεσα έκαναν 4 στοματικές πλύσεις με διάλυμα από μέλι. Αρχίζαν 12 ώρες μετά τη χορήγηση του I^{131} για διάρκεια 4 ημερών.

Στην **ομάδα παρέμβασης Δ** οι συμμετέχοντες πιπίζαν 1 καραμέλα λεμονιού κάθε 2-3 ώρες και ενδιάμεσα έκαναν 4 στοματικές πλύσεις με διάλυμα από μέλι. Αρχίζαν 24 ώρες μετά τη χορήγηση του I^{131} για διάρκεια 4 ημερών.

6.6 Συλλογή Δεδομένων

Για τη διεξαγωγή της παρούσας έρευνας συνεργάστηκαν ο πυρηνικός ιατρός, ακτινολόγοι, ογκολογικοί νοσηλευτές που διαχειρίζονται ασθενείς που λαμβάνουν ιώδιο στο ΟΤΚ καθώς και ο συντονιστής της έρευνας.

Αρχικά, έγινε επεξήγηση στην Ομάδα Υγείας από τον συντονιστή ερευνητή για τον σκοπό της έρευνας

και τα κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού του δείγματος. Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στις ευθύνες του καθενός έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι πιθανότητες μεροληψίας, είτε συνειδητά είτε ασυνείδητα από το κάθε μέλος της διεπιστημονικής ομάδας

Οι συμμετέχοντες προσδιορίζονταν από εξειδικευμένο ιατρό των εξωτερικών ιατρείων του Ογκολογικού της Τράπεζας Κύπρου. Η συμβολή του γιατρού ήταν καθοριστική στην απόφαση των συμμετεχόντων να πάρουν μέρος στην έρευνα και να συνειδητοποιήσουν τη σοβαρότητα του προβλήματος. Υπήρξε πρόθεση να διασφαλιστεί ότι το αναμενόμενο δείγμα (30 ασθενείς σε κάθε ομάδα) πληροί όλα τα κριτήρια που προκαθορίστηκαν για τη διεξαγωγή της συγκεκριμένης έρευνας. Επίσης, ο γιατρός ήταν υπεύθυνος να ελέγχει κάθε σημείο των κριτηρίων επιλογής και αποκλεισμού, μετά από την απόφαση για λήψη ιωδίου από τον ασθενή.

Κατά την προσέλευση τους για την καθιερωμένη πρώτη κλινική εξέταση και αξιολόγηση, δινόταν η ευκαιρία στο γιατρό να τους εξηγήσει τη σημαντικότητα της συμμετοχής τους στην έρευνα. Οι ασθενείς με κακοήθειες έχουν έντονη εμπιστοσύνη στο γιατρό τους και έτσι αποδέχονται εύκολα τις προσεγγίσεις που τους προτείνει. Αξίζει να αναφερθεί ότι τα περιστατικά που εμφανίζονται στο ΟΤΚ και χρειάζονται θεραπεία με ιώδιο είναι περίπου 120 ανά έτος.

Μετά από την πρώτη ενημέρωση τους από το ιατρό και τη δική τους προφορική συγκατάθεση καθώς και με τη δική τους άδεια, τα προσωπικά τους τηλέφωνα κοινοποιούνταν στην ερευνήτρια, η οποία είχε την ευθύνη να ενημερώνεται κάθε εβδομάδα ποιοι ασθενείς θα έρχονταν τις συγκεκριμένες μέρες για χορήγηση ιωδίου. Ακολουθούσε τηλεφωνική ενημέρωση και επεξήγηση από την ερευνήτρια για τη σημαντικότητα της συμμετοχής τους στην έρευνα. Μετά τη συναίνεσή τους κατανέμονταν στις ομάδες με τυχαία επιλογή.

Κατά την προσέλευση τους για την προγραμματισμένη θεραπεία, μια ανεξάρτητη νοσηλεύτρια (νοσηλεύτρια που εργάζεται στα εξωτερικά ιατρεία στο ΟΤΚ) τους έδινε περαιτέρω εξηγήσεις, τα ερωτηματολόγια και εξασφαλιζόταν η ενυπόγραφη συγκατάθεσή τους για τη συμμετοχή τους στην έρευνα. Για την καλύτερη συμμόρφωσή τους, η νοσηλεύτρια τους επεξηγούσε τη διαδικασία της παρέμβασης της κάθε ομάδας και τον χρόνο έναρξης με κάθε λεπτομέρεια. Οι οδηγίες αυτές δίνονταν και γραπτώς με απλό και κατανοητό τρόπο. Η συγκεκριμένη νοσηλεύτρια δεν ασχολήθηκε με την συμπλήρωση των ερωτηματολογίων. Τα ερωτηματολόγια τα συμπλήρωναν μόνοι τους στον χώρο αναμονής και τα τοποθετούσαν σε κουτί που ήταν στον θάλαμο. Στο τέλος της ίδιας μέρας η νοσηλεύτρια τα έβαζε σε φακέλους και τα σφράγιζε. Το τηλέφωνο της υπεύθυνης ερευνήτριας ήταν στη διάθεση των συμμετεχόντων και είχαν την δυνατότητα να την καλέσουν για όποιες διευκρινίσεις χρειάζονταν. Το μέλι ετοιμαζόταν από τους ίδιους τους ασθενείς σε συνεργασία με το προσωπικό του

θαλάμου, το οποίο ήταν ενήμερο για τη διαδικασία.

Επαναλαμβανόμενες μετρήσεις γίνονταν πριν τη χορήγηση του ιωδίου, ένα μήνα μετά και ένα χρόνο μετά.

Ο χρόνος αυτός είναι ερευνητικά τεκμηριωμένος για την πιθανότητα εμφάνισης βλάβης των σιελογόνων αδένων μετά από θεραπεία με I^{131} (Almeida, Sanabria, Lima, & Kowalski, 2011, Grewal et al., 2009, Rieger, Jha, Lam Tang, Harris, & Seikaly, 2012)

Η συμπλήρωση των ερωτηματολογίων αυτοαναφοράς πριν, σε ένα μήνα και σε ένα χρόνο, γίνεται ταυτόχρονα με κλινική αξιολόγηση για την κατάταξη στην κλίμακα σιαλαδενίτιδας

Η πρώτη αξιολόγηση, ενδονοσοκομειακά, η κλινική αξιολόγηση για κατάταξη στην κλίμακα σιαλαδενίτιδας γινόταν από τον ιατρό. Μετά την αξιολόγηση γινόταν και η συμπλήρωση και συλλογή των ερωτηματολογίων. Ακολουθώντας, τα ερωτηματολόγια σφραγίζονταν σε αδιαφανείς φακέλους οι οποίοι ανοίχτηκαν με την ολοκλήρωση των τριών αξιολογήσεων, ώστε να αποφευχθεί το σφάλμα επιλογής.

Η δεύτερη αξιολόγηση όπου γινόταν η κλινική αξιολόγηση και συλλογή των ερωτηματολογίων ένα μήνα μετά την πρώτη αξιολόγηση, σε εξωνοσοκομειακό χώρο, διενεργείτο από άτομο το οποίο είχε εκπαιδευτεί από την ερευνήτρια, χωρίς το άτομο να γνωρίζει την ομάδα του ασθενούς.

Η τρίτη αξιολόγηση, η κλινική αξιολόγηση και κατάταξη στην κλίμακα σιαλαδενίτιδας διενεργείτο από το ίδιο άτομο που έκανε τη δεύτερη αξιολόγηση κατά τον προκαθορισμένο ετήσιο έλεγχο, σε συνδυασμό με τη διαγνωστική ολοσωματική εξέταση 1 χρόνο μετά το RAIT/Spect/CT. Την ίδια μέρα γινόταν και η συμπλήρωση και συλλογή των ερωτηματολογίων.

6.7 Εργαλεία αξιολόγησης μέτρησης των μεταβλητών

Για την αντικειμενική αξιολόγηση των σιελογόνων αδένων χρησιμοποιήθηκε το WHOLE BODY SCAN με έμφαση στους σιελογόνους αδένες- ROIS- (Region of interest). Η σιαλαδενίτιδα αξιολογήθηκε με την κλίμακα σιαλαδενίτιδας, αφού πρώτα ελέγχθηκε στην παρούσα έρευνα η εγκυρότητα και η αξιοπιστία της.

Έπειτα από εκτενή ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, έγινε η επιλογή των εργαλείων που χρησιμοποιήθηκαν με απώτερο σκοπό την επίτευξη των στόχων της έρευνας. Ιδιαίτερη σημασία δόθηκε στον πληθυσμό-στόχο και στη γενική κατάσταση της υγείας των συγκεκριμένων ατόμων που θα συμπλήρωναν τα ερωτηματολόγια, έτσι ώστε να αποφευχθεί η περαιτέρω ταλαιπωρία σε αυτούς.

Όλη η ερευνητική ομάδα μελέτησε προσεχτικά τα ερωτηματολόγια με έμφαση στην εγκυρότητα και αξιοπιστία τους και κατέληξαν στο να χρησιμοποιηθούν δύο ευρείας χρήσης αυτοσυμπληρούμενα ερωτηματολόγια. Σημαντική παράμετρος θεωρήθηκε το γεγονός ότι τα ίδια ερωτηματολόγια είχαν χρησιμοποιηθεί σε παρόμοιο πληθυσμό στην Κύπρο (Χαραλάμπους, 2013).

Τρία εργαλεία αυτοαναφοράς χρησιμοποιήθηκαν για τη μέτρηση των μεταβλητών: το ερωτηματολόγιο ξηροστομίας (XQ) του Digix χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της ξηροστομίας καθώς επίσης και το γενικό εργαλείο αξιολόγησης της ποιότητας ζωής στους πάσχοντες από κακοήθεια EORT QLQ-C30 και το συμπληρωματικό ειδικό εργαλείο αξιολόγησης της ζωής των ασθενών με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου EORT QLQ-H&N35 χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής

6.7.1 Εργαλείο αντικειμενικής αξιολόγησης των σιελογόνων αδένων- ROIs

Για την καταγραφή των κλινικών-αντικειμενικών αξιολογήσεων χρησιμοποιήθηκε η Post Therapy ολοσωματική εξέταση WHOLE BODY SCAN οχτώ μέρες μετά το RAIT/Spect/CT και ένα χρόνο μετά. Κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας, έγινε συλλογή των ROIs (Regions of interest) με εστίαση στην περιοχή των παρωτιδικών σιελογόνων αδένων. Η εξέταση έγινε από τους ακτινολόγους του ογκολογικού κέντρου της Τράπεζας Κύπρου. Οι μετρήσεις των αντικειμενικών παραμέτρων καταγράφονταν κα τις δυο φορές και τα δεδομένα κωδικοποιούνταν και φυλάγονταν στο αρχείο του Ακτινολογικού του Ογκολογικού της Τράπεζας Κύπρου. Οι μετρήσεις αυτές γνωστοποιήθηκαν μόνο στο ανεξάρτητο άτομο που κωδικοποίησε τα αποτελέσματα όταν τελείωσε η συλλογή όλων των δεδομένων και στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκαν για τη στατιστική ανάλυση.

Επιπρόσθετα, για να απαντηθούν τα ερευνητικά ερωτήματα κρίθηκε αναγκαίο να χρησιμοποιηθούν και ερωτηματολόγια αυτοαναφοράς έτσι ώστε να υπάρχουν και οι υποκειμενικές μετρήσεις για την αξιολόγηση της άποψης των ασθενών από τη μία, και από την άλλη για να μπορεί να γίνει σύγκριση μεταξύ αντικειμενικών και υποκειμενικών μετρήσεων ούτως ώστε να ενδυναμωθεί η εγκυρότητα των αποτελεσμάτων.

Έπειτα από εκτενή ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, έγινε η επιλογή των εργαλείων που χρησιμοποιήθηκαν με απώτερο σκοπό την επίτευξη των στόχων της έρευνας. Ιδιαίτερη σημασία δόθηκε στον πληθυσμό-στόχο και στη γενική κατάσταση της υγείας των συγκεκριμένων ατόμων που θα συμπλήρωναν τα ερωτηματολόγια, έτσι ώστε να αποφευχθεί η περαιτέρω ταλαιπωρία σε αυτούς.

Όλη η ερευνητική ομάδα μελέτησε προσεχτικά τα ερωτηματολόγια με έμφαση στην εγκυρότητα και αξιοπιστία τους και κατέληξαν στο να χρησιμοποιηθούν δύο ευρείας χρήσης αυτοσυμπληρούμενα ερωτηματολόγια. Σημαντική παράμετρος θεωρήθηκε το γεγονός ότι τα ίδια ερωτηματολόγια είχαν

χρησιμοποιηθεί σε παρόμοιο πληθυσμό στην Κύπρο .

6.7.2 Εργαλεία υποκειμενικής αξιολόγησης

6.7.3 Εργαλείο αξιολόγησης-Κλίμακα σιαλαδενίτιδας

Όπως έχει αναφερθεί στο προηγούμενο κεφάλαιο, η αξιολόγηση του βαθμού σιαλαδενίτιδας πραγματοποιείται μέσα από τη χρήση ενός εργαλείου που διαχωρίζει τα επίπεδα σιαλαδενίτιδας σε 4 στάδια από μηδέν έως τρεις (0-3). Η αξιολόγηση για την κατάταξη στη κλίμακα σιαλαδενίτιδας γινόταν παράλληλα με την κλινική αξιολόγηση και ταυτόχρονα με τη συμπλήρωση και συλλογή των ερωτηματολογίων

Η φυσική εξέταση ξεκινούσε από τον ίδιο τον αδένα. Εξέταζαν το άνοιγμα του πόρου, όλα τα δάπεδα της στοματικής κοιλότητας, γλώσσα, μάγουλο και λαιμό. Παρατηρούσαν για ατροφία γλωσσικών θηλών και απώλεια του σμάλτου των δοντιών. Όλοι οι μεγάλοι αδένες εξετάζονταν για μάζες και συμμετρία. Οποιαδήποτε μορφή λεμφαδενοπάθειας αναφερόταν.

Κατά την πρώτη φάση, ενδονοσοκομειακά, η κλινική αξιολόγηση για κατάταξη στην κλίμακα σιαλαδενίτιδας γινόταν από τον ιατρό και μια νοσηλεύτρια του ογκολογικού κέντρου πριν την χορήγηση ιωδίου.

Κατά τη δεύτερη φάση γινόταν η κλινική αξιολόγηση και συλλογή των ερωτηματολογίων ένα μήνα μετά την πρώτη αξιολόγηση, σε εξωνοσοκομειακό χώρο. Η αξιολόγηση διενεργείτο από άτομο (νοσηλεύτη) το οποίο είχε εκπαιδευτεί από την ερευνήτρια, ενώ η τρίτη φάση διενεργήθηκε από το ίδιο ανεξάρτητο άτομο το οποίο είχε αναλάβει τη συλλογή και αξιολόγηση κατά τη δεύτερη φάση. Κατά την τρίτη φάση, η κλινική αξιολόγηση και κατάταξη στην κλίμακα σιαλαδενίτιδας γινόταν κατά τον προκαθορισμένο ετήσιο έλεγχο την ίδια μέρα που γινόταν η Post Therapy ολοσωματική εξέταση 1 χρόνο μετά το RAIT/Spect/CT. Κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας, έγινε και η συλλογή των ROIS με εστίαση στην περιοχή των παρωτιδικών σιελογόνων αδένων. Σύμφωνα με την αξιολόγηση, το μηδέν υποδηλώνει τη φυσιολογική λειτουργία των σιελογόνων αδένων (χωρίς την παρουσία συμπτωμάτων ή αλλαγών που να δηλώνουν την παρουσία σιαλαδενίτιδας), το 1 υποδηλώνει ελαφριά σιαλαδενίτιδα, με παρουσία συμπτωμάτων (οίδημα, ευαισθησία και ερυθρότητα στην περιοχή των σιελογόνων αδένων), το 2 υποδηλώνει ελαφριά σιαλαδενίτιδα με παρουσία συμπτωμάτων (παρουσία πόνου κατά την ψηλάφηση ή κατά την λήψη τροφής, ορατοί λίθοι, αλλαγή σύστασης σάλιου – παχύρευστο, ιξώδες, κολλώδες σάλιο) και τέλος, το 3 υποδηλώνει σοβαρή σιαλαδενίτιδα με παρουσία συμπτωμάτων (ατροφία σιελογόνων αδένων, Περιορισμός/ Απουσία σιέλου, Πυώδης εκροή Πυρετός) (Παράρτημα.....).

Η χρονική περίοδος που καθορίστηκε για την αξιολόγηση της σιαλαδενίτιδας είναι ερευνητικά τεκμηριωμένη ότι πιθανόν να εμφανιστεί μετά από τη χορήγηση ιωδίου, όπως έχει αναφερθεί σε προηγούμενο κεφάλαιο.

6.7.4 **Ανάπτυξη κλίμακας για την αξιολόγηση της σιαλαδενίτιδας επαγόμενης από το ραδιενεργό ιώδιο**

6.7.4.1 *Μεθοδολογία για την ανάπτυξη της κλίμακας*

Η ανάπτυξη και η αξιοπιστία της Κλίμακας Σιαλαδενίτιδας (SS) έγινε σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές και μεθοδολογίες και υλοποιήθηκε μέσω δύο ξεχωριστών αλλά αλληλένδετων φάσεων.

Κατά την πρώτη φάση, οι συγγραφείς τακτοποίησαν τα στοιχεία που περιλαμβάνονται στην κλίμακα. Η δεύτερη φάση περιλάμβανε την πιλοτική δοκιμασία της κλίμακας με ανάλυση μιας ομάδας πριν από την εξέταση, κατά την οποία η αξιολόγησή της και η εγκυρότητά της ερευνήθηκαν με τη χρησιμοποίησή της στον πληθυσμό-στόχο, ο οποίος ήταν ενήλικες ασθενείς με διάγνωση καρκίνου του θυρεοειδούς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο, μετά από θυρεοειδεκτομή.

6.7.4.2 *Ανάπτυξη και περιγραφή της κλίμακας σιαλαδενίτιδας*

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ανασκόπησης που προηγήθηκε στις περισσότερες περιπτώσεις, η σιαλαδενίτιδα αξιολογήθηκε κλινικά (π.χ. με την παρουσία συμπτωμάτων όπως πρησμένοι, επώδυνοι σιελογόνοι αδένες) και συχνά με τη χρήση μιας οπτικής αναλογικής κλίμακας VAS που καταγράφει την παρουσία συμπτωμάτων όπως η ευαισθησία, χωρίς να εκτιμά τη σοβαρότητα του συμπτώματος (π.χ. Wu et al 2014, Siedek κ.ά. 2013).

Η πλειονότητα των μελετών στις οποίες χρησιμοποιήθηκε ένα μόνο όργανο για την εκτίμηση της κατάστασης των σιελογόνων αδένων, περιλάμβανε τη χρήση των κριτηρίων ταξινόμησης RTOG / EORTC για άμεσα και χρόνια συμπτώματα που οφείλονται στις ακτινοβολίες και τα κοινά κριτήρια ορολογίας για ανεπιθύμητες ενέργειες (Common Terminology Criteria for Adverse Events - CTCAE). Κατά τη διάρκεια της επαναληπτικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας εντοπίστηκε επίσης το ερωτηματολόγιο για τα συμπτώματα της χρόνιας αποφρακτικής σιαλαδενίτιδας (COSS). Στοιχεία από αυτά τα εργαλεία χρησιμοποιήθηκαν για την ανάπτυξη της κλίμακας σιαλαδενίτιδας (SS) σε συνδυασμό με κλινικές εκδηλώσεις οξείας σιαλαδενίτιδας. Μια σειρά από συμπτώματα τα οποία εντοπίστηκαν μέσα από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, ενσωματώθηκε για να επιτευχθεί ένα επαρκές δείγμα αντικειμένων που αντιστοιχούσαν στα συμπτώματα της σιαλαδενίτιδας (Bradley,2001) ,(Gayner SM,1998),(Pfaltz CR,1981). Αυτά τα συμπτώματα περιελάμβαναν κυρίως πόνο των

σιελογόνων αδένων, ευαισθησία, οίδημα, περιορισμένη παραγωγή σάλιου, πυώδες εξίδρωμα και αιματηρό εξίδρωμα. Τα ανακτημένα στοιχεία χρησιμοποιήθηκαν κατά λέξη ή συντομεύθηκαν σε καταφατικές και περιγραφικές δηλώσεις. Μια δεξαμενή 37 δυναμικών στοιχείων αποτέλεσε την πρώτη έκδοση της κλίμακας.

Μετά από την αρχική ανάκτηση δυνητικών αντικειμένων, ζητήθηκε από 8 επαγγελματίες υγείας (ιατρό οικόλογο, ακτινολόγο και ογκολογικούς νοσηλευτές) να ταξινομήσουν τα στοιχεία σε διαστάσεις (δηλ. βαθμούς) που σχετίζονταν με τη συμπτωματολογία και τη σοβαρότητα της οξείας σιαλαδενίτιδας. Τα στοιχεία διατηρήθηκαν μόνο σε περίπτωση που είχε επιτευχθεί επίπεδο συμφωνίας άνω του 75% μεταξύ των εμπειρογνομόνων. Πριν από αυτό το στάδιο αποφασιζόταν αν θα αποκλείονταν οποιαδήποτε διφορούμενα στοιχεία που δεν μπορούσαν να κατηγοριοποιηθούν με σαφήνεια σε μία από τις διαστάσεις. Έντεκα αντικείμενα απορρίφθηκαν από τους ειδικούς ως άσχετα με την κλινική εκτίμηση της σιαλαδενίτιδας. Μόλις ολοκληρώθηκε αυτή η διαδικασία, κλήθηκαν οι εμπειρογνώμονες να παράσχουν αξιολογήσεις σε σχέση με το επίπεδο συνάφειας κάθε αντικειμένου με τη συμπτωματολογία και τη σοβαρότητα της οξείας σιαλαδενίτιδας. Ανάλογα με τη συνάφεια τους, τα αντικείμενα κατηγοριοποιήθηκαν ως εξής: 3 = "ουσιώδη", 2 = "ενδιαφέροντα αλλά όχι απαραίτητα" και 1 = "άσχετα".

Για κάθε στοιχείο υπολογίστηκε ο CVR (Δείκτης Εγκυρότητας Περιεχομένου) με απόφαση να διατηρηθούν μόνο τα στοιχεία με >87. Ο Δείκτης Ισχύος Περιεχομένου (CVI) για ολόκληρη την κλίμακα επίσης υπολογίστηκε. Σε αυτό το στάδιο τα στοιχεία της κλίμακας μειώθηκαν σε 11 κατηγοριοποιημένα σε φυσιολογικά, ελαφριά, μέτρια και σοβαρά, ανάλογα με τα συμπτώματα. Η τελική κλίμακα σιαλαδενίτιδας παρουσιάζεται στον Πίνακα 3.

ΒΑΘΜΟΣ 0 (Φυσιολογική)	ΒΑΘΜΟΣ 1 (Ελαφριά)	ΒΑΘΜΟΣ 2 (Μέτρια)	ΒΑΘΜΟΣ 3 (Σοβαρή)
<ul style="list-style-type: none"> Χωρίς την παρουσία συμπτωμάτων ή αλλαγών που να υποδηλώ- 	<ul style="list-style-type: none"> Οίδημα Ευαισθησία Ερυθρότητα στην περιοχή των σιελογόνων αδενων 	<ul style="list-style-type: none"> Παρουσία πόνου κατα την ψηλάφηση (ή κατα την λήψη τροφής) Ορατοί λίθοι 	<ul style="list-style-type: none"> Ατροφία σιελογόνων αδένων Περιορισμός / απουσία σιέλου Πυώδης εκροή

νουν την παρου- σία σιαλαδενίτι- δας		<ul style="list-style-type: none"> • Αλλαγή σύστασης σάλιου-παχύρευστο, ιξώδες, κολλώδες σάλιο 	<ul style="list-style-type: none"> • Πυρετός
--	--	---	---

Πίνακας 3 Κλίμακα Αξιολόγησης Σιαλαδενίτιδας

6.7.4.3 Στατιστική ανάλυση για την εγκυρότητα της κλίμακας

Η δεύτερη φάση αφορούσε τη διανομή της τελικής κλίμακας σε ένα δείγμα ασθενών πριν από τη θεραπεία με το I¹³¹ και ένα μήνα μετά. Για την εξέταση της εγκυρότητας καθώς και της προβλεπτικής εγκυρότητας της κλίμακας, χρησιμοποιήθηκαν το ερωτηματολόγιο του DIRIX, για τη ξηροστομία και οι κλίμακες EORTC QLQ-HN35. Το επίπεδο της ποιότητας ζωής σύμφωνα με το εργαλείο DIRIX και το επίπεδο της συμπτωματολογίας σύμφωνα με το εργαλείο HN35 παρουσιάζονται ως Μέσος Όρος (Τυπική Απόκλιση). Η αξιοπιστία της κλίμακας σιαλαδενίτιδας εκτιμήθηκε με τη χρήση του δείκτη Cohen's kappa για τη συμφωνία μεταξύ των παρατηρητών (Inter Raters reliability). Αξιολογήθηκε επίσης η εγκυρότητα κριτηρίου της κλίμακας με δύο μεθόδους (P. Galanis 2013):

α) Ταυτόχρονη εγκυρότητα: μελετήθηκε αν η κλίμακα συσχετίζεται με την ήδη εγκυροποιημένη κλίμακα του DIRIX. Η εκτίμηση της ταυτόχρονης εγκυρότητας έγινε με τη διερεύνηση της συσχέτισης της κατηγοριοποίησης της σιαλαδενίτιδας στον 1 μήνα, με τις ερωτήσεις σχετικά με την ξηροστομία στο εργαλείο DIRIX όπως επίσης και με τις απαντήσεις των ασθενών στις δηλώσεις για το ξηρό στόμα και οίδημα στους σιελογόνους αδένες. Η συσχέτιση έγινε με το στατιστικό κριτήριο X².

β) Προβλεπτική εγκυρότητα: έγινε διερεύνηση κατά πόσον τα αποτελέσματα της κλίμακας μπορούν να προβλέψουν τα αποτελέσματα μιας άλλης κλίμακας. Η προβλεπτική εγκυρότητα εκτιμήθηκε μελετώντας τη συσχέτιση των αποτελεσμάτων της κλίμακας στον 1 μήνα από την παρέμβαση, με τα σκορ των διαστάσεων του εργαλείου HN35 Ξηρό στόμα, Πόνος, Φαγητό με Κόσμο, Κολλώδες Σάλιο, και Κατάποση (HN Dry mouth, HN Pain, HN Social eating, HN Sticky saliva, HN Swallowing). Επιπλέον, μελετήθηκε η συσχέτιση της κλίμακας με τα επίπεδα ποιότητας ζωής έτσι όπως μετρήθηκε με το εργαλείο του DIRIX. Αξίζει να σημειωθεί ότι στο εργαλείο DIRIX τα ψηλά σκορ στο μέρος που μετρά την ποιότητα ζωής είναι ένδειξη κακής ποιότητας ζωής. Η συσχέτιση μελετήθηκε με το στατιστικό κριτήριο ANOVA.

Η στατιστική ανάλυση έγινε με το SPSS v21. Τα γραφήματα δημιουργήθηκαν στην R v.3.6.1 (R Core Team 2019) με το πακέτο ggplot2 (Hadley Wickham 2016).

6.8 Αποτελέσματα

Στη μελέτη συμμετείχαν 34 ασθενείς όπου οι 25 (73,5%) ήταν γυναίκες. Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών ήταν 45.2 (Τ.Α.= 4.3) χρόνια. 20 ασθενείς (58.8%) είχαν τριτοβάθμια εκπαίδευση και 24 (70.6%) ήταν παντρεμένοι.

Στην αρχή της μελέτης (baseline), 25 (85.3%) ασθενείς εκτιμήθηκαν, με τη χρήση της κλίμακας, ως ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα σιαλαδενίτιδας και 5 (14.7%) με ελαφριά σιαλαδενίτιδα. Στην επαναξιολόγηση στον 1 μήνα, η εκτίμηση ήταν ως εξής: 19 (55.9%) Φυσιολογικό επίπεδο, 6 (17.6%) Ελαφρύ και 9 (26.5%) Μέτριο επίπεδο. Τα δημογραφικά στοιχεία των συμμετεχόντων κατά την πιλοτική μελέτη φαίνονται στον Πίνακα 4.

		N	%
Gender	Male	9	26,5%
	Female	25	73,5%
Educa- tion	Primary	3	8,8%
	Secondary	11	32,4%
	Tertiary	20	58,8%
Family status	Married	24	70,6%
	Lives with partner	1	2,9%
	Divorced	1	2,9%
	Widowed	1	2,9%
	Never married/ lived with partner	7	20,6%
Residence	Nicosia	14	42,4%
	Limassol	10	30,3%
	Pafos	2	6,1%
	Laranka	7	21,2%
Support	From family	25	80,6%
	Significant others (Friends, Partner)	5	16,1%
	Σύνδεσμοι Ογκολογικής Φροντίδας (ΠΑ-ΣΥΚΑΦ, Αντικαρκινικός)	1	3,2%

Χορήγηση I – (131)	150 MBq	34	100,0%
		45,	2
Age	Mean (SD)	(4,3)	
Number of persons living in the house (including self)	Mean (SD)	3,8 (1,7)	
TSH	Mean (SD)	99,7 (38,3)	

Πίνακας 4 Δημογραφικά στοιχεία συμμετεχόντων κατά την πιλοτική μελέτη (N=34)

Αξιοπιστία παρατηρητών (Inter Rates Reliability)

Δύο ανεξάρτητοι ερευνητές αξιολόγησαν το επίπεδο σιαλαδενίτιδας των ασθενών. Υπήρχε απόλυτη συμφωνία στις εκτιμήσεις τους σε όλους τους ασθενείς (cohen's kappa = 1).

Ταυτόχρονη εγκυρότητα (Concurrent validity)

Τα αποτελέσματα της κλίμακας βρέθηκε να συσχετίζονται με τις δύο ερωτήσεις σχετικά με το Ξηρό Στόμα ($p < 0.001$) και το Οίδημα στους σιελογόνους αδένες ($p < 0.001$) (Πίνακας 5). Το 90.5% των ασθενών που απάντησαν ότι δεν έχουν νιώσει ξηρό το στόμα τους, είχαν αποτέλεσμα αξιολόγησης ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ, ενώ όλοι οι ασθενείς που απάντησαν ότι ένιωσαν ξηρό στόμα το αποτέλεσμα της κλίμακας ήταν ΕΛΑΦΡΥ (38.5%) ή ΜΕΤΡΙΟ (61.5%).

Σχετικά με τις μετρήσεις της ξηροστομίας στο εργαλείο του DIRIX, υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση των αποτελεσμάτων της αξιολόγησης της κλίμακας, με τη μέτρηση της δυσφαγίας ($p = 0.002$). Οι ασθενείς χωρίς δυσφαγία είχαν φυσιολογική εκτίμηση από την κλίμακα σιαλαδενίτιδας (64.3%) ενώ οι ασθενείς που είχαν ελαφριά δυσφαγία είχαν εκτίμηση της κλίμακας σιαλαδενίτιδας ως ΜΕΤΡΙΑ σιαλαδενίτιδα

		Αξιολόγηση κλίμακας σιαλαδενίτιδας			
		Φυσιολογικό	Ελαφριά	Μέτρια	P*
Νοιώσατε ξηρό το στόμα σας;	No (v=21)	19 (90.5)	1 (4.8)	1 (4.8)	<0.001
	Yes (v=13)	0 (0.0)	5 (38.5)	8 (61.5)	
Νοιώσατε οίδημα στους σιελογόνους αδένες;	No (v=21)	19 (90.5)	1 (4.8)	1 (4.8)	<0.001
	Yes (v=13)	0 (0.0)	5 (38.5)	8 (61.5)	

DIRIX		Normal	Mild	Moderate	p
Ξηροστομία	Καμία (n=21)	14 (66.7)	5 (23.8)	2 (9.5)	0.182
	Ελαφριά (n=8)	3 (37.5)	1 (12.5)	4 (50.0)	
	Μέτρια (n=3)	1 (33.3)	0 (0.0)	2 (66.7)	
	Ισχυρή (n=2)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	
Πόνος	Καμία (n=25)	17 (68.0)	3 (12.0)	5 (20.0)	0.175
	Ελαφριά (n=7)	2 (28.6)	2 (28.6)	3 (42.9)	
	Μέτρια (n=2)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	
Απώλεια γεύσης	Καμία (n=18)	12 (66.7)	2 (11.1)	4 (22.2)	0.480
	Ελαφριά (n=7)	3 (42.9)	2 (28.6)	2 (28.6)	
	Μέτρια (n=5)	1 (20.0)	2 (40.0)	2 (40.0)	
	Ισχυρή (n=4)	3 (75.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	
Δυσφαγία	Καμία (n=28)	18 (64.3)	6 (21.4)	4 (14.3)	0.002
	Ελαφριά (n=5)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (100.0)	

Πίνακας 5 Συσχέτιση της κλίμακας Σιαλαδενίτιδας με α) τις ερωτήσεις σχετικά με ξηρό στόμα, οίδημα στους σιελογόνους αδένες, και β) με τις διαστάσεις της ξηροστομίας στο εργαλείο του DIRIX – N(%)

Παρόμοιες συσχετίσεις παρατηρούνται και για την Ξηροστομία ($p = 0.182$), Πόνο (0.175) και Απώλεια Γεύσης ($p=0.480$) χωρίς ωστόσο να έχουμε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα.

Προβλεπτική εγκυρότητα (Predictive validity)

Η προβλεπτική εγκυρότητα εξετάστηκε με τη διερεύνηση της συσχέτισης των αποτελεσμάτων της κλίμακας σιαλαδενίτιδας με τις διαστάσεις του εργαλείου HN35.

Ο πίνακας 4 παρουσιάζει το μέσο επίπεδο (τυπική απόκλιση) των διαστάσεων του HN και του επιπέδου ποιότητας ζωής κατά DIRIX, ανά κατηγορία της κλίμακας σιαλαδενίτιδας. Οι ασθενείς με μέτριο επίπεδο σιαλαδενίτιδας είχαν την χειρότερη ποιότητα ζωής ($p=0.035$), ισχυρότερα συμπτώματα Ξηρού στόματος ($p=0.001$), Πόνο ($p=0,002$), Προβλήματα σε Φαγητό με κόσμο ($p=0.052$), Κατάποσης ($p=0.053$) και Κολλώδους σάλιου ($p<0.001$) σε σχέση με τους ασθενείς με Φυσιολογικά ή Ελαφριά σιαλαδενίτιδα. Ο Πίνακας 6 παρουσιάζει την κατανομή των σκορ αυτών, ανάμεσα στα επίπεδα σιαλαδενίτιδας.

	Φυσιολογικά επίπεδα			ΣΥΝΟ-	ANOVA	
	Ελαφριά	Μέτρια	ΛΙΚΑ	F	p-value	
	Μέσος (T.A.)	Μέσος (T.A.)	Μέσος (T.A.)			
QoL (Dirix)	18.8 (4.9)	19.2 (3.3)	25.3 (9.1)	20.6 (6.6)	3,72	0,035
HN Ξηρό στόμα	7 (23.8)	5.6 (13.6)	48.1 (33.8)	17.6 (31)	8,729	0,001
HN Πόνος	2.6 (8.4)	15.3 (14.4)	34.3 (36.2)	13.2 (23.9)	7,454	0,002
HN Φαγητό με κόσμο	2.6 (6.8)	2.8 (4.3)	14.8 (21.6)	5.9 (13.1)	3,254	0,052
HN Κολλώδες σάλιο	5.3 (16.7)	5.6 (13.6)	48.1 (33.8)	16.7 (28.7)	12,4	<0,001
HN Κατάποση	2.6 (8.4)	5.6 (6.8)	21.3 (33.4)	8.1 (19.5)	3,243	0,053

Πίνακας 6 Συσχέτιση αποτελεσμάτων σιαλαδενίτιδας (Φυσιολογικό, Ελαφρύ, Μέτριο) με τα συμπτώματα στην κλίμακα HN και την ποιότητα ζωής κατά DIRIX.

Συζήτηση αποτελεσμάτων της κλίμακας

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας, και ειδικότερα η δοκιμή Cohen's kappa test, υποδηλώνουν ότι η κλίμακα σιαλαδενίτιδας (SS) είναι ένα αξιόπιστο εργαλείο για την αξιολόγηση της σιαλαδενίτιδας σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με I¹³¹. Η ταυτόχρονη και η εσωτερική εγκυρότητα του εργαλείου εξετάστηκαν επίσης με τη χρήση ερωτήσεων σχετικά με οίδημα των σιελογόνων αδένων και παρουσία ξηρού στόματος καθώς και με τα ερωτηματολόγια DIRIX και HN αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα έδειξαν μια συνοχή της κλίμακας SS σε σύγκριση με αυτά τα εργαλεία.

Η κλίμακα SS είναι η πρώτη που αναγνωρίζει και κατηγοριοποιεί την παρουσία σιαλαδενίτιδας αποκλειστικά, μετά τη θεραπεία I¹³¹ μετά τη θυρεοειδεκτομή. Άλλες κλίμακες που εκτιμούν την παρουσία σιαλαδενίτιδας, το πραγματοποιούν στο πλαίσιο των γενικών αντιδράσεων της ακτινοβολίας, με αποτέλεσμα να μην επικεντρώνονται στη σοβαρότητα της σιαλαδενίτιδας στην οξεία φάση.

Η κλίμακα αποτελείται από 4 βαθμούς, που κυμαίνονται από 0 έως 3, με βαθμό 0 σημαίνει ότι ο ασθενής δεν έχει συμπτώματα σιαλαδενίτιδας και ο βαθμός 3 υποδηλώνει ότι ο ασθενής εμφανίζει συμπτώματα σοβαρής σιαλαδενίτιδας. Η ταξινόμηση της κλίμακας βασίζεται σε αντικειμενικά κλινικά ευρήματα, τα οποία μπορούν να καθοδηγήσουν την κλιμάκωση της θεραπείας μειώνοντας έτσι την πιθανότητα ανεπαρκούς θεραπείας ή κακομεταχείρισης. Η μοναδικότητα της κλίμακας σιαλαδενίτιδας έγκειται στο ότι παρέχει ένα ειδικό σύστημα ταξινόμησης που συσχετίζεται με τα συμπτώματα που παρουσιάζει η σιαλαδενίτιδα και έτσι επιτρέπει την πραγματοποίηση μετέπειτα των κατάλληλων διαγνωστικών εξετάσεων απεικόνισης (π.χ. αξονική τομογραφία, σιαλογραφία, μαγνητική τομογραφία, σπινθηρογράφημα σιελογόνων αδένων) και την αντίστοιχη θεραπεία που πρέπει να ξεκινήσει. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με τις προηγούμενες μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκαν ερωτηματολόγια για την εκτίμηση της σιαλαδενίτιδας, αλλά αυτά περιορίστηκαν στην περιγραφή των συμπτωμάτων της ξηροστομίας (Kim et al., 2014). Ομοίως, οι Almeida et al (2010) χρησιμοποίησαν ένα διαφορετικό ερωτηματολόγιο για να αξιολογήσουν τη σιαλαδενίτιδα, αλλά η πλειονότητα των ερωτήσεων αφορούσε συμπτώματα ξηροστομίας. Μόνο ένας περιορισμένος αριθμός ερωτήσεων συμπεριλήφθηκε σχετικά με τους σιελογόνους αδένες. Οι Gillespie και συν. (2015) χρησιμοποίησαν το ερωτηματολόγιο OHIP-14 για την αξιολόγηση της σιαλαδενίτιδας αλλά η κύρια εστίασή του είναι στην ποιότητα ζωής (QOL) και στις γενικές στοματικές συνθήκες. Οι Rouliot και συν. (2016) χρησιμοποίησαν 2 ερωτηματολόγια (COSS και SF-8) στα άτομα για να αξιολογήσουν τη σιαλαδενίτιδα αλλά επικεντρώθηκαν μόνο στη σιαλαδενίτιδα στα χρόνια αποφρακτικά στάδια παρά στην οξεία. Το COSS (Σύνδρομο Χρόνιας Αποφρακτικής Σιαλαδενίτιδας - Chronic Obstructive Sialadenitis Symptoms)) είναι μια αυτοδιαχειριζόμενη έρευνα 20 ερωτήσεων που βασίζεται σε συμπτώματα σιαλαδενίτιδας,

όπως ο πόνος των σιελογόνων αδένων, η τρυφερότητα και το πρήξιμο κατά τη διάρκεια και μεταξύ των γευμάτων. Το COSS εξετάζει επίσης τον αντίκτυπο αυτών των συμπτωμάτων στις καθημερινές λειτουργίες (μάσημα, ομιλία και κατάποση), τα συναισθηματικά συμπτώματα (αμηχανία) και τα μέτρα QoL (ύπνο και καθημερινές δραστηριότητες). Εκτός από το COSS, το SF-8 περιστρέφεται γύρω από ερωτήσεις σχετικά με την QoL . Οι Iapovski et al (2014), σε μια μελέτη παρατήρησης ασθενών που υπέστησαν σιαλενδοσκοπικές διαδικασίες στη Νέα Ζηλανδία, ολοκλήρωσαν το GBI (Glasgow Benefit Inventory). Το GBI είναι ένα έγκυρο εργαλείο για τη μέτρηση της ποιότητας ζωής των ασθενών μετά από παρεμβάσεις και έχει αποδειχθεί ότι είναι ευαίσθητο στις επεμβάσεις της ωτορινολαρυγγολογίας . Το GBI είναι ένα έγκυρο εργαλείο μέτρησης της ποιότητας ζωής των ασθενών μετά από παρεμβάσεις. Το ερωτηματολόγιο αποτελείται από 18 στοιχεία: 12 σχετικά με τη γενική βελτίωση, 3 σχετικά με την κοινωνική βελτίωση και 3 με τη φυσική βελτίωση. Κάθε ερώτηση έχει μια αριθμητική κλίμακα βαθμολόγησης για απαντήσεις, οι οποίες αναλύθηκαν περαιτέρω στατιστικά . Παρόμοια με τις προηγούμενες κλίμακες που χρησιμοποιούνται σε αυτό το πλαίσιο, η GBI δίνει επίσης έμφαση στη γενική βελτίωση του QoL που σχετίζεται με τη θεραπεία και όχι στα συμπτώματα της πραγματικής σιαλαδενίτιδας ή στη σοβαρότητα της σιαλαδενίτιδας. Συνολικά, οι τρέχουσες διαθέσιμες κλίμακες δεν παρέχουν ολοκληρωμένη αξιολόγηση της σιαλαδενίτιδας στην οξεία φάση και αυτό μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την κατάλληλη εκτίμηση της τοξικότητας αυτής, τη διεξαγωγή κατάλληλων διαγνωστικών εξετάσεων απεικόνισης και την έγκαιρη έναρξη της συνιστώμενης θεραπείας. Με τη σειρά του αυτό μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τη συνολική QoL του ασθενούς.

6.9 Περιορισμοί της κλίμακας

Παρόλο που αυτή η μελέτη προσφέρει ένα αξιόπιστο και έγκυρο εργαλείο, η χρήση της περιορίζεται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοβολία I^{131} και θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε συνδυασμό με κλινική εξέταση, σύμφωνα με τις οδηγίες της κλίμακας. Καθώς αυτή η μελέτη είναι η πρώτη που παρέχει στοιχεία σχετικά με την αξιοπιστία και την εγκυρότητα της Κλίμακας Σιαλαδενίτιδας, χρειάζονται πιο ισχυρές προοπτικές μελέτες για να συνεχίσουν να αξιολογούν την εγκυρότητα και την αξιοπιστία της κλίμακας. Η κλίμακα χρησιμοποιήθηκε στα ελληνικά, οπότε πρέπει να αξιολογηθεί κατά πόσο δύναται να χρησιμοποιηθεί και σε άλλες γλώσσες.

Συμπερασματικά και παρά τους περιορισμούς της, η μελέτη αυτή υποδηλώνει ότι η ευκολία χρήσης της κλίμακας SS καθιστά ένα αξιόπιστο και έγκυρο εργαλείο για την αξιολόγηση της σιαλαδενίτιδας στην ομάδα-στόχο ασθενών και θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί εκτενέστερα. Η κλίμακα θα μπορούσε επίσης να χρησιμοποιηθεί για να βοηθήσει στην τεκμηρίωση, την έρευνα και την επικοινωνία σε σχέση με τη σοβαρότητα της σιαλαδενίτιδας και την εκτίμηση της επίδρασης των θεραπευτικών επιλογών.

6.10 Εργαλείο αξιολόγησης ξηροστομίας: Ερωτηματολόγιο της ξηροστομίας (XQ) του Dirix

Το XQ (Xerostomia Questioner) δημιουργήθηκε από τους Dirix et al. το 2007. Το XQ αποτελείται από 3 μέρη (παράρτημα...) και οι απαντήσεις δίνονται σε κλίμακες του Likert που έχουν 4, 5 και 10 σημεία. Το συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο αφορά μόνο την αξιολόγηση κλινικών εκδηλώσεων που προκαλούνται από την ξηροστομία και τη γενική ποιότητα ζωής

Αρχικά, οι ασθενείς αξιολογούσαν τον βαθμό (βαθμός 0 έως 3) ξηροστομίας, το στοματικό πόνο, την απώλεια γεύσης και τη δυσφαγία που πιθανό να βίωναν και καθόριζαν με «Ναι ή Όχι» εάν είχαν αύξηση της αποσύνθεσης δοντιών ή προβλήματα με τις οδοντοστοιχίες. Έπειτα, οι συμμετέχοντες καλούνταν να απαντήσουν σε 15 ερωτήσεις, σχετικά με το πόσο η ξηροστομία επηρεάζει την ποιότητα ζωής τους. Για κάθε ερώτηση, οι συμμετέχοντες έβαζαν σε κύκλο έναν αριθμό από το 1 έως το 5, απεικονίζοντας το μέτρο που τους αντιπροσωπεύει με την κάθε δήλωση.

Το τελευταίο μέρος του ερωτηματολογίου, περιλάμβανε μια 100-mm οπτική αναλογική κλίμακα (VAS), στην οποία οι ασθενείς μπορούσαν να επιλέξουν το βαθμό ξηροστομίας που βιώνουν, που αρχίζει με το 1 και υποδηλώνει την «απουσία ξηροστομίας» (απολύτως κανονικό σάλιο) και τελειώνει με το 10 τη «μέγιστη ξηροστομία» (απόλυτη απουσία σάλιου). Το αποτέλεσμα της αναλογικής κλίμακας μπορεί να μεταφραστεί αυθαίρετα σε μια κλίμακα ξηροστομίας αποτελούμενη από τέσσερις βαθμούς σύμφωνα με τους δημιουργούς του ερωτηματολογίου:

Βαθμός 0 = αποτέλεσμα VAS 24 ή μικρότερο

Βαθμός 1 = αποτέλεσμα VAS μεταξύ 25 και 49

Βαθμός 2 = αποτέλεσμα VAS μεταξύ 50 και 74

Βαθμός 3 = αποτέλεσμα VAS από 75 ή μεγαλύτερο

Το ερωτηματολόγιο XQ είναι στο . (Παράρτημα...)

6.11 Εργαλείο αξιολόγησης της ποιότητας ζωής σε πάσχοντες με κακοήθεια (EORT QLQ- C30)

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός για την έρευνα και τη θεραπεία της κακοήθειας χρησιμοποιεί ένα αξιόπιστο εργαλείο που απευθύνεται κυρίως στην ποιότητα ζωής και την ποιότητα της υγείας των ασθενών με κακοήθεια. Το συγκεκριμένο εργαλείο δίνεται παράλληλα με το εργαλείο αξιολόγησης της ξηροστομίας και στα ίδια χρονικά διαστήματα. Το γενικό ερωτηματολόγιο EORT QLQ-C30

αποτελείται από 30 ερωτήσεις που χωρίζονται σε 5 κατηγορίες και οι απαντήσεις δίνονται με κλίμακα του Likert που περιέχουν 4 και 7 σημεία. Οι 5 κατηγορίες είναι: 1. Φυσική κατάσταση, 2. Ρόλος στη ζωή, 3. Αντίληψη, 4. Συναισθηματική κατάσταση και 5. Κοινωνική κατάσταση. Οι συμμετέχοντες βάζουν σε κύκλο από το 1 (ελάχιστο) έως το 4 (μέγιστο) απεικονίζοντας την απάντηση που τους αντιπροσωπεύει. Το ερωτηματολόγιο είναι αυτοσυμπληρούμενο. (Παράρτημα...)

6.12 Εργαλείο αξιολόγησης της ποιότητας ζωής σε πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου (EORT QLQ- H&N35)

Το ειδικό ερωτηματολόγιο για την κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου του Ευρωπαϊκού Οργανισμού για την έρευνα και τη θεραπεία της κακοήθειας, αποτελεί τη συνέχεια του EORTQLQ-C30. Θεωρήθηκε αναγκαίο, επιπρόσθετα από το EORTQLQ-C30 το οποίο αξιολογεί την γενική ποιότητα ζωής, να χρησιμοποιηθεί και το EORT QLQ- H&N35 αφού οι συμμετέχοντες ήταν άτομα με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου. Το EORT QLQ- H&N35 περιέχει 35 ερωτήσεις (H&N35) που είναι χωρισμένες σε 7 κατηγορίες. Οι απαντήσεις δίνονται με κλίμακες του Likert που περιέχουν 4 και 7 σημεία αντίστοιχα. Οι 7 κατηγορίες αναφέρονται στα προβλήματα: πόνος, κατάποση, αισθητηριακές διαταραχές, ομιλία, φαγητό, κοινωνικές επαφές και σεξουαλική ζωή. Συγκεκριμένα, το ερωτηματολόγιο περιλαμβάνει 35 ερωτήσεις που καταλήγουν σε 13 ομάδες συμπτωμάτων, τα οποία είναι πιθανό να παρουσιάσουν οι ασθενείς με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου. Το ερωτηματολόγιο είναι αυτοσυμπληρούμενο.

Επιπρόσθετα, υπάρχουν πέντε (5) ερωτήσεις με απαντήσεις ΝΑΙ ή ΟΧΙ οι οποίες αναφέρονται στην χρήση αναλγησίας, λήψη συμπληρωμάτων διατροφής, τήρηση ρινογαστρικής σίτισης και δύο ερωτήσεις που σχετίζονται με την απώλεια ή την αύξηση βάρους.

Η βαθμολογία της κάθε παραμέτρου για τον κάθε συμμετέχοντα υπολογίστηκε σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή του εργαλείου με βαθμολογίες 1-100 και τη χρήση μιας συγκεκριμένης φόρμουλας που αφορούσε στον κάθε τομέα. Την καλύτερη λειτουργικότητα για τον ασθενή αντιπροσώπευε το μεγαλύτερο σκορ για κάθε παράμετρο και τη χειρότερη συμπτωματολογία υποδείκνυαν τα μεγαλύτερα σκορ συμπτωματολογίας (Παράρτημα...). Με βάση μια Ευρωπαϊκή μελέτη ο μέσος χρόνος συμπλήρωσης των ερωτηματολογίων EORTC QLQ-C30 και EORT QLQ – H&N35 είναι 18 λεπτά (Bjordal,1999). Όλα τα ερωτηματολόγια ήταν μεταφρασμένα στα ελληνικά και είχαν χρησιμοποιηθεί σε προηγούμενη έρευνα στην Κύπρο, πρόσφατα, σε παρόμοιο πληθυσμό-στόχο, συγκεκριμένα σε ασθενείς με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου που υποβάλλονταν σε ακτινοθεραπεία (Χαραλάμπους και συν., 2013). Επομένως, η πολιτισμική καταλληλότητα και σχετικότητα των ερωτηματολογίων θεωρήθηκε δεδομένη. Για τη χρησιμοποίηση του ερωτηματολογίου ξηροστομίας XQ (Xerostomia

Questioner) παραχωρήθηκε άδεια από τους συγγραφείς του ερωτηματολογίου (Dirix, 2007) (Παράρτημα...).

6.13 Ηθικά και δεοντολογικά ζητήματα

Πριν την έναρξη της κλινικής δοκιμής το πρωτόκολλο της έρευνας εγκρίθηκε από την Επιτροπή Ηθικής του τμήματος Νοσηλευτικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Τεχνολογικού Πανεπιστημίου Κύπρου.(Παράρτημα). Η τριμελής συμβουλευτική επιτροπή έλεγχε συνεχώς την τήρηση των κανόνων ηθικής και δεοντολογίας.

Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε επίσης από την επιτροπή Βιοηθικής Κύπρου (Αριθμός έγκρισης 2012.01.113) και από τον Επίτροπο Προστασίας Προσωπικών Δεδομένων (Αριθμός έγκρισης 28.3.37).

Η επιτροπή του ΟΚΤΚ (Ογκολογικού Κέντρου Τράπεζας Κύπρου, Αριθμός έγκρισης 06.3.3013) είχε παραχωρήσει έγκριση πριν από την έναρξη της μελέτης.

Επίσης, όπου ήταν αναγκαίο εξασφαλίστηκε άδεια πνευματικών δικαιωμάτων από τους κατόχους ή τους δημιουργούς των εργαλείων. Συγκεκριμένα, εξασφαλίστηκε άδεια για το ερωτηματολόγιο του Dirix.

Επιπλέον, οι συμμετέχοντες στη μελέτη ενημερώνονταν γραπτώς για τον σκοπό της έρευνας. Κάθε υποψήφιος συμμετέχοντας ενημερωνόταν για εθελοντική και ανώνυμη συμμετοχή και δινόταν ιδιαίτερη έμφαση στο δικαίωμα που είχαν να αρνηθούν ή να διακόψουν τη συμμετοχή τους χωρίς αυτό να επηρεάζει την σχέση του με την ομάδα υγείας ή τη θεραπεία του. Αφού γινόταν η πλήρης ενημέρωση στον κάθε συμμετέχοντα, υπέγραφε μια φόρμα συγκατάθεσης στην οποία περιγραφόταν λεπτομερώς η μελέτη (Παράρτημα...)

Τα δικαιώματα των ασθενών προστατεύθηκαν από τους ερευνητές όπως αυτά αναφέρονται στην Διακήρυξη του Ελσίνκι. (εχεμύθεια, εμπιστευτικότητα στα προσωπικά δεδομένα, εθελοντική συμμετοχή κλπ.). Όλα τα έντυπα, ερωτηματολόγια, ερευνητικά εργαλεία και όλες οι αξιολογήσεις σε έντυπη και ηλεκτρονική μορφή διαφυλάχθηκαν από την ερευνητική ομάδα και πρόσβαση είχαν μόνο τα άτομα της ομάδας. Επίσης, όλα τα στοιχεία που μαζεύτηκαν χρησιμοποιήθηκαν μόνο για τη συγκεκριμένη έρευνα.

6.14 Στατιστική ανάλυση

Το επίπεδο της ποιότητας ζωής σύμφωνα με το εργαλείο DIRIX και το επίπεδο της συμπτωματολογίας σύμφωνα με το εργαλείο HN35 παρουσιάζονται ως Μέσος Όρος (Τυπική Απόκλιση). Συγκρίσεις

μεταξύ των ομάδων σε κάθε χρονική στιγμή ως προς την ποιότητα ζωής, συμπτωματολογία και ROIS έγινε με τη χρήση του ANOVA. Συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων σε κάθε χρονική στιγμή ως προς την κατανομή των επιπέδων Ξηροστομίας, Πόνου, Απώλειας Γεύσης, Προβλήματα Κατάποσης και Επίπεδο Αξιολόγησης Σιαλαδενίτιδας, διεξήχθησαν με τη χρήση του στατιστικού τεστ χ^2 (Chi-Square).

Το μέγεθος επίδρασης μελετήθηκε με το δείκτη Cohen's D όπου αξιολογήθηκε το μέγεθος της διαφοράς των μετρήσεων μεταξύ των χρονικών περιόδων (Paired). Η επίδραση της παρέμβασης μελετήθηκε με τη χρήση Μικτών Μοντέλων (Mixed Models). Η επίδραση στις συνεχείς μεταβλητές όπως Ποιότητα ζωής κατά DIRIX, Ποιότητα ζωής QLQ- C30, και Συμπτωματολογία HN-35, μελετήθηκε με τη χρήση Μικτών Γραμμικών Μοντέλων (Linear Mixed Models). Η επίδραση της παρέμβασης στο ποσοστό ασθενών με αξιολόγηση Σιαλαδενίτιδας «Φυσιολογική» όπως επίσης και στις συμπτωματολογίες της Ξηροστομίας στο εργαλείο DIRIX: «Χωρίς Πόνο», «Χωρίς Ξηροστομία», «Χωρίς αλλαγή γεύσης» και «Απουσία προβλημάτων κατάποσης» μελετήθηκε με τη χρήση Μικτών Λογιστικών Μοντέλων (Mixed Effects Logistic Regression). Στατιστικά σημαντικός συντελεστής της αλληλεπίδρασης (Ομάδα Παρέμβασης x Χρόνος) υποδηλώνει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες κατά τη διάρκεια (Χρόνος) της μελέτης. Τα μικτά μοντέλα είναι τα κατάλληλα για το είδος της μελέτης αυτής αφού για τον κάθε ασθενή έχουμε πολλαπλές μετρήσεις και η συσχέτιση των μετρήσεων αυτών μοντελοποιείται με τη χρήση του Τυχαίου Συντελεστή Επίδρασης (Random Effect). Σε όλα τα μοντέλα, ως Random Effect καταχωρήθηκε η επίδραση του «Ασθενή».

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε στην R v.3.6.1 [R Core team 2019]. Ο μετασχηματισμός, κωδικοποίηση και παραγωγή πινάκων έγινε με το σύνολο των εργαλείων στο πακέτο Tidyverse [Wickham et al., (2019)]. Η ανάλυση ισχύος πραγματοποιήθηκε με το πακέτο Hmisc και την ρουτίνα Hmisc::bsamsize(). Το μέγεθος επίδρασης Cohen's D υπολογίστηκε με το πακέτο lsr [Navarro, D, J. (2015)] και τη ρουτίνα lsr::CohensD(). Τα γραφήματα δημιουργήθηκαν με το πακέτο ggplot2 [Hadley Wickham 2016]. Τα μικτά μοντέλα υπολογίστηκαν με το πακέτο lme4 [Douglas Bates et al, 2015] και με τη χρήση της ρουτίνας lme4::lmer() για τα μικτά γραμμικά μοντέλα και με τη ρουτίνα lme4::glmer(., family = "binomial) για τα μικτά λογιστικά μοντέλα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

7 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στο κεφάλαιο 7 συνοψίζονται τα αποτελέσματα της μελέτης. Αρχικά, περιγράφονται τα δημογραφικά δεδομένα και τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού. Πραγματοποιούνται διάφορες συγκρίσεις μεταξύ των τεσσάρων ομάδων έτσι ώστε να εκτιμηθεί η στατιστική σημαντικότητα της διαφοράς των μέσων τιμών των παρατηρήσεων ανάμεσα τους με τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις σε συγκεκριμένες χρονικές περιόδους. Τα αποτελέσματα επικεντρώνονται στα βασικά ερευνητικά ερωτήματα δηλαδή, την αποτελεσματικότητα της χρήσης μελιού στη μείωση ή αντιμετώπιση της σιαλαδενίτιδας και ξηροστομίας, στην αύξηση της λειτουργικότητας των σιελογόνων αδένων (να μειώσει τη συσσώρευση ιωδίου στους σιελογόνους αδένες), στην επίδραση στην ποιότητα ζωής των ασθενών σε ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς αδένος μετά από θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο ^{131}I . Επιπλέον διαφαίνεται ποια χρονική στιγμή έναρξης της χρήσης καραμέλας και μελιού είναι πιο αποτελεσματική προκειμένου να έχουν καλύτερο αποτέλεσμα οι ασθενείς

7.1 Εισαγωγή

Τα αποτελέσματα της έρευνας που απορρέουν μέσα από τη χρήση των ερωτηματολογίων, της κλίμακας της σιαλαδενίτιδας και τις μετρήσεις στις περιοχές ενδιαφέροντος κατά τη διάρκεια του WHOLE BODY SCAN, παρουσιάζονται σε πίνακες και διαγράμματα. Παρουσιάζονται επίσης τα δημογραφικά δεδομένα και χαρακτηριστικά των ασθενών.

7.2 Δημογραφικά χαρακτηριστικά

Στη μελέτη συμμετείχαν 120 ασθενείς από τους οποίους οι 85 (73,5%) ήταν γυναίκες. Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών ήταν 45.2 (T.A.= 4.3) χρόνια. Είκοσι (58.8%) ασθενείς είχαν τριτοβάθμια εκπαίδευση και 79 (70.6%) ήταν παντρεμένοι.

Όσον αφορά το είδος θεραπείας, όπως διαφαίνεται στον πίνακα 1, όλοι οι πάσχοντες έλαβαν μία φορά την ίδια δόση θεραπείας, 150 MBq I^{131} . Αξιοσημείωτο είναι ότι όλοι οι πάσχοντες λάμβαναν για πρώτη φορά ιώδιο και δεν είχαν προηγούμενο ιστορικό με παθήσεις στους σιελογόνους αδένες.

		Ομάδα					
Δημογραφικό χαρακτηριστικό	Επίπεδο	A	B	C	D	Total	p*
		(n=30)	(n=30)	(n=30)	(n=30)	(N=120)	
Ηλικία	Mean (SD)	43.5 (13.2)	40.5 (12.7)	40.9 (14.7)	43.2 (12.7)	42.0 (13.2)	0.694
Φύλο	Άρρεν	9 (30.0)	13 (43.3)	6 (20.0)	7 (23.3)	35 (29.2)	0.200
	Θήλυ	21 (70.0)	17 (56.7)	24 (80.0)	23 (76.7)	85 (70.8)	
Εκπαίδευση	Καθόλου	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.766
	Δημοτική εκπαίδευση	2 (6.7)	3 (10.0)	3 (10.0)	5 (16.7)	13 (10.8)	
	Μέση εκπαίδευση	9 (30.0)	12 (40.0)	13 (43.3)	11 (36.7)	45 (37.5)	
	Ακαδημαϊκή εκπαίδευση	19 (63.3)	15 (50.0)	14 (46.7)	14 (46.7)	62 (51.7)	
Οικογενειακή κατάσταση	Παντρεμένος/η	24 (80.0)	19 (63.3)	15 (50.0)	21 (70.0)	79 (65.8)	0.242
	Συζείς με σύντροφο	0 (0.0)	2 (6.7)	3 (10.0)	2 (6.7)	7 (5.8)	
	Σε διάσταση	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	2 (1.7)	
	Διαζευγμένος/η	0 (0.0)	2 (6.7)	2 (6.7)	1 (3.3)	5 (4.2)	
	Χήρος/α	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	
	Δεν έχεις ποτέ παντρευτεί ή συζήσεις με σύντροφο	5 (16.7)	6 (20.0)	10 (33.3)	4 (13.3)	25 (20.8)	
Συμπεριλαμβανομένου του ε- αυτού σου, πόσα	Mean (SD)	4.4 (3.4)	3.4 (1.4)	3.4 (1.4)	3.5 (1.4)	3.7 (2.1)	0.545

άτομα ζουν αυτή
τη στιγμή μέσα
στο σπίτι σου?

		86.7	86.4	97.9	90.9	90.5	
Τιμή TSH	Mean (SD)	(30.2)	(24.7)	(30.8)	(20.9)	(27.0)	0.247
<hr/>							
Χορήγηση I – (1							
31	100 MBq	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.3)	3 (2.5)	0.795
		29	29	30	29	117	
	150 MBq	(96.7)	(96.7)	(100.0)	(96.7)	(97.5)	
<hr/>							
		27	22	22	26	97	
Είδος στήριξης	Οικογένεια	(90.0)	(73.3)	(73.3)	(86.7)	(80.8)	0.074
	Σημαντικοί Άλλοι					18	
	(φίλοι, σύντροφοι	3 (10.0)	6 (20.0)	7 (23.3)	2 (6.7)	(15.0)	
	Οικιακή βοηθός	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	
	Επαγγελματική						
	βοήθεια	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	
	Σύνδεσμοι Ογκολο-						
	γικής Φροντίδας						
	(ΠΑΣΥΚΑΦ, Αντι-						
	καρκινικός)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	2 (1.7)	

* ANOVA test για συνεχείς μεταβλητές (π.χ. ηλικία) και Chi-Square test για κατηγορικές μεταβλητές (π.χ. Εκπαίδευση)

Πίνακας 7 Δημογραφικά στοιχεία συμμετεχόντων στη μελέτη (N=120)

Αντικειμενική αξιολόγηση σιελογόνων αδένων(συσσώρευση ιωδίου στους παρωτιδικούς αδένες)- ROIs.

Χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος ANOVA για να γίνουν συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων σε κάθε χρονική στιγμή ως προς τη συσσώρευση ιωδίου. Αξιολογήθηκε η διαφορά των μετρήσεων μεταξύ των χρονικών περιόδων σε κάθε ομάδα χρησιμοποιώντας το Paired t-test και το μέγεθος της επίδρασης (μέγεθος της διαφοράς) μελετήθηκε με το δείκτη Cohne's D.

Ο Πίνακας 8 παρουσιάζει τα περιγραφικά στατιστικά του ROIs στις δύο χρονικές στιγμές (8 ημέρες

και 1 χρόνο μετά την παρέμβαση) ανά ομάδα παρέμβασης.

Χρονική περίοδος	Ομάδα Παρέμβασης	Μ.Ο. (Τυπ. Απ)	Τυπ. Σφάλμα	Cohens' d *	Ελάχιστο	Μέγιστο
8 -Μέρες	A	1204.3	260.7		109	6595
		(1427.8)				
	B	1071.7	337.4		98	9321
		(1848.1)				
C	2804.7	671.5		301	10987	
	(3677.9)					
D	5697.9	725.1		464	13250	
1 -χρόνος	A	3459.0	859.5	↑↑0.50	83	14459
		(4707.8)				
	B	910.0 (1734.7)	316.7	↓0.07	99	9456
		2112.5				
C	(2491.3)	454.8	↓0.21	112	10121	
	3380.2					
D	(2814.8)	513.9	↓0.54	308	10325	

Πίνακας 8 *1 χρόνος VS 8 ημέρες

Ομάδα Ελέγχου (A): Στις 8 ημέρες η ομάδα Ελέγχου είχε μέσο επίπεδο ROIs 1204 (1427) και στον 1 χρόνο αυξήθηκε στο 3459 (4707) με ένα μέτριο μέγεθος διαφοράς (Cohen's D = 0.50), ενώ όλες οι ομάδες παρέμβασης παρουσίασαν μείωση στη συσσώρευση ιωδίου στη δεύτερη μέτρηση συγκριτικά με την πρώτη.

Πιο αναλυτικά:

Υπόθεση 1:

Η χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα B) είναι περισσότερο αποτελεσματική (αυξημένη λειτουργικότητα σιελογόνων αδένων, μειωμένο βαθμό σιαλαδενίτιδας, μειωμένο βαθμό ξηροστομίας, καλύτερη ποιότητα ζωής) από τη χορήγηση μόνο καραμέλας αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα ελέγχου A).

Στην ομάδα παρέμβασης Β υπήρξε αμελητέα μείωση, με μέγεθος διαφοράς Cohen's D = 0.07. Αντίθετα, στην Ομάδα Ελέγχου (Α) υπήρξε αύξηση: στις 8 ημέρες η Ομάδα Ελέγχου είχε μέσο επίπεδο ROIs 1204 (1427) και στον 1 χρόνο αυξήθηκε στο 3459 (4707) με ένα μέτριο μέγεθος διαφοράς (Cohen's D = 0.50). **Στη ομάδα Β παρατηρήθηκε μείωση, αντίθετα στην ομάδα Α παρατηρήθηκε αύξηση. Επιβεβαιώνεται.**

Υπόθεση 2:

Η χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού 12 ώρες μετά το I^{131} (ομάδα Γ) είναι περισσότερο αποτελεσματική (αυξημένη λειτουργικότητα σιελογόνων αδένων, μειωμένος βαθμός σιαλαδενίτιδας, μειωμένος βαθμός ξηροστομίας, καλύτερη ποιότητα ζωής) από τη χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα Β). √ Επιβεβαιώνεται.

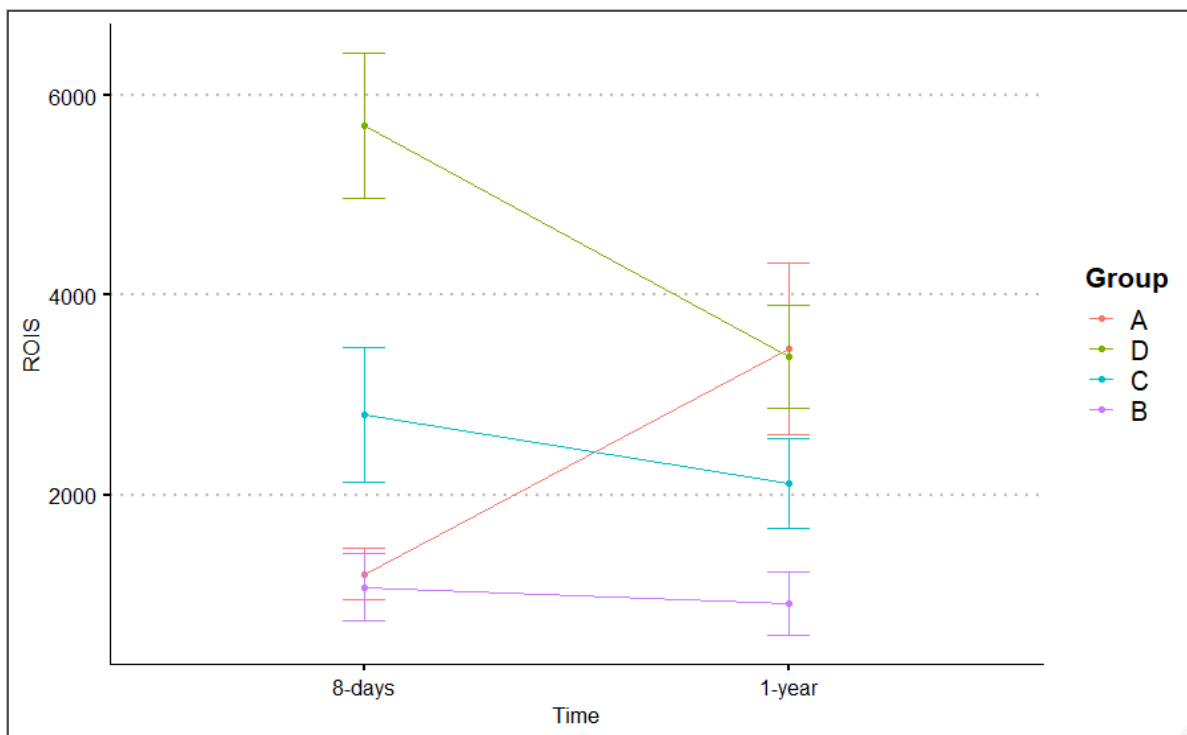
Στην ομάδα παρέμβασης Γ υπήρξε μείωση, με χαμηλό μέγεθος διαφοράς (Cohen's D = 0.21.), ενώ στην Ομάδα (Β) υπήρξε αμελητέα μείωση (D = 0.07). Στις 8 ημέρες η ομάδα Β είχε μέσο επίπεδο ROIs 1071.7 (1848) και στον 1 χρόνο μειώθηκε στο 910.0 (1734.7) με ένα μέτριο μέγεθος διαφοράς (Cohen's D = 0.07). √ *Επιβεβαιώνεται.*

Υπόθεση 3:

Η χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού 24 ώρες μετά το I^{131} (ομάδα Δ) είναι περισσότερο αποτελεσματική (αυξημένη λειτουργικότητα σιελογόνων αδένων, μειωμένος βαθμός σιαλαδενίτιδας, μειωμένος βαθμός ξηροστομίας, καλύτερη ποιότητα ζωής) από τη χορήγηση μόνο καραμέλας αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα ελέγχου Α) και από τη χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα Β) και από τη χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού 12 ώρες μετά το I^{131} (ομάδα Γ).

Ομάδα Δ: Η ομάδα Δ ξεκίνησε από 5697 (3971) και μειώθηκε στο 3380 (2814) με ένα μέτριο μέγεθος επίδρασης (d = 0.54). **Η ομάδα Δ παρουσίασε μείωση. Μεγαλύτερο το μέγεθος διαφοράς από όλες τις ομάδες.** √ *Επιβεβαιώνεται.*

Επιβεβαιώθηκαν και οι τρεις υποθέσεις και διαφάνηκε ότι η πιο αποτελεσματική παρέμβαση είναι αυτή που δίνεται καραμέλα λεμονιού και μέλι 24 ώρες μετά το ιώδιο. Όλες οι ομάδες παρέμβασης παρουσίασαν μείωση στη συσσώρευση ιωδίου στη δεύτερη μέτρηση συγκριτικά με την πρώτη μέτρηση. Η ομάδα Γ είχε μεγαλύτερη μείωση συσσώρευσης ιωδίου από ότι είχε η Β. Ακόμη πιο μεγάλη μείωση παρουσίασε η ομάδα Δ από τη Β και Γ. Από την άλλη, η ομάδα Α παρουσίασε αύξηση στη συσσώρευση ιωδίου στη δεύτερη μέτρηση συγκριτικά με την πρώτη μέτρηση.



Γράφημα 1 Μέσο επίπεδο ROIS ανά ομάδα παρέμβασης

Το Γράφημα 1 παρουσιάζει γραφικά το μέσο επίπεδο ROIs ανά χρονική στιγμή σε κάθε ομάδα.

7.3 Αξιολόγηση της σιαλαδενίτιδας- Κλίμακα σιαλαδενίτιδας

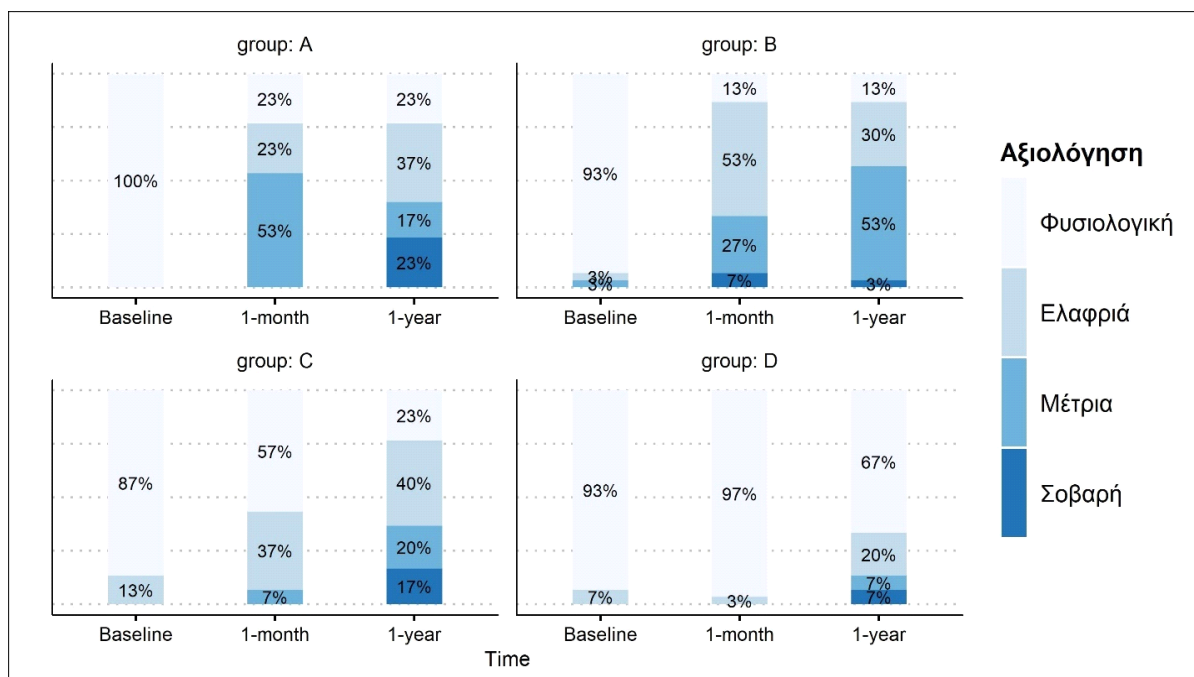
Το επίπεδο σιαλαδενίτιδας μετρήθηκε με τη χρήση της ειδικά διαμορφωμένης κλίμακας για σιαλαδενίτιδα, ή οποία διαχωρίζει τη σιαλαδενίτιδα σε φυσιολογική, ελαφριά, μέτρια και σοβαρή και με την κλινική εξέταση από εκπαιδευμένα άτομα όπως αναφέρθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο. Το επίπεδο αξιολόγησης της σιαλαδενίτιδας, μελετήθηκε με τη χρήση του στατιστικού τεστ X² (Chi-Square). Η επίδραση της παρέμβασης στο ποσοστό ασθενών με αξιολόγηση σιαλαδενίτιδας «Φυσιολογική» μελετήθηκε με τη χρήση Μικτών Λογιστικών Μοντέλων (Mixed Effects Logistic Regression). Στατιστικά σημαντικός συντελεστής της αλληλεπίδρασης (Ομάδα Παρέμβασης x Χρόνος) υποδηλώνει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες κατά τη διάρκεια (Χρόνος) της μελέτης. Η συσχέτιση των μετρήσεων αυτών μοντελοποιείται με τη χρήση του Τυχαίου Συντελεστή Επίδρασης (Random Effect). Ως Random Effect καταχωρήθηκε η επίδραση του «Ασθενή».

Ο Πίνακας 8 και το Διάγραμμα 3 παρουσιάζουν την κατανομή N(%) του επιπέδου συμπτωματολογίας σε κάθε ομάδα και ανά χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Χρονική περίοδος	Επίπεδο Σιαλαδεनίτιδας	Επίπεδο				P*
		A	B	C	D	
				26		
Baseline	Φυσιολογική	30 (100.0)	28 (93.3)	(86.7)	28 (93.3)	0.218
	Ελαφριά	0 (0.0)	1 (3.3)	4 (13.3)	2 (6.7)	
	Μέτρια	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	Σοβαρή	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
1	-			17		
Μήνας	Φυσιολογική	7 (23.3)	4 (13.3)	(56.7)	29 (96.7)	<0.001
	Ελαφριά	7 (23.3)	16 (53.3)	(36.7)	1 (3.3)	
	Μέτρια	16 (53.3)	8 (26.7)	2 (6.7)	0 (0.0)	
	Σοβαρή	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	
1	-			12		
Χρόνος	Φυσιολογική	7 (23.3)	4 (13.3)	7 (23.3)	20 (66.7)	<0.001
	Ελαφριά	11 (36.7)	9 (30.0)	(40.0)	6 (20.0)	
	Μέτρια	5 (16.7)	16 (53.3)	6 (20.0)	2 (6.7)	
	Σοβαρή	7 (23.3)	1 (3.3)	5 (16.7)	2 (6.7)	

* *Chi* –
square test

Πίνακας 9 Περιγραφικάστατιστικά [N(%)] του επιπέδου Σιαλαδεनίτιδας κατά τη διάρκεια της μελέτης



Διάγραμμα 3 Κατανομή επιπέδου Σιαλαδενίτιδας ανά ομάδα κατά τη διάρκεια της μελέτης

Παρατηρούμε ότι στην αρχή της μελέτης (baseline) δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά της κατανομής του επιπέδου της Σιαλαδενίτιδας ανάμεσα στις 4 ομάδες ($p=0.218$) ενώ στον 1 μήνα αρχίζουν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις 4 ομάδες ($p<0,001$) κάτι που γίνεται και στον 1 χρόνο επίσης ($p<0,001$). Συγκεκριμένα, στην αρχή της μελέτης, το ποσοστό των ασθενών με «Φυσιολογική Αξιολόγηση» ήταν Ομάδα Α (Ελέγχου) 100%, Β (93,3%), Γ (66,7%) και Δ (93,3%) ενώ στον 1 μήνα, το ποσοστό με «Φυσιολογική αξιολόγηση» μειώθηκε πολύ στην ομάδα Ελέγχου (23,3%), στην ομάδα Β (13,3%), λιγότερο στην ομάδα Γ (56,7%) ενώ στην ομάδα Δ (96,7%) παρέμεινε στα ίδια επίπεδα. Στον 1 χρόνο παρατηρείται παρόμοια διαφορά (Α:23,3%, Β:13,3%, Γ:23,3% και Δ:66,7%).

Υπόθεση 1:

Η χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα Β) είναι περισσότερο αποτελεσματική (αυξημένη λειτουργικότητα σιελογόνων αδένων, μειωμένος βαθμός σιαλαδενίτιδας, μειωμένος βαθμός ξηροστομίας, καλύτερη ποιότητα ζωής) από τη χορήγηση μόνο καραμέλας αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα ελέγχου Α).

Η παρέμβαση δεν ήταν πιο αποτελεσματική στην ομάδα Β σε σχέση με την ομάδα Α γιατί το ποσοστό με «Φυσιολογική Αξιολόγηση» ήταν μικρότερο και στις δύο επαναξιολογήσεις. *Δεν Επιβεβαιώνεται.*

Υπόθεση 2:

Η χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού 12 ώρες μετά το I^{131} (ομάδα Γ) είναι περισσότερο αποτελεσματική (αυξημένη λειτουργικότητα σιελογόνων αδένων, μειωμένος βαθμός σιαλαδενίτιδας, μειωμένος βαθμός ξηροστομίας, καλύτερη ποιότητα ζωής) από τη χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα Β).

Η παρέμβαση ήταν πιο αποτελεσματική στην ομάδα Γ σε σχέση με την ομάδα Β γιατί το ποσοστό με «Φυσιολογική Αξιολόγηση» ήταν μεγαλύτερο και στις δύο επαναξιολογήσεις και με μεγάλη διαφορά ειδικά στην αξιολόγηση στον ένα μήνα. *Επιβεβαιώνεται*

Υπόθεση 3:

Η χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού 24 ώρες μετά το I^{131} (ομάδα Δ) είναι περισσότερο αποτελεσματική (αυξημένη λειτουργικότητα σιελογόνων αδένων, μειωμένος βαθμός σιαλαδενίτιδας, μειωμένος βαθμός ξηροστομίας, καλύτερη ποιότητα ζωής) από τη χορήγηση μόνο καραμέλας αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα ελέγχου Α) και από τη χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα Β) και από τη χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού 12 ώρες μετά το I^{131} (ομάδα Γ).

Η παρέμβαση ήταν πιο αποτελεσματική στην ομάδα Δ σε σχέση με όλες τις ομάδες Α+Β+Γ γιατί το ποσοστό με «Φυσιολογική Αξιολόγηση» ήταν κατά πολύ πιο υψηλό στην ομάδα Δ και στις δύο επαναξιολογήσεις. *Επιβεβαιώνεται.*

Το μικτό λογιστικό μοντέλο με εξαρτημένη μεταβλητή το ποσοστό «Φυσιολογικής Αξιολόγησης» και εξαρτημένες μεταβλητές τον Χρόνο και την Ομάδα παρέμβασης ΔΕΝ κατάφερε να αναδείξει ως στατιστικά σημαντική την επίδραση της παρέμβασης στη διάρκεια της μελέτης ($p = 0.225$) (Πίνακας 10)

term	esti- mate	std.er- ror	Statistic	p.value
(Intercept)	-4,119	0,902	-4,568	0,000
time	2,097	0,433	4,840	0,000
groupB	-0,097	1,234	-0,078	0,938
groupC	0,631	1,150	0,549	0,583
groupD	-0,736	1,536	-0,480	0,632

time:groupB	0,401	0,628	0,639	0,523
time:groupC	-0,512	0,533	-0,961	0,336
time:groupD	-0,779	0,641	-1,214	0,225

Πίνακας 10 Μικτό λογιστικό μοντέλο της επίδρασης της παρέμβασης στην αξιολόγηση της Σιαλαδενίτιδας

* Επίπεδο αναφοράς: Ομάδα Ελέγχου (Α)

Παρά το γεγονός ότι η πορεία της αξιολόγησης δεν διαφέρει στατιστικά ($p = 0,225$) δεν παραγνωρίζεται ότι στη δεύτερη και τρίτη αξιολόγηση τα ποσοστά με τιμή «Φυσιολογικής Αξιολόγησης» ήταν κατά πολύ μεγαλύτερα στην ομάδα Δ (χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μέλι 24 ώρες μετά τη θεραπεία).

7.4 Υποκειμενικές αξιολογήσεις / Ερωτηματολόγια αυτό-αναφοράς πασχόντων

7.4.1 Αξιολόγηση ξηροστομίας σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο του DIRIX (XQ)

Μελετήθηκε η επίδραση της παρέμβασης στα επίπεδα Ξηροστομίας, Πόνου, Απώλειας Γεύσης και Δυσφαγίας έτσι όπως μετριοούνται από το εργαλείο της ξηροστομίας του DIRIX. Συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων σε κάθε χρονική στιγμή ως προς τη συμπτωματολογία έγιναν με τη χρήση του ANOVA. Συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων σε κάθε χρονική στιγμή ως προς την κατανομή των επιπέδων Ξηροστομίας, Πόνου, Απώλειας Γεύσης, Δυσφαγίας μελετήθηκαν με τη χρήση του στατιστικού τεστ χ^2 (Chi-Square). Η επίδραση της παρέμβασης στο ποσοστό ασθενών με αξιολόγηση στις συμπτωματολογίες της Ξηροστομίας στο εργαλείο DIRIX: «Χωρίς Πόνο», «Χωρίς Ξηροστομία», «Χωρίς αλλαγή γεύσης» και «Απουσία προβλημάτων κατάποσης» μελετήθηκε με τη χρήση Μικτών Λογιστικών Μοντέλων (Mixed Effects Logistic Regression). Στατιστικά σημαντικός συντελεστής της αλληλεπίδρασης (Ομάδα Παρέμβασης x Χρόνος) υποδηλώνει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες κατά τη διάρκεια (Χρόνος) της μελέτης.

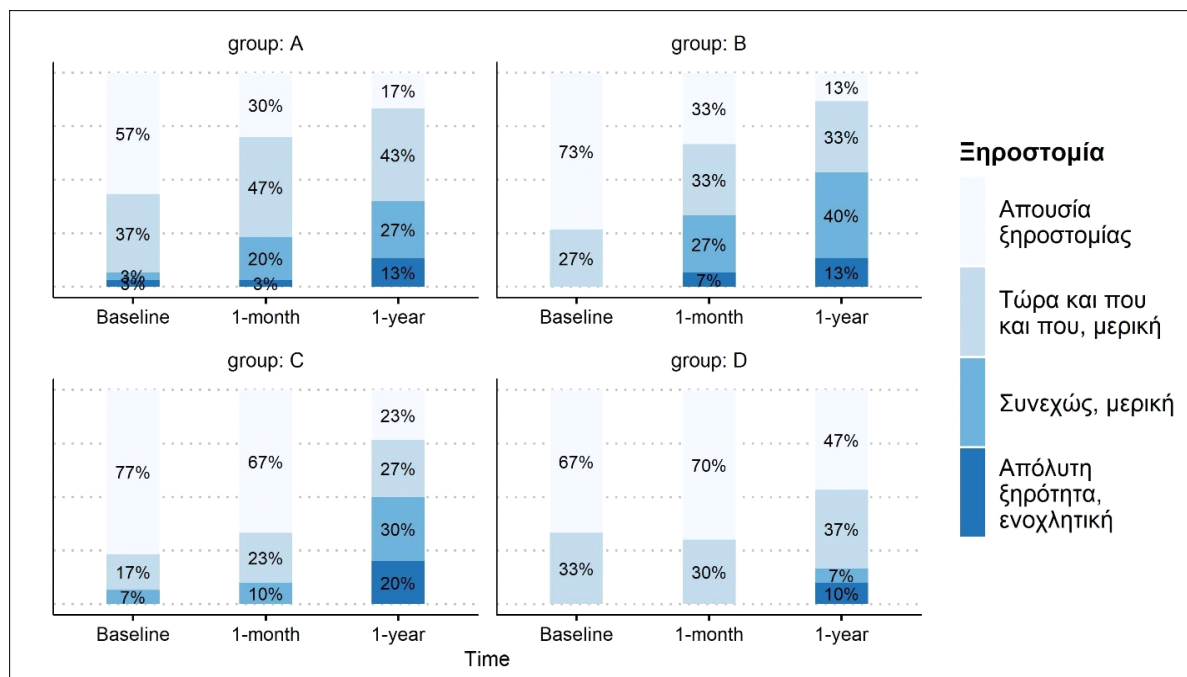
Τα Διαγράμματα: Διάγραμμα 2, Διάγραμμα 3, Διάγραμμα 4 και Διάγραμμα 5 παρουσιάζουν την κατανομή αυτή γραφικά. Ο Πίνακας 3 παρουσιάζει τα περιγραφικά στατιστικά των τεσσάρων μεταβλητών του μέρους Ξηροστομίας του εργαλείου DIRIX. Ο πίνακας 4 παρουσιάζει την κατανομή N(%) του επιπέδου συμπτωματολογίας σε κάθε ομάδα και ανά χρονική στιγμή.

7.4.2 Αξιολόγηση επιπέδου ξηροστομίας(XQ)

Το XQ αποτελείται από τρία μέρη (παράρτημα). Στο Μέρος 1: βαθμός ξηροστομίας – συμπτωματολογία οι απαντήσεις δίνονται σε κλίμακα του Likert η οποία περιέχει 4 συμπτώματα. Η συμπτωματολογία μετρήθηκε με βαθμούς 0 έως 3 (κλίμακα Likert) και αφορούσε α) ξηροστομία : "απουσία ξηροστομίας", "τώρα και που και που", μερική", " συνεχώς" και " απόλυτη ξηρότητα, ενοχλητική ", β) " το στοματικό πόνο: " απουσία πόνου" "σπάνια, ελάχιστος", " συνεχής, δυνατός" και

" ανυπόφορος ", γ) την απώλεια γεύσης: " χωρίς αλλαγή", "σπάνια, ελάχιστη", "τόρα και που και που, σημαντική" και " συνεχώς", και δ) δυσφαγία: " απουσία προβλημάτων κατάποσης", "στερεά τροφή", "μαλακή τροφή" και " υγρά".

Στο διάγραμμα 4 παρουσιάζεται γραφικά η κατανομή επιπέδου ξηροστομίας ανά ομάδα κατά τη διάρκεια της μελέτης



Διάγραμμα 4 Κατανομή επιπέδου Ξηροστομίας ανά ομάδα κατά τη διάρκεια της μελέτης

Παρατηρούμε ότι στην αρχή της μελέτης (baseline) δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά της κατανομής του επιπέδου της συμπτωματολογίας ανάμεσα στις 4 ομάδες ($p=0.338$) ενώ στον 1 μήνα αρχίζουν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις 4 ομάδες ($p=0.006$) και στον 1 χρόνο επίσης ($p=0.044$). Συγκεκριμένα, στην αρχή της μελέτης, το ποσοστό των ασθενών με «Απουσία Ξηροστομίας» ήταν: Ομάδα Α (Ελέγχου) 56,7%, Β (73,3%), Γ (76,7%) και Δ (66,7%) ενώ στον 1 μήνα, το ποσοστό «Απουσίας Ξηροστομίας» μειώθηκε πολύ στην ομάδα Ελέγχου (30%), στην ομάδα Β (33,3%), αλλά στην ομάδα Γ (66,7%) και ομάδα Δ (70%) παρέμεινε στα ίδια επίπεδα. Ακόμη πιο έντονη η διαφορά παρατηρείται στον 1 χρόνο (Α:16,7%, Β:13,3%, Γ:23,3% και Δ:46,7%).

Υπόθεση 1:

Η χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα Β) είναι περισσότερο αποτελεσματική (αυξημένη λειτουργικότητα σιελογόνων αδένων, μειωμένος βαθμός σιαλαδενίτιδας,

μειωμένος βαθμός ξηροστομίας, καλύτερη ποιότητα ζωής) από τη χορήγηση μόνο καραμέλας αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα ελέγχου Α).

Η παρέμβαση δεν ήταν πιο αποτελεσματική στην ομάδα Β σε σχέση με την ομάδα Α γιατί το ποσοστό Απουσίας Ξηροστομίας, παρόλο που μειώθηκε πολύ στην ομάδα Β (33,3%), μειώθηκε περίπου στο ίδιο ποσοστό και στην ομάδα Α (30%) στην πρώτη επαναξιολόγηση και παρόμοια ήταν και στην δεύτερη. Δεν Επιβεβαιώνεται.

Υπόθεση 2:

Η χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού 12 ώρες μετά το I^{131} (ομάδα Γ) είναι περισσότερο αποτελεσματική (αυξημένη λειτουργικότητα σιελογόνων αδένων, μειωμένος βαθμός σιαλαδενίτιδας, μειωμένος βαθμός ξηροστομίας, καλύτερη ποιότητα ζωής) από τη χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα Β)

Η παρέμβαση ήταν πιο αποτελεσματική στην ομάδα Γ σε σχέση με την ομάδα Β γιατί το ποσοστό με «Απουσία Ξηροστομίας» στη ομάδα Γ ήταν μεγαλύτερο και στις δύο επαναξιολογήσεις. Επιβεβαιώνεται.

Υπόθεση 3:

Η χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού 24 ώρες μετά το I^{131} (ομάδα Δ) είναι περισσότερο αποτελεσματική (αυξημένη λειτουργικότητα σιελογόνων αδένων, μειωμένος βαθμός σιαλαδενίτιδας, μειωμένος βαθμός ξηροστομίας, καλύτερη ποιότητα ζωής) από τη χορήγηση μόνο καραμέλας αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα ελέγχου Α) και από τη χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα Β) και από τη χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού 12 ώρες μετά το I^{131} (ομάδα Γ).

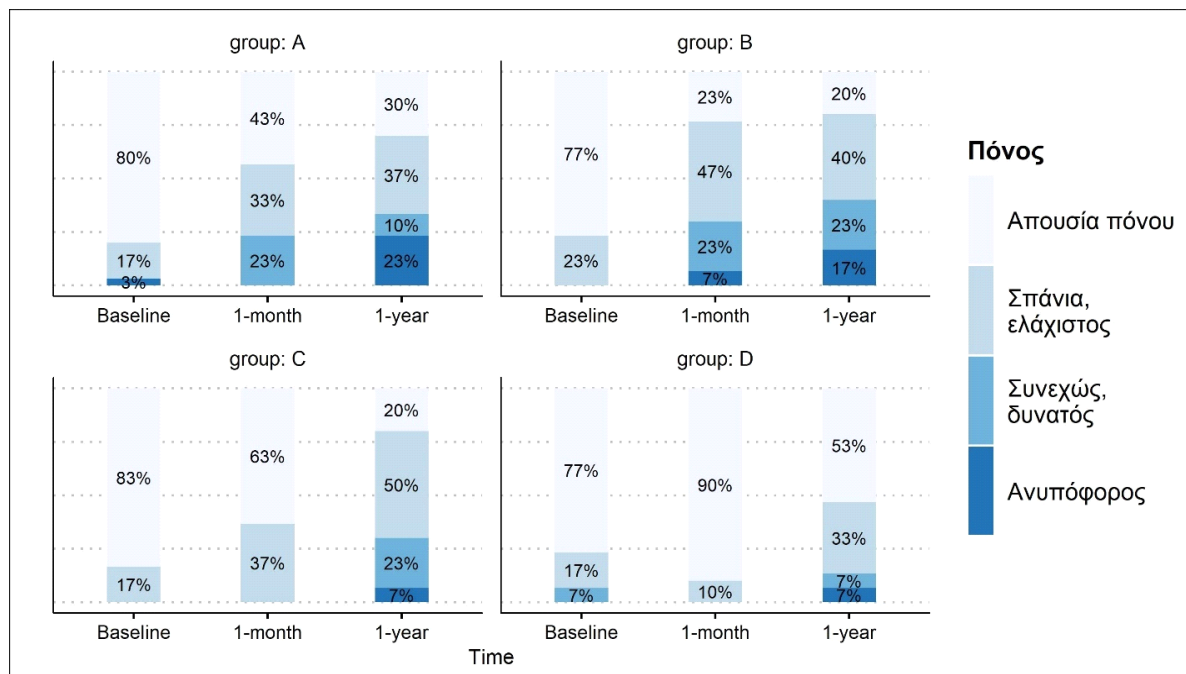
Η παρέμβαση ήταν πιο αποτελεσματική στην ομάδα Δ σε σχέση με όλες τις ομάδες Α+ Β+Γ γιατί το ποσοστό με «Απουσία Ξηροστομίας» στην ομάδα Δ ήταν μεγαλύτερο και στις δύο επαναξιολογήσεις. Επιβεβαιώνεται

Συμπερασματικά, παρατηρείται ότι η παρέμβαση δεν επιβεβαιώθηκε για την ομάδα Β αλλά επιβεβαιώθηκε για την ομάδα Δ και μερικώς για την ομάδα Γ. Το μεγαλύτερο ποσοστό με «Απουσία Ξηροστομίας» από όλες τις ομάδες και στις δύο μετρήσεις ήταν στην ομάδα Δ. Η παρέμβαση φάνηκε ότι είχε μεγαλύτερη επίδραση στα άτομα της ομάδας Δ.

Το μικτό λογιστικό μοντέλο με εξαρτημένη μεταβλητή το ποσοστό «Απουσία ξηροστομίας» και εξαρτημένες μεταβλητές το Χρόνο και Ομάδα παρέμβασης δεν κατάφερε να αναδείξει ως στατιστικά σημαντική την επίδραση της παρέμβασης στη διάρκεια της μελέτης ($p = 0.188$) (Πίνακας 4)

Όμως, διαφαίνεται ότι η παρέμβαση είναι πιο αποτελεσματική στην ομάδα Δ καθώς στη δεύτερη και τρίτη το ποσοστό των ασθενών που δεν είχαν ξηροστομία είναι μεγαλύτερο.

Αξιολόγηση επίπεδου πόνου(XQ)



Διάγραμμα 5 Κατανομή επιπέδου πόνου ανά ομάδα κατά τη διάρκεια της μελέτης

Παρατηρούμε ότι στην αρχή της μελέτης (baseline) δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά της κατανομής του επιπέδου της συμπτωματολογίας ανάμεσα στις 4 ομάδες ($p=0.379$) ενώ στον 1 μήνα αρχίζουν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις 4 ομάδες ($p<0,001$) και στον 1 χρόνο επίσης ($p=0.045$). Συγκεκριμένα, στην αρχή της μελέτης, το ποσοστό των ασθενών με «Απουσία Πόνου» ήταν Ομάδα Α (Ελέγχου) 80,0%, Β (76,7%), Γ (63,3%) και Δ (76,7%) ενώ στον 1 μήνα, το ποσοστό Απουσίας Πόνου μειώθηκε πολύ στην ομάδα Ελέγχου (43%) και στην ομάδα Β (23%), μικρότερη μείωση στην ομάδα Γ (23,3%) αλλά αυξήθηκε στην ομάδα Δ (90%). Ακόμη πιο έντονη η διαφορά παρατηρείται στον 1 χρόνο (Α:30%, Β:20%, Γ:20% και Δ:53,3%).

Υπόθεση 1:

Η χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα Β) είναι περισσότερο αποτελεσματική (αυξημένη λειτουργικότητα σιελογόνων αδένων, μειωμένος βαθμός σιαλαδενίτιδας, μειωμένος βαθμός ξηροστομίας, καλύτερη ποιότητα ζωής) από τη χορήγηση μόνο καραμέλας αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα ελέγχου Α).

Η παρέμβαση δεν ήταν πιο αποτελεσματική στην ομάδα Β σε σχέση με την ομάδα Α γιατί το ποσοστό με «Απουσία Πόνου» στο μήνα η ομάδα Β είχε ποσοστό 23%, ενώ η ομάδα Α 43% και στο χρόνο το ποσοστό «Απουσία Πόνου» ήταν μεγαλύτερο στη ομάδα Α (Α:30%,) Δεν Επιβεβαιώθηκε.

Υπόθεση 2:

Η χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού 12 ώρες μετά το I^{131} (ομάδα Γ) είναι περισσότερο αποτελεσματική (αυξημένη λειτουργικότητα σιελογόνων αδένων, μειωμένος βαθμός σιαλαδενίτιδας, μειωμένος βαθμός ξηροστομίας, καλύτερη ποιότητα ζωής) από τη χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα Β)

Η παρέμβαση ήταν πιο αποτελεσματική στην ομάδα Γ σε σχέση με την ομάδα Β γιατί το ποσοστό με «Απουσία Πόνου» στη δεύτερη αξιολόγηση ήταν στα ίδια ποσοστά. (20%) και για τις δυο ομάδες αλλά στο μήνα το ποσοστό «Απουσία Πόνου» ήταν .μεγαλύτερο στη ομάδα Γ(63,3%). Επιβεβαιώθηκε.

Υπόθεση 3:

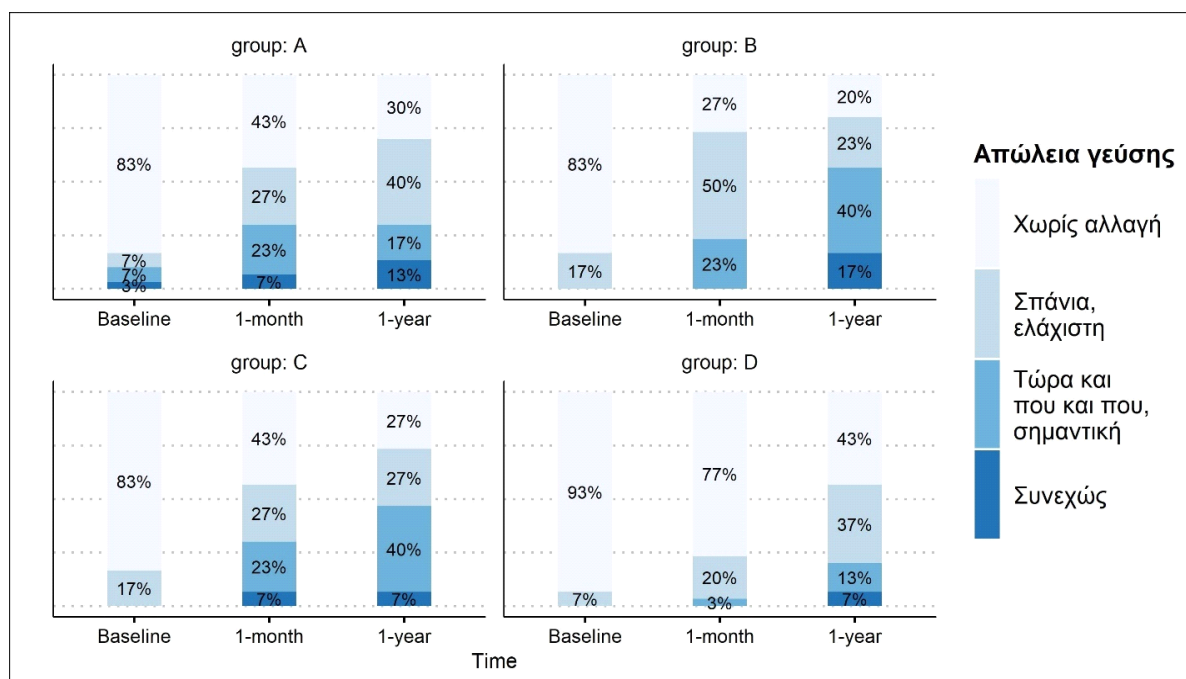
Η χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού 24 ώρες μετά το I^{131} (ομάδα Δ) είναι περισσότερο αποτελεσματική (αυξημένη λειτουργικότητα σιελογόνων αδένων, μειωμένος βαθμός σιαλαδενίτιδας, μειωμένος βαθμός ξηροστομίας, καλύτερη ποιότητα ζωής) από τη χορήγηση μόνο καραμέλας αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα ελέγχου Α) και από τη χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα Β) και από τη χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού 12 ώρες μετά το I^{131} (ομάδα Γ).

Η παρέμβαση ήταν αποτελεσματική σε όλες της ομάδες, υπήρξε μείωση για το ποσοστό «Απουσία Πόνου» στις ομάδες Α, Β και Γ αλλά υπήρξε αύξηση στην ομάδα Δ και στις δύο επαναξιολογήσεις.(90% στην αξιολόγηση που έγινε τον 1 μήνα και 50% των ατόμων στην ομάδα Δ κατά την αξιολόγηση στον 1 χρόνο δεν πονούσαν). Επιβεβαιώθηκε.

Το μικτό λογιστικό μοντέλο με εξαρτημένη μεταβλητή το ποσοστό «Απουσία Πόνου» και εξαρτημένες μεταβλητές τον Χρόνο και την Ομάδα παρέμβασης δεν κατάφερε να αναδείξει ως στατιστικά σημαντική την επίδραση της παρέμβασης στη διάρκεια της μελέτης ($p = 0.25$) (Πίνακας 4).

Συμπερασματικά παρατηρείται ότι η ομάδα Β δεν έχει πολλές διαφορές από την ομάδα Α. Όμως μεγαλύτερο ποσοστό με «Απουσία Πόνου» από όλες τις ομάδες και στις δύο μετρήσεις ήταν στην ομάδα Δ. Η παρέμβαση φάνηκε ότι είχε μεγαλύτερη επίδραση στα άτομα της ομάδας Δ γιατί στη δεύτερη και τρίτη μέτρηση το ποσοστό των ασθενών που δεν είχαν πόνο είναι πολύ μεγαλύτερο, παρόλο που δεν διαφάνηκε στατιστικά σημαντική η επίδραση της παρέμβασης.

Αξιολόγηση επίπεδου απώλειας γεύσης(XQ)



Διάγραμμα 6 Κατανομή επιπέδου Απώλειας γεύσης ανά ομάδα κατά τη διάρκεια της μελέτης

Παρατηρούμε ότι στην αρχή της μελέτης (baseline) δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά της κατανομής του επιπέδου της συμπτωματολογίας ανάμεσα στις 4 ομάδες ($p=0.223$) ενώ στον 1 μήνα παρατηρούμε στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις 4 ομάδες ($p=0,008$). Συγκεκριμένα, στην αρχή της μελέτης, το ποσοστό των ασθενών με «Χωρίς αλλαγή» ήταν Ομάδα Α (Ελέγχου) 83,3%, Β (83,3%) , Γ (83,3%) και Δ (93,3%) ενώ στον 1 μήνα, το ποσοστό «Χωρίς αλλαγή» μειώθηκε πολύ στην ομάδα Ελέγχου (43%) και στην ομάδα Β (27%), μικρότερη μείωση στην ομάδα Γ (43%) και ακόμη μικρότερη μείωση στην ομάδα Δ (77%). Η διαφορά παρατηρείται και στον 1 χρόνο (Α:30%, Β:20%, Γ:27% και Δ:43,3%).

Υπόθεση 1:

Η χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα Β) είναι περισσότερο αποτελεσματική (αυξημένη λειτουργικότητα σιελογόνων αδένων, μειωμένος βαθμός σιαλαδενίτιδας, μειωμένος βαθμός ξηροστομίας, καλύτερη ποιότητα ζωής) από τη χορήγηση μόνο καραμέλας αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα ελέγχου Α).

Η παρέμβαση ήταν πιο αποτελεσματική στην ομάδα Β σε σχέση με την ομάδα Α γιατί το ποσοστό με «Χωρίς αλλαγή» στη δεύτερη αξιολόγηση μειώθηκε πολύ στην Ομάδα Ελέγχου (43%) και στην Ομάδα

B (27%), και η διαφορά παρατηρείται και στον 1 χρόνο (A:30%, B:20%, το ποσοστό «Χωρίς αλλαγή» ήταν μεγαλύτερο στη Ομάδα A. *Επιβεβαιώθηκε.*

Υπόθεση 2:

Η χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού 12 ώρες μετά το I^{131} (ομάδα Γ) είναι περισσότερο αποτελεσματική (αυξημένη λειτουργικότητα σιελογόνων αδένων, μειωμένος βαθμός σιαλαδενίτιδας, μειωμένος βαθμός ξηροστομίας, καλύτερη ποιότητα ζωής) από τη χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα Β)

Η παρέμβαση ήταν πιο αποτελεσματική στην ομάδα Γ σε σχέση με την ομάδα Β γιατί το ποσοστό με «Χωρίς αλλαγή» στη δεύτερη αξιολόγηση ήταν στην ομάδα Γ 43% και στην ομάδα Β 27%. Η διαφορά παρατηρείται και στον 1 χρόνο (B:20%, Γ:27%) *Επιβεβαιώθηκε.*

Υπόθεση 3:

Η χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού 24 ώρες μετά το I^{131} (ομάδα Δ) είναι περισσότερο αποτελεσματική (αυξημένη λειτουργικότητα σιελογόνων αδένων, μειωμένος βαθμός σιαλαδενίτιδας, μειωμένος βαθμός ξηροστομίας, καλύτερη ποιότητα ζωής) από τη χορήγηση μόνο καραμέλας αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα ελέγχου Α) και από τη χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα Β) και από τη χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού 12 ώρες μετά το I^{131} (ομάδα Γ).

Η παρέμβαση ήταν πιο αποτελεσματική στην ομάδα Δ γιατί το ποσοστό «Χωρίς αλλαγή» 1 μήνα μετά, μειώθηκε πολύ στην ομάδα Ελέγχου (43%) και στην ομάδα Β (27%), μικρότερη μείωση στην ομάδα Γ (43%) και ακόμη μικρότερη μείωση στην ομάδα Δ (77%). Η διαφορά παρατηρείται και στον 1 χρόνο (A:30%, B:20%, Γ:27% και Δ:43,3%) *Επιβεβαιώθηκε.*

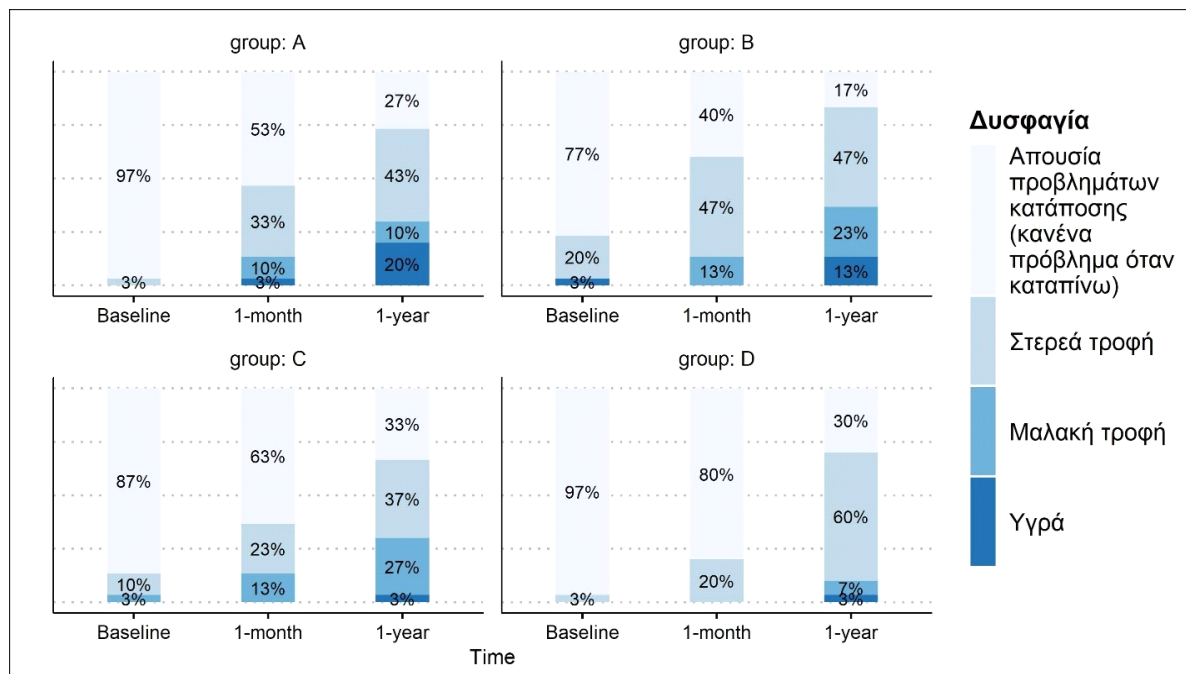
Συνεπώς, παρατηρείται ότι η παρέμβαση ήταν αποτελεσματική σε όλες τις ομάδες και έχουν επιβεβαιωθεί όλες οι υποθέσεις. Υπήρξε μείωση για το ποσοστό «Χωρίς αλλαγή» της γεύσης σε όλες τις ομάδες αλλά υπήρξε μικρότερη μείωση στην ομάδα Δ. και στις δύο επαναξιολογήσεις.

Η παρέμβαση ήταν πιο αποτελεσματική στην ομάδα Γ σε σχέση με την ομάδα Β γιατί το ποσοστό με «Χωρίς αλλαγή» ήταν μεγαλύτερο και στην πρώτη και στη δεύτερη επαναξιολόγηση. Το μεγαλύτερο ποσοστό με «Χωρίς αλλαγή» από όλες τις ομάδες και στις δύο μετρήσεις ήταν στην ομάδα Δ. Η παρέμβαση φάνηκε ότι είχε μεγαλύτερη επίδραση στα άτομα της ομάδας Δ (80% στην αξιολόγηση που έγινε στον ένα μήνα δεν ανέφεραν αλλαγή γεύσης και 40% των ατόμων κατά την αξιολόγηση στον ένα χρόνο δεν ανέφεραν αλλαγή γεύσης).

Το μικτό λογιστικό μοντέλο με εξαρτημένη μεταβλητή το ποσοστό «Χωρίς αλλαγή» και εξαρτημένες

μεταβλητές το Χρόνο και Ομάδα παρέμβασης δεν κατάφερε να αναδείξει ως στατιστικά σημαντική την επίδραση της παρέμβασης στη διάρκεια της μελέτης ($p = 0.59$) (Πίνακας 4)

Επίπεδο Δυσφαγίας(XQ)



Διάγραμμα 7 Κατανομή επιπέδων Δυσφαγίας ανά ομάδα κατά τη διάρκεια της μελέτης

Παρατηρούμε ότι στην αρχή της μελέτης (baseline) δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά της κατανομής του επιπέδου της συμπτωματολογίας ανάμεσα στις 4 ομάδες ($p=0.162$) αλλά ούτε και στον 1 μήνα ($p=0,08$) ή 1 χρόνο ($p=0.096$) παρατηρούμε στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις 4 ομάδες. Παρ' όλα αυτά αξίζει να αναφερθεί ότι, στην αρχή της μελέτης, το ποσοστό των ασθενών με «Απουσία προβλημάτων κατάποσης» ήταν Ομάδα Α (Ελέγχου) 96,7%, Β (76,7%) , Γ (86,7%) και Δ (96,7%) ενώ στον 1 χρόνο, το ποσοστό «Απουσία προβλημάτων κατάποσης» μειώθηκε πολύ στην ομάδα Ελέγχου (26,7%) και στην ομάδα Β (17%), μικρότερη μείωση στην ομάδα Γ (33%) και μικρότερη μείωση στην ομάδα Δ (30%).

Υπόθεση 1:

Η χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα Β) είναι περισσότερο αποτελεσματική (αυξημένη λειτουργικότητα σιελογόνων αδένων, μειωμένος βαθμός σιαλαδενίτιδας, μειωμένος βαθμός ξηροστομίας, καλύτερη ποιότητα ζωής) από τη χορήγηση μόνο καραμέλας αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα ελέγχου Α).

Η παρέμβαση δεν ήταν πιο αποτελεσματική στην ομάδα Β σε σχέση με την ομάδα Α γιατί το ποσοστό με «Απουσία προβλημάτων κατάποσης» στον ένα μήνα ήταν μεγαλύτερο στην ομάδα Ελέγχου (53%) από ό,τι στην ομάδα Β (40%) και στο χρόνο στην ομάδα Ελέγχου (26,7%) και στην ομάδα Β (17%).
Δεν Επιβεβαιώθηκε

Υπόθεση 2:

Η χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού 12 ώρες μετά το I^{131} (ομάδα Γ) είναι περισσότερο αποτελεσματική (αυξημένη λειτουργικότητα σιελογόνων αδένων, μειωμένος βαθμός σιαλαδενίτιδας, μειωμένος βαθμός ξηροστομίας, καλύτερη ποιότητα ζωής) από τη χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα Β).

Η παρέμβαση ήταν πιο αποτελεσματική στην ομάδα Γ σε σχέση με την ομάδα Β γιατί το ποσοστό με «Απουσία προβλημάτων κατάποσης» στη δεύτερη αξιολόγηση ήταν στην ομάδα Γ (63%) και στην ομάδα Β (40%), Η διαφορά παρατηρείται και στον 1 χρόνο (Γ33% Β17%,). *Επιβεβαιώθηκε.*

Υπόθεση 3:

Η χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού 24 ώρες μετά το I^{131} (ομάδα Δ) είναι περισσότερο αποτελεσματική (αυξημένη λειτουργικότητα σιελογόνων αδένων, μειωμένος βαθμός σιαλαδενίτιδας, μειωμένος βαθμός ξηροστομίας, καλύτερη ποιότητα ζωής) από τη χορήγηση μόνο καραμέλας αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα ελέγχου Α) και από τη χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα Β) και από τη χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού 12 ώρες μετά το I^{131} (ομάδα Γ).

Η παρέμβαση ήταν πιο αποτελεσματική στην 5 ομάδα Δ στον 1 μήνα, το ποσοστό «Απουσία προβλημάτων κατάποσης» ήταν μεγαλύτερο στην ομάδα Δ (80%) ενώ στην ομάδα Α (53%) στην Β (40%) στην ομάδα Γ(63%). Η διαφορά αυτή όμως δεν παρατηρείται και στον 1 χρόνο (Α:27%, Β:17%, Γ:33% και Δ:30%). Το ποσοστό «Απουσία προβλημάτων κατάποσης» κυμαίνεται περίπου στα ίδια επίπεδα στις ομάδες Γ+Δ. *Επιβεβαιώθηκε μερικώς.*

Συνεπώς παρατηρείται ότι η παρέμβαση ήταν αποτελεσματική σε όλες της ομάδες, υπήρξε μείωση για το ποσοστό «Απουσία προβλημάτων κατάποσης» σε όλες τις ομάδες αλλά υπήρξε μικρότερη μείωση στην ομάδα Δ. Ιδιαίτερα στη δεύτερη επαναξιολόγηση (στον ένα μήνα). Το ποσοστό που δεν είχε πρόβλημα κατάποσης ήταν πολύ πιο μεγάλο συγκριτικά με όλες τις ομάδες.

Το μικτό λογιστικό μοντέλο με εξαρτημένη μεταβλητή το ποσοστό «Απουσία προβλημάτων κατάποσης» και εξαρτημένες μεταβλητές το Χρόνο και Ομάδα παρέμβασης δεν κατάφερε να αναδείξει ως στατιστικά σημαντική την επίδραση της παρέμβασης στη διάρκεια της μελέτης ($p = 0.57$) (Πίνακας

11).

Διάσταση (DIRIX)	Χρονική Περίοδος	Επίπεδο	A	B	C	D	P*
ΞΗΡΟΣΤΟΜΙΑ	Baseline	Απουσία ξηροστομίας	17 (56.7)	22 (73.3)	23 (76.7)	20 (66.7)	0.338
		Τώρα και που και που, με- ρική	11 (36.7)	8 (26.7)	5 (16.7)	10 (33.3)	
		Συνεχώς, μερική	1 (3.3)	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	
		Απόλυτη ξηρότητα, ενοχλητική	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	1	-				21	
	Μήνας	Απουσία ξηροστομίας	9 (30.0)	10 (33.3)	20 (66.7)	21 (70.0)	0.006
		Τώρα και που και που, με- ρική	14 (46.7)	10 (33.3)	7 (23.3)	9 (30.0)	
		Συνεχώς, μερική	6 (20.0)	8 (26.7)	3 (10.0)	0 (0.0)	
		Απόλυτη ξηρότητα, ενοχλητική	1 (3.3)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	1	-				14	
	Χρόνος	Απουσία ξηροστομίας	5 (16.7)	4 (13.3)	7 (23.3)	14 (46.7)	0.044
		Τώρα και που και που, με- ρική	13 (43.3)	10 (33.3)	8 (26.7)	11 (36.7)	
Συνεχώς, μερική		8 (26.7)	12 (40.0)	9 (30.0)	2 (6.7)		
Απόλυτη ξηρότητα, ενοχλητική		4 (13.3)	4 (13.3)	6 (20.0)	3 (10.0)		
					23		
ΠΟΝΟΣ	Baseline	Απουσία πόνου	24 (80.0)	23 (76.7)	25 (83.3)	23 (76.7)	0.379
		Σπάνια, ελάχιστος	5 (16.7)	7 (23.3)	5 (16.7)	5 (16.7)	
		Συνεχώς, δυνατός	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	
		Ανυπόφορος	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	

1	-					27	
Μήνας		Απουσία πόνου	13 (43.3)	7 (23.3)	19 (63.3)	(90.0)	<0.001
		Σπάνια, ελάχιστος	10 (33.3)	14 (46.7)	11 (36.7)	3 (10.0)	
		Συνεχώς, δυνατός	7 (23.3)	7 (23.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	
		Ανυπόφορος	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	
1	-					16	
Χρόνος		Απουσία πόνου	9 (30.0)	6 (20.0)	6 (20.0)	(53.3)	0.045
		Σπάνια, ελάχιστος	11 (36.7)	12 (40.0)	15 (50.0)	10 (33.3)	
		Συνεχώς, δυνατός	3 (10.0)	7 (23.3)	7 (23.3)	2 (6.7)	
		Ανυπόφορος	7 (23.3)	5 (16.7)	2 (6.7)	2 (6.7)	
ΑΠΩΛΕΙΑ						28	
ΓΕΥΣΗΣ	Baseline	Χωρίς αλλαγή	25 (83.3)	25 (83.3)	25 (83.3)	(93.3)	0.223
		Σπάνια, ελάχιστη	2 (6.7)	5 (16.7)	5 (16.7)	2 (6.7)	
		Τώρα και που και που, σημα- ντική	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
		Συνεχώς	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
1	-					23	
Μήνας		Χωρίς αλλαγή	13 (43.3)	8 (26.7)	13 (43.3)	(76.7)	0.008
		Σπάνια, ελάχιστη	8 (26.7)	15 (50.0)	8 (26.7)	6 (20.0)	
		Τώρα και που και που, σημα- ντική	7 (23.3)	7 (23.3)	7 (23.3)	1 (3.3)	
		Συνεχώς	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	
1	-					13	
Χρόνος		Χωρίς αλλαγή	9 (30.0)	6 (20.0)	8 (26.7)	(43.3)	0.136
		Σπάνια, ελάχιστη	12 (40.0)	7 (23.3)	8 (26.7)	11 (36.7)	
		Τώρα και που και που, σημα- ντική	5 (16.7)	12 (40.0)	12 (40.0)	4 (13.3)	
		Συνεχώς	4 (13.3)	5 (16.7)	2 (6.7)	2 (6.7)	

ΔΥΣΦΑΓΙΑ	Baseline	Απουσία προβλημάτων κα- τάποσης (κανένα πρόβλημα όταν καταπίνω)	29 (96.7)	23 (76.7)	26 (86.7)	29 (96.7)	0.162
		Στερεά τροφή	1 (3.3)	6 (20.0)	3 (10.0)	1 (3.3)	
		Μαλακή τροφή	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	
		Υγρά	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	
1 Μήνας	-	Απουσία προβλημάτων κα- τάποσης (κανένα πρόβλημα όταν καταπίνω)	16 (53.3)	12 (40.0)	19 (63.3)	24 (80.0)	0.080
		Στερεά τροφή	10 (33.3)	14 (46.7)	7 (23.3)	6 (20.0)	
		Μαλακή τροφή	3 (10.0)	4 (13.3)	4 (13.3)	0 (0.0)	
		Υγρά	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
1 Χρόνος	-	Απουσία προβλημάτων κα- τάποσης (κανένα πρόβλημα όταν καταπίνω)	8 (26.7)	5 (16.7)	10 (33.3)	18 9 (30.0)	0.096
		Στερεά τροφή	13 (43.3)	14 (46.7)	11 (36.7)	6 (20.0)	
		Μαλακή τροφή	3 (10.0)	7 (23.3)	8 (26.7)	2 (6.7)	
		Υγρά	6 (20.0)	4 (13.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	

Πίνακας 11 Περιγραφικά στατιστικά [N(%)] ου επιπέδου ξηροστομίας, πόνου, απώλειας γεύσης και δυσφαγίας κατά τη διάρκεια της μελέτης*

Chi – Square test

Σύμπτωμα	term	esti- mate	std.er- ror	statistic	p.value
ΞΗΡΟΣΤΟΜΙΑ	(Intercept)	1,233	0,625	1,971	0,049
	Time	-1,002	0,318	-3,156	0,002
	groupB	1,277	0,926	1,379	0,168

	groupC	1,593	0,945	1,685	0,092
	groupD	0,158	0,879	0,179	0,858
	time:groupB	-0,537	0,467	-1,151	0,250
	time:groupC	-0,266	0,444	-0,599	0,549
	time:groupD	0,552	0,419	1,317	0,188
ΠΟΝΟΣ	(Intercept)	2,344	0,678	3,458	0,001
	Time	-1,144	0,313	-3,658	0,000
	groupB	-0,060	0,936	-0,064	0,949
	groupC	1,132	1,015	1,115	0,265
	groupD	0,049	0,986	0,049	0,961
	time:groupB	-0,270	0,451	-0,599	0,549
	time:groupC	-0,435	0,459	-0,948	0,343
	time:groupD	0,504	0,438	1,150	0,250
<hr/>					
ΑΠΩΛΕΙΑ					
ΓΕΥΣΗΣ	(Intercept)	2,534	0,688	3,681	0,000
	Time	-1,211	0,317	-3,827	0,000
	groupB	0,209	0,964	0,217	0,828
	groupC	0,135	0,957	0,141	0,888
	groupD	1,615	1,150	1,405	0,160
	time:groupB	-0,348	0,462	-0,754	0,451
	time:groupC	-0,094	0,441	-0,214	0,830
	time:groupD	-0,262	0,486	-0,539	0,590
<hr/>					
ΔΥΣΦΑΓΙΑ	(Intercept)	4,644	0,985	4,716	0,000
	Time	-2,021	0,424	-4,761	0,000
	groupB	-1,827	1,170	-1,561	0,118
	groupC	-1,190	1,216	-0,978	0,328
	groupD	1,556	1,542	1,009	0,313

time:groupB	0,450	0,525	0,858	0,391
time:groupC	0,608	0,522	1,163	0,245
time:groupD	-0,352	0,627	-0,561	0,575

Πίνακας 12 Μικτά λογιστικά μοντέλα για την επίδραση της παρέμβασης κατά τη διάρκεια της μελέτης στην Ξηροστομία, Πόνο, Απώλεια γεύσης και Δυσφαγία

7.5 Αξιολόγηση ποιότητας ζωής σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο QLQ C30 και QLQ H&N 35.

Για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής (QoL), των πασχόντων κριτήριο αποτέλεσαν τα ερωτηματολόγια QLQ-C30 (γενικής ποιότητας ζωής) και το H&N35 (ειδικό ερωτηματολόγιο για τους πάσχοντες με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου). Το QLQ C30 αποτελείται από 30 ερωτήσεις οι οποίες ομαδοποιούνται σε 15 παραμέτρους. Αυτές οι παράμετροι περιλαμβάνουν την ποιότητα υγείας, λειτουργικότητας καθώς και συμπτωματολογίας. Για τη διεκπεραίωση της ανάλυσης των ερωτηματολογίων επιλέχθηκαν αυτά που σχετίζονται, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, με τη συμπτωματολογία της σιαλαδενίτιδας, πόνος, απώλεια όρεξης, σωματική υγεία και γενική ποιότητα ζωής. Μετρήσεις έγιναν πριν την έναρξη της θεραπείας και της παρέμβασης, ένα μήνα μετά και ένα χρόνο μετά. Συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων σε κάθε χρονική στιγμή ως προς την ποιότητα ζωής έγινε με τη χρήση του ANOVA. Η επίδραση στις συνεχείς μεταβλητές Ποιότητα ζωής QLQ- C30 μελετήθηκε με τη χρήση Μικτών Γραμμικών Μοντέλων (Linear Mixed Models). Στατιστικά σημαντικός συντελεστής της αλληλεπίδρασης (Ομάδα Παρέμβασης x Χρόνος) υποδηλώνει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες κατά τη διάρκεια (Χρόνος) της μελέτης. Η συσχέτιση των μετρήσεων αυτών μοντελοποιείται με τη χρήση του Τυχαίου Συντελεστή επίδρασης (Random Effect). Ως Random Effect καταχωρήθηκε η επίδραση του «Ασθενή».

Ο Πίνακας 13 και το Γράφημα 2 παρουσιάζουν το μέσο επίπεδο ποιότητας ζωής κατά QLQ-C30 ανά ομάδα κατά τη διάρκεια της μελέτης.

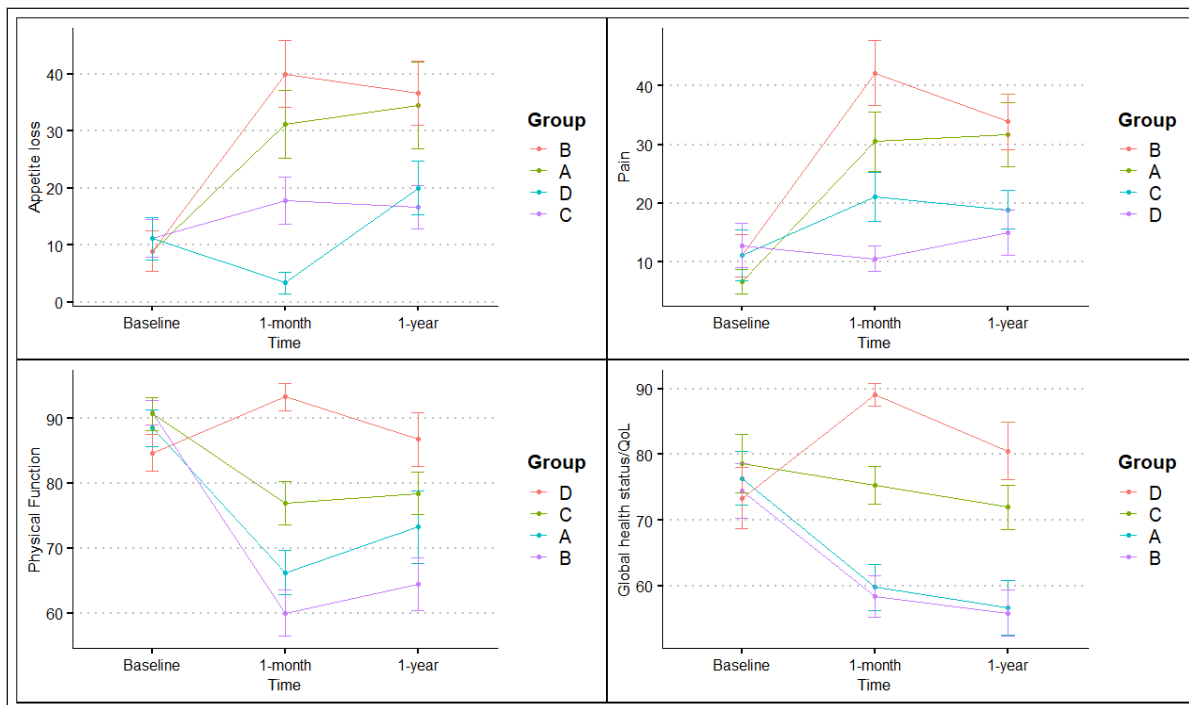
Αυξημένο μέσο επίπεδο πόνου / Αυξημένο μέσο επίπεδο Απώλειας Όρεξης υποδηλώνει Χαμηλή ποιότητα ζωής

Χαμηλό μέσο επίπεδο Σωματικής υγείας/ Χαμηλό μέσο επίπεδο Γενικής ποιότητας ζωής υποδηλώνει Χαμηλή ποιότητα ζωής

Διάσταση	Χρονική περίοδος	Χρονική				p
		A	B	C	D	
Πόνος	Baseline	6.7 (11.2)	11.1 (19.7)	11.1 (23.7)	12.8 (20.8)	0.877
	1 - Μήνας	30.6 (27.7)	42.2 (30.2)	21.1 (23.1)	10.6 (12.0)	<0.001
	1 - Χρόνος	31.7 (30.1)	33.9 (26.1)	18.9 (17.9)	15.0 (21.1)	0.007
Απώλεια όρεξης	Baseline	8.9 (19.4)	8.9 (19.4)	11.1 (18.2)	11.1 (20.2)	0.822
	1 - Μήνας	31.1 (32.7)	40.0 (32.0)	17.8 (22.7)	3.3 (10.2)	<0.001
	1 - Χρόνος	34.4 (41.5)	36.7 (30.8)	16.7 (21.0)	20.0 (25.7)	0.049
Σωματική υγεία	Baseline	88.5 (15.7)	90.8 (10.3)	90.7 (14.0)	84.7 (15.6)	0.304
	1 - Μήνας	66.2 (18.9)	60.0 (19.4)	76.9 (18.2)	93.3 (11.6)	<0.001
	1 - Χρόνος	73.3 (30.6)	64.4 (22.5)	78.4 (17.9)	86.8 (22.5)	0.001
Γενική ποιότητα ζωής	Baseline	76.4 (22.2)	74.4 (22.5)	78.6 (24.6)	73.3 (25.5)	0.756
	1 - Μήνας	59.7 (19.6)	58.3 (17.2)	75.3 (15.9)	89.2 (9.6)	<0.001
	1 - Χρόνος	56.7 (22.7)	55.8 (19.2)	71.9 (18.2)	80.6 (23.8)	<0.001

Πίνακας 13 Περιγραφικά στατιστικά (Μέσος Όρος (Τυπ. Απόκλιση) των διαστάσεων του EORT – QLQC30 ανά ομάδα

* ANOVA test



Γράφημα 2 Μέσο επίπεδο (+ Τυπ. Σφάλμα) διαστάσεων ποιότητας ζωής QLQ-C30 [Απώλεια γεύσης, Πόνος, Σωματική υγεία, Γενική ποιότητα ζωής/υγείας] κατά τη διάρκεια της μελέτης

Διάσταση QLQ –	term	estimate	std.er- ror	statis- tic	df	p.value
C30						
Γενική ποιότητα ζωής	(Intercept)	83,981	5,547	15,141	327,671	0,000
	Time	-9,861	2,478	-3,979	236,000	0,000
	groupB	-2,500	7,844	-0,319	327,671	0,750
	groupC	-2,037	7,844	-0,260	327,671	0,795
	groupD	-10,185	7,844	-1,298	327,671	0,195
	time:groupB	0,556	3,505	0,159	236,000	0,874
	time:groupC	6,528	3,505	1,863	236,000	0,064
	time:groupD	13,472	3,505	3,844	236,000	0,000
Σωματική υγεία	(Intercept)	91,222	5,235	17,426	329,831	0,000
	Time	-7,611	2,330	-3,267	236,000	0,001
	groupB	6,926	7,403	0,936	329,831	0,350
	groupC	3,000	7,403	0,405	329,831	0,686

	groupD	-5,074	7,403	-0,685	329,831	0,494
	time:groupB	-5,583	3,295	-1,695	236,000	0,091
	time:groupC	1,500	3,295	0,455	236,000	0,649
	time:groupD	8,667	3,295	2,630	236,000	0,009
Πόνος	(Intercept)	-2,037	6,333	-0,322	319,918	0,748
	Time	12,500	2,866	4,362	236,000	0,000
	groupB	8,333	8,956	0,931	319,918	0,353
	groupC	11,296	8,956	1,261	319,918	0,208
	groupD	12,593	8,956	1,406	319,918	0,161
	time:groupB	-1,111	4,053	-0,274	236,000	0,784
	time:groupC	-8,611	4,053	-2,125	236,000	0,035
	time:groupD	-11,389	4,053	-2,810	236,000	0,005
Απώλεια όρεξης	(Intercept)	-0,741	7,074	-0,105	323,135	0,917
	Time	12,778	3,185	4,012	236,000	0,000
	groupB	1,481	10,004	0,148	323,135	0,882
	groupC	10,370	10,004	1,037	323,135	0,301
	groupD	3,333	10,004	0,333	323,135	0,739
	time:groupB	1,111	4,504	0,247	236,000	0,805
	time:groupC	-10,000	4,504	-2,220	236,000	0,027
	time:groupD	-8,333	4,504	-1,850	236,000	0,066

Πίνακας 14 Μικτά γραμμικά μοντέλα της επίδρασης της παρέμβασης στις διαστάσεις της ποιότητα ζωής QLQ-C30

7.5.1 Αξιολόγηση επίπεδου πόνου (QLQ C30)

Πριν την παρέμβαση, η ομάδα ελέγχου (A) είχε μέσο επίπεδο 6,7 (11,2), στον 1 μήνα μετά την παρέμβαση η συμπτωματολογία αυξήθηκε στο 30,6 (27,7) και στον 1 χρόνο παρέμεινε στα ίδια επίπεδα στο 31,7 (30,1). Το μέγεθος διαφοράς από το Baseline στον 1 μήνα ήταν ισχυρό ($d=0.86$) και στο 1 χρόνο ήταν επίσης ισχυρό ($d=0.81$).

Η ομάδα Δ (μέλι στις 24 ώρες μετά τη θεραπεία) πριν την παρέμβαση είχε μέσο επίπεδο 12,8 (20,8),

στον 1 μήνα μετά την παρέμβαση η συμπτωματολογία παρέμεινε στα ίδια επίπεδα 10,6 (12) και στον 1 χρόνο ανέβηκε στο 15 (21,1). Το μέγεθος διαφοράς από το Baseline στον 1 μήνα ήταν χαμηλό ($d=0.10$) και στον 1 χρόνο ήταν αμελητέο ($d=0.07$).

Υπόθεση 1:

Η χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα Β) είναι περισσότερο αποτελεσματική (αυξημένη λειτουργικότητα σιελογόνων αδένων, μειωμένος βαθμός σιαλαδενίτιδας, μειωμένος βαθμός ξηροστομίας, καλύτερη ποιότητα ζωής) από τη χορήγηση μόνο καραμέλας αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα ελέγχου Α).

Η παρέμβαση δεν ήταν αποτελεσματική στην ομάδα Β σε σχέση με την ομάδα Α γιατί στην ομάδα Α υπήρξε αύξηση στο μέσο επίπεδο πόνου στη δεύτερη αξιολόγηση με 30,6 (27,7) και στον 1 χρόνο παρέμεινε στα ίδια επίπεδα στο 31,7 (30,1). Στην ομάδα Β υπήρξε περισσότερη αύξηση στο μέσο επίπεδο πόνου στη δεύτερη αξιολόγηση με 42.2 (30.2) και στον 1 χρόνο παρόλο που υπήρξε μείωση στην ομάδα Β με 33.9 (26.1), συγκριτικά με την ομάδα Α είναι μεγαλύτερο το μέσο επίπεδο πόνου. Δεν Επαληθεύτηκε.

Υπόθεση 2:

Η χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού 12 ώρες μετά το I^{131} (ομάδα Γ) είναι περισσότερο αποτελεσματική (αυξημένη λειτουργικότητα σιελογόνων αδένων, μειωμένος βαθμός σιαλαδενίτιδας, μειωμένος βαθμός ξηροστομίας, καλύτερη ποιότητα ζωής) από τη χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα Β).

Η παρέμβαση ήταν πιο αποτελεσματική στην ομάδα Γ σε σχέση με την ομάδα Β γιατί το μέσο επίπεδο πόνου στην ομάδα Β υπήρξε πολύ περισσότερο από την ομάδα Γ και στις δύο αξιολογήσεις. Στην ομάδα Β υπήρξε περισσότερη αύξηση στο μέσο επίπεδο πόνου στη δεύτερη αξιολόγηση 42.2 (30.2) και παρόλο που στον 1 χρόνο υπήρξε μείωση στην ομάδα Β 33.9 (26.1) ήταν πιο υψηλό από την ομάδα Γ. Στην ομάδα Γ στο μέσο επίπεδο πόνου στη δεύτερη αξιολόγηση 21.1 (23.1) και στον 1 χρόνο 18.9. Δεν Επαληθεύτηκε.

Υπόθεση 3:

Η χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού 24 ώρες μετά το I^{131} (ομάδα Δ) είναι περισσότερο αποτελεσματική (αυξημένη λειτουργικότητα σιελογόνων αδένων, μειωμένος βαθμός σιαλαδενίτιδας, μειωμένος βαθμός ξηροστομίας, καλύτερη ποιότητα ζωής) από τη χορήγηση μόνο καραμέλας αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα ελέγχου Α) και από τη χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού αμέσως μετά το I^{131}

(ομάδα Β) και από τη χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού 12 ώρες μετά το I^{131} (ομάδα Γ).

Η παρέμβαση ήταν πιο αποτελεσματική στην ομάδα Δ γιατί πριν την παρέμβαση είχε μέσο επίπεδο πόνου 12,8 (20,8), στον 1 μήνα μετά την παρέμβαση η συμπτωματολογία παρέμεινε στα ίδια επίπεδα 10,6 (12) και στον 1 χρόνο ανέβηκε στο 15 (21,1). Το μέγεθος διαφοράς από το Baseline στον 1 μήνα ήταν χαμηλό ($d=0.10$) και στον 1 χρόνο ήταν αμελητέο ($d=0.07$). Το μέσο επίπεδο πόνου και στις δύο μετρήσεις ήταν το πιο χαμηλό στην ομάδα Δ συγκριτικά με την Α+Β+Γ. *Επαληθεύτηκε..*

Συμπερασματικά η παρέμβαση ήταν πιο αποτελεσματική στην ομάδα Γ σε σχέση με την ομάδα Β γιατί το μέσο επίπεδο πόνου ήταν χαμηλότερο και στις δύο επαναξιολογήσεις. Το χαμηλότερο ποσοστό μέσο επίπεδο πόνου από όλες τις ομάδες και στις δύο μετρήσεις ήταν στην ομάδα Δ. Η παρέμβαση φάνηκε ότι είχε μεγαλύτερη επίδραση στα άτομα της ομάδας Δ.

Το μικτό γραμμικό μοντέλο με εξαρτημένη μεταβλητή το επίπεδο πόνου και ανεξάρτητες μεταβλητές το χρόνο και ομάδα παρέμβασης, κατέδειξε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση Ομάδας και Χρόνου (ΟμάδαD * Χρόνος = -11,39, $p= 0.005$) (Πίνακας 10).

7.5.2 Αξιολόγηση επίπεδου απώλειας όρεξης (QLQ C30)

Πριν την παρέμβαση, η ομάδα ελέγχου (Α) είχε μέσο επίπεδο 8,9 (19,4), στον 1 μήνα μετά την παρέμβαση η συμπτωματολογία αυξήθηκε στο 31,1 (32,7) και στον 1 χρόνο παρέμεινε στα ίδια επίπεδα στο 34,4 (41,5). Το μέγεθος διαφοράς από το Baseline στον 1 μήνα ήταν υψηλό ($d=0.67$) και στο 1 χρόνο ήταν μέτριο ($d=0.55$).

Η ομάδα Δ (μέλι στις 24 ώρες μετά τη θεραπεία) πριν την παρέμβαση είχε μέσο επίπεδο 11,1 (20,2), στον 1 μήνα μετά την παρέμβαση η συμπτωματολογία μειώθηκε στο 3,3 (10,2) και στον 1 χρόνο ανέβηκε στο 20 (25,7). Το μέγεθος διαφοράς από το Baseline στον 1 μήνα ήταν χαμηλό ($d=0.32$) και στον 1 χρόνο ήταν χαμηλό ($d=0.24$).

Υπόθεση 1:

Η χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα Β) είναι περισσότερο αποτελεσματική (αυξημένη λειτουργικότητα σιελογόνων αδένων, μειωμένος βαθμός σιαλαδενίτιδας, μειωμένος βαθμός ξηροστομίας, καλύτερη ποιότητα ζωής) από τη χορήγηση μόνο καραμέλας αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα ελέγχου Α).

Η παρέμβαση δεν ήταν αποτελεσματική στην ομάδα Β σε σχέση με την ομάδα Α, παρόλο που υπήρξε αύξηση και στις δύο ομάδες στο μέσο επίπεδο απώλειας όρεξης, γιατί στην ομάδα Β το μέσο επίπεδο απώλειας όρεξης στη δεύτερη αξιολόγηση ήταν 40.0 (32.0) και στον 1 χρόνο παρόλο που σημείωσε

μείωση στο 36.7 (30.8) ήταν πιο υψηλό και στις δύο αξιολογήσεις από την ομάδα Α στη δεύτερη αξιολόγηση 31.1 (32.7) και στο χρόνο είχε 34.4 (41.5). Δεν επαληθεύτηκε.

Υπόθεση 2:

Η χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού 12 ώρες μετά το I^{131} (ομάδα Γ) είναι περισσότερο αποτελεσματική (αυξημένη λειτουργικότητα σιελογόνων αδένων, μειωμένος βαθμός σιαλαδενίτιδας, μειωμένος βαθμός ξηροστομίας, καλύτερη ποιότητα ζωής) από τη χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα Β)

Η παρέμβαση ήταν πιο αποτελεσματική στην ομάδα Γ σε σχέση με την ομάδα Β γιατί το μέσο επίπεδο απώλειας όρεξης στην ομάδα Γ υπήρξε πολύ χαμηλό συγκριτικά με την ομάδα Β και στις δύο αξιολογήσεις. Στην ομάδα Γ στην δεύτερη αξιολόγηση ήταν 17.8 (22.7) και στον 1 χρόνο 16.7 (21.0). Από την άλλη, στην ομάδα Β στη δεύτερη αξιολόγηση κατέγραψε 40.0 (32.0) και στον 1 χρόνο 36.7 (30.8). Επαληθεύτηκε.

Υπόθεση 3:

Η χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού 24 ώρες μετά το I^{131} (ομάδα Δ) είναι περισσότερο αποτελεσματική (αυξημένη λειτουργικότητα σιελογόνων αδένων, μειωμένος βαθμός σιαλαδενίτιδας, μειωμένος βαθμός ξηροστομίας, καλύτερη ποιότητα ζωής) από τη χορήγηση μόνο καραμέλας αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα ελέγχου Α) και από τη χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα Β) και από τη χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού 12 ώρες μετά το I^{131} (ομάδα Γ).

Η παρέμβαση δεν ήταν πιο αποτελεσματική στην ομάδα Δ σύμφωνα με τη δεύτερη αξιολόγηση το μέσο επίπεδο απώλειας όρεξης ήταν 3.3 (10.2), το οποίο ήταν χαμηλότερο από όλες τις ομάδες και στον χρόνο όμως ήταν 20.0 (25.7), ποσοστό που είναι πιο ψηλό συγκριτικά με την ομάδα Γ την ίδια χρονική στιγμή. Δεν επαληθεύτηκε..

Παρατηρείται, όμως, ότι σε όλες τις ομάδες, υπήρξε αύξηση στο μέσο επίπεδο απώλειας όρεξης στη δεύτερη και τρίτη αξιολόγηση (εκτός από την ομάδα Δ που στη δεύτερη αξιολόγηση υπήρξε μείωση) και στην ομάδα Α το μέγεθος διαφοράς να είναι υψηλό και μέτριο ενώ στην ομάδα Δ μέγεθος διαφοράς ήταν χαμηλό.

Το μικτό γραμμικό μοντέλο με εξαρτημένη μεταβλητή το επίπεδο Απώλεια Όρεξης και ανεξάρτητες μεταβλητές τον χρόνο και ομάδα παρέμβασης, κατέδειξε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση Ομάδας και Χρόνου (ΟμάδαD * Χρόνος = -8,33, p= 0.066) (Πίνακας 10).

7.5.3 Αξιολόγηση επίπεδου σωματικής υγείας (QLQ C30)

Πριν την παρέμβαση, η ομάδα ελέγχου (Α) είχε μέσο επίπεδο σωματικής υγείας 88,5 (15,7), στον 1 μήνα μετά την παρέμβαση η σωματική υγεία μειώθηκε 66,2 (18,9) και στον 1 χρόνο αυξήθηκε στο 73,3 (30,6). Το μέγεθος διαφοράς από το Baseline στον 1 μήνα ήταν ισχυρό ($d=1.04$) και στον 1 χρόνο ήταν μέτριο ($d=0.56$).

Η ομάδα Δ (μέλι στις 24 ώρες μετά τη θεραπεία) πριν την παρέμβαση είχε μέσο επίπεδο 84,7 (15,6), στον 1 μήνα μετά την παρέμβαση ανέβηκε στο 93,3 (11,6) και στον 1 χρόνο μειώθηκε ελαφρώς στο 86,8 (22,5). Το μέγεθος διαφοράς από το Baseline στον 1 μήνα ήταν μέτριο ($d=0.41$) και στο 1 χρόνο ήταν πολύ χαμηλό ($d=0.08$).

Υπόθεση 1:

Η χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα Β) είναι περισσότερο αποτελεσματική (αυξημένη λειτουργικότητα σιελογόνων αδένων, μειωμένος βαθμός σιαλαδενίτιδας, μειωμένος βαθμός ξηροστομίας, καλύτερη ποιότητα ζωής) από τη χορήγηση μόνο καραμέλας αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα ελέγχου Α).

Η παρέμβαση ήταν αποτελεσματική στην ομάδα Β σε σχέση με την ομάδα Α γιατί στην ομάδα Β το μέσο επίπεδο σωματικής υγείας στη δεύτερη αξιολόγηση 60.0 (19.4) και στον 1 χρόνο 64.4 (22.5). Ήταν χαμηλό συγκριτικά με την ομάδα Α στη δεύτερη αξιολόγηση με 66.2 (18.9) και στον χρόνο η ομάδα Α κατέγραψε 73.3 (30.6) .*Δεν Επαληθεύτηκε.*

Υπόθεση 2:

Η χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού 12 ώρες μετά το I^{131} (ομάδα Γ) είναι περισσότερο αποτελεσματική (αυξημένη λειτουργικότητα σιελογόνων αδένων, μειωμένος βαθμός σιαλαδενίτιδας, μειωμένος βαθμός ξηροστομίας, καλύτερη ποιότητα ζωής) από τη χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα Β).

Η παρέμβαση ήταν πιο αποτελεσματική στην ομάδα Γ σε σχέση με την ομάδα Β γιατί το μέσο επίπεδο σωματικής υγείας στην ομάδα Γ υπήρξε υψηλό συγκριτικά με την ομάδα Β και στις δύο αξιολογήσεις. Στην ομάδα Γ στη δεύτερη αξιολόγηση ήταν 76.9 (18.2) και στον 1 χρόνο 78.4 (17.9). Από την άλλη, στην ομάδα Β στη δεύτερη αξιολόγηση ήταν 60.0 (19.4) και στον 1 χρόνο 64.4 (22.5). *Επαληθεύτηκε.*

Υπόθεση 3:

Η χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού 24 ώρες μετά το I^{131} (ομάδα Δ) είναι περισσότερο αποτελεσματική (αυξημένη λειτουργικότητα σιελογόνων αδένων, μειωμένος βαθμός σιαλαδενίτιδας,

μειωμένος βαθμός ξηροστομίας, καλύτερη ποιότητα ζωής) από τη χορήγηση μόνο καραμέλας αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα ελέγχου Α) και από τη χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα Β) και από τη χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού 12 ώρες μετά το I^{131} (ομάδα Γ).

Η παρέμβαση ήταν πιο αποτελεσματική στην ομάδα Δ γιατί σύμφωνα με τη δεύτερη αξιολόγηση και την τρίτη αξιολόγηση το μέσο επίπεδο σωματικής υγείας ήταν πιο υψηλό από όλες τις ομάδες. Στον 1 μήνα μετά την παρέμβαση ανέβηκε στο 93,3 (11,6) και στον 1 χρόνο μειώθηκε ελαφρώς στο 86.8 (22,5) αλλά και πάλι ήταν το πιο υψηλό. *Επαληθεύτηκε*

Το μικτό γραμμικό μοντέλο με εξαρτημένη μεταβλητή το επίπεδο σωματικής υγείας και ανεξάρτητες μεταβλητές το χρόνο και ομάδα παρέμβασης, κατέδειξε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση Ομάδας και Χρόνου (ΟμάδαD * Χρόνος = 8,67, $p=0,009$) (Πίνακας 10).

7.5.4 Αξιολόγηση επίπεδου γενικής ποιότητα ζωής (QLQ C30)

Πριν την παρέμβαση, η ομάδα ελέγχου (Α) είχε μέσο επίπεδο 76,4 (22,2), στον 1 μήνα μετά την παρέμβαση η ποιότητα ζωής μειώθηκε σε 59,7 (19,6) και στον 1 χρόνο παρέμεινε στα ίδια επίπεδα στο 56,7 (22,7). Το μέγεθος διαφοράς από το Baseline στον 1 μήνα ήταν ισχυρό ($d=0.80$) και στον 1 χρόνο ήταν επίσης ισχυρό ($d=0.74$).

Η ομάδα Δ (μέλι στις 24 ώρες μετά τη θεραπεία) πριν την παρέμβαση είχε μέσο επίπεδο 73,3 (25,5), στον 1 μήνα μετά την παρέμβαση ανέβηκε στο 89,2 (9,6) και στον 1 χρόνο μειώθηκε ελαφρώς στο 80.6 (23,8). Το μέγεθος διαφοράς από το Baseline στον 1 μήνα ήταν μέτριο ($d=0.61$) και στο 1 χρόνο ήταν πολύ χαμηλό ($d=0.19$). (Πίνακας 10)

Το μικτό γραμμικό μοντέλο με εξαρτημένη μεταβλητή το επίπεδο γενικής ποιότητας ζωής και ανεξάρτητες μεταβλητές τον χρόνο και ομάδα παρέμβασης, κατέδειξε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση Ομάδας και Χρόνου (ΟμάδαD * Χρόνος = 13,472, $p<0,001$) (Πίνακας 12).

Υπόθεση 1:

Η χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα Β) είναι περισσότερο αποτελεσματική (αυξημένη λειτουργικότητα σιελογόνων αδένων, μειωμένος βαθμός σιαλαδενίτιδας, μειωμένος βαθμός ξηροστομίας, καλύτερη ποιότητα ζωής) από τη χορήγηση μόνο καραμέλας αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα ελέγχου Α).

Η παρέμβαση ήταν αποτελεσματική στην ομάδα Β σε σχέση με την ομάδα Α γιατί στην ομάδα Β το μέσο επίπεδο γενικής ποιότητας ζωής στην δεύτερη αξιολόγηση ήταν 58.3 (17.2).και στον 1 χρόνο 55.8 (19.2). Ήταν πιο χαμηλό συγκριτικά με την ομάδα Α στη δεύτερη αξιολόγηση με 59.7 (19.6) και στον

χρόνο η ομάδα Α κατέγραψε μέσο επίπεδο 56.7 (22.7). Δεν Επαληθεύτηκε.

Υπόθεση 2:

Η χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού 12 ώρες μετά το I^{131} (ομάδα Γ) είναι περισσότερο αποτελεσματική (αυξημένη λειτουργικότητα σιελογόνων αδένων, μειωμένος βαθμός σιαλαδενίτιδας, μειωμένος βαθμός ξηροστομίας, καλύτερη ποιότητα ζωής) από τη χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα Β)

Η παρέμβαση ήταν πιο αποτελεσματική στην ομάδα Γ σε σχέση με την ομάδα Β γιατί το μέσο επίπεδο Γενικής ποιότητας ζωής στην ομάδα Γ υπήρξε υψηλό συγκριτικά με την ομάδα Β και στις δύο αξιολογήσεις. Στην ομάδα Γ στη δεύτερη αξιολόγηση το μέσο επίπεδο ήταν 75.3 (15.9) και στον 1 χρόνο 71.9 (18.2). Από την άλλη, στην ομάδα Β στη δεύτερη αξιολόγηση ήταν 58.3 (17.2) και στον 1 χρόνο 55.8 (19.2). Επαληθεύτηκε.

Υπόθεση 3:

Η χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού 24 ώρες μετά το I^{131} (ομάδα Δ) είναι περισσότερο αποτελεσματική (αυξημένη λειτουργικότητα σιελογόνων αδένων, μειωμένος βαθμός σιαλαδενίτιδας, μειωμένος βαθμός ξηροστομίας, καλύτερη ποιότητα ζωής) από τη χορήγηση μόνο καραμέλας αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα ελέγχου Α) και από τη χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα Β) και από τη χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού 12 ώρες μετά το I^{131} (ομάδα Γ).

Η παρέμβαση ήταν πιο αποτελεσματική στην ομάδα Δ γιατί σύμφωνα με τη δεύτερη αξιολόγηση και την τρίτη αξιολόγηση το μέσο επίπεδο σωματικής υγείας ήταν πιο υψηλό από όλες τις ομάδες. Στον 1 μήνα μετά την παρέμβαση ανέβηκε στο 89.2 (9.6) και στον 1 χρόνο μειώθηκε ελαφρώς στο 80.6 (23.8) αλλά και πάλι ήταν το πιο υψηλό. Επαληθεύτηκε.

7.6 Αξιολόγηση ποιότητας ζωής σύμφωνα με την συμπτωματολογία HN-35

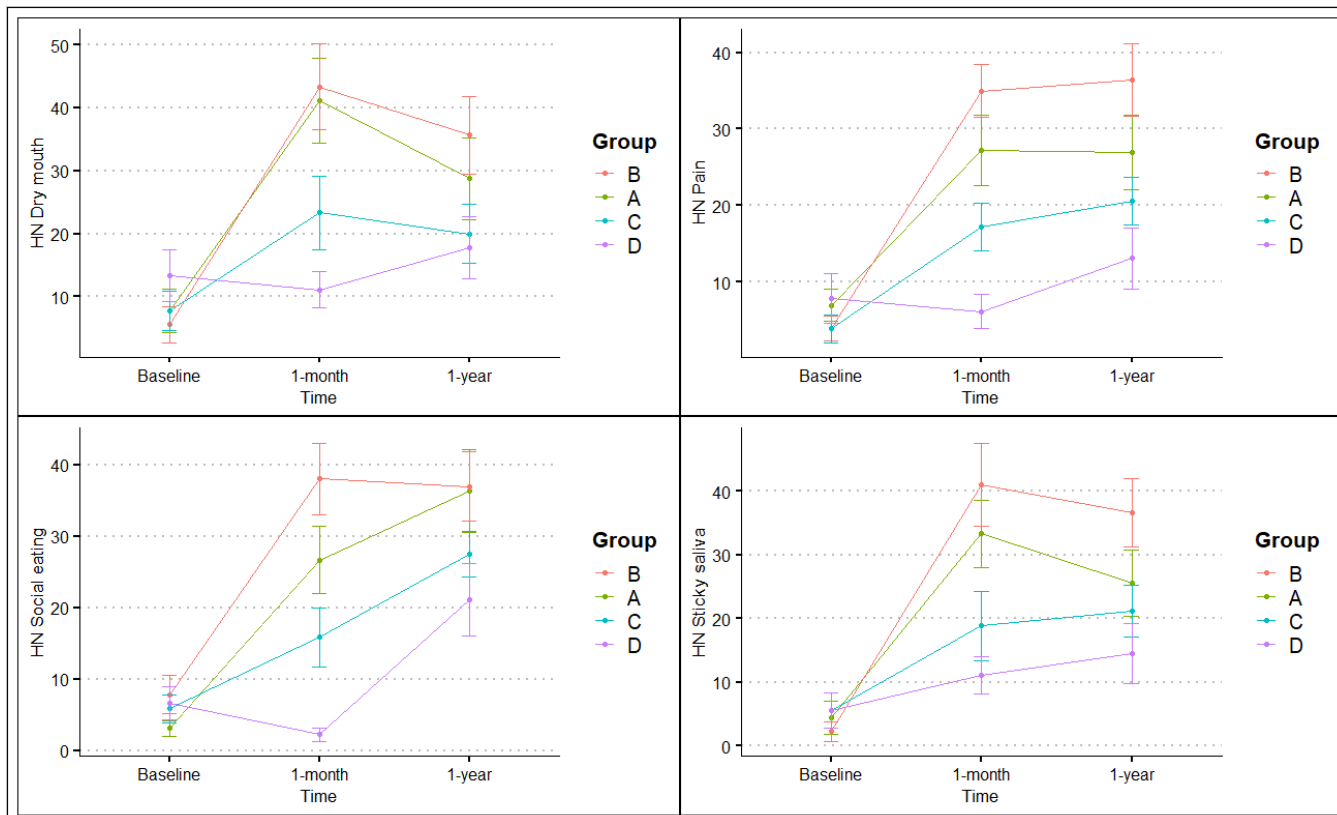
Ο Πίνακας 15 και το Γράφημα 3 παρουσιάζουν το μέσο επίπεδο ποιότητας ζωής ανά ομάδα κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Διάσταση	Χρονική	Α	Β	C	D	P*
	περίοδος					
HN Ξηρό στόμα	Baseline	7.8 (18.9)	5.6 (15.4)	7.8 (16.8)	13.3 (22.5)	0.404
	1 – Μήνας	41.1 (36.8)	43.3 (37.3)	23.3 (31.7)	11.1 (16.0)	<0.001

		28.7				
	1 – Χρόνος	(35.3)	35.6 (33.3)	20.0 (25.7)	17.8 (27.3)	0.095
HN Πόνος	Baseline	6.9 (11.6)	3.9 (8.7)	3.9 (10.0)	7.8 (17.8)	0.377
		27.2				
	1 – Μήνας	(25.5)	35.0 (18.9)	17.2 (17.2)	6.1 (12.4)	<0.001
		26.9				
	1 – Χρόνος	(27.0)	36.4 (26.0)	20.6 (17.3)	13.1 (22.1)	0.001
HN Φαγητό με κό-						
σμο	Baseline	3.1 (6.0)	7.8 (14.7)	5.8 (10.8)	6.7 (12.6)	0.806
		26.7				
	1 – Μήνας	(25.6)	38.1 (27.5)	15.8 (22.5)	2.2 (5.3)	<0.001
		36.4				
	1 – Χρόνος	(31.7)	36.9 (26.7)	27.5 (17.7)	21.1 (27.5)	0.047
HN Κολλώδες σά-						
λιου	Baseline	4.4 (14.5)	2.2 (8.5)	5.6 (15.4)	5.6 (15.4)	0.809
		33.3				
	1 – Μήνας	(29.0)	41.1 (35.8)	18.9 (29.9)	11.1 (16.0)	<0.001
		25.6				
	1 – Χρόνος	(28.6)	36.7 (29.5)	21.1 (22.3)	14.4 (25.8)	0.006
HN Κατάποσης	Baseline	3.9 (12.7)	3.3 (6.4)	5.8 (12.8)	3.6 (13.8)	0.499
		24.2				
	1 – Μήνας	(23.6)	41.9 (24.8)	20.3 (26.0)	5.0 (8.9)	<0.001
		30.6				
	1 – Χρόνος	(29.6)	31.2 (25.2)	16.9 (15.5)	14.7 (23.8)	0.008

Πίνακας 15 Περιγραφικά στατιστικά (Μέσος Όρος (Τυπ. Απόκλιση) των διαστάσεων συμπτωματολογίας HN35 ανά ομάδα

* ANOVA test



Γράφημα 3 Μέσο επίπεδο (+ Τυπ. Σφάλμα) Συμπτωματολογίας HN 35 [Ξηρό στόμα, Πόνος, Φαγητό με φίλους, Κολλώδες σάλιο] κατά τη διάρκεια της μελέτης

Σύμπτωματολογία	term	estimate	std.er- ror	statis- tic	df	p.value	
Κολλώδες σάλιο	(Intercept)	-5,37E-13	6,534	-8,2E-	14	333,7585	1
	Time	10,556	2,888	3,655	236,000	0,000	
	GroupB	-7,778	9,247	-0,841	333,759	0,401	
	GroupC	-0,370	9,247	-0,040	333,759	0,968	
	GroupD	1,481	9,247	0,160	333,759	0,873	
	time:groupB	6,667	4,084	1,632	236,000	0,104	
	time:groupC	-2,778	4,084	-0,680	236,000	0,497	
	time:groupD	-6,111	4,084	-1,496	236,000	0,136	
Πόνος	(Intercept)	0,370	5,137	0,072	329,970	0,943	

	Time	10,000	2,286	4,375	236,000	0,000
	GroupB	-7,778	7,265	-1,071	329,970	0,285
	GroupC	-3,148	7,265	-0,433	329,970	0,665
	GroupD	3,333	7,265	0,459	329,970	0,647
	time:groupB	6,250	3,233	1,933	236,000	0,054
	time:groupC	-1,667	3,233	-0,516	236,000	0,607
	time:groupD	-7,361	3,233	-2,277	236,000	0,024
Κατάποση	(Intercept)	-7,130	5,623	-1,268	325,466	0,206
	Time	13,333	2,522	5,287	236,000	0,000
	GroupB	4,753	7,952	0,598	325,466	0,550
	GroupC	10,370	7,952	1,304	325,466	0,193
	GroupD	3,796	7,952	0,477	325,466	0,633
	time:groupB	0,602	3,567	0,169	236,000	0,866
	time:groupC	-7,778	3,567	-2,181	236,000	0,030
	time:groupD	-7,778	3,567	-2,181	236,000	0,030
Φαγητό με κόσμο	(Intercept)	-11,296	5,806	-1,946	319,312	0,053
	Time	16,667	2,630	6,337	236,000	0,000
	GroupB	9,722	8,211	1,184	319,312	0,237
	GroupC	6,019	8,211	0,733	319,312	0,464
	GroupD	6,852	8,211	0,834	319,312	0,405
	time:groupB	-2,083	3,720	-0,560	236,000	0,576
	time:groupC	-5,833	3,720	-1,568	236,000	0,118
	time:groupD	-9,444	3,720	-2,539	236,000	0,012
Ξηρό στόμα	(Intercept)	4,666	7,647	0,610	326,429	0,542
	Time	10,667	3,431	3,109	235,196	0,002
	GroupB	-7,021	10,814	-0,649	326,429	0,517
	GroupC	0,149	10,796	0,014	326,383	0,989

GroupD	4,964	10,796	0,460	326,383	0,646
time:groupB	4,711	4,852	0,971	235,196	0,333
time:groupC	-4,556	4,829	-0,943	234,111	0,346
time:groupD	-8,445	4,829	-1,749	234,111	0,082

Πίνακας 16 Μικτά γραμμικά μοντέλα της επίδρασης της παρέμβασης στην συμπτωματολογία HN 35

* Επίπεδο αναφοράς: Ομάδα Ελέγχου (Α)

7.6.1 Αξιολόγηση επίπεδου ξηρό στόμα(HN-35)

Πριν την παρέμβαση , η ομάδα ελέγχου (Α) είχε μέσο επίπεδο 7,8 (18,9), στον 1 μήνα μετά την παρέμβαση η συμπτωματολογία αυξήθηκε στο 41,1 (36,8) και στον 1 χρόνο υποχώρησε στο 28,7 (35,3). Το μέγεθος διαφοράς από το Baseline στον 1 μήνα ήταν ισχυρό (d=0.83) και στο 1 χρόνο ήταν μέτριο (d=0.52).

Η ομάδα Δ (Μέλι στις 24 ώρες μετά τη θεραπεία) πριν την παρέμβαση είχε μέσο επίπεδο 13.3 (22.5), στον 1 μήνα μετά την παρέμβαση η συμπτωματολογία παρέμεινε στα ίδια επίπεδα 11,1 (16) και στον 1 χρόνο επίσης σε παρόμοια επίπεδα στο 17,8 (37,3). Το μέγεθος διαφοράς από το Baseline στον 1 μήνα ήταν αμελητέο (d=0.09) και στο 1 χρόνο ήταν πολύ χαμηλό (d=0.12).

Υπόθεση 1:

Η χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού αμέσως μετά το I³¹ (ομάδα Β) είναι περισσότερο αποτελεσματική (αυξημένη λειτουργικότητα σιελογόνων αδένων, μειωμένος βαθμός σιαλαδενίτιδας, μειωμένος βαθμός ξηροστομίας, καλύτερη ποιότητα ζωής) από τη χορήγηση μόνο καραμέλας αμέσως μετά το I³¹ (ομάδα ελέγχου Α).

Η παρέμβαση δεν ήταν αποτελεσματική στην ομάδα Β σε σχέση με την ομάδα Α γιατί στην ομάδα Α υπήρξε αύξηση στο μέσο επίπεδο ξηρό στόμα στη δεύτερη αξιολόγηση με 41.1 (36.8) και στον 1 χρόνο παρουσίασε μείωση με 28.7 (35.3). Στην ομάδα Β υπήρξε περισσότερη αύξηση στο μέσο επίπεδο ξηρό στόμα στη δεύτερη αξιολόγηση με 43.3 (37.3) και στον 1 χρόνο παρόλο που υπήρξε μείωση στην ομάδα Β με 35.6 (33.3)συγκριτικά με την ομάδα Α είναι μεγαλύτερο το μέσο επίπεδο ξηρό στόμα. Και στις δύο αξιολογήσεις το μέσο επίπεδο ξηρό στόμα ήταν υψηλότερο στην Β ομάδα. Δεν Επαληθεύτηκε.

Υπόθεση 2:

Η χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού 12 ώρες μετά το I³¹ (ομάδα Γ) είναι περισσότερο

αποτελεσματική (αυξημένη λειτουργικότητα σιελογόνων αδένων, μειωμένος βαθμός σιαλαδενίτιδας, μειωμένος βαθμός ξηροστομίας, καλύτερη ποιότητα ζωής) από τη χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα Β).

Η παρέμβαση ήταν πιο αποτελεσματική στην ομάδα Γ σε σχέση με την ομάδα Β γιατί το μέσο επίπεδο ξηρό στόμα στην ομάδα Β υπήρξε πολύ περισσότερο από την ομάδα Γ και στις δύο αξιολογήσεις. Στην ομάδα Β υπήρξε περισσότερη αύξηση στο μέσο επίπεδο ξηρό στόμα στη δεύτερη αξιολόγηση με 43.3 (37.3) και παρόλο που στον 1 χρόνο υπήρξε μείωση στην ομάδα Β με 35.6 (33.3) εντούτοις ήταν πιο υψηλό από την Γ. Στην ομάδα Γ στο μέσο επίπεδο ξηρό στόμα στη δεύτερη αξιολόγηση ήταν 23.3 (31.7) και στον 1 χρόνο 20.0 (25.7) *Επαληθεύτηκε.*

Υπόθεση 3:

Η χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού 24 ώρες μετά το I^{131} (ομάδα Δ) είναι περισσότερο αποτελεσματική (αυξημένη λειτουργικότητα σιελογόνων αδένων, μειωμένος βαθμός σιαλαδενίτιδας, μειωμένος βαθμός ξηροστομίας, καλύτερη ποιότητα ζωής) από τη χορήγηση μόνο καραμέλας αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα ελέγχου Α) και από τη χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα Β) και από τη χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού 12 ώρες μετά το I^{131} (ομάδα Γ).

Η ομάδα Δ (μέλι στις 24 ώρες μετά τη θεραπεία) πριν την παρέμβαση είχε μέσο επίπεδο 13.3 (22.5), στον 1 μήνα μετά την παρέμβαση η συμπτωματολογία παρέμεινε στα ίδια επίπεδα 11,1 (16) και στον 1 χρόνο επίσης σε παρόμοια επίπεδα στο 17,8 (37,3). Το μέγεθος διαφοράς από το Baseline στον 1 μήνα ήταν αμελητέο ($d=0.09$) και στο 1 χρόνο ήταν πολύ χαμηλό ($d=0.12$). Το μέσο επίπεδο ξηρό στόμα και στις δύο μετρήσεις ήταν το πιο χαμηλό στην ομάδα Δ συγκριτικά με την Α+Β+Γ. *Επαληθεύτηκε..*

Το μικτό γραμμικό μοντέλο με εξαρτημένη μεταβλητή το επίπεδο ξηρού στόματος και ανεξάρτητες μεταβλητές το χρόνο και ομάδα παρέμβασης, κατέδειξε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση Ομάδας και Χρόνου (ΟμάδαD * Χρόνος = -8,445, $p= 0.082$) (Πίνακας 16).

7.6.2 Αξιολόγηση επιπέδου πόνου(HN-35)

Πριν την παρέμβαση, η ομάδα ελέγχου (Α) είχε μέσο επίπεδο 6,9 (11,6), στον 1 μήνα μετά την παρέμβαση η συμπτωματολογία αυξήθηκε στο 27,2 (25,5) και στον 1 χρόνο παρέμεινε στα ίδια επίπεδα στο 26,9 (27). Το μέγεθος διαφοράς από το Baseline στον 1 μήνα ήταν ισχυρό ($d=0.80$) και στο 1 χρόνο ήταν επίσης ισχυρό ($d=0.79$).

Η ομάδα Δ (μέλι στις 24 ώρες μετά τη θεραπεία) πριν την παρέμβαση είχε μέσο επίπεδο 7,8 (17,8),

στον 1 μήνα μετά την παρέμβαση η συμπτωματολογία παρέμεινε στα ίδια επίπεδα 6,1 (12,4) και στον 1 χρόνο επίσης σε παρόμοια επίπεδα στο 13,1 (22,1). Το μέγεθος διαφοράς από το Baseline στον 1 μήνα ήταν χαμηλό ($d=0.27$) και στο 1 χρόνο ήταν επίσης χαμηλό ($d=0.28$).

Υπόθεση 1:

Η χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα Β) είναι περισσότερο αποτελεσματική (αυξημένη λειτουργικότητα σιελογόνων αδένων, μειωμένος βαθμός σιαλαδενίτιδας, μειωμένος βαθμός ξηροστομίας, καλύτερη ποιότητα ζωής) από τη χορήγηση μόνο καραμέλας αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα ελέγχου Α).

Η παρέμβαση δεν ήταν αποτελεσματική στην ομάδα Β σε σχέση με την ομάδα Α γιατί στην ομάδα Α υπήρξε αύξηση στο μέσο επίπεδο πόνου στην δεύτερη αξιολόγηση με 41.1 (36.8) και στον 1 χρόνο παρουσίασε μείωση με 28.7 (35.3). Στην ομάδα Β υπήρξε περισσότερη αύξηση στο μέσο επίπεδο πόνου στη δεύτερη αξιολόγηση με 43.3 (37.3) και στον 1 χρόνο παρόλο που υπήρξε μείωση στην ομάδα Β με 35.6 (33.3), συγκριτικά με την ομάδα Α είναι μεγαλύτερο το μέσο επίπεδο πόνου. Και στις δύο αξιολογήσεις το μέσο επίπεδο πόνου ήταν υψηλότερο στη Β ομάδα. *Δεν Επαληθεύτηκε.*

Υπόθεση 2:

Η χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού 12 ώρες μετά το I^{131} (ομάδα Γ) είναι περισσότερο αποτελεσματική (αυξημένη λειτουργικότητα σιελογόνων αδένων, μειωμένος βαθμός σιαλαδενίτιδας, μειωμένος βαθμός ξηροστομίας, καλύτερη ποιότητα ζωής) από τη χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα Β).

Η παρέμβαση ήταν πιο αποτελεσματική στην ομάδα Γ σε σχέση με την ομάδα Β γιατί το μέσο επίπεδο πόνου στην ομάδα Β υπήρξε πολύ περισσότερο από την ομάδα Γ και στις δύο αξιολογήσεις. Στην ομάδα Β υπήρξε περισσότερη αύξηση στο μέσο επίπεδο πόνου στη δεύτερη αξιολόγηση με 43.3 (37.3) και παρόλο που στον 1 χρόνο υπήρξε μείωση στην ομάδα Β με 35.6 (33.3), ήταν πιο υψηλό από την ομάδα Γ. Στην ομάδα Γ, στο μέσο επίπεδο πόνου στην δεύτερη αξιολόγηση, ήταν 23.3 (31.7) και στον 1 χρόνο 20.0 (25.7). *Επαληθεύτηκε.*

Υπόθεση 3:

Η χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού 24 ώρες μετά το I^{131} (ομάδα Δ) είναι περισσότερο αποτελεσματική (αυξημένη λειτουργικότητα σιελογόνων αδένων, μειωμένος βαθμός σιαλαδενίτιδας, μειωμένος βαθμός ξηροστομίας, καλύτερη ποιότητα ζωής) από τη χορήγηση μόνο καραμέλας αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα ελέγχου Α) και από τη χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού αμέσως μετά το I^{131}

(ομάδα Β) και από τη χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού 12 ώρες μετά το I^{131} (ομάδα Γ).

Η ομάδα Δ (μέλι στις 24 ώρες μετά τη θεραπεία) πριν την παρέμβαση είχε μέσο επίπεδο 13,3 (22,5), στον 1 μήνα μετά την παρέμβαση η συμπτωματολογία παρέμεινε στα ίδια επίπεδα με 11,1 (16) και στον 1 χρόνο επίσης σε παρόμοια επίπεδα στο 17,8 (37,3). Το μέγεθος διαφοράς από το Baseline στον 1 μήνα ήταν αμελητέο ($d=0.09$) και στο 1 χρόνο ήταν πολύ χαμηλό ($d=0.12$). Το μέσο επίπεδο πόνου και στις δύο μετρήσεις ήταν το πιο χαμηλό στην ομάδα Δ συγκριτικά με την Α+Β+Γ. *Επαληθεύτηκε.*

Το μικτό γραμμικό μοντέλο με εξαρτημένη μεταβλητή το επίπεδο πόνου και ανεξάρτητες μεταβλητές τον χρόνο και την ομάδα παρέμβασης, κατέδειξε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση Ομάδας και Χρόνου (ΟμάδαD * Χρόνος = -7,3, $p= 0.024$) (Πίνακας 16).

Συμπερασματικά διαφαίνεται ότι όταν η παρέμβαση γίνεται αμέσως μετά τη θεραπεία δεν είναι αποτελεσματική.

7.6.3 Αξιολόγηση επίπεδου κατάποσης(HN-35)

Πριν την παρέμβαση, η ομάδα ελέγχου (Α) είχε μέσο επίπεδο 3,9 (12,7), στον 1 μήνα μετά την παρέμβαση η συμπτωματολογία αυξήθηκε στο 24,2 (23,6) και στον 1 χρόνο αυξήθηκε στο 30,6 (29,6). Το μέγεθος διαφοράς από το Baseline στον 1 μήνα ήταν ισχυρό ($d=0.88$) και στο 1 χρόνο ήταν επίσης ισχυρό ($d=0.88$).

Η ομάδα Δ (μέλι στις 24 ώρες μετά τη θεραπεία) πριν την παρέμβαση είχε μέσο επίπεδο 3,6 (13,8), στον 1 μήνα μετά την παρέμβαση η συμπτωματολογία παρέμεινε στα ίδια επίπεδα με μέσο επίπεδο 5 (8,9) και στον 1 χρόνο αυξήθηκε στο 14,7 (23,8). Το μέγεθος διαφοράς από το Baseline στον 1 μήνα ήταν αμελητέο ($d=0.08$) και στο 1 χρόνο ήταν μέτριο ($d=0.42$).

Υπόθεση 1:

Η χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα Β) είναι περισσότερο αποτελεσματική (αυξημένη λειτουργικότητα σιελογόνων αδένων, μειωμένος βαθμός σιαλαδενίτιδας, μειωμένος βαθμός ξηροστομίας, καλύτερη ποιότητα ζωής) από τη χορήγηση μόνο καραμέλας αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα ελέγχου Α).

Η παρέμβαση δεν ήταν τόσο αποτελεσματική στην ομάδα Β σε σχέση με την ομάδα Α γιατί στην ομάδα Α υπήρξε αύξηση στο μέσο επίπεδο κατάποσης στην δεύτερη αξιολόγηση με 24.2 (23.6) και στον 1 χρόνο παρουσίασε μείωση με 30.6 (29.6). Στην ομάδα Β υπήρξε περισσότερη αύξηση στο μέσο επίπεδο κατάποσης στην δεύτερη αξιολόγηση με 41.9 (24.8) και στον 1 χρόνο, παρόλο που υπήρξε μείωση στην ομάδα Β με 31.2 (25.2), συγκριτικά με την ομάδα Α είναι μεγαλύτερο το μέσο επίπεδο κατάποσης

Και στις δύο αξιολογήσεις το μέσο επίπεδο κατάποσης ήταν υψηλότερο στην Β ομάδα. Δεν Επαληθεύτηκε.

Υπόθεση 2:

Η χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού 12 ώρες μετά το I^{131} (ομάδα Γ) είναι περισσότερο αποτελεσματική (αυξημένη λειτουργικότητα σιελογόνων αδένων, μειωμένος βαθμός σιαλαδενίτιδας, μειωμένος βαθμός ξηροστομίας, καλύτερη ποιότητα ζωής) από τη χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα Β).

Η παρέμβαση ήταν πιο αποτελεσματική στην ομάδα Γ σε σχέση με την ομάδα Β γιατί το μέσο επίπεδο κατάποσης στην ομάδα Β υπήρξε πολύ περισσότερο από την ομάδα Γ και στις δύο αξιολογήσεις. Στην ομάδα Β υπήρξε μεγαλύτερη αύξηση στο μέσο επίπεδο κατάποσης στη δεύτερη αξιολόγηση με 41.9 (24.8), και, παρόλο που στον 1 χρόνο υπήρξε μείωση στην ομάδα Β με 31.2 (25.2), ήταν πιο υψηλό από την ομάδα Γ. Στην ομάδα Γ στο μέσο επίπεδο κατάποσης στη δεύτερη αξιολόγηση ήταν 23.3 (31.7) και στον 1 χρόνο 23.3 (31.7). Επαληθεύτηκε.

Υπόθεση 3:

Η χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού 24 ώρες μετά το I^{131} (ομάδα Δ) είναι περισσότερο αποτελεσματική (αυξημένη λειτουργικότητα σιελογόνων αδένων, μειωμένος βαθμός σιαλαδενίτιδας, μειωμένος βαθμός ξηροστομίας, καλύτερη ποιότητα ζωής) από τη χορήγηση μόνο καραμέλας αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα ελέγχου Α) και από τη χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού αμέσως μετά το I^{131} (ομάδα Β) και από τη χορήγηση καραμέλας λεμονιού και μελιού 12 ώρες μετά το I^{131} (ομάδα Γ).

Η ομάδα Δ (μέλι στις 24 ώρες μετά τη θεραπεία) πριν την παρέμβαση είχε μέσο επίπεδο 3,6 (13,8), στον 1 μήνα μετά την παρέμβαση η συμπτωματολογία παρέμεινε στα ίδια επίπεδα με μέσο επίπεδο 5 (8,9) και στον 1 χρόνο αυξήθηκε στο 14,7 (23,8). Το μέγεθος διαφοράς από το Baseline στον 1 μήνα ήταν αμελητέο ($d=0.08$) και στον 1 χρόνο ήταν μέτριο ($d=0.42$). Το μέσο επίπεδο κατάποσης και στις δύο μετρήσεις ήταν το πιο χαμηλό στην ομάδα Δ συγκριτικά με την Α+Β+Γ. Επαληθεύτηκε..

Το μικτό γραμμικό μοντέλο με εξαρτημένη μεταβλητή το επίπεδο δυσκολίας στην Κατάποση και ανεξάρτητες μεταβλητές τον χρόνο και την ομάδα παρέμβασης κατέδειξε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση Ομάδας και Χρόνου (ΟμάδαD * Χρόνος = -7,77, $p= 0.03$) (Πίνακας 16).

Συμπερασματικά διαφαίνεται ότι όταν η παρέμβαση γίνεται αμέσως μετά τη θεραπεία δεν είναι αποτελεσματική. Εντούτοις, είναι πιο αποτελεσματική όταν γίνεται 24 ώρες μετά.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

8 ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Στο κεφάλαιο 8 γίνεται μια εκτενής συζήτηση των αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης μέσα από συγκρίσεις που πηγάζουν από την υφιστάμενη βιβλιογραφία, η οποία επικεντρώνεται στη βλάβη που προκαλείται στους σιελογόνους αδένες από τη χορήγηση ιωδίου στους ασθενείς μετά από θυρεοειδεκτομή. Αρχικά, η συζήτηση περιλαμβάνει τα δημογραφικά στοιχεία των πασχόντων τα οποία συγκρίνονται με τα διεθνή επιδημιολογικά στοιχεία. Ακολούθως, αξιολογείται η επίδραση της παρέμβασης στις υπό μελέτη παραμέτρους και παράλληλα γίνονται οι ανάλογες συγκρίσεις με προηγούμενες μελέτες. Στο τέλος του κεφαλαίου, αναφέρονται οι περιορισμοί της παρούσας μελέτης, τα συμπεράσματα καθώς επίσης και η συμβολή της τόσο στους πάσχοντες με σιαλαδενίτιδα όσο και στη νοσηλευτική επιστήμη γενικότερα.

Η παρούσα έρευνα είχε ως σκοπό να διερευνήσει την αποτελεσματικότητα της χρήσης καραμέλας και μελιού ως συμπληρωματική παρέμβαση στην καλύτερη διαχείριση της βλάβης των σιαλογόνων αδένων η οποία προκαλείται από τη θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο I^{131} σε ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς αδένου. Οι επιμέρους στόχοι της παρούσας έρευνας αποτέλεσαν η αποτελεσματικότητα του μελιού μετά την παρέμβαση, η αντικειμενική αξιολόγηση της λειτουργικότητας των σιελογόνων αδένων, η αξιολόγηση της γενικής ποιότητας ζωής των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο καθώς επίσης και η επιλογή του καταλληλότερου και αποτελεσματικότερου πρωτοκόλλου χορήγησης της καραμέλας λεμονιού και του μελιού.

Η σπουδαιότητα του συγκεκριμένου θέματος έγκειται στο ότι μέχρι στιγμής δεν υπάρχει κάποια πλήρως αποτελεσματική θεραπεία για τη διαχείριση ή πρόληψη της σιαλαδενίτιδας που προκαλείται από τη θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο I^{131} σε ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς αδένου. Αυτό επιβεβαιώθηκε αφού πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της υφιστάμενης βιβλιογραφίας, στην οποία διαπιστώθηκαν κενά που αφορούν την αποτελεσματικότητα των συμπληρωματικών και εναλλακτικών θεραπειών καθώς επίσης και ασυμφωνία στα πρωτόκολλα που χρησιμοποιούνται μέχρι σήμερα. Συγκεκριμένα, μέσα από τη βιβλιογραφία διαφάνηκε ασυμφωνία σχετικά με το τι πρέπει να χρησιμοποιείται ως σιαλαγωγό καθώς και η ώρα έναρξής του. Επιπλέον, μέχρι στιγμής δεν έχει γίνει κάποια μελέτη που να διερευνά την αποτελεσματικότητα του μελιού στη διαχείριση της σιαλαδενίτιδας.

Για την επίτευξη του σκοπού της μελέτης, διαδραμάτισε καθοριστικό ρόλο η επιλογή των κατάλληλων, αξιόπιστων και έγκυρων ερωτηματολογίων. Το ερωτηματολόγιο της γενικής ποιότητας ζωής EORT

QLQ C30 σε συνδυασμό με το ειδικό ερωτηματολόγιο συμπτωματολογίας για την κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου H&N35, έχουν αποδειχθεί κατάλληλα για χρήση σε κλινικές τυχαιοποιημένες δοκιμασίες και αποτελούν αξιόπιστα και έγκυρα ερωτηματολόγια.

Παράλληλα, το ερωτηματολόγιο το οποίο έχει κατασκευαστεί ειδικά για τη συμπτωματολογία της ξηροστομίας (Xerostomia questionnaire-XQ) θεωρείται εξίσου αξιόπιστο και έγκυρο εργαλείο. Εκτός από τα πιο πάνω η δημιουργία της κλίμακας ειδικά για τη σιαλαδενίτιδα θεωρείται υψίστης σημασίας καθώς μέχρι σήμερα δεν υπήρχε και δεν χρησιμοποιείτο η τεκμηρίωση της αξιολόγησης της σιαλαδενίτιδας βάσει έγκυρης και αξιόπιστης ειδικής κλίμακας. Η κλίμακα αυτή εξετάστηκε για την εγκυρότητα της και την αξιοπιστία της μέσα από αυτή τη μελέτη. Η προσπάθεια για την ένταξή της στην καθημερινή κλινική πρακτική αναμένεται ότι θα βοηθήσει τόσο στην έγκαιρη διάγνωση της συγκεκριμένης συμπτωματολογίας, όσο και στην ταχύτερη διαχείρισή της. Επιπλέον, η προσπάθεια αξιολόγησης της σιαλαδενίτιδας με τις περιοχές ενδιαφέροντος (ROIs) στους σιελογόνους αδένες είναι η πρώτη φορά που χρησιμοποιείται ενώ διαφαίνεται η βλάβη σιαλαδενίτιδας μέσω σύγκρισης αντικειμενικών και υποκειμενικών αξιολογήσεων.

Να αναφερθεί ότι το κάλεσμα για συμμετοχή στη συγκεκριμένη μελέτη έτυχε αποδοχής από 120 ασθενείς από τους 150 πάσχοντες που κλήθηκαν και αυτό οφείλεται στην ψυχολογική κατάσταση των ασθενών η οποία επηρεάζεται από το άκουσμα της λέξης καρκίνος αλλά και από την αναγκαία διακοπή της θυροξίνης συνήθως ένα μήνα πριν τη χορήγηση του ιωδίου σύμφωνα με τις οδηγίες του ATA (2015). Η αρκετά θετική ανταπόκριση που παρατηρήθηκε οφείλεται και στη σχέση εμπιστοσύνης και εκτίμησης που υποδεικνύουν απέναντι στην ιατρική ομάδα.

Για τη διασφάλιση της συμμόρφωσης με την παρέμβαση, έγινε προσπάθεια για τήρηση συγκεκριμένου πρωτοκόλλου που είχε αναπτυχθεί παλιότερα από τους Biswal et al. (2003), με γραπτή και προφορική επεξήγησή του προς τους συμμετέχοντες, καθώς και με τη συχνή επικοινωνία μεταξύ επαγγελματιών υγείας και πασχόντων.

8.1 Δημογραφικά και άλλα χαρακτηριστικά

Όπως έχει προαναφερθεί, στην παρούσα έρευνα είχαν επιλεγεί να συμμετάσχουν 120 πάσχοντες (30 σε κάθε ομάδα) οι οποίοι ακολούθησαν την παρέμβαση. Κατά το διάστημα της επαναξιολόγησης (follow-up) που πραγματοποιήθηκε ένα μήνα και ένα χρόνο μετά, στη μελέτη συνολικά, 6 πάσχοντες αποχώρησαν κατά το διάστημα της μελέτης, από τους οποίους οι 3 ανήκαν στην ομάδα ελέγχου και οι άλλοι 3 ανήκαν στις ομάδες παρέμβασης. Συγκεκριμένα 1 στην ομάδα Β, 1 στην ομάδα Γ και 1 στην ομάδα Δ. Οι λόγοι για τους οποίους αποχώρησαν δεν μας γνωστοποιήθηκαν. Μόνο ένας ανέφερε ότι

οι στοματικές πλύσεις με μέλι του προκαλούσαν αναγούλα. Αυτά τα άτομα αντικαταστάθηκαν από άλλους πάσχοντες που διαγνώστηκαν την περίοδο που γινόταν η μελέτη.

Από τους 120 πάσχοντες που συμμετείχαν στην έρευνα, οι 85 ήταν γυναίκες άνδρες και οι 35 ήταν άνδρες, στοιχείο το οποίο συμφωνεί με την υφιστάμενη βιβλιογραφία, αφού υποστηρίζεται ότι ο αριθμός των γυναικών είναι κατά πολύ μεγαλύτερος έναντι των ανδρών στον καρκίνο του θυρεοειδούς αδένου. Η μέση ηλικία ήταν 45,2. Αυτό επίσης συνάδει με τη βιβλιογραφία, αφού αναφέρεται ότι οι πάσχοντες που διαγιγνώσκονται με καρκίνο του θυρεοειδούς αδένου είναι κυρίως γυναίκες σε αυτή την ηλικία.

Όσον αφορά στο επίπεδο εκπαίδευσης, το 59% των πασχόντων δήλωσαν ότι είχαν τύχει τριτοβάθμιας εκπαίδευσης, το 37 % δήλωσαν ότι έτυχαν δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης και 70% δήλωσε ότι ήταν παντρεμένοι ή συζούσαν με σύντροφο. Τα αποτελέσματα των μελετών σχετικά με τη μόρφωση και τη συσχέτιση με τη συμμόρφωση στη θεραπευτική αγωγή είναι λίγο αμφιλεγόμενα. Κάποιες έρευνες υποστηρίζουν ότι τα άτομα με μεγαλύτερο βαθμό εκπαίδευσης συμμορφώνονται περισσότερο με τη θεραπευτική αγωγή, ενώ άλλες υποστηρίζουν ότι τα άτομα με χαμηλό επίπεδο μόρφωσης έχουν υψηλότερο βαθμό συμμόρφωσης, γιατί εμπιστεύονται απόλυτα τις συμβουλές των επαγγελματιών υγείας (Senior et al.2004). Αντίθετα και με τις δυο απόψεις, οι Wai et al (2005) υποστηρίζουν ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ επιπέδου μόρφωσης και συμμόρφωσης. Τα άτομα με χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης πιθανόν να επιδεικνύουν δυσκολίες στην κατανόηση και στην ορθή τήρηση της παρέμβασης (π.χ. ορθή δόση μελιού, ορθή ώρα) και αυτό ενδεχομένως να επηρέαζε αρνητικά τη διαδικασία συμμόρφωσης των συμμετεχόντων με το πρωτόκολλο της παρέμβασης και κατ' επέκταση στην αντικειμενικότητα των αποτελεσμάτων. Για να επιβεβαιωθεί η σωστή εφαρμογή του πρωτοκόλλου της παρέμβασης οι οδηγίες δίνονταν προφορικά και γραπτώς σε απλό λεξιλόγιο και με κάθε λεπτομέρεια όπως αναφέρθηκε και σε προηγούμενο κεφάλαιο. Επίσης, για σκοπούς επιβεβαίωσης της κατανόησης των πληροφοριών αλλά και για καλύτερη συμμόρφωση με τις οδηγίες γινόταν τηλεφωνική υπενθύμιση στους πάσχοντες από ανεξάρτητο άτομο. καθώς τις μέρες που έκαναν την παρέμβαση ήταν μόνοι τους λόγω της χορήγησης ιωδίου.

8.2 Αποτελεσματικότητα της παρέμβασης στη συσσώρευση ιωδίου στους παρωτιδικούς αδένες ROIs- (Region of interest)

Ακριβείς και αποτελεσματικές μέθοδοι αξιολόγησης των σιελογόνων αδένων παρέχουν καλύτερη κατανόηση για τα αίτια και τον βαθμό σιαλαδενίτιδας, ενώ μπορεί να βοηθήσουν στη διαχείριση των ασθενών. Στην παρούσα φάση, υπάρχουν διάφορες μέθοδοι για την αξιολόγηση της υπολειπουμένης

των σιελογόνων αδένων όπως σιαλομετρία, μαγνητική τομογραφία, υπερηχογραφία, σπινθηρογραφία και αξονική τομογραφία. (CT). Ωστόσο, καμία από αυτές δεν θεωρείται τυποποιημένη διαδικασία. Όταν ζητείται μια συγκεκριμένη σάρωση στην CT, ο χρήστης συχνά δεν ενδιαφέρεται για την πλήρη σάρωση, αλλά για μια συγκεκριμένη περιοχή ενδιαφέροντος (Region of interest -ROI). Επιπλέον, ο χρήστης έχει να πλοηγηθεί με μη αυτόματο ROI (Cheng S.C.H., 2011).

Η CT έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως στην απεικόνιση στον καρκίνο της κεφαλής και του τραχήλου. Ωστόσο, υπάρχουν ελάχιστες πληροφορίες σχετικά με την εφαρμογή της αξονικής τομογραφίας στην εκτίμηση του σιελογόνου αδένου μετά την ακτινοθεραπεία. Η CT έχει αποδειχθεί αποτελεσματική μέθοδος απεικόνισης στην αξιολόγηση των σιελογόνων αδένων, με σχεδόν 100% ευαισθησία στην ανίχνευση για βλάβες του σιελογόνου αδένου (Lee YYP, 2008) (Nomayr A, 2001). Ένας φυσιολογικός αδένος παρωτίδας είναι λιπαρός, αδενικός ιστός ενθυλακωμένος από μια πυκνή κάψουλα, η οποία παρουσιάζεται ως δομή ακτινοβολίας σε CT σε σύγκριση με τους γύρω μύες (Bryan RN, 1982) (Bronstein AD, 1987). Σε CT, οι εντελώς υγιείς παρωτιδικοί αδένες δεν είναι εμφανείς. Ωστόσο, η εισαγωγή του ιωδίου αυξάνει την ευαισθησία στην ανίχνευση των παρωτιδικών αγωγών (Bryan RN, 1982) (Larsson SG, 1987). Η CT μπορεί να αποδείξει τη διόγκωση των παρωτιδικών αδένων. Ο Bronstein et al (1987) ανέφεραν μια αυξημένη εικόνα πυκνότητας στους σιελογόνους αδένες μετά την ακτινοθεραπεία σε σαρώσεις CT, η οποία συσχετίστηκε με υψηλή δόση ακτινοβολίας στους αδένες (45 Gy). Τόσο η παρωτίδα όσο και οι υπογνάθιοι αδένες έδειξαν παρόμοιο βαθμό αυξημένης πυκνότητας στην εικόνα μετά από ακτινοθεραπεία. Η αυξημένη πυκνότητα εικόνας μπορεί να οφείλεται στο ότι το μέσο αποθηκεύτηκε στον εκτεταμένο εξωκυτταρικό χώρο με αποτέλεσμα την απώλεια κυττάρων acinar μετά από ακτινοθεραπεία (Bronstein AD, 1987).

Υπάρχουν ορισμένοι περιορισμοί στη χρήση CT για την εκτίμηση των αλλαγών του σιελογόνου αδένου. Αυξημένη εικόνα και πυκνότητα των σιελογόνων αδένων συμβαίνει σε δόσεις ακτινοβολίας μεγαλύτερης από 45 Gy, αλλά η δυσλειτουργία σιελογόνων αδένων ή η ξηροστομία που προκαλείται από ακτινοβολία μπορεί να συμβούν με μια δόση ακτινοβολίας μικρότερη από 45 Gy (Gregoire V, et al., 2007) (Franzen L, 1992). Επίσης, αυξημένη εικόνα μπορεί να εμφανιστεί λόγω της γήρανσης και της αύξησης του λιπώδους ιστού (Heo MS, et al., 2001).

Για την αντικειμενική μέτρηση της σιαλαδενίτιδας στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκαν το Post Therapy ολοσωματική εξέταση (WHOLE BODY SCAN) με έμφαση στους σιελογόνους αδένες- ROIs- (Region of interest) που γίνεται συνήθως στις 8 μέρες μετά το RAIT/Spect/CT καθώς και έναν χρόνο μετά. Κατά τη διάρκεια της 15-20λεπτης διαδικασίας, ο ασθενής είναι ξαπλωμένος και μια συσκευή απεικόνισης (gamma camera) μετακινείται κυκλικά σαρώνοντας την περιοχή γύρω από το σώμα του.

Η κάμερα είναι συνδεδεμένη με υπολογιστή. Γίνονται συνεχείς απεικονίσεις και παρατηρούνται για τυχόν υπολείμματα θυρεοειδικού καρκίνου. Για τη διεξαγωγή της παρούσας μελέτης γινόταν σήμανση στις περιοχές ενδιαφέροντος, συγκεκριμένα στους σιελογόνους αδένες παρωτίδας με σκοπό να ελεγχθεί η συγκέντρωση ιωδίου στους συγκεκριμένους αδένες, η οποία θα επηρέαζε τη μορφολογία και τη λειτουργία των σιελογόνων αδένων. Απεικονίζεται αυξημένη συγκέντρωση ιωδίου σε σιαλαδενίτιδα. Η ίδια διαγνωστική ολοσωματική εξέταση επαναλαμβάνεται 1 χρόνο μετά το RAIT/Spect/CT. Χορηγείται 3 mCi I¹³¹ ως συνήθης διαδικασία στην οποία και πάλι έγινε σήμανση στις περιοχές ενδιαφέροντος στους σιελογόνους αδένες παρωτίδας.

Οι συγκεκριμένες αξιολογήσεις πραγματοποιήθηκαν από τον Ογκολόγο ακτινολόγο του ακτινοθεραπευτικού τμήματος. Τα ευρήματα που έχουν αναδυθεί μέσα από την αντικειμενική αξιολόγηση των σιελογόνων αδένων για τα σημεία και συμπτώματα της σιαλαδενίτιδας, αλλά και για τη διαπίστωση του βαθμού της μεταξύ των τεσσάρων ομάδων, αφορούν στην αποτελεσματικότητα της παρέμβασης σε διαφορετικές χρονικές περιόδους. Συγκεκριμένα, αρχικά η ομάδα Α στις οχτώ μέρες είχε μέσο επίπεδο ROIs 1204 και στον ένα χρόνο αυξήθηκε σε 3459. Από την άλλη, η ομάδα Δ αρχικά είχε μέσο επίπεδο ROIs 5697 αλλά στον ένα χρόνο σημείωσε μείωση και το μέσο επίπεδο ROIs έγινε 3380. Αξίζει να αναφερθεί ότι τα άτομα στην ομάδα Δ είχαν βελτίωση στη δεύτερη μέτρηση σε σχέση με αυτή που πραγματοποιήθηκε στις 8 μέρες. Η μελέτη αυτή είναι η πρώτη που επιχείρησε να αξιολογήσει τους παρωτιδικούς αδένες με αυτό τον τρόπο, όπως φάνηκε και από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, για το λόγο αυτό δεν είναι δυνατή σύγκριση με άλλα αποτελέσματα ίδιων ερευνών και σίγουρα χρειάζεται να γίνουν περισσότερες κλινικές δοκιμές. Το ενθαρρυντικό στοιχείο είναι ότι μέσα από αυτή την αξιολόγηση διαφαίνεται η αποτελεσματικότητα της παρέμβασης με μέλι.

8.3 Αποτελεσματικότητα της παρέμβασης στη διαχείριση της σιαλαδενίτιδας

Η στοματική αξιολόγηση για την παρουσία και το βαθμό της σιαλαδενίτιδας. Η συγκεκριμένη υποκειμενική αξιολόγηση λάμβανε χώρα τις ίδιες χρονικές περιόδους που έχουν προαναφερθεί.

Στη βιβλιογραφία, αναφέρεται ότι τα σημεία της σιαλαδενίτιδας που οφείλονται στη θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο, εμφανίζονται κατά τις πρώτες εβδομάδες μετά την πρώτη θεραπεία ή/και μήνες αργότερα και έχουν προσωρινό ή μόνιμο χαρακτήρα. (Almeida J.P., 2011) (Grewal R.K., et al., 2009).

Τα εν λόγω σημεία επηρεάζουν αρνητικά τη ζωή τους, αφού τους δημιουργούν προβλήματα, όπως είναι η ανικανότητα λήψης τροφής και υγρών, ο έντονος πόνος στη στοματική κοιλότητα και οι στοματικές λοιμώξεις (Li & Trovato, 2012). Η ανεπαρκής ή ανεπιτυχής αντιμετώπισή τους, συχνά οδηγεί στο να έχουν χαμηλή ποιότητα ζωής (Messmer MB, 2011) (Rieger, Jha, Lam Tang, Harris, & Seikaly, 2012) Για τον πιο πάνω λόγο οι αξιολογήσεις αποφασίστηκαν να πραγματοποιούνται ένα μήνα μετά και ένα

χρόνο μετά τη χορήγηση ιωδίου.

Η συγκεκριμένη κλινική αξιολόγηση για κατάταξη στην κλίμακα σιαλαδενίτιδας γινόταν από τον ιατρό, ο οποίος, όπως αναφέρεται σε προηγούμενο κεφάλαιο, δε γνώριζε σε ποια ομάδα ανήκε ο ασθενής. Κατά τη δεύτερη φάση γινόταν η κλινική αξιολόγηση και συλλογή των ερωτηματολογίων ένα μήνα μετά την πρώτη αξιολόγηση, σε εξωνοσοκομειακό χώρο. Η αξιολόγηση διενεργείτο από άτομο το οποίο είχε εκπαιδευτεί από την ερευνήτρια, χωρίς το άτομο να γνωρίζει την ομάδα του ασθενούς. Κατά την τρίτη φάση, η κλινική αξιολόγηση και κατάταξη στην κλίμακα σιαλαδενίτιδας γινόταν κατά τον προκαθορισμένο ετήσιο έλεγχο, σε συνδυασμό με τη διαγνωστική ολοσωματική εξέταση 1 χρόνο μετά το RAIT/Spect/CT. Η τρίτη φάση διενεργήθηκε από το ίδιο ανεξάρτητο άτομο το οποίο είχε αναλάβει τη συλλογή και αξιολόγηση κατά τη δεύτερη φάση. Τα ευρήματα που έχουν αναδυθεί μέσα από την αξιολόγηση της στοματικής κοιλότητας για τα σημεία και συμπτώματα της σιαλαδενίτιδας, αλλά και για τη διαπίστωση του βαθμού της μεταξύ των τεσσάρων ομάδων, αφορούν στην αποτελεσματικότητα της παρέμβασης σε διαφορετικές χρονικές περιόδους. Συγκεκριμένα, στην αρχή της μελέτης δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά σχετικά με τη σοβαρότητα του βαθμού σιαλαδενίτιδας ανάμεσα στις 4 ομάδες. Εντούτοις, στον 1 μήνα αρχίζουν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις 4 ομάδες και στον 1 χρόνο επίσης. Στον ένα μήνα αλλά και στον 1 χρόνο ο αριθμός των ασθενών με φυσιολογική αξιολόγηση μειώθηκε πολύ στην ομάδα ελέγχου, στην ομάδα Β και Γ μειώθηκε λιγότερο ενώ στην ομάδα Δ παρέμεινε στα ίδια επίπεδα. Επίσης, το ποσοστό των ασθενών με ελαφριά και μέτρια αξιολόγηση αυξήθηκε σε όλες τις ομάδες εκτός της ομάδας Δ, με μεγαλύτερη αύξηση να παρουσιάζεται στην ομάδα ελέγχου και για τις δυο χρονικές περιόδους που έγιναν οι αξιολογήσεις. Συγκεκριμένα στην κλινική αξιολόγηση που έγινε στον ένα μήνα στην ομάδα Α παρουσιάστηκαν μόνο 7 άτομα να μην έχουν συμπτώματα σιαλαδενίτιδας, 4 άτομα από την ομάδα Β, 17 άτομα από την ομάδα Γ και το μεγαλύτερο ποσοστό με φυσιολογικά επίπεδα ήταν στην ομάδα Δ με 29 άτομα. Κατά την τρίτη αξιολόγηση, ένα χρόνο μετά, πάλι το μεγαλύτερο ποσοστό με φυσιολογική αξιολόγηση ήταν στην ομάδα Δ, γιατί διαφάνηκε 20 άτομα να μην έχουν σιαλαδενίτιδα ενώ στην ομάδα ελέγχου ήταν μόνο 7 άτομα, στην ομάδα Β 4 άτομα και στην ομάδα Γ 7 άτομα. Ιδιαίτερα σημαντικά παρουσιάζονται τα αποτελέσματα, αφού ενισχύουν την αποτελεσματικότητα της παρέμβασης με τη χρήση του μελιού 24 ώρες μετά, στη μείωση του βαθμού του επιπέδου σιαλαδενίτιδας.

Μέχρι στιγμής, δεν έχει πραγματοποιηθεί καμία κλινική μελέτη που να καταδεικνύει την αποτελεσματικότητα της χρήσης μελιού στην αντιμετώπιση της σιαλαδενίτιδας. Αυτή είναι η πρώτη μελέτη που διερεύνησε την αποτελεσματικότητα του μελιού σε αυτή τη ομάδα ασθενών. Μέσα από την

υφιστάμενη βιβλιογραφία, φαίνεται να έχουν αναπτυχθεί ορισμένοι μηχανισμοί υπολειτουργίας των σιελογόνων αδένων λόγω της θεραπείας με ραδιενεργό ιώδιο, ωστόσο υπάρχουν και άλλοι επιπρόσθετοι παράγοντες που ενισχύουν αυτή την υπολειτουργία η οποία ελέγχεται από το αυτόνομο νευρικό σύστημα (Konings AW, 2005). Η βλάβη αυτή εμφανίζεται ιδιαίτερα στο ενδοθηλιακό αγγειακό σύστημα των αδένων, το ιώδιο αυξάνει επιπλέον την αγγειακή διαπερατότητα, η ταυτόχρονη χορήγηση μελιού πιθανόν να είναι ένας ακόμη επιβαρυντικός παράγοντας στη βλάβη που προκαλείται από το ιώδιο. Το μέλι βελτιώνει την κυκλοφορία του αίματος στην περιοχή ενώ η αυξημένη αιμάτωση είναι ένας παράγοντας που αυξάνει την απορρόφηση ιωδίου. Αυτό μπορεί να δίνει μια εξήγηση στο γεγονός ότι οι πάσχοντες στην ομάδα Δ που λάμβαναν το μέλι 24 ώρες μετά, βίωσαν σε λιγότερο βαθμό τα συμπτώματα της σιαλαδενίτιδας, ενώ αυτοί που χρησιμοποιούσαν το μέλι αμέσως μετά (Ομάδα Β), παρουσίασαν πιο έντονα τα συμπτώματα σιαλαδενίτιδας. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης συμφωνούν με τη μελέτη των Nakata et. al. [2005] οι οποίοι πρότειναν ότι η καραμέλα λεμονιού θα πρέπει να χορηγείται 24 ώρες μετά τη χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου. Αυτό το εύρημα συμπίπτει με το Jentzen et. al. [2010b, 2010a], ότι δηλαδή η πρόσληψη χυμού λεμονιού θα πρέπει να καθυστερεί και να λαμβάνεται μετά από 24 ώρες, αφού, όταν δίνεται αμέσως μετά από ραδιενεργό ιώδιο, αυξάνεται η απορροφημένη δόση από τους σιελογόνους αδένες και συνεπώς προκαλείται περαιτέρω βλάβη στους αδένες.

Η φιλοσοφία της διερεύνησης της αποτελεσματικότητας της χρήσης του μελιού στην αντιμετώπιση αυτής της ανεπιθύμητης ενέργειας, βασίζεται σε συγκεκριμένες ουσίες που βρίσκονται στο μέλι και θεωρούνται ότι βοηθούν στο να μετριαστούν τα κλινικά συμπτώματα της σιαλαδενίτιδας αφού σιαλαδενίτιδα είναι η φλεγμονή των σιελογόνων αδένων, η οποία οφείλεται στην εγκατάσταση μικροοργανισμών (όπως στρεπτόκοκκος, σταφυλόκοκκος κ.ά.) στους σιελογόνους αδένες και ευνοείται όταν υπάρχει μειωμένη παραγωγή σιέλου ή όταν παρεμποδίζεται η ροή του σιέλου. Αυτό μπορεί να είναι αποτέλεσμα αφυδάτωσης, μετά από λήψη φαρμάκων ή ακτινοβολίας των κακοήθων όγκων στην τραχηλική περιοχή του προσώπου. Στην παρούσα μελέτη, ο λόγος εμφάνισης της σιαλαδενίτιδας είναι η απορρόφηση του ραδιενεργού ιωδίου. Αρκετές φορές προκαλείται πόνος και πρήξιμο των αδένων Επίσης, επειδή το σάλιο περιέχει άλατα μπορεί σε κάποιες περιπτώσεις να συσσωρευτούν σχηματίζοντας λίθους. Τότε αποφράσσεται η παροχέτευση του σιέλου, ο αδένας διογκώνεται και ακολουθεί φλεγμονή με πόνο και πιθανόν ερυθρότητα της περιοχής πάνω από τον αδένα (Mandel S.J., 2003) (Almeida J.P., 2011).

Η θεραπευτική δράση του μελιού οφείλεται κυρίως στην βελτίωση του ανοσοποιητικού συστήματος, στην αντιφλεγμονώδη και αντιβακτηριακή του δράση. Το μέλι περιέχει φυτοχημικά τα οποία

σκοτώνουν τα βακτήρια (Molan P. , 2001) (Anderson, 2006). Στο μέλι υπάρχει ένα ένζυμο, η οξειδάση της γλυκόζης. Όταν αυτό το ένζυμο έρθει σε επαφή με ιστούς του σώματος διεγείρει την απελευθέρωση του υπεροξειδίου υδρογόνου το οποίο έχει αντισηπτική δράση (Anderson, 2006). Τα περισσότερα μικρόβια αναπτύσσονται σε pH 7.2-7.4, το μέλι έχει pH 3.2-4.5 δηλαδή όξινο, συνεπώς παρεμποδίζει τον πολλαπλασιασμό των μικροβίων (Molan P. , 2001) (Stephen-Haynes, 2004). Επίσης, βοηθά στην επούλωση πληγών γιατί διευκολύνει την αύξηση λεμφοκυττάρων και φαγοκυττάρων, και στην απελευθέρωση κιτοκίνων και ιντερλευκίνων (Molan P., 2001). Το μέλι, λόγω της υψηλής ωσμωτικής ιδιότητάς του, μπορεί να εκχλίσει νερό από κύτταρα βακτηρίων οδηγώντας έτσι σε κυτταρικό θάνατο. Έχει μια ωσμωτικότητα επαρκή για να εμποδίσει τη μικροβιακή ανάπτυξη (Neelam et al, 2011). Η υψηλή ώσμωση υποβοηθά την εκροή των υγρών από τον κατεστραμμένο ιστό, βοηθώντας έτσι την καταπράυνση του οιδήματος και του πόνου, ενώ ταυτόχρονα βελτιώνει την κυκλοφορία του αίματος στην περιοχή (Molan P. , 2001). Έτσι σε συνδυασμό με την υψηλή περιεκτικότητα σακχάρου ,το μέλι διεγείρει την έκκριση σιέλου από τους σιελογόνους αδένες και αποφεύγεται ταυτοχρόνως και η ξηροστομία. Λόγω αυτών των ιδιοτήτων, πιστεύεται ότι τα άτομα που λάμβαναν μέλι είχαν εμφανίσει από λίγο έως καθόλου τα συμπτώματα σιαλαδενίτιδας.

Το I^{131} αυξάνει την αγγειακή διαπερατότητα στο ενδοθηλιακό αγγειακό σύστημα των αδένων και παράγει διαφυγή πρωτεϊνών και ηλεκτρολυτών, έτσι ώστε οι πρωτεΐνες του πλάσματος να εισέρχονται στο σάλιο και το νάτριο και το χλωριούχο που παράγονται από τα κύτταρα της ακμής να μεταφέρονται κανονικά στο σάλιο. Ωστόσο, ο ακτινοβολημένος αγωγός που οφείλεται στο I^{131} δεν μπορεί να απορροφηθεί στο σάλιο. Τέλος, παρατηρούνται βιοχημικές μεταβολές στο σάλιο (υψηλό νάτριο και χλωριούχο και επίσης χαμηλό φωσφορικό) (Mandlen & Liu, 2007). Το μέλι, όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, βελτιώνει την κυκλοφορία του αίματος στην περιοχή γι' αυτό το λόγο πιστεύεται ότι οι πάσχοντες στην ομάδα Δ που λάμβαναν το μέλι 24 ώρες μετά, βίωσαν σε μικρότερο βαθμό τα συμπτώματα της σιαλαδενίτιδας, ενώ αντίθετα αυτοί που χρησιμοποιούσαν το μέλι αμέσως μετά (Ομάδα Β), παρουσίασαν πιο έντονα τα συμπτώματα σιαλαδενίτιδας. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης συμφωνούν με τη μελέτη των Nakata και .συν. [2005] οι οποίοι πρότειναν ότι η καραμέλα λεμονιού θα πρέπει να χορηγείται 24 ώρες μετά τη χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου. Αυτό το εύρημα συμπίπτει με το Jentzen et al. [2010b, 2010a] ότι δηλαδή η πρόσληψη χυμού λεμονιού θα πρέπει να καθυστερεί και να λαμβάνεται μετά από 24 ώρες, αφού, όταν δίνεται αμέσως μετά από ραδιενεργό ιώδιο αυξάνεται η απορροφημένη δόση από τους σιελογόνους αδένες και συνεπώς προκαλείται περαιτέρω βλάβη στους αδένες.

Μελέτες έχουν δείξει ότι η επίπτωση και η σοβαρότητα της σιαλαδενίτιδας φαίνεται να συσχετίζεται

με την ατομική συνταγογραφούμενη δραστηριότητα (Tollefsen HR, 1964) (Tubiana M, et al., 1975), καθώς και τη συσσωρευμένη συνταγογραφημένη δράση του 131I (Albrecht HH, 1976) (Grewal R.K., et al., 2009). Στην παρούσα μελέτη όλοι οι ασθενείς λάμβαναν την ίδια δοσολογία I¹³¹.

Το μέλι έχει διαφανεί αποτελεσματικό στην πρόληψη της ζημιάς του σιελογόνου αδένου που προκαλείται από την ακτινοβολία και τη ξηροστομία. Μια μελέτη έδειξε ότι το μέλι ήταν αποτελεσματικό στην πρόληψη της προκαλούμενης από την ακτινοβολία ξηροστομίας, αλλά είναι η μοναδική μελέτη στον τομέα αυτό (Andreas Charalambous, et al., 2017). Οι ερευνητές το παρατήρησαν σε σύγκριση με την εφαρμογή του μελιού από θυμάρι με εικονικό φάρμακο (αλατούχο). Το μέλι ήταν αποτελεσματικό στην άμβλυση της ξηροστομίας, βελτιώνοντας τη συνολική ποιότητα ζωής και τη μείωση του αφόρητου πόνου και της δυσφαγίας 1 και 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Αρκετές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν προηγουμένως επιβεβαίωσαν, χωρίς αμφιβολία, ότι η επούλωση του τραύματος σε περιοχές που προηγουμένως εκτέθηκαν σε ακτινοβολία είναι προβληματική και αργή. Ιστορικά, το μέλι έχει τεκμηριωθεί ότι είναι ένας από τους πιο αποτελεσματικούς παράγοντες επούλωσης των πληγών και επιστημονικές μελέτες έχουν δείξει ότι είναι αποτελεσματικό στη θεραπεία τραυμάτων, διαβητικών τραυμάτων και εγκαυμάτων (Saikaly & Khachemoun, 2017) (Cooper, 2016). Μια πιλοτική μελέτη με τέσσερις ασθενείς έδειξε ότι η τοπική εφαρμογή του μελιού ήταν αποτελεσματική στην ενίσχυση της επούλωσης τραύματος και στην άμβλυση του πόνου χωρίς να προκαλεί δυσμενή αποτελέσματα (Robson V., 2009). Μεταγενέστερες μελέτες με ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, που έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία για καρκίνο της κεφαλής και του τραχήλου, έχει οριστικά δείξει ότι το μέλι ήταν αποτελεσματικό στην ενίσχυση της επούλωσης των πληγών (Rothmeier N., et al., 2014).

Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει ότι το μέλι είναι αποτελεσματικό στην ενίσχυση της επούλωσης μετά την αμυγδαλεκτομή σε παιδιά (Lazim et al 2013). Με βάση αυτές τις παρατηρήσεις μπορεί να συναχθεί ότι το μέλι είναι αποτελεσματικό ως παράγοντας επούλωσης πληγών, μείωσης του πόνου και του οιδήματος κατά τη διάρκεια και μετά την ακτινοθεραπεία, ίσως και με ιώδιο όπου οι ανεπιθύμητες παρενέργειές του είναι λιγότερο καταστρεπτικές.

Επίσης, μελέτες που υπάρχουν στη βιβλιογραφία μέχρι σήμερα, καταδεικνύουν ότι το μέλι μπορεί να βοηθήσει στον περιορισμό της σοβαρότητας της στοματοβλεννογονίτιδας (Rashad, 2009) (Khanal B, 2010), ενώ άλλες μελέτες αναφέρουν ότι το μέλι μπορεί να παρέχει σημαντική μείωση της στοματοβλεννογονίτιδας και καθυστερημένη έναρξη εμφάνιση της (Biswal BM, 2003) (Rashad, 2009). Σε άλλη έρευνα που διεξήγαγαν οι Abdulrhman et al (2012), με παιδιά που λάμβαναν χημειοθεραπεία, παρατήρησαν ότι η ομάδα που λάμβανε μέλι είχε καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά τη

στοματοβλεννογονίτιδα σε σχέση με τις άλλες δυο ομάδες που έπαιρναν είτε μείγμα μελιού με πρόπολη, μελισσοκέρι και ελαιόλαδο ή βενζοκαΐνη.

Συμπερασματικά, το μέλι έχει αναγνωριστεί ως εξαιρετικό με ιατρική αξία εδώ και χιλιάδες χρόνια και τώρα βρίσκει τη θέση του στη σύγχρονη ιατρική. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει τα οφέλη του μελιού σε ασθένειες της στοματικής κοιλότητας όπως τερηδόνα, ουλίτιδα και βλεννογονίτιδα που προκαλείται από την ακτινοβολία, αλλά χρειάζεται περαιτέρω έρευνα προς τεκμηρίωση. Διαφάνηκε ότι η χρήση του μελιού είναι αποτελεσματική κατά της ξηροστομίας και της επούλωσης πληγών, αλλά τα αποδεικτικά στοιχεία δεν είναι ακόμη επαρκώς καθοριστικά ώστε η εφαρμογή του μελιού να γίνει μια συνήθης πρακτική θεραπεία αυτών των ασθενών. Το μέλι δύναται να χρησιμοποιείται εκτενώς στη στοματική φροντίδα έναντι φλεγμονωδών παθήσεων και βακτηριακών λοιμώξεων, αλλά μόνο όταν γεφυρωθούν τα κενά που υπάρχουν, στη βάση αποδεικτικών στοιχείων.

8.4 Αποτελεσματικότητα της παρέμβασης στη διαχείριση της ξηροστομίας

Η αξιολόγηση της ξηροστομίας στους πάσχοντες με καρκίνο του θυρεοειδούς αδένα μετά από ραδιενεργό ιώδιο μπορεί να πραγματοποιηθεί, είτε με κλίμακες είτε με την συμπλήρωση ερωτηματολογίων. Στην παρούσα μελέτη, για την αξιολόγηση της ξηροστομίας, χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο ξηροστομίας XQ και το ειδικό ερωτηματολόγιο H&N35 της EORTC που αφορά αποκλειστικά τη συμπτωματολογία της ξηροστομίας των φυσικών λειτουργιών. Αναφορές υποστηρίζουν ότι η συμπτωματολογία της ξηροστομίας αφορά στον πόνο, στις δυσκολίες μασήματος, κατάποσης, γεύσης ή ομιλίας, ατροφία βλεννογόνου του στόματος, και σε άλλες σοβαρές επιπτώσεις οι οποίες περιλαμβάνονται στο συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο.

Τα δύο από τα τρία μέρη του ειδικού ερωτηματολογίου αυτοαναφοράς XQ των πασχόντων για τη ξηροστομία των Dirix et al. (2007), αφορούσαν τέσσερα ειδικά σημεία συμπεριλαμβανομένης της ξηροστομίας, του πόνου, της απουσίας γεύσης και της δυσφαγίας, καθώς επίσης και μια οπτική αναλογική κλίμακα που αξιολογούσε τον βαθμό άνεσης στις τρεις διαφορετικές περιόδους σε κάθε ομάδα ανά χρονική στιγμή. Αρχικά, οι πάσχοντες και των τεσσάρων ομάδων βίωναν τον ίδιο βαθμό συμπτωματολογίας, όσο αφορά το επίπεδο ξηροστομίας και δεν υπήρχε σημαντική διαφορά του επιπέδου συμπτωματολογίας ανάμεσα στις 4 ομάδες. Αυτή η αξιολόγηση γινόταν πριν τη χορήγηση ιωδίου, συνεπώς όλοι οι πάσχοντες είχαν απουσία ξηροστομίας. Από την άλλη, στον πρώτο μήνα που γινόταν η δεύτερη υποκειμενική αξιολόγηση άρχισαν να υφίστανται σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων και στον ένα χρόνο κατά την τρίτη υποκειμενική αξιολόγηση η διαφορά διαφάνηκε ακόμα περισσότερο. Στις ομάδες Α και Β, τον πρώτο μήνα, το 70% των πασχόντων βίωνε κάποιο βαθμό ξηροστομίας, ενώ στις ομάδες Γ και Δ την ίδια χρονική στιγμή μόνο 30% των πασχόντων βίωνε κάποιο

βαθμό ξηροστομίας. Επίσης, ο βαθμός της ξηροστομίας σύμφωνα με την τρίτη υποκειμενική μέτρηση που διενεργήθηκε σε ένα χρόνο επιδεινώθηκε στην ομάδα Α και μειώθηκε πιο πολύ στην ομάδα Δ. Έτσι διαφάνηκε ότι οι πάσχοντες στις ομάδες παρέμβασης (που λάμβαναν μέλι) και ιδιαίτερα αυτοί που ήταν στην ομάδα Δ που έκαναν στοματικές πλύσεις με μέλι 24 ώρες μετά τη χορήγηση ιωδίου βίωσαν σε λιγότερο βαθμό την ξηροστομία σε σχέση με τα άτομα των υπόλοιπων ομάδων. Αντίθετα, οι πάσχοντες στην ομάδα ελέγχου που δεν έπαιρναν μέλι σε όλες τις αξιολογήσεις βίωσαν περισσότερο το σύμπτωμα της ξηροστομίας.

Οι πάσχοντες και των τεσσάρων ομάδων βίωναν τον ίδιο βαθμό συμπτωματολογίας και για τα άλλα 3 ειδικά σημεία, επίπεδο πόνου, επίπεδο απώλειας γεύσης και επίπεδο δυσφαγίας. Συγκεκριμένα, αρχικά οι πάσχοντες βίωναν πολύ χαμηλά επίπεδα πόνου σε όλες τις ομάδες, αλλά, στην υποκειμενική αξιολόγηση, στον ένα μήνα, το ποσοστό των πασχόντων που δήλωσαν ότι πονούσαν στην ομάδα ελέγχου ανήλθε σε 60% και στις ομάδες Β 80% και Γ 40%. Σημαντικό είναι ότι και εδώ στην ομάδα Δ μόνο ένα ποσοστό 10% ανέφερε την παρουσία πόνου, με πιο έντονη την διαφορά στον 1 χρόνο. Είναι αξιοσημείωτο και χρήζει μελέτης το γεγονός ότι οι πάσχοντες που άρχισαν την χρήση μελιού μετά από 24 ώρες βίωσαν λιγότερο τον πόνο. Παρόμοια ήταν η πορεία της συμπτωματολογίας των πασχόντων όσον αφορά το επίπεδο απώλειας γεύσης και το επίπεδο δυσφαγίας, κατά τις τρεις αξιολογήσεις. Σε όλες τις μετρήσεις διαφαίνεται ότι τα άτομα στην ομάδα Δ υποφέρουν λιγότερο από την απώλεια γεύσης και δυσφαγίας.

Μέχρι στιγμής, δεν έχουν πραγματοποιηθεί πολλές κλινικές μελέτες που να καταδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της χρήσης του μελιού στην αντιμετώπιση της ξηροστομίας εκτός από αυτή που έγινε από τους Χαραλάμπους και συν (2017) σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου μετά από ακτινοθεραπεία στην οποία διαφάνηκε η θετική επίδραση που είχε το μέλι. Έτσι η μελέτη αυτή ενισχύει τα προηγούμενα θετικά αποτελέσματα και μας δίνει το έναυσμα για περαιτέρω διερεύνηση.

Η φιλοσοφία της διερεύνησης της αποτελεσματικότητας της χρήσης του μελιού στην αντιμετώπιση της ξηροστομίας, βασίζεται στο γεγονός ότι λόγω της υψηλής περιεκτικότητας σακχάρου, το μέλι διεγείρει την έκκριση σιέλου από τους σιελογόνους αδένες. Επιπρόσθετα, περιέχει συγκεκριμένες ουσίες όπως τα οργανικά οξέα που θεωρούνται ως διεγερτικά σάλιου, συμπεριλαμβανομένου του κιτρικού οξέος και του μηλικού οξέος. Αυτά τα οργανικά οξέα αυξάνουν τη ροή της σιέλου διεγείροντας χημειούποδοχείς στη στοματική κοιλότητα. Παράδειγμα αποτελεί η μελέτη που έγινε από τους Femiano et.al. (2011) και στόχος τους ήταν να συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα των υποκατάστατων του σάλιου και της μακροχρόνιας θεραπείας με κιτρικό οξύ για την ανακούφιση της ξηρότητας από το στόμα και τη μη διεγερμένη ροή του σάλιου σε ασθενείς που αναφέρουν ξηροστομία

που προκαλείται από φάρμακα. Σε αυτή τη μελέτη πενήντα τέσσερις ασθενείς που ανέφεραν ξηροστομία που προκαλείται από φάρμακα υποδιαιρέθηκαν τυχαία σε 3 ομάδες και αντίστοιχα τους χορηγήθηκε τεχνητό σάλιο, 3% κιτρικό οξύ ή απεσταγμένο νερό στο στόμα 4 φορές την ημέρα για 30 ημέρες. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε μέτρηση του μη διεγερόμενου πλήρους σάλιου πριν και μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας και τους ζητήθηκε να σημειώσουν σε καθημερινό ημερολόγιο τυχόν συμπτωματολογικές μεταβολές 15 λεπτά και 1 ώρα μετά από κάθε ημερήσια λήψη του δοκιμαστικού διαλύματος. Δεκαπέντε λεπτά μετά την πρόσληψη διαλύματος, 12 ασθενείς (67%) που ανήκουν στην ομάδα τεχνητού σάλιου, 9 (50%) από την ομάδα του κιτρικού οξέος και 2 (11%) από την ομάδα νερού ανέφεραν σημαντική συμπτωματολογική βελτίωση. Μια ώρα μετά την πρόσληψη διαλύματος, 7 ασθενείς (39%) από την ομάδα τεχνητού σάλιου, 10 (56%) από την ομάδα του κιτρικού οξέος και την ομάδα νερού σημείωσαν σημαντική συμπτωματολογική βελτίωση. Κανένα από τα φάρμακα που εξετάστηκαν δεν επηρέασε τη μη διεγερμένη ροή ολόκληρου του σάλιου. Τόσο το τεχνητό σάλιο όσο και κιτρικό οξύ έδωσαν άμεση ανακούφιση από την ξηρότητα στο στόμα. Το κιτρικό οξύ παρείχε επίσης ένα μακροχρόνιο αίσθημα υγρασίας στο στόμα 1 ώρα μετά τη χρήση λόγω της παρατεταμένης δραστηριότητάς του στη λειτουργία των σιελογόνων αδένων. Υπάρχουν και άλλες μελέτες που υποστηρίζουν ότι το κιτρικό οξύ μπορεί να παρέχει βελτίωση των συμπτωμάτων για ορισμένες ομάδες πασχόντων με ξηροστομία, αν και όχι σε πάσχοντες με προκαλούμενη από ραδιενεργό ιώδιο. Στη μελέτη όμως που έγινε από τους Stewart et al.(1998), 46% των πασχόντων προτίμησαν τσίγλες, 30% προτίμησαν τεχνητό σάλιο και μόνο το 24% των πασχόντων εξέφρασαν την προτίμησή τους για το κιτρικό οξύ.

Μια άλλη μελέτη, έγινε από τους Bjornstrom et al. (1990), στην οποία χρησιμοποιήθηκαν πέντε διεγερτικά σάλιου (Salivin, V6, Mucidan, Ascohal-T και Νικοτιναμίδη) και τρία υποκατάστατα σάλιου (Saliment, Salisynt and an ex tempore solution) και αξιολογήθηκαν σε 106 ασθενείς με χαμηλό ρυθμό ροής σάλιου και μακρύ ιστορικό ξηροστομίας. Η μελέτη διεξήχθη ως πολυκεντρική μελέτη σε συνεργασία με δέκα διαφορετικές νοσοκομειακές οδοντιατρικές κλινικές. Κάθε ασθενής κλήθηκε να χρησιμοποιήσει τα οκτώ διεγερτικά σάλιου και τα υποκατάστατα για 14 ημέρες σε μια τυχαία σειρά με διαστήματα μιας εβδομάδας. Μετά τις περιόδους των 14 ημερών, οι ασθενείς ερωτήθηκαν για την επίδραση των διαφόρων προϊόντων από έναν οδοντίατρο, χρησιμοποιώντας ένα τυποποιημένο ερωτηματολόγιο. Τα δείγματα ολόκληρου σάλιου που διεγέρθηκαν από παραφίνη συλλέχθηκαν μετά από κάθε περίοδο δοκιμής. Οι πιο σοβαρές καταγγελίες μεταξύ των ασθενών ήταν, εκτός από ξηρότητα του στόματος, δυσκολία στην ομιλία και δυσκολία στην κατάποση, από τους ασθενείς. Τα ευρήματα κατέδειξαν ότι το μηλικό οξύ είναι περισσότερο αποτελεσματικό σε πάσχοντες με ξηροστομία. Συγκεκριμένα, το 51% των πασχόντων έχει αξιολογήσει το μηλικό οξύ είτε ως «καλό» είτε ως «πολύ

καλό». Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα σε μια μελέτη με πάσχοντες με ξηροστομία προκαλούμενη από ακτινοβολία στην οποία έχει αποδειχτεί ότι οι παστίλιες που περιέχουν μηλικό οξύ σε συνδυασμό με το κιτρικό οξύ είναι αποτελεσματικές. Για πολλούς πάσχοντες, όμως, τα οργανικά οξέα δεν είναι πολύ ανεκτικά γιατί συνδέονται άμεσα με την ανάπτυξη στοματικής δυσφορίας .

Χρειάζεται να πραγματοποιηθούν περαιτέρω εκτενέστερες έρευνες συνδυάζοντας ποιοτική και ποσοτική μεθοδολογία έρευνας, που να διερευνούν την αποτελεσματικότητα των διεγερτικών ουσιών της σιελογόνου έκκρισης σε σχέση με τη ξηροστομία και σιαλαδενίτιδα προερχόμενη από τη θεραπεία με ιώδιο. Επιπλέον, είναι σημαντικό να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της χρήσης μελιού ως διεγερτικό προϊόν της σιελογόνου ροής αφού η συγκεκριμένη μελέτη αποτελεί την πρώτη ερευνητική προσπάθεια σε αυτή την ομάδα πασχόντων. Παρόλο που υπάρχουν τεκμηριωμένα στοιχεία για την πλούσια σύνθεση του μελιού και την θρεπτική του αξία, εντούτοις χρειάζεται να γίνουν περισσότερες μελέτες που να επιβεβαιώνουν καλύτερα την ποσότητα κάθε ουσίας που περιέχεται στο μέλι και κατά πόσο μπορεί να θεωρηθεί επαρκής για την ενίσχυση του μηχανισμού διέγερσης της ροής της σιέλου.

8.5 Αποτελεσματικότητα της παρέμβασης στην ποιότητα ζωής

Η αξιολόγηση της ποιότητας ζωής των πασχόντων είναι ιδιαίτερα σημαντική στην κλινική πρακτική, καθώς μετρά τις αλλαγές στη σωματική, λειτουργική, πνευματική και κοινωνική υγεία για να αξιολογηθεί το ανθρώπινο και οικονομικό κόστος και τα οφέλη από νέα προγράμματα και παρεμβάσεις. Στην παρούσα μελέτη, η εκτίμηση της ποιότητας ζωής περιελάμβανε ερωτήσεις και από τα τρία ερωτηματολόγια, συμπεριλαμβανομένων των φυσικών, των ψυχολογικών και κοινωνικοοικονομικών τομέων. Η σχέση που διατηρούν οι πάσχοντες με τους επαγγελματίες υγείας, αλλά και η υποστήριξη τους από το οικογενειακό και φιλικό περιβάλλον, πιθανόν να επηρεάσει τους πάσχοντες πολλές φορές και να μη δίνουν αντικειμενικές απαντήσεις σε αυτού του είδους τις ερωτήσεις. Για τη διεκπεραίωση της ανάλυσης των ερωτηματολογίων, επιλέχθηκαν αυτά που σχετίζονται περισσότερο με τη σιαλαδενίτιδα, τα οποία δεν είχαν άμεση σχέση με τους επαγγελματίες υγείας ή το περιβάλλον των πασχόντων, έτσι η σχέση που είχαν με την ιατρική ομάδα δεν θα επηρέαζε τις απαντήσεις που έδιναν στο ερωτηματολόγιο αυτοαναφοράς.

Οι κύριες διαταραχές που αφορούν στις φυσικές λειτουργίες σε σχέση με την ποιότητα ζωής που περιγράφονται στο ερωτηματολόγιο ΧQ στις 15 ερωτήσεις, σχετίζονται με την ποιότητα ζωής, η οποία εξαρτάται άμεσα από την ξηροστομία που βιώνουν τα άτομα καθώς και τη στοματική υγιεινή. Σε έρευνα που έγινε από τον Charalambous (2014) οι συμμετέχοντες μέσα από τις αφηγήσεις τους, αποκάλυψαν ότι η συναισθηματική κατάσταση τους διαδραμάτισε σημαντικό ρόλο στην κοινωνική τους λειτουργία. Αυτοί οι ασθενείς ισχυρίζονται ότι η ξηροστομία είχε αρνητικό αντίκτυπο στην

συναισθηματική τους ευημερία, ενώ περιέγραψαν εμπειρίες μειωμένων κοινωνικών αλληλεπιδράσεων. Οι ασθενείς της μελέτης θεωρούσαν την κοινωνική απόσυρση ως το καλύτερο μέτρο για την αποφυγή αμηχανίας και κοινωνικής απόρριψης. Ο φόβος της απόρριψης πήγαζε από τη δυσκολία τους να μιλούν αρθρωτά, την κακή τους αναπνοή και τις αλλαγές που βίωναν. Τα κοινωνικά αποτελέσματα της ξηροστομίας αναγνωρίστηκαν επίσης από τους Larsson et al. (2003). Στο Dirix et al (2008), αφού οι ασθενείς που ανέφεραν υψηλότερα επίπεδα κατάθλιψης λόγω ξηροστομίας, βρέθηκαν επίσης να έχουν περιορισμένες κοινωνικές δραστηριότητες και ήταν επιρρεπείς στην κοινωνική απομόνωση. Η κοινωνική απομόνωση χρησιμοποιείται συχνά από ασθενείς που πάσχουν από ξηροστομία ως στρατηγική αντιμετώπισης. Οι Dirix et al. (2008) σε περιγραφική μελέτη 75 ασθενών με καρκίνο κεφαλής, και έξι μήνες μετά την ακτινοθεραπεία, τεκμηρίωσαν ότι τα συναισθήματα της κατάθλιψης, σχετίζονταν με την ξηροστομία. Το 44% του δείγματος ανέφερε αισθήματα κατάθλιψης λόγω της παρουσίας ξηροστομίας. Ισχυρίστηκαν ότι η ξηροστομία τους έκανε να ανησυχούν για την πορεία της υγείας τους και δημιούργησαν ένταση. Ομοίως, δύο βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις από τους Mravak-Stipetic (2012) και Chien et al. (2013) τόνισαν την πιθανότητα, οι ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από ξηροστομία που προκαλείται από την ακτινοβολία, να αναπτύξουν συμπτώματα χαμηλής ποιότητας ζωής.

Στην παρούσα μελέτη η ποιότητα ζωής μετρήθηκε από τα 15 ερωτήματα στο εργαλείο του Dirix όπου υπολογίστηκε το συνολικό σκορ ανά συμμετέχοντα. Αυξημένο συνολικό σκορ υποδήλωνε μεγαλύτερη συμπτωματολογία και συνεπώς χαμηλότερη ποιότητα ζωής. Η ομάδα ελέγχου αρχικά είχε ένα μέσο επίπεδο ποιότητας ζωής 17,3. Κατά τη διάρκεια των αξιολογήσεων διαφάνηκε ότι η ποιότητα ζωής τους χειροτέρεψε. Στον ένα μήνα είχαν μέσο επίπεδο ποιότητας ζωής 28,1 και στον 1 χρόνο ακόμη περισσότερο 30,4. Από την άλλη, στην ομάδα Δ διαφάνηκε ότι χειροτέρεψε η ποιότητα ζωής τους αλλά σε πολύ λιγότερο βαθμό, σε σχέση με όλες τις υπόλοιπες ομάδες. Από το 17 που ήταν στην πρώτη μέτρηση πήγε μόνο 21,6. Συνεπώς τα άτομα της ομάδας Δ είχαν πολύ καλύτερη ποιότητα ζωής από όλες τις άλλες ομάδες. Έτσι υποστηρίζεται η θετική επίδραση της παρέμβασης με καλύτερο αποτέλεσμα όταν αρχίζουν τις στοματικές πλύσεις με μέλι 24 ώρες μετά τη χορήγηση ιωδίου.

Οι κύριες διαταραχές που αφορούν στις φυσικές λειτουργίες σε σχέση με την ποιότητα ζωής που περιγράφονται στο ερωτηματολόγιο H&N35 και σχετίζονται με την ποιότητα ζωής της στοματικής υγιεινής και με τα συμπτώματα σιαλαδενίτιδας ήταν το ξηρό στόμα, ο πόνος και η κατάποση. Συγκεκριμένα η ομάδα Α για την συμπτωματολογία Ξηρό Στόμα είχε χαμηλό μέσο επίπεδο ενώ ένα μήνα μετά τη χορήγηση ιωδίου αυτό αυξήθηκε και στον 1 χρόνο ήταν μέτριο. Από την άλλη, στην ομάδα Δ πριν την παρέμβαση ήταν μέτριο και στον 1 μήνα έμεινε στα ίδια επίπεδα, ενώ στον 1 χρόνο

ήταν πολύ χαμηλό. Την ίδια πορεία παρουσίασε και η αξιολόγηση του συμπτώματος που αφορούσε τον πόνο. Ακόμη πιο ενθαρρυντικά ήταν τα αποτελέσματα όσον αφορούσε την κατάποση η οποία στην ομάδα ελέγχου είχε αυξητική εικόνα ενώ στην ομάδα Δ ήταν πολύ πιο χαμηλό.

Τα αποτελέσματα άλλων ερευνών συμφωνούν ότι η πιο πάνω συμπτωματολογία επηρεάζει αρνητικά τη γενική ποιότητα ζωής των πασχόντων με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου. Αυτό ενισχύθηκε και με τα αποτελέσματα του ερωτηματολογίου EORTC- C30 το οποίο αποτελεί το πιο αξιόπιστο εργαλείο για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής των πασχόντων με κακοήθεια γενικά, σύμφωνα με τους Torres Carranza et al (2008). Επικεντρώνεται σε 7 τομείς που αφορούν στην ποιότητα ζωής και περιλαμβάνουν τη φυσική λειτουργία, την αισθηματική λειτουργία, τη διανοητική λειτουργία, την κοινωνική λειτουργία, την οικονομική λειτουργία, τη λειτουργία ρόλου καθώς και τη γενική ποιότητα ζωής.

Για τη στατιστική ανάλυση, επιλέχθηκαν ο πόνος και η απώλεια γεύσης, διαστάσεις που σχετίζονται με την σιαλαδενίτιδα. Χαμηλό συνολικό σκορ υποδήλωνε μεγαλύτερη συμπτωματολογία και συνεπώς χειρότερη ποιότητα ζωής. Επιπρόσθετα οι δύο ερωτήσεις που αναφέρονται στη σωματική υγεία και οι πέντε ερωτήσεις που αναφέρονται στη γενική ποιότητα ζωής υγιεινής, όπου αυξημένο σκορ υποδηλώνει καλύτερη ποιότητα ζωής. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι στην ομάδα Α ο πόνος αυξήθηκε κατά τη δεύτερη και τρίτη αξιολόγηση με σημαντική διαφορά, ενώ για την ομάδα Δ ο πόνος παρέμεινε στα ίδια επίπεδα. Επίσης, τα άτομα στην ομάδα Α ενώ αρχικά δεν είχαν πρόβλημα με τη γεύση τους, ένιωσαν ότι είχαν απώλεια γεύσης στον ένα μήνα, και, αυτή η απώλεια γεύσης παρέμενε μέχρι τον ένα χρόνο με ποσοστό γύρω στο 30. Αντίθετα, τα άτομα στην ομάδα Δ, στον ένα μήνα ένιωθαν πολύ καλύτερα αφού το ποσοστό της απώλειας γεύσης μειώθηκε αρκετά κατά 3.3 και παρόλο που είχαν λίγη αύξηση στον ένα χρόνο με 20.0, ήταν μικρότερη από αυτή που είχαν τα άτομα της ομάδας Α με 34.4. Όσον αφορά την σωματική υγεία, τα άτομα της ομάδας Α αρχικά είχαν ψηλότερο σκορ ενώ στον μήνα και στον χρόνο παρουσίασαν μείωση, γεγονός που υποδηλώνει ότι η ποιότητα ζωής τους ήταν χειρότερη. Αντιθέτως, τα άτομα στην ομάδα Δ είχαν το πιο ψηλό σκορ από όλες τις ομάδες και στις δυο επαναξιολογήσεις, στον 1 μήνα και στον 1 χρόνο, με αποτέλεσμα να είχαν την καλύτερη σωματική υγεία. Η γενική ποιότητα ζωής των ατόμων στην ομάδα Α στην πρώτη αξιολόγηση είχε σκορ 76.4, στον ένα μήνα μειώθηκε και στον ένα χρόνο το ίδιο. Συνεπώς, διαφάνηκε ότι η ποιότητα ζωής τους έγινε χειρότερη. Τις ίδιες χρονικές περιόδους η ομάδα Δ φάνηκε να έχει καλύτερη ποιότητα ζωής αφού παρουσιάστηκε αύξηση των τιμών με διαφορά από όλες τις ομάδες στο μήνα και στο χρόνο. Έχει διαφανεί μέσα από τη βιβλιογραφία ότι, τα στοιχεία της νόσου, το είδος θεραπείας και η τοξικότητα σχετιζόμενη με τη θεραπεία αποτελούν τον βασικότερο παράγοντα που επηρεάζει την υποκειμενική

αξιολόγηση της ποιότητας ζωής των πασχόντων (Johannes A. Langendijk, et al.,2008).

Η διάγνωση του καρκίνου προσελκύει την ιδέα της ανικανότητας, ακόμα και αν στην περίπτωση της διαφοροποιημένης νεοπλασίας του θυρεοειδούς η πρόγνωση είναι τόσο καλή. Το 1987, οι Greer και Watson προσδιόρισαν τέσσερις τύπους αντιδράσεων καρκινοπαθών στο άκουσμα της διάγνωσης: αντιμετωπίζοντας την κατάσταση, την πίστη της επούλωσης, την αλλαγή της κατάστασης της υγείας και την άρνηση. Ο ασθενής γνωρίζει ότι μελλοντικές θεραπείες για την αποκατάσταση της σωματικής και ψυχολογικής ισορροπίας μπορεί να τον εξουδετερώσουν και εδώ εμφανίζεται η άρνηση της ύπαρξης της ασθένειας και έμμεσα αρχίζουν οι δυσκολίες στη διαχείριση αυτού του τύπου ασθενούς. Τα συμπτώματα και η θεραπεία του καρκίνου γενικά συνεπάγονται μια σειρά από βαθιές αλλαγές στην ψυχική / ψυχολογική ικανότητα του ασθενούς, στον κοινωνικό ρόλο που ασκεί στην κοινωνία, στην προσωπική του ζωή, και κυρίως σε ό, τι αφορά την εμφάνιση του. Η συντριπτική πλειοψηφία των κλινικών μελετών προσπάθησε να προσδιορίσει το άγχος και την κατάθλιψη (ψυχολογική νοσηρότητα) ως δείκτες της ποιότητας ζωής αυτών των ασθενών .

Όλοι οι γιατροί που συμμετέχουν στη θεραπεία του θυρεοειδούς, συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας με ραδιενεργό ιώδιο αντιμετωπίζουν δυσκολίες όσον αφορά τη διαχείριση της ψυχολογικής κατάστασης σε αυτούς τους ασθενείς. Τις περισσότερες φορές αυτό είναι αποτελέσματα που προκύπτει από την ανεπάρκεια και τις ασαφείς πληροφορίες σχετικά με αυτή τη διαδικασία. Είναι πολλοί ασθενείς που έχουν παραπλανηθεί και έχουν αποτύχει να πάρουν σωστές πληροφορίες από άλλους ασθενείς στην αίθουσα αναμονής. Έτσι, το μυστήριο της διαδικασίας ιωδίου και η ιδέα ότι είναι μια μικρή "βόμβα" αναπτύσσεται με τον χρόνο μαζί με πολλούς φόβους ταυτοχρόνως, καταστάσεις που είναι πολύ δύσκολο να αντιμετωπιστούν και επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία των ασθενών με καρκίνο του θυρεοειδούς αδένα (Chiricuta & Hatieganu 2017).

Επιπρόσθετα, η χρήση ραδιενεργού ιωδίου δεν φαίνεται να επηρεάζει την ποιότητά ζωής των ασθενών μεσοπρόθεσμα. Η μεσοπρόθεσμη QOL καθορίζεται κυρίως από την κατάσταση του ασθενούς πριν την χορήγηση ιωδίου (David Taieb, et al., 2011).

Μια άλλη μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2010 από τους Ji in Lee και συν. έκανε σύγκριση της ποιότητας ζωής που σχετίζεται με την υγεία (HRQOL) σε επιζώντες με DTC από την Κορέα με μια μεγάλη ομάδα ελέγχου (1000 άτομα) και το αποτέλεσμα ήταν ότι τα άτομα που είχαν νοσήσει προηγουμένως με DTC παρουσίασαν σημαντική μείωση του HRQOL σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Οι ερευνητές χρησιμοποίησαν το EORTC QLQ-30 ως όργανο μέτρησης.

Η ποιοτική μελέτη των Anna Sawka et al. (2009) που έγινε στον Καναδά σχετικά με τις επιπτώσεις του καρκίνου του θυρεοειδούς και τη μετεγχειρητική θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο διεξήχθη σε τρεις

συνεδρίες με ομάδες εστίασης 16 συμμετέχοντες (12 γυναίκες και 4 άνδρες) με θεραπεία ραδιενεργού ιωδίου. Αναφέρθηκε στις ομαδικές συνεδρίες ότι όταν υπάρχει διάγνωση καρκίνου αλλάζει η ζωή, με πολλούς φόβους και αβεβαιότητα. Οι ασθενείς ανέφεραν επίσης ότι δεν έλαβαν επαρκείς πληροφορίες σχετικά με τη νόσο ή τα αντικρουόμενα μηνύματα από τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης. Το συμπέρασμα σχετικά με την ποιοτική μελέτη για τη διάγνωση και τη θεραπεία του θυρεοειδούς ήταν ότι ο καρκίνος επηρεάζει τη ζωή των επιζώντων και έχει επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία. Οι David Taieb και συν (2011) στη Γαλλία μελέτησαν την ποιότητας ζωής στους ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς μετά από χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου σε 83 ασθενείς αμέσως μετά και 9 μήνες μετά το RAI. Η ανάλυση έδειξε ότι δεν επηρεάστηκε η ποιότητας ζωής τους.

Υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια για τις μελέτες ποιότητας ζωής, ιδιαίτερα στον τομέα της ογκολογίας. Ο καρκίνος του θυρεοειδούς, λόγω του υψηλού ποσοστού επιβίωσης και της μακροπρόθεσμης παρακολούθησης, χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή σε σχέση με την ποιότητα ζωής. Επομένως, πρέπει να αναπτυχθούν συμπληρωματικές στρατηγικές για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να κατανοήσουν τις επιπτώσεις και να συνεργαστούν για να βοηθήσουν τον ασθενή να αποκαταστήσει τη ψυχοσωματική ισορροπία και την ανάκτηση της ποιότητας ζωής.

8.6 Η επίδραση της παρέμβασης στη συσχέτιση σιαλαδενίτιδας με την ποιότητα ζωής

Οι κύριες διαταραχές που αφορούν στις φυσικές λειτουργίες σε σχέση με την ποιότητα ζωής που περιγράφονται στο ερωτηματολόγιο H&N35 και στο ειδικό ερωτηματολόγιο QLQ-C30 συσχετίστηκαν ανά επίπεδο της κλίμακας σιαλαδενίτιδας κατά τις τρεις χρονικές περιόδους που έγιναν οι αξιολογήσεις. Στην αρχή της μελέτης 112 ασθενείς από τους 120 δεν είχαν σιαλαδενίτιδα όπως είχαν αξιολογηθεί με την κλινική κλίμακα αξιολόγησης σιαλαδενίτιδας. Κατά τη δεύτερη αξιολόγηση μόνον 57 άτομα δεν είχαν σιαλαδενίτιδα, 35 εμφάνισαν ελαφριάς μορφής σιαλαδενίτιδα, 26 μέτρια και μόνο 2 άτομα σοβαρή. Υπήρχε σε όλες τις διαστάσεις της συμπτωματολογίας όπως ξηρό στόμα, πόνος, κολλώδες σάλιο και προβλήματα στην κατάποση και φαγητό με φίλους, στατιστικά σημαντική διαφορά.

Η σοβαρότερη μορφή αξιολόγησης στην κλίμακα συσχετίστηκε με τη χειρότερη συμπτωματολογία σε όλες τις χρονικές περιόδους για το σύνολο των ασθενών. Δηλαδή, εκεί που οι ασθενείς αξιολογούνταν με φυσιολογική σιαλαδενίτιδα διαφάνηκε να μην είχαν ξηρό στόμα, πόνο, κολλώδες σάλιο, προβλήματα στην κατάποση και στο να τρώνε με φίλους. Όταν

αξιολογήθηκαν με μέτρια ή σοβαρής μορφής σιαλαδενίτιδα διαφάνηκε με ψηλά ποσοστά, μέσα από την αυτοαναφοράς τους στο ερωτηματολόγιο να δηλώνουν ότι αισθάνονται το στόμα τους ξηρό, έχουν πόνο, έχουν κολλώδες σάλιο και προβλήματα στην κατάποση και αποφεύγουν το φαγητό με άλλους. Αυτό ενισχύει την εγκυρότητά και την αξιοπιστία μιας καινούργιας κλινικής κλίμακας αφού συγκρίνεται με ένα αξιόλογο και καλά χρησιμοποιημένο εργαλείο αξιολόγησης και διαφαίνεται η έντονη συσχέτιση τους.

Σημαντικότητα του χρόνου έναρξης της παρέμβασης

Αναμφισβήτητα, είναι εμφανής η ανεπάρκεια της πλήρης διαχείρισης των επιπτώσεων της θεραπείας με ιώδιο σε ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς που σχετίζονται με την σιαλαδενίτιδα και ξηροστομία οι οποίες οδηγούν σε μια αλληλένδετη σειρά σοβαρής συμπτωματολογίας για την οποία μέχρι σήμερα δεν υπάρχει κάποια πλήρως αποτελεσματική θεραπεία που να παρέχει άμεσα αποτελέσματα στους πάσχοντες. Διαφαίνεται ότι, έχουν εξευρεθεί και χρησιμοποιηθεί διάφορα φαρμακευτικά σκευάσματα για τη διαχείριση τους, καθώς η συνήθης χρήση καραμέλα λεμονιού, λεμονάδας και άφθονο νερό αμέσως μετά την χορήγηση ιωδίου δεν είναι πλήρως αποτελεσματικά.

Μέσα από την παρούσα μελέτη έχει διαφανεί ότι η συνδυαστική χρήση της καραμέλας λεμονιού με τη συμπληρωματική θεραπεία χρήσης του μελιού υπό μορφή στοματικών γαργάρων για τη διαχείριση της σιαλαδενίτιδας θα μπορούσε να ενισχύσει την ταχύτερη υποχώρηση και την πρόληψη της συγκεκριμένης συμπτωματολογίας. Επίσης, η αποτελεσματικότητα της χρήσης του μελιού υπό μορφή στοματικών γαργάρων για τη διαχείριση της σιαλαδενίτιδας έχει διερευνηθεί σε διαφορετικούς χρόνους έναρξης της παρέμβασης οι οποίες καταδεικνύουν την αποτελεσματικότητά του.

Η χρήση του μελιού υπό μορφή στοματικών γαργάρων ήταν πιο αποτελεσματική στους πάσχοντες στην ομάδα Δ που λάμβαναν το μέλι 24 ώρες μετά το ιώδιο το μέλι, γιατί βίωσαν σε λιγότερο βαθμό τα συμπτώματα της σιαλαδενίτιδας, ξηροστομίας και όλης της συμπτωματολογίας που σχετίζεται με τις δύο κύριες ανεπιθύμητες επιπτώσεις στους ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς που λαμβάνουν ιώδιο. Από την άλλη, αυτοί που χρησιμοποιούσαν το μέλι αμέσως μετά (Ομάδα Β), παρουσίασαν πιο έντονα τα συμπτώματα σιαλαδενίτιδας και ξηροστομίας. Όπως έχει αναφερθεί και πιο πάνω, η βλάβη αυτή εμφανίζεται ιδιαίτερα στο ενδοθηλιακό αγγειακό σύστημα των αδένων, το ιώδιο αυξάνει επιπλέον την αγγειακή διαπερατότητα, ενώ η ταυτόχρονη χορήγηση μελιού πιθανόν να είναι ένας ακόμη επιβαρυντικός παράγοντας στη βλάβη που προκαλείται από το ιώδιο. Το μέλι βελτιώνει την κυκλοφορία του αίματος στην περιοχή, ενώ η αυξημένη αιμάτωση είναι ένας παράγοντας που αυξάνει την απορρόφηση ιωδίου. Αυτό μπορεί να δίνει μια εξήγηση

στο γεγονός ότι οι πάσχοντες στην ομάδα Δ που λάμβαναν 24 ώρες μετά το μέλι βίωσαν σε λιγότερο βαθμό τα συμπτώματα της σιαλαδενίτιδας, ενώ αυτοί που χρησιμοποιούσαν το μέλι αμέσως μετά (Ομάδα Β), παρουσίασαν πιο έντονα τα συμπτώματα. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης συμφωνούν με τη μελέτη των Nakata et. al. [2005], οι οποίοι πρότειναν ότι η καραμέλα λεμονιού θα πρέπει να χορηγείται 24 ώρες μετά τη χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου. Αυτό το εύρημα συμπίπτει με το Jentzen et. al. [2010b, 2010a], ότι δηλαδή η πρόσληψη χυμού λεμονιού θα πρέπει να καθυστερεί και να λαμβάνεται μετά από 24 ώρες, αφού, όταν δίνεται αμέσως μετά από ραδιενεργό ιώδιο, αυξάνεται η απορροφημένη δόση από τους σιελογόνους αδένες και συνεπώς προκαλείται περαιτέρω βλάβη στους αδένες.

Συνεπώς, η χορήγηση σιαλαγωγών μετά και από αυτή τη μελέτη συστήνεται να δίνεται 24 ώρες μετά τη χορήγηση ιωδίου για αποφυγή περαιτέρω βλάβης στους σιελογόνους αδένες και για να είναι πιο αποτελεσματικά ως προς τη διαχείριση της σιαλαδενίτιδας προερχόμενης από την χορήγηση ιωδίου στους ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς αδένος.

8.7 Περιορισμοί της έρευνας-δυσκολίες κατά τη διαδικασία της έρευνας

Παράλληλα με την ερμηνεία των αποτελεσμάτων θα πρέπει να ληφθούν υπόψη κάποιοι περιορισμοί οι οποίοι υπήρξαν σε ορισμένες διαδικασίες καθώς και κάποιες δυσκολίες οι οποίες αναφέρονται πιο κάτω.

Ο βασικός περιορισμός αυτής της κλινικής μελέτης τίθεται από την επιλογή του δείγματος από ένα μόνο νοσοκομείο. Η μελέτη αποσκοπούσε στη διερεύνηση του προβλήματος και πώς η παρέμβαση θα μπορούσε να βοηθήσει. Επειδή στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι η δοσολογία της θεραπείας διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο, επιλέγηκε μόνο ένα νοσοκομείο για να διασφαλιστεί ότι ο παράγοντας δόση θεραπείας θα ήταν για όλους τους ασθενείς ο ίδιος. Αν το δείγμα ήταν και από άλλα νοσοκομεία θα είχαμε αυξημένο αριθμό δείγματος, αλλά πολύ πιθανόν με διαφορετική δοσολογία ιωδίου.

Επίσης, διπλή τυφλότητα που αφορούσε το είδος του διαλύματος που χρησιμοποιούσαν οι ομάδες παρέμβασης δεν ήταν εφικτό να διασφαλιστεί, καθώς το μέλι έπρεπε να ετοιμάζεται από τους ίδιους και κατά τη διάρκεια της παραμονής τους στο νοσοκομείο αλλά και τις υπόλοιπες μέρες, στο σπίτι όπως αναφερόταν στο πρωτόκολλο. Εξάλλου το μέλι έχει μια χαρακτηριστική μυρωδιά που εύκολα μπορεί να αναγνωριστεί.

Δίνονταν γραπτές οδηγίες σχετικά με τη δόση και τη συχνότητα του μελιού που θα χρησιμοποιούσαν οι συμμετέχοντες ως στοματικό διάλυμα, καθώς και υπενθύμιση από ανεξάρτητη νοσηλεύτρια που είχε

την ευθύνη της τηλεφωνικής υπενθύμισης για την τήρηση του πρωτοκόλλου. Παρ' όλα αυτά, δεν μπορούσε να ελεγχθεί πλήρως κατά πόσο υπήρξαν συνεπείς στη διαδικασία αυτή.

Επιπλέον, η αξιολόγηση για την κατάταξη στην κλίμακα σιαλαδενίτιδας σε όλες τις αξιολογήσεις διενεργούνταν από το ίδιο ανεξάρτητο άτομο το οποίο είχε εκπαιδευτεί από την ερευνήτρια, χωρίς το άτομο να γνωρίζει την ομάδα του ασθενούς. Παρότι είχε εκπαιδευτεί για την κάθε κλίμακα αξιολόγησης, δεν μπορούμε να είμαστε απόλυτα σίγουροι ότι οι στοματικές αξιολογήσεις έγιναν με πλήρης αντικειμενικότητα.

Επίσης, η μέθοδος αξιολόγησης των σιελογόνων αδένων με το whole body scan και τα ROIs είναι ευρέως αποδεκτή ως κλινική ρουτίνας από τους πάσχοντες, με υψηλής ανάλυσης γεωμετρίας και διαφοροποίηση των μαλακών ιστών και δομών αλλά δεν προσφέρει ποσοτικοποίηση της λειτουργίας των αδένων, παρά μόνον έμμεσες πληροφορίες. Θεωρείται όμως σημαντική γιατί είναι μια μέθοδος καλά ανεκτή, εύκολο να εκτελεστεί και χωρίς επιπρόσθετη έκθεση σε ακτινοβολία η οποία δίνει πληροφορίες που πιθανόν να χρησιμοποιηθούν για περαιτέρω έλεγχο όποτε χρειάζεται.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΑΝΑΜΕΝΟΜΕΝΑ ΟΦΕΛΗ

Η ανεπάρκεια της πλήρους διαχείρισης των επιπτώσεων της θεραπείας με ραδιενεργό ιώδιο είναι αποδεδειγμένη καθώς τα αποτελέσματα των δοκιμασιών των φαρμακολογικών επεμβάσεων είναι αμφιλεγόμενα, και οι ερευνητές διαφωνούν για την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων καθώς μελέτες έχουν δείξει ότι αυτοί οι παράγοντες έχουν ανεπιθύμητα αποτελέσματα. Επίσης, η διαχείριση με τα σιαλαγωγά, όπως η καραμέλα λεμονιού, η βιταμίνη E, ο χυμός λεμονιού, η φέτα λεμονιού και το μασάζ παρωτιδικών αδένων δεν μπορούν να μειώσουν πλήρως τη ζημιά στους σιελογόνους αδένες. Όπως διαφαίνεται από την υφιστάμενη βιβλιογραφία, η σιαλαδενίτιδα και η ξηροστομία αποτελούν δύο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες των πασχόντων, οι οποίες οδηγούν σε μια αλληλένδετη σειρά σοβαρής συμπτωματολογίας.

Μέσα από την παρούσα μελέτη έχει διαφανεί ότι η χρήση της συμπληρωματικής θεραπείας θα μπορούσε να βοηθήσει την ταχύτερη υποχώρηση της σιαλαδενίτιδας και της προερχόμενης από αυτήν συμπτωματολογίας. Επίσης, με την παρούσα έρευνα, ενισχύθηκε η αποτελεσματικότητα της χρήσης του μελιού υπό μορφή στοματικών γαργάρων για τη διαχείριση της σιαλαδενίτιδας. Οι θεραπευτικές ιδιότητες του μελιού και κατ' επέκταση οι αντιφλεγμονώδεις και επουλωτικές ιδιότητες του έχουν μελετηθεί μέσω προηγούμενων ερευνών οι οποίες κατέδειξαν την αποτελεσματικότητά του.

Στον πιο κάτω πίνακα παρουσιάζεται συνοπτικά η επιβεβαίωση των υποθέσεων που έχουν τεθεί αρχικά στην παρούσα μελέτη.

Αποτελεσματικότητα της παρέμβασης	Υπόθεση 1	Υπόθεση 2	Υπόθεση 3
Συσσώρευση ιωδίου-	√	√	√
Σιαλαδενίτιδα	×	√	√
Ξηροστομία	×	√	√
Πόνος	×	√	√
Απώλεια γεύσης	√	√	√
Δυσφαγία	×	√	√
Πόνος	×	√	√
Απώλεια όρεξης	×	√	×
Σωματική υγεία	×	√	√
Γενική ποιότητα ζωής	×	√	√
Ξηρό στόμα	×	√	√
Πόνος	×	√	√
Κατάποση	×	√	√

Πίνακας 17 Πίνακας υποθέσεων και αποτελεσματικότητας της παρέμβασης.

Η υπόθεση 2 επιβεβαιώθηκε σε όλες τις αξιολογήσεις και η υπόθεση 3 σχεδόν σε όλες, αντίθετα η υπόθεση 1 δεν επιβεβαιώθηκε σχεδόν καθόλου. Η παρέμβαση ήταν πιο αποτελεσματική στις ομάδες που λάμβαναν καραμέλα και μέλι και αυτό ενισχύει τα αποτελέσματα των προηγούμενων ερευνών για τις θεραπευτικές ιδιότητες του μελιού. Σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι η μόνη διαφορά μεταξύ ομάδας Β (καραμέλα λεμόνι και μέλι) και Α (καραμέλα λεμόνι) ήταν η προσθήκη μελιού, ο χρόνος έναρξης ήταν ο ίδιος (αμέσως μετά το ιώδιο). Παρατηρείται ότι η προσθήκη μελιού στη συνήθη θεραπεία δεν είναι αρκετή για να είναι αποτελεσματική η παρέμβαση. Αυτό είναι εμφανές γιατί η υπόθεση 1 επαληθεύτηκε μόνο σε δύο περιπτώσεις.

Άλλη σημαντική παρατήρηση είναι ότι η υπόθεση 3 δεν επαληθεύτηκε μόνο μία φορά, ενώ η υπόθεση 2 επαληθεύτηκε σε όλες τις αξιολογήσεις. Αυτό όμως πρέπει να συγκριθεί με το μέγεθος της διαφοράς στο ποσοστό συμπτωματολογίας που παρουσίασαν οι συμμετέχοντες σε κάθε ομάδα, γιατί οι συμμετέχοντες στην ομάδα Δ οι οποίοι λάμβαναν καραμέλα και μέλι 24 ώρες μετά το ιώδιο παρουσίασαν πολύ χαμηλότερο ποσοστό συμπτωματολογίας σε όλες τις αξιολογήσεις. Η διαφορά στο ποσοστό συμπτωματολογίας αρκετές φορές ήταν πολύ μεγάλη σε σχέση με τις άλλες ομάδες.

Διαφάνηκε ότι ο χρόνος έναρξης της παρέμβασης είναι καθοριστικός ως προς την αποτελεσματικότητα

της σε σχέση με τη μείωση της σιαλαδενίτιδας και της συμπτωματολογίας που αξιολογήθηκε στη μελέτη. Επιπρόσθετα, διαφάνηκε ότι ο χρόνος έναρξης της παρέμβασης είναι εξίσου καθοριστικός για το μέγεθος της αποτελεσματικότητας της παρέμβασης. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης υποστηρίζουν ότι ο χρόνος έναρξης της χορήγησης καραμέλας και μελιού θα πρέπει να είναι 24 ώρες μετά τη χορήγηση ιωδίου.

Στα αποτελέσματα της μελέτης αυτής, διαφαίνεται ότι, οι πάσχοντες που λάμβαναν μέλι υπό μορφή στοματικών γαργάρων είχαν χαμηλότερο βαθμό σιαλαδενίτιδας κατά την περίοδο της επαναξιολόγησης. Ταυτόχρονα με τη βελτίωση της σιαλαδενίτιδας και της ξηροστομίας, φάνηκε να βελτιώνεται και η ποιότητα ζωής τους με την υποχώρηση του πόνου και της συμπτωματολογίας η οποία τους επηρέαζε αρνητικά.

Οι επαγγελματίες υγείας θα μπορούσαν να ενθαρρύνουν τους ασθενείς με DTC μετά το RAIT να χρησιμοποιούν το μέλι για τη διαχείριση/βελτίωση της σιαλαδενίτιδας αφού η νέα προληπτική μέθοδος μπορεί να βελτιώσει την ήδη υπάρχουσα κι αφού αυτή είναι εύκολη στη χρήση, ευρέως διαθέσιμη και οικονομικά αποδοτική. Το μέλι δεν χρειάζεται ιατρική συνταγή για να το προμηθευτούν, έχουν εύκολη πρόσβαση και δεν προκαλεί παρενέργειες όπως όλα τα φαρμακευτικά σκευάσματα, συνεπώς είναι πολύ εύκολη η χρήση του. Οι νοσηλευτές έχουν την άμεση ευθύνη για τη σωστή ενημέρωση και καθοδήγηση των ατόμων, μέσα από τις ενημερώσεις τους θα αναδείξουν τις ωφέλειες που έχει το μέλι υπό μορφή στοματικών γαργάρων ή πλύσεων στην αντιμετώπιση της σιαλαδενίτιδας. Επίσης, οι επαγγελματίες υγείας και ιδιαίτερα οι νοσηλευτές θα μπορούσαν να δημιουργήσουν ένα πρωτόκολλο με αυτή τη συμπληρωματική θεραπεία το οποίο να χρησιμοποιείται από τους πάσχοντες αφού έχει αποδειχτεί ότι το μέλι υπό μορφή στοματικών γαργάρων ή πλύσεων επιφέρει καλύτερα αποτελέσματα στη αντιμετώπιση των συγκεκριμένων συμπτωμάτων. Σημαντικό είναι να γίνει και ενημέρωση των άλλων επαγγελματιών υγείας (ιατρούς) για να υπάρχει συμφωνία και συνεργασία, ούτως ώστε να γίνει αλλαγή στον χρόνο χορήγησης των σιαλαγωγών, αφού μέχρι σήμερα ο χρόνος έναρξης τους ήταν αμέσως μετά το ιώδιο, γιατί όπως διαφάνηκε στην παρούσα μελέτη, όταν το μέλι δίνεται μετά από 24 ώρες, επιφέρει καλύτερα αποτελέσματα στην αντιμετώπιση των συγκεκριμένων συμπτωμάτων.

Η δημιουργία, εγκυρότητα και αξιοπιστία της κλινικής κλίμακας αξιολόγησης της σιαλαδενίτιδας αποτελεί αναμφισβήτητα ένα εργαλείο έγκαιρης διάγνωσης και διαχείρισης αυτής της ανεπιθύμητης ενέργειας, ανιχνεύοντας γρήγορα τα σημεία και συμπτώματα, αφού μέχρι σήμερα δεν υπήρχε. Τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα της έρευνας μπορούν να αποτελέσουν το έναυσμα για περαιτέρω διερεύνηση του συγκεκριμένου θέματος από άλλους ερευνητές, έτσι ώστε να βελτιωθεί η ποιότητα ζωής των ασθενών με DTC μετά το RAIT.

Επίσης, θα μπορούσε να γίνει μια πολυκεντρική μελέτη με τη συμμετοχή και άλλων χωρών. Η μελέτη αυτή θα πρέπει να διεξαχθεί διακρατικά, διότι η σιαλαδενίτιδα είναι η κυριότερη ανεπιθύμητη παρενέργεια μετά από ιώδιο σε ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς και τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης θα μπορούσαν να βοηθήσουν μεγάλο αριθμό ασθενών και επαγγελματιών υγείας που ασχολούνται με τη φροντίδα τους. Οι διαφορετικές εμπειρίες, κουλτούρα και γνώσεις των διαφορετικών ατόμων θα βοηθήσουν στην ανταλλαγή γνώσεων, πρακτικών και έτσι θα προσφέρουν πολλές ευκαιρίες για να διευκολυνθεί η επιτυχής ανάπτυξη της νέας παρέμβασης. Θα είναι σε θέση να χρησιμοποιούν το μέλι για τη διαχείριση/βελτίωση της σιαλαδενίτιδας αφού η νέα προληπτική μέθοδος μπορεί να βελτιώσει την ήδη υπάρχουσα στον τομέα της αυτοδιαχείρισης της σιαλαδενίτιδας και της συμπτωματολογίας σε όλη την Ευρώπη.

Παράλληλα τα αποτελέσματα αυτά θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν από το Υπουργείο Υγείας (Ιατρικές και Νοσηλευτικές Υπηρεσίες), τις διευθύνσεις των ιδιωτικών και δημόσιων Νοσηλευτηρίων καθώς και των Ογκολογικών Κέντρων.

Βιβλιογραφία

- Abdulrhman M, E. H.-G. (2008). "Honey and type 1 diabetes mellitus". (P. a. Type Diabetes - Complications, Ed.) Croatia: Chih-Pin Liu, IntechOpen. doi:10.5772/22194
- Abdulrhman, M. S. (2012). "Honey and a mixture of honey, beeswax, and olive oil-propolis extract in treatment of chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized controlled pilot study". *Pediatric Hematology-Oncology*, 29(3), 285-292.
- Aframian D.J., H. M. (2006). "Pilocarpine for the treatment of salivary glands' impairment caused by radioiodine therapy for thyroid cancer". *Oral Diseases*, 12(3), 297-300.
- Albrecht HH, C. H. (1976). "Salivary gland scintigraphy after radioiodine therapy. Functional scintigraphy of the salivary gland after high dose radioiodine therapy". *Fortschr Rontgenstr*, 125, 546-551.
- Alexander C, B. J. (1998). "Intermediate and long-term side effects of high-dose radioiodine therapy for thyroid carcinoma". *J Nucl Med*, 39, 1551-1554.
- Alison M. Rose-Ped, Lisa A. Bellm, Joel B. Epstein, Andy Trotti, Clement Gwede, & Fuchs, H. J. (2002). "Complications of Radiation Therapy for Head and Neck Cancers". *The Patient's Perspective Cancer Nursing*, 25(6), 461-467.
- Allweiss P, B. G. (1984). "Sialadenitis following I-131 therapy for thyroid carcinoma: Concise communication". *J Nucl Med*, 25, 755-758.
- Almeida J.P., S. A. (2011). "Late side effects of radioactive iodine on salivary gland function in patients with thyroid cancer". *Head and Neck*, 33(5), 686-690.
- Almeida JP, V. J. (2009). Clinical predictors of quality of life in patients with initial defferentiated thyroid cancers. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, pp. 342-6. Retrieved from (<http://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15318961>
- Almeida JP., V. J. (2009). "Clinical predictors of quality of life in patients with initial differentiated thyroid cancer". *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 135, 342–346.
- American Thyroid Association. (2015). *American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer*. doi:10.1089/thy.2015.0020

- Anderson, I. (2006). "Honey dressings in wound care". *Nursing Times*, 102, 40-42.
- Andreas Charalambous, Ekaterini Lambrinou, Nicos Katodritis, Dimitrios Vomvas, Vasilios Raftopoulos, Morpho Georgiou, & Paikousis, L. (2017). "The effectiveness of thyme honey for the management of treatment-induced xerostomia in head and neck cancer patients: A feasibility randomized control trial". *European Journal of Oncology Nursing*, 27, 1-8.
- Andreas Charalambous, Ekaterini Lambrinou, Nicos Katodritis, Dimitrios Vomvas, Vasilios Raftopoulos, Morpho Georgiou, . . . Charalambous, M. (2017). "The effectiveness of thyme honey for the management of treatment-induced xerostomia in head and neck cancer patients: A feasibility randomized control trial". *European Journal of Oncology Nursing*, 27, 1-8.
- Andreas Charalambous, M. C. (2013). "The effectiveness of honey for the management of radiotherapy-induced oral mucositis in head and neck cancer patients: A systematic review of clinical trials". *Eur. J. Integr. Med.* 5, 217-225.
- Ankita Jain, Dara John Bhaskar, Devanand Gupta, Chandan Agali, Vipul Gupta, Priyanka Yadav, . . . Chaturvedi, M. (2015). "Comparative evaluation of honey, chlorhexidine gluconate (0.2%) and combination of xylitol and chlorhexidine mouthwash (0.2%) on the clinical level of dental plaque: A 30 days randomized control trial". *Perspect Clin Res*, 6(1), 53-7.
- Annick Aubin-Pouliot, E. A. (2016). "The Chronic Obstructive Sialadenitis Symptoms Questionnaire to Assess Sialendoscopy-Assisted Surgery". *Laryngoscope*, 126, 93-99.
- Annpurna Ahuja, & Ahuja, V. (2010). "Apitherapy - A sweet approach to dental diseases - Part I : Honey ". *Journal of Advanced Dental Research* , 1(1), 81-86.
- Armstrong, D. (2009). "Manuka honey improved wound healing in patients with sloughy venous leg ulcers". *Evid Based Med*, 14(5), 148.
- Astin JA, P. K. (2000). "Complementary and alternative medicine use among elderly persons: One-year analysis of a Blue Shield Medicare supplement". *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 55(1), 4-9.
- Astin, J. (1998). "Why patients use alternative medicine: Results of a national study". 279(19), 1548-53.
- Attia WY, G. M.-S. (2008). "The anti-tumor effect of bee honey in Ehrlich ascite tumor model of mice is coincided with stimulation of the immune cells". *J Egypt Public Health Assoc*, 15, 169-83.

- Ayre, C. A., & Scally, A. J. (2014). "Critical values for Lawshe's content validity ratio: revisiting the original methods of calculation". *Measurement and Evaluation in Counseling and Development*, 47(1), 79-86. Retrieved from <http://hdl.handle.net/10454/8362>.
- Babacan S, R. A. (2007, January). "Characterization of honey amylase". *J Food Sci*, 71(1), C050-5.
- Bardy, J., Molassiotis, A., Ryder, W. D., Mais, K., Sykes, A., Yap, B., & Slevin, N. (2012). "A double-blind, placebo-controlled, randomised trial of active manuka honey and standard oral care for radiation-induced oral mucositis". *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 50, 221-226.
- Bell, J. (2010). *"Doing your research project"*. McGraw-Hill International.
- Benedbaek, F., Perrild, H., & Hegedus, L. (2013, January 18). "Diagnosis and treatment of the solitary thyroid nodule. Results of a European survey". *Clin. Endocrinol*, pp. 357-63. doi:10.1046/j.1365-2265.1999.00663.x
- Bhartiya U.S., R. Y. (2008). "Evaluation of the radioprotective effect of turmeric extract and vitamin E in mice exposed to therapeutic dose of radioiodine". *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 23(4), 382-386.
- Bhartiya, Uma S, Joseph, Lehana J, Raut, Yogita S, . . . S, B. (2010, June). "Effect of Ocimum sanctum, turmeric extract and vitamin E supplementation on the salivary gland and bone marrow of radioiodine exposed mice". *IJEB*, 48(6), 566-571. Retrieved from <http://hdl.handle.net/123456789/9075>
- Bhayani MK, Acharya V, Kongkiatkamon S, Farah S, Roberts DB, Sterba J, . . . SY, L. (2015). "Sialendoscopy for Patients with Radioiodine-Induced Sialadenitis and Xerostomia". *Thyroid*, 25, 834-838.
- Bhide, S. A. (2009). "Radiation-induced xerostomia: Pathophysiology, prevention and treatment". *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*, 21(10), 737-744.
- Bibbins-Domingo, K., Grossman, D. C., Curry, S. J., Barry, M. J., Davidson, K. W., Doubeni, C. A., . . . Phipps, M. G. (2017, May 09). "Screening for Thyroid Cancer". *JAMA*, pp. 1882-1887. doi:10.1001/jama.2017.4011
- Biswal BM, Z. A. (2003). "Topical application of honey in the management of radiation mucositis: a preliminary study". *Support Care Cancer*, 11, 242-8.

- Bogdanov S., J. T. (2008). "Honey for nutrition and health: A review". *Journal of the American College of Nutrition*, 27, 677-689.
- Botella-Carretero JJ, G. J.-M. (2003). "Quality of life and psychometric functionality in patients with differentiated thyroid carcinoma". *Endocr Relat Cancer*, pp. 601-610.
- Bradley, P. (2001). "Benign salivary gland disease". *Hosp Med*, 62, 392-395.
- Branden A. Smeester, Mona Al-Gizawiy, Elaine E. O'Brien, Marna E. Ericson, Jennifer L. Triemstra, & J.Beitz, A. (2013, October). "The Effect of Electroacupuncture on Osteosarcoma Tumor Growth and Metastasis: Analysis of Different Treatment Regimens". *Evid Based Complement Alternat Med*, 21.
- Bronstein AD, N. D. (1987). "Increased salivary gland density on contrastenhanced CT after head and neck radiation". *AJR Am J Roentgenol*, 149, 1259-63.
- Brown AP, G. W. (1984). "Radioiodine treatment of metastatic thyroid carcinoma: The Royal Marsden hospital experience". *Br J Radiol*, 57, 323-327.
- Bryan RN, M. R. (1982). "Computed tomography of the major salivary glands". *AJR Am J Roentgenol*, 139, 547-54.
- Carlson E.R (2016) Textbook and color atlas of salivary gland pathology. Salivary gland pathology: diagnosis and management. Second edition. Hoboken, New Jersey: Wiley Blackwell.
- Carranza, E. T. (2008). "Assessment of quality of life in oral cancer". *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 13(11), 735-741.
- Charalambous, A. (2014). "Hermeneutic phenomenological interpretations of patients with head and neck neoplasm experiences living with radiation-induced xerostomia: The price to pay?". *European Journal of Oncology Nursing*, 18, 512-520.
- Charalambous, A., Frangos, S., & Talias, M. (2013, October 26). A randomized controlled trial for the use of Thymus Honey in decreasing Salivary Gland Damage following Radioiodine Therapy for Thyroid cancer: research protocol. *Journal of Advanced Nursing*, pp. 1963-1971. doi:10.1111/jan.12318
- Cheng S.C.H., W. V. (2011). "Assessment of post-radiotherapy salivary glands". *The British Journal of Radiology*, 84, 393-402.
- Chien, T. L. (2013). "Integrating acupuncture into cancer care". *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 3, 234-239.

- Chun Tao Wai, M Wong, S Ng, Amelia Cheok, M-H Tan, Winnie Chua, . . . Lim, S.-G. (2005). "Utility of the Health Belief Model in predicting compliance of screening in patients with chronic hepatitis B". *Aliment Pharmacol Ther*, 21, 1255-62.
- Clement SC, Peeters RP, Ronckers CM, Links TP, van den Heuvel-Eibrink MM, Nieveen van Dijkum EJ, . . . HM, v. S. (2015, September 10). "Intermediate and long-term adverse effects of radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma - A systematic review". *Cancer Treat Rev*. doi:10.1016/j.ctrv.2015.09.001.
- Cooper, R. (2016). "Honey for wound care in the 21st century. *J Wound Care*, 25(9), 544-52.
- Crevenna R, Z. G. (2003). "Quality of life in patients with non-metastatic differentiated thyroid cancer under thyroxine supplementation therapy". *Support Care Cancer*, pp. 597-603.
- Criswell, M. S. (2001). "Hyperthermic, supersaturated humidification in the treatment of xerostomia". *Laryngoscope*, 111, 992-996.
- Dagan T, Bedrin L, Horowitz Z, Chaushu G, Wolf M, Kronenberg J, & YP, T. (2004). "Quality of Life of well-differentiated thyroid carcinoma patients". *J Laryngol Otol*, pp. 537-42. Retrieved from (<http://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15318961>)
- Dani V., D. D. (2005). "Radioprotective role of zinc following single dose radioiodine (¹³¹I) exposure to red blood cells of rats". *Ind J Med Res*, 122, pp. 338-342.
- David Taieb, Karine Baumstarck-Barrau, Frederic Sebag, Cecile Fortanier, Catherine De Micco, Anderson Loundou, . . . Mundler, O. (2011, May 13). "Health-related quality of life in thyroid cancer patients following radioiodine ablation". *Health Qual Life Outcomes*, 9(33), 1-13. doi:10.1186/1477-7525-9-33
- Davies, A. N. (2010). "Salivary gland dysfunction". In J. B. Andrew N. Davies, *Oral Complications of Cancer and its Management* (pp. 203-23). Oxford University Press: OUP Oxford, 1st edition.
- de Pedro Netto I, F. A. (2006). "Voice and vocal self-assessment after thyroidectomy". *Head Neck*, pp. 1106-1114.
- DeGroot I.J., L. P. (1996). *"The Thyroid and Its Diseases"*. Churchill Livingstone, New York: 6th edn.
- Des Jarlais D.C., L. C. (2004). "Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement". *American Journal of Public Health*, 94(3), 361-366.

- Dingle I.F., M. A. (2013). "Salivary morbidity and quality of life following radioactive iodine for well-differentiated thyroid cancer". *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, 148(5), 746-752.
- Dirix, P. N. (2007). "The influence of xerostomia after radiotherapy on quality of life". *Supportive care in cancer*, 16(2), 171-179.
- Donadieu, Y. (1983). *"Honey in natural therapeutics"*. Paris: Paris Maloine Editeur, S.A.28 (2nd edn).
- Dos Santos Silva I, S. A. (1993). "Thyroid cancer epidemiology in England and Wales: time trends and geographical distribution". *Br J Cancer*, pp. 330-40. doi:10.1038/bjc.1993.61
- Douglas Bates, M. M. (2015). "Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4". *Journal of Statistical Software*, 67(1), 1-48. doi:10.18637/jss.v067.i01.
- Durante, C., Grani, G., Lamartina, L., Filetti, S., Mandel, S. J., & Cooper, D. S. (2018, March 06). "The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules". *JAMA*, pp. 914-924. doi:10.1001/jama.2018.0898
- Dzuga M, T. M.-L. (2018). "Antioxidant activity as biomarker of honey variety". *Molecules*, 23(8), 2069.
- E Ernst, J. F. (2003). "Evidence-based complementary medicine for palliative cancer care: does it make sense?". *Palliative Medicine*, 17, 704-707. doi:10.1191/0269216303pm816oa
- Edgar, W. M. (1996). *"Saliva and oral health"*. London: British Dental Association.
- Eignor, D. (2001). "Standards for the development and use of tests: the standards for educational and psychological testing". *Eur J Psychol Assess*, 17, 157-163.
- Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, & M, V. R. (1998). "Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-97: results of a follow-up national survey". *JAMA*, 280(18), 1569-75.
- English HK, P. A. (2004). "The effects of manuka honey on plaque and gingivitis: a pilot study". *J Int Acad Periodontol*, pp. 63-67.
- Eva Crane. (1983). *"The Archaeology of Beekeeping"*. Cornell University Press.
- Ewa Chmielik, Dagmara Rusinek, Malgorzata Oczko-Wojciechowska, Michal Jarzab, Jolanta Krajewska, Agnieszka Czarniecka, & Jarzab, B. (2018, February). "Heterogeneity of Thyroid Cancer". *Pathobiology*, pp. 1-13. doi:10.1159/000486422

- Fallahi B., B. D. (2013). "Does vitamin E protect salivary glands from I-131 radiation damage in patients with thyroidcancer?". *Nuclear Medicine Communications*, 34(8), 777-789.
- Feng Teng, Wenjun Fan, Yanrong Luo, Zhongjian Ju, Hanshun Gong, Ruigang Ge, . . . Ma, L. (2019). "Reducing Xerostomia by Comprehensive Protection of Salivary Glands in Intensity-Modulated Radiation Therapy with Helical Tomotherapy Technique for Head-and-Neck Cancer Patients: A Prospective Observational Study". *BioMed Research International* , 1-9. doi:org/10.1155/2019/2401743
- Ferlay, J., Steliarova-Foucher, E., Lortet-Tieulent, J., Rosso, S., Coebergh, J., Comber, H., . . . Bray, F. (2013). "Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012". *European Journal of Cancer*, 49, 1374-1403.
- Frangos S Iakovou IP, Marlowe RJ, Eftychiou N, Patsali L, Vanezi A, Savva A, . . . EI, G. (2015, December). "Difficulties in deciding whether to ablate patients with putatively "low-intermediate-risk" differentiated thyroid carcinoma: do guidelines mainly apply in the centres that produce them? Results of a retrospective, two-centre quality assurance study". *Eur J Nucl Med Mol Imaging* , 42(13), 2045-55.
- Franzen L, F. U. (1992). "Parotid gland function during and following radiotherapy of malignancies in the head and neck: a consecutive study of salivary flow and patient discomfort". *Eur J Cancer*, 28, 457-62.
- Fred R.Burlage, Judith M.Roesink, Harm H.Kampinga, Rob P.Coppes, ChrisTerhaard, Johannes A.Langendijk, . . . Vissink, A. (2008). "Protection of Salivary Function by Concomitant Pilocarpine During Radiotherapy: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study". *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 70(1), 14-22.
- Freedman LS, E. B. (2006). "Cancer Incidence in Four Member Countries (Cyprus, Egypt, Israel and Jordan) of the Middle East Cancer Consortium (MECC) Compared with U.S. SEER". *National Cancer Institute*, 5873.
- Freinkel N, I. S. (1953). "Concentration gradients for inorganic I-131 and chloride in mixed human saliva". *J Clin Invest*, 32, 1077-1084.
- Freudenberg L.S., J. W.-K. (2011). "Clinical applications of 124I-PET/CTin patients with differentiated thyroid cancer". *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 38(1), 48-56.

- Galanis, P. (2013). "Validity and reliability of questionnaires in epidemiological studies". *Hellenic Medicine*, 30(1), 97-110.
- Gayner SM, K. W. (1998). "Infections of the salivary glands". In e. a. Cummings CW, *Otolaryngology Head and Neck Surgery* (pp. 1234-1246). St. Louis, Mo: Mosby: 3rd ed.
- Gendrolis A, I. L. (2004). "Bee products for treatment of diseases of mouth and upper respiratory tract". *Medicina (Kaunas)*, 768-770.
- Gethin, G. C. (2008). "The impact of Manuka honey dressings on the surface pH of chronic wounds". *International Wound Journal*, 5, 185-194.
- Gheldof N, W. X. (2002). "Identification and quantification of antioxidant component of honeys from various floral sources". *J. Agric. Food Chem*, 50, 5870-5870.
- Ghods A.J., N. D. (2003). "Noncompliance with immunosuppressive medications after renal transplantation". *Exp Clin Transplant*, 1, 39-47.
- Greer, S., & Watson, M. (1987). "Mental adjustment to cancer: its measurement and prognostic importance". *Cancer Surv*, 6(3), 439-453.
- Gregoire V, De Neve W, Eisbruch A, Lee N, Van den Weyngaert D, & D., V. G. (2007). "Intensity-modulated radiation therapy for head and neck carcinoma". *Oncologist*, 12, 555-64.
- Grewal R.K., Larson S.M., Pentlow C.E., Pentlow K.S., Gonen M., Q. R., Natbony L., & M.R., T. (2009). "Salivary gland side effects commonly develop several weeks after initial radioactive iodine ablation". *Journal of Nuclear Medicine*, 50, pp. 1605-1610.
- Haddad R, Sonis S, Posner M, Wirth L, Costeilo R, Braschayko, A. A., . . . RB, T. (2009). "Randomized phase 2 study of concomitant chemoradiotherapy using weekly carboplatin/paclitaxel with or without daily subcutaneous amifostine in patients with locally advanced head and neck cancer". *Cancer*, 115(9), 4514-23.
- Hassapidou M, F. E. (2006, September 06). "Energy Intake, Diet Composition, Energy Expenditure, and Body Fatness of Adolescents in Northern Greece". *Obesity (Silver Spring)*, 14(5), 855-62.
- Hadley Wickham. (2016). *ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis*. New York: Springer-Verlag. Retrieved from <https://CRAN.R-project.org/package=ggplot2>
- Hadley Wickham, Mara Averick, Jennifer Bryan, Winston Chang, Lucy D'Agostino McGowan, Romain François, . . . Müller, K. (2019). "Welcome to the tidyverse". *Journal of Open Source Software*, 4(43), 1686. Retrieved from <https://doi.org/10.21105/joss.01686>

- Hendry J., C. A. (2016). "The Glasgow Benefit Inventory: a systematic review of the use and value of an otorhinolaryngological generic patient-recorded outcome measure". *Clin Otolaryngol*, 41(3), 259-275. doi:10.1111/coa.12518
- Heo MS, Lee SC, Lee SS, Choi HM, Choi SC, & TW, P. (2001). "Quantitative analysis of normal major salivary glands using computed tomography". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 92, 240-4.
- Hong C.M., S. S. (2014). "Emptying effect of massage on parotid gland radioiodine content". *Nuclear Medicine Communications*, 35(11), 1127-1131.
- Honour AJ, M. N. (1952). "Secretion of radioiodine in digestive juices and milk in man". *Clin Sci*, 11, 447-462.
- Horneber M, Bueschel G, Dennert G, Less D, Ritter E, & M, Z. (2012). "How many cancer patients use complementary and alternative medicine: a systematic review and metaanalysis". *Integr Cancer Ther*, 11(3), 187-203.
- Hu Mi, Vassilopoulou-Sellin R, R, L., & J. L. (2013, October 04). "Thyroid and Parathyroid Cancers". Retrieved from (<http://www.cancernetwork.com/cancer-managemnet-11/chapter05/article/10165/1402668>)
- Huang SM, L. C. (2004). "Postoperative quality of life among patients with thyroid cancer". *J Adv Nurs*, pp. 492-9. Retrieved from (<http://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15312112>)
- Humpel N, J. S. (2006). "Gaining insight into the what, why, and where of complementary and alternative medicine use by cancer patients and survivors". *Eur J Cancer Care (Engl)*, 15(4), 362-8.
- Ilia Ianovski, R. P. (2014). "Patient-Perceived Outcome After Sialendoscopy Using the Glasgow Benefit Inventory". *Laryngoscope*, 124, 869-874.
- Imjai Chitapanarux, Pimkhuan Kamnerdsupaphon, Ekkasit Tharavichitkul, Yupa Sumitsawan, Pichit Sittitrai, Tienchai Pattarasakulchai, . . . Traisa, P. (2008). "Effect of Oral Pilocarpine on Post-Irradiation Xerostomia in Head and Neck Cancer Patients: A Single-Center, Single-Blind Clinical Trial". *J Med Assoc Thai*, 91(9), 1410-5.
- Jentzen, W., Balschuweit, D., Schmitz, J., Freudenberg, L., Eising, E., Hilbel, T., & Stahl, A. (2010). "The influence of saliva flow stimulation on the absorbed radiation dose to the salivary glands during radioiodine therapy of thyroid cancer using 124I PET(/CT) imaging". *European Journal*

of *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 37(12), 2298-2306. Retrieved from (<https://doi.org/10.1007/s00259-010-1532-z>)

Jentzen, W., Richter, M., Nagarajah, J., Poeppel, T. D., Brandau, W., Dawes, C., & Binse, I. (2014). "Chewing-gum stimulation did not reduce the absorbed dose to salivary glands during radioiodine treatment of thyroid cancer as inferred from pre-therapy ¹²⁴I PET/CT imaging. *EJNMMI Physics*, 1(1), 100. Retrieved from (<https://doi.org/10.1186/s40658-014-0100-1>)

Jhiang SM, Cho JY, Ryu KY, DeYoung BR, Smanik PA, McGaughy VR, . . . EL, M. (1998). "An immunohistochemical study of Na⁺/I⁻-symporter in human thyroid tissues and salivary gland tissues". *Endocrinology*, 139, 4416-4419.

Johannes A. Langendijk, Patricia Doornaert, Irma M. Verdonck-de Leeuw, Charles R. Leemans, Neil K. Aaronson, & Slotman, B. J. (2008, August 01). "Impact of late treatment-related toxicity on quality of life among patients with head and neck cancer treated with radiotherapy". *Journal of Clinical Oncology*, 3770-3776. doi:10.1200/JCO.2007.14.6647

José Guilherme Vartanian, André Lopes Carvalho, Bevan Yueh, Antonio Vitor Martins Priante, Rosana Leite De Melo, Luiz Maurício Correia, . . . Kowalski, L. P. (2004, October 01). "Long-term quality-of-life evaluation after head and neck cancer treatment in a developing country". *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 130(10), pp. 1209-13. Retrieved from (<http://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15492171>)

Juliana Pereira Almeida, A. E. (2011, May). "LATE SIDE EFFECTS OF RADIOACTIVE IODINE ON SALIVARY GLAND FUNCTION IN PATIENTS WITH THYROID CANCER". *HEAD & NECK*, pp. 686-690. doi:DOI: 10.1002/hed.21520

Kajiwara, S. G. (2002). "Effect of honey on the growth of and acid production by human intestinal *Bifidobacterium* spp.: An in vitro comparison with commercial oligosaccharides and inulin". *Journal of Food Protection*, 65, 214-218.

Kannarkat, G., Lasher, E., & Schiff, D. (2007). "Neurologic complications of chemotherapy agents". *Current Opinion in Neurology*, 20(6), 719-725.

Karl Heinz Bohuslavizki, Winfried Brenner, Susanne Klutmann, Ralf-Harto Hubner, Stefan Lassmann, Bernd Feyerabend, . . . Henze, E. (1998). "Radioprotection of Salivary Glands by Amifostine in High-Dose Radioiodine Therapy". *Journal of Nuclear Medicine*, 39(7), 1237-1242.

- Khalil I, Moniruzzaman M, Boukraâ L, Benhanifia M, Islam A, Islam N, . . . S, H. G. (2012, September). "Physicochemical and Antioxidant Properties of Algerian Honey". *Molecules*, 17(9), 11199-215.
- Khanal B, B. M. (2010). "Effect of topical honey on limitation of radiation-induced oral mucositis: an intervention study". *Intl J Oral Maxillofac Surg*, 39, 1181-5.
- Kim H.W., A. B. (2012). "Effect of parotid gland massage on parotid gland Tc-99m pertechnetate uptake". *Thyroid*, 22(6), 611-616.
- Klubo-Gwiedzinska J., Van Nostrand D., Burman K.D., Vasko V., Chia S., Deng T., . . . L., W. (2010). "Salivary gland malignancy and radioiodine therapy for thyroid cancer". *Thyroid*, 20(6), 647-651.
- Konings AW, C. R. (2005). "On the mechanism of salivary gland radiosensitivity". *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 62, 1187-94.
- Kulkarni, K., Van Nostrand, D., Atkins, F., Mete, M., Wexler, J., & Wartofsky, L. (2014). "Does lemon juice increase radioiodine reaccumulation within the parotid glands more than if lemon juice is not administered?". *Nuclear Medicine Communications*, 35(2), 210-216. Retrieved from (<https://doi.org/10.1997/MNM.00000000000000034>)
- Kunihiro Nakada, Tetsuya Ishibashi, Toshiki Takei, Kenji Hirata, Katsura Shinohara, Seiichi Katoh, . . . Noguchi, S. (2005). "Does lemon candy decrease salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroidcancer?". *Journal of Nuclear Medicine*, 46(2), 261-266.
- Lamartina, Livia., Grani, Giorgio., Durante, Cosimo., . . . Sebastiano. (2018, January 18). "Recent advances in managing defferentiated thyroid cancer". *F1000Research*, p. 86. doi:10.12688/f1000research.12811.1
- Larsson SG, L. R. (1987). "Computed tomography of the submandibular salivary glands". *Acta Radiol*, 28, 693-6.
- Lawshe, C. (1975). "A quantitative approach to content validity". *Personnel psychology*, 28, 563-575.
- Lee YYP, W. K. (2008). "Imaging of salivary gland tumours". *Eur J Radiol*, 66, 419-36.
- Lee, S. (2010). "Complications of radioactive iodine treatment of thyroid carcinoma". *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 8(11), 1277-1287.

- Levenson D., Gulee S., Sonenberg M., Lai E., Goldsmith S.J., & S.M., L. (1994). "Peripheral facial nerve palsy after high-dose radioiodine therapy in patients with papillary thyroid carcinoma". *Annals of Internal Medicine*, 120, 576-578.
- Li Y, T. J. (2007). "The impact of dose on parotid salivary recovery in head and neck cancer patients treated with radiation therapy". *International journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 67(3,1), 660-669.
- Li, E., & Trovato, J. A. (2012). "New developments in management of oral mucositis in patients with head and neck cancer or receiving targeted anticancer therapies". *American Journal of Health-System Pharmacy*, 69(12), 1031-1037.
- Lin WY, S. Y. (1996). "Short-term hazards of low-dose radioiodine ablation therapy in postsurgical thyroid cancer patients". *Clin Nucl Med*, 21, 780-782.
- Liu, B., Kuang, A., Huang, R., Zhao, Z., Zeng, Y., Wang, J., & Tian, R. (2010). "Influence of vitamin C on salivary absorbed dose of ¹³¹I in thyroid cancer patients: a prospective, randomized, single-blind, controlled trial". *Journal of Nuclear Medicine*, 51, 618-623. Retrieved from <https://doi.org/10.2967/jnumed.109.071449>
- Lusby PE, C. A. (2002). "Honey: a potent agent for wound healing?". *Journal of Wound, Ostomy and Continence Nursing*, 29, 295-300.
- M. Aurongzeb, M. K. (2011). "Antimicrobial properties of natural honey: a review of literature". *Pak. J. Biochem. Mol. Biol.*, 44(3), 118-124.
- M. Boyd Gillespie, Brendan P. O'Connell, Jordan W. Rawl, Conor W. McLaughlin, William W. Carroll, & Nguyen, S. A. (2015). "Clinical and Quality-of-Life Outcomes Following Gland-Preserving Surgery for Chronic Sialadenitis". *Laryngoscope*, 125, 1340-1344.
- Maier H., B. H. (1987). "Effect of radioactive iodine therapy on parotid Gland function". *Acta Oto-Laryngological*, 103(3-4), 318-324.
- Mandel S.J., M. L. (2003). "Radioactive iodine and the salivary glands". *Thyroid*, 13(3), 265-271.
- Marja J.Verhoef, L. G. (2005). "Reasonsfor and Characteristics Associated With Complementary and Alternative Medicine Use Among Adult Cancer Patients: A Systematic Review". *INTEGRATIVE CANCER THERAPIES*, 4(4), 274-286. doi:10.1177/1534735405282361
- Marupudi, N.I, Han, JE, Li K.W., Renard, . . . H. (2007). "Paclitaxel: A review of adverse toxicities and novel delivery strategies". *Expert Opin Drug Saf*, 6, 609-621.

- Mazzaferri, E. (2000). "Carcinoma of the follicular epithelium". In W. a. Ingbar's, *The Thyroid* (pp. 904-929). Lippincott, Philadelphia, PA: Braverman L.E. & Utiger R.D., eds.
- Messmer MB, T. A. (2011). "Xerostomia after radiotherapy in the head & neck area: Long-term observations". *Radiother Oncol*, 98(1), 48-50.
- Moher D., Jadad A.R., Nichol G., Penman M., Tugwell P., & S., W. (1995). "Assessing the quality of randomized controlled trials: an annotated bibliography of scales and checklists". *Controlled Clinical Trials*, 16(1), 62-73.
- Molan, P. (2001). "*Honey as a topical antibacterial agent for the treatment of infected wounds*". Retrieved from World Wide Wounds: (<http://www.worldwidewounds.com/2001/november/molan/honey-as-topicalagent.html>)
- Molan, P. (2001). "The potential of honey to promote oral wellness". *General Dentistry*, 49, 584-589.
- Molan, P. (2006). "The evidence supporting the use of honey as a wound dressing". *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, 5, 40-54.
- Morton, M. E. (1953, April). "Measurement of Thyroxin Synthesis with I131: A Test for Evaluation of Thyroid Function in Equivocal States". *CALIFORNIA MEDICINE*, 78, pp. 277-279.
- Motallebnejad M, A. S. (2008). "The effect of topical application of pure honey on radiation-induced mucositis: a randomized clinical trial". *J Contemp Dent Pract*, 9, 40-7.
- Mravak-Stipetic, M. (2012). "Xerostomia - diagnosis and treatment". *Rad 514 Medical Sciences*, 38, 69-91.
- Myant, N. (1960). "Iodine metabolism of salivary glands". *Ann NY Acad Sci*, 85, 208.
- Nancy E. Avis, Kevin W. Smith, Sarah McGraw, Roselyn G. Smith, Petronis., V. M., & Carver, C. S. (2005). "Assessing Quality of Life in Adult Cancer Survivors (QLACS)". *Quality of Life Research*, pp. 1007-1023. doi:10.1007/s11136-004-2147-2
- Napenas JJ, B. M. (2009). "Diagnosis and treatment of xerostomia (dry mouth)". *Odontology*, 97(2), 76-83.
- Naresh Jha, Hadi Seikaly, Jeffrey Harris, David Williams, Khalil Sultanem, Michael Hier, . . . Barnaby, P. (2009). 'Phase III randomized study: Oral pilocarpine versus submandibular salivary gland transfer protocol for the management of radiation-induced xerostomia'. *Head and Neck*, 31(2), 234-243.

- National Cancer Institute. (2007, September 17). *Defining Cancer*. Retrieved from (<http://cancer.gov/cancertopics/cancerlibrary/what-is-cancer>)
- National Cancer Institute. (2014, June 09). *Radioactive I-131 from Fallout*. Retrieved from (<http://www.cancer.gov/cancertopics/causes/i131>)
- National Cancer Institute. (2017, July 18). *Thyroid Cancer Treatment*. Retrieved from (<https://www.cancer.gov/typed/thyroid-treatment-pdq#section/all>)
- National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Symptom Management in Cancer: Pain, Depression, and Fatigue, July 15-17, 2002. *J Natl Cancer Inst Monographs* 2004; 34:9-16
- National Center for Complementary and Integrative Health*. (n.d.). Retrieved from Turning Discovery Into Health: <https://nccih.nih.gov/>
- Navarro, D. (2015). *"Learning statistics with R: A tutorial for psychology students and other beginners"*. Adelaide, Australia: (Version 0.5) University of Adelaide. Retrieved from <https://CRAN.R-project.org/package=lsr>
- NCCAM. (2008, July 7). *"Expanding Horizons of health care: Strategic plan 2005-2009"*. Retrieved from National Center for Complementary And Alternative Medicine: (<http://nccam.nih.gov/about/plans/2005>)
- Nix PA, N. A. (2006). "Thyroid cancer review 3: management of medullary and undifferentiated thyroid cancer". *Int. J. Clin. Pract*, pp. 80-84. doi:10.1111/j.1742-1241.2005.00673.x
- Nomayr A, L. M. (2001). "MRI appearance of radiation-induced changes of normal cervical tissues". *Eur Radiol*, 11, 1807-17.
- Ohrn KE, W. Y. (2001). "Oral-status during radiotherapy and chemotherapy: A descriptive study of patient experiences and the occurrence of oral complications". *Support Care Cancer*, 9(4), 247-57.
- Pacini G., C. M. (2010). "Thyroid cancer: ESMO Clinical practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up". *Annals of Oncology*, 23(7), 110-219.
- Pacini, G. C. (2012). "Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up". *Annals of Oncology*, 23(7), 214-19. doi:10.1093/annonc/mdq190
- Pfaltz CR, C. R. (1981). *"Sialadenosis and Sialadenitis: Pathophysiological and Diagnostic Aspects"*. Basel, Switzerland: S. Karger AG.

- Pfister DG, Cassileth BR, Deng GE, Yeung KS, Lee JS, & D, G. (2010). "Acupuncture for pain and dysfunction after neck dissection: results of a randomized controlled trial". *Journal of Clinical Oncology*, 28(15), 2565-2570.
- R Core Team. (2019). R: A language and environment for statistical computing. *R Foundation for Statistical Computing*. Retrieved from <https://www.R-project.org/>.
- Rashad, U. A.-G.-G. (2009). "Honey as topical prophylaxis against radiochemotherapy-induced mucositis in head and neck cancer". *J. Laryngol. Otol.*, 123, 223-228.
- Rieger, J., Jha, N., Lam Tang, J., Harris, J., & Seikaly, H. (2012, February). "Functional outcomes related to the prevention of radiation-induced xerostomia: Oral pilocarpine versus submandibular salivary gland transfer". *HeadNeck*, pp. 168-74. doi:10.1002/hed.21682
- Robson V., C. R. (2009). "Using leptospermum honey to manage wounds impaired by radiotherapy: a case series". *Ostomy Wound Manage*, 55(1), 38-47.
- Robson, C. (2002). *"Real word research"*. Oxford, Blackwell.
- Rothman, K. (2002). *"Epidemiology. An introduction"*. New York: Oxford University Press.
- Rothmeier N., Abu-Jawad J., Arnolds J., Arweiler-Harbeck D., Dominas N., Stein R., . . . S., M. (2014). "The treatment of chronic wounds in the head and neck area after radiotherapy with medical honey". *Laryngo Rhino Otologie*, 93(9), 612-8.
- Rutad V, Munter M, Rades D, Grotz KA, Bajrovic A, Haberkorn U, . . . J, D. (2008). "The effect of amifostine or 1MRT to preserve the parotid function after radiotherapy of the head and neck region measured by quantitative salivary gland scintigraphy". *Radiother Oncol*, 89(1), 71-80.
- S.L., L. (2010). "Complications of radioactive iodine treatment of thyroid carcinoma". *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 8(11), 1277-1286.
- Saikaly, S. K., & Khachemoun, A. (2017). "Honey and Wound Healing: An Update". *American Journal of Clinical Dermatology*, 18, 237-251.
- Sela M, M. D. (2000). "Streptococcus mutans in saliva of normal subjects and head and neck irradiated cancer subjects after conception of honey". *Journal of Oral Rehabilitation*, 27, 269-270.
- Senahayake, F. P.-M. (1998). "A pilot study of Salix SST (saliva-stimulating lozenges) in post-irradiation xerostomia". *Current medical research and opinion*, 14(3), 155-159e.

- Shen J, Andersen R, Albert PS, Wenger N, Glaspy J, & M, C. (2002). "Use of complementary/ alternative therapies by woman with advancedstage breast cancer". *BMC Complement Altern Med*, 2, 8.
- Siedek V, Rytvina M, Klotz LV, Berghaus A, Clevert DA, & S, S. (2013, May). "Validation of contrast-enhanced ultrasound-derived intensity-time gradients in submandibular gland sialolithotomy patients". *Eur Arch Otorhinolaryngol*, pp. 1941-6. doi:10.1007/s00405-012-2278-y
- Siegel R.L, Miller K.D, Jemal A. (2019) Cancer Statistics. *CA Cancer J CLIN*; 69;7-34.
- Silberstein, E. (2008). "Reducing the incidence of 131-I-induced sialadenitis: The role of pilocarpine". *J Nucl Med*, 49, 546-549.
- Solans R., Bosch J.A., Galofre P., Porta F., Rosello J., Selva-O'Callagan A., & M., V. (2001). "Salivary and lacrimal gland dysfunction (sicca syndrome) after radioiodine therapy". *Journal of Nuclear Medicine*, 42, 738-743.
- Somal N, C. K. (1994). "Susceptibility of Helicobacter pylori to the antibacterial activity of manuka honey". *J R Soc Med*, 1-12.
- Spielman A., B.-A. H. (1981). "Xerostomia - diagnosis and treatment". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 51(2), 144-7.
- Stanta G, J. S. (2016). "Tumour heterogeneity: principles and practical consequences". *Virchows Arch*, 469, 371-384.
- Stephen-Haynes, J. (2004). "Evaluation of a honey –impregnated tulle dressing in primary care". *British Journal of Community Nursing Supplement*, 9, S21-S27.
- Stewart CM, Jones AC, Bates RE, Sandow P, Pink F, & J, S. (1998). "Comparison between saliva stimulants and a saliva substitute in patients with xerostomia and hyposalivation". *Spec Care Dentist*, 18(4), 142-8.
- Tamotsu KITA, Kunihiko YOKOYAMA, Takahiro HIGUCHI, Seigo KINUYA, Junichi TAKI, Kenichi NAKAJIMA, . . . TONAMI, N. (2004). "Multifactorial analysis on the short-term side effects occurring within 96 hoursafter radioiodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma". *Annals of Nuclear Medicine*, 18(4), 345-349.
- Tan L.G., N. L. (2007). "Health-related quality of life in thyroid cancer survivors". *Laryngoscope*, pp. 507-10. Retrieved from (<http://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17332313>)
- Tannock, G. (1999). *"Probiotics A Critical Review"*. Norfolk, England.

- Tollefsen HR, D. J. (1964). "Papillary carcinoma of the thyroid. A clinical and pathological study of 70 fatal cases". *Cancer*, 17, 1035-1043.
- Tubiana M, Lacour J, Monnier JP, Bergiron C, Gerard-Marchant R, Roujeau J, . . . C, P. (1975). "External radiotherapy and radioiodine in the treatment of 359 thyroid cancers". *Br J Radiol*, 48, 894-907.
- Van Nostrand D, F. J. (2006). "Side effects of I-131 for ablation and treatment of well-differentiated thyroid carcinoma". In L. V. Wartofsky, *Thyroid Cancer: A Comprehensive Guide to Clinical Management* (pp. 459-484). Totowa, New Jersey: Springer, 3rd Edition.
- Walter M.A., Turtschi C.P., Schindler C., Minnig P., MullerBrand J., & B., M. (2007). "The dental safety profile of high-dose radioiodine therapy for thyroid cancer: long-term results of a longitudinal cohort study". *Journal of Nuclear Medicine*, 48(10), 1620-1625.
- Walter MA, Turtschi CP, Schinderl C, Mining P, MullerBrand J., & B, M. (2007). "The dental safety profile of highdose radioiodine therapy for thyroid cancer: long-term results of a longitudinal cohort study". *J Nucl Med*, 48(10), 1620-1625.
- Weissenstein, A. L. (2014). "Medical honey and its role in paediatric patients. *British Journal of Nursing*, 23(5).
- WHOQOL, W. H. (1993). "Group. Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument". *Qual Life Res.*, pp. 1209-1213.
- Wong RK, S. S. (2010). "Phase II randomized trial of acupuncture-like transcutaneous electrical nerve stimulation to prevent radiation-induced xerostomia in head and neck cancer patients". *J Soc Integr Oncol*, 8(2), 35-42.
- Wood L, Egger M, Gluud LL, Schulz KF, Juni P, Altman DG, . . . JA, S. (2008). "Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study". *BMJ*, 336(7644), 601-5.
- World Health Organization. (2014, February). *Cancer Fact sheet N0297*. Retrieved from (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>)
- Wu CB, X. H. (2015, Mar). "Sialendoscopy-assisted treatment for radioiodine-induced sialadenitis". *J Oral Maxillofac Surg.*, 73, pp. 475-81. doi:10.1016/j.joms.2014.09.25

- Yavuz A., Tuncer M., Erdoğan O., Gürkan A., Çetinkaya R., Akbaş S.H., . . . G., Y. (2004). "Is there any effect of compliance on clinical parameters of renal transplant recipients?". *Transplant Proc*, 36, 120-1.
- Young-Mo Kim, J.-S. C.-Y. (2016, January). "Salivary gland function after sialendoscopy for treatment of chronic radioiodine-induced sialadenitis". *HEAD & NECK*, 51-58. doi:10.1002/HED
- Αλυσσανδράκης, Ε. (2007). *"Διαφοροποίηση αμιγών ελληνικών μελιών πορτοκαλιάς, θυμαριού και βαμβακιού με βάση τα πτητικά συστατικά τους"*. Γεωπονικό Πανεπιστήμιο Αθηνών: Διδακτορική διατριβή.
- Θρασυβούλου, Α., Γαλάνης, Κ., Τανανάκη, Χ., Καραζαφείρης, Ε., Δήμου, Μ., & Παναγιώτου, Π. (2004). "Η ποιότητα του ελληνικού μελιού". *Πρακτικά του 2ου Επιστημονικού Συνεδρίου Μελισσοκομίας-Σηροτροφίας*, (p. 60). Αθήνα.
- Υπουργείο Υγείας της Κυπριακής Δημοκρατίας. (1998-2016). *Καρκίνος θυρεοειδούς*. Retrieved from (<https://www.moh.gov.cy/Moh/MOH.nsf/All/82B40CE2FEE19D7AC22579C6002CBFAD?OpenDocument>).
- Χαριζάνης, Π. (1996). *"Μέλισσα και μελισσοκομική τεχνική"*. Θεσσαλονίκη: Β΄ Έκδοση.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1: Άδειες



ΚΥΠΡΙΑΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΕΘΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΒΙΟΗΘΙΚΗΣ ΚΥΠΡΟΥ

Αρ. Φακ.: ΕΕΒΚ ΕΠ 2012.01.113
Αρ. Τηλ.: 22809038/039
Αρ. Φαξ: 22353878

07 Ιανουαρίου 2013

Δρ. Ανδρέα Χαραλάμπους
Λέκτορα
Τεχνολογικό Πανεπιστήμιο Κύπρου
Βραγαδίνου 15
3041 Λεμεσός

Αξιότιμε κύριε Χαραλάμπους,


Θέμα: «The use of candy and honey in decreasing salivary gland damage following radioiodine therapy for thyroid cancer: a randomize control trial»

Αναφέρομαι στις επιστολές σας ημερομηνίας 18 και 21 Δεκεμβρίου 2012 (μέσω ηλεκτρονικού ταχυδρομείου) για το πιο πάνω θέμα και επιθυμώ να σας πληροφορήσω τα ακόλουθα:

2. Από την μελέτη του περιεχομένου των εγγράφων που έχετε καταθέσει (καλυπτική επιστολή, ερευνητικό πρωτόκολλο και ερωτηματολόγια), που αφορούν την πιο πάνω έρευνα, έχω την γνώμη ότι η εν λόγω έρευνα σας δεν εμπίπτει στη σφαίρα αρμοδιοτήτων της Εθνικής Επιτροπής Βιοηθικής Κύπρου για βιοηθική αξιολόγηση.

3. Σας ευχόμαστε κάθε επιτυχία στη διεξαγωγή της έρευνας σας.

Με εκτίμηση


Δρ. Μιχάλης Βωνιάτης
Πρόεδρος
Εθνικής Επιτροπής Βιοηθικής Κύπρου

Κέντρο Υγείας Έγκωμης, Νίκου Κρανιδιώτη, 2411 Λευκωσία,
Ηλεκτρονικό Ταχυδρομείο: cnbc@bioethics.gov.cy Ιστοσελίδα: www.bioethics.gov.cy



ΚΥΠΡΙΑΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ



ΓΡΑΦΕΙΟ ΕΠΙΤΡΟΠΟΥ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ
ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ
ΧΑΡΑΚΤΗΡΑ

Αρ. Φακ.: 3.28.37
Αρ. Τηλ. : 22818303

13 Νοεμβρίου 2012

Δρ. Ανδρέα Χαραλάμπους
Βραγαδίνου 15
3041 Λεμεσός

Γνωστοποίηση σύστασης και λειτουργίας Αρχείου / Έναρξης Επεξεργασίας Προσωπικών Δεδομένων από τον Δρ. Ανδρέα Χαραλάμπους σε σχέση με έρευνα που αφορά την χρήση του μελιού για την αντιμετώπιση της ξηροστομίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία για καρκίνο του θυροειδούς

Αναφέρομαι στη Γνωστοποίηση που υποβάλατε στο Γραφείο Επιτρόπου Προστασίας Δεδομένων Προσωπικού Χαρακτήρα με ημερομηνία 1.11.2012, που αφορά το πιο πάνω Αρχείο, η οποία ελήφθη στο Γραφείο μας στις 5.11.2012, καθώς και στο ηλεκτρονικό μήνυμα σας ημερομηνίας 8.11.2012 με τις διευκρινίσεις/συμπληρώσεις των σημείων «Ε» και «Η», και σας πληροφορώ ότι φαίνεται να είναι σύμφωνη με τις διατάξεις των περί Επεξεργασίας Δεδομένων Προσωπικού Χαρακτήρα (Προστασία του Ατόμου) Νόμων του 2001 (Ν. 138(Ι)/2001 όπως τροποποιήθηκε με τους Ν. 37(Ι)/2003 και Ν. 105(Ι)/2012, στο εξής «ο Νόμος»), και, ως εκ τούτου, έχει καταχωριστεί στο Μητρώο Αρχείων και Επεξεργασιών που τηρεί ο Επίτροπος δυνάμει των διατάξεων των άρθρων 7(4) και 24(1)(α) του Νόμου. Το πιο πάνω Μητρώο είναι προσβάσιμο στο κοινό, σύμφωνα με το άρθρο 24(2) του Νόμου.

Νοείται ότι δεν θα ανακοινωθούν προσωπικά δεδομένα ασθενών σε επαγγελματίες υγείας που δεν εμπλέκονται στη θεραπεία των ασθενών/υποκειμένων των δεδομένων, αλλά θα μπορούν να τους ανακοινωθούν μόνο τα γενικά συμπεράσματα/στατιστικής φύσεως συγκεντρωτικά στοιχεία, από τα οποία δε δύναται πλέον να προσδιοριστούν τα υποκείμενα των δεδομένων.

(Μάριος Παπαχριστοδούλου)
για Επίτροπο Προστασίας Δεδομένων
Προσωπικού Χαρακτήρα

ΜΠατ



ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ
Τράπεζας Κύπρου

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ
ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΤΡΑΠΕΖΑΣ ΚΥΠΡΟΥ

Πρόεδρος: Δρ. Σάββας Φράγκος
Μέλη: Δρ. Μ. Αλλαγιώτη, Δρ. Β. Βασιλείου, Δρ. Γ. Μάρκου, Κα. Έφη Ξάνθου, Κοσ. Ali Vehbi
Aitkan, Κα. Κλεοπάτρα Δημοσθένους
Γραμματέας: Κα. Μ. Σοφοκλέους

SF/MS

06 Μαρτίου 2013

Δρ. Σάββας Φράγκος
Πυρηνικός Ιατρός
ΟΚΤΚ

Αγαπητέ Δρ. Φράγκο

Αφορά: Ερευνητικό Πρόγραμμα

Θα θέλαμε να σας ενημερώσουμε ότι η Επιτροπή Επιστημονικής Έρευνας σε συνεδρία στις 26/02/2013, ενέκρινε την πρόταση σας για ερευνητικό πρόγραμμα σε συνεργασία με το ΤΕΠΑΚ με τον τίτλο «The use of Candy and Honey in decreasing Salivary Gland Damage following Radioiodine Therapy for Thyroid cancer: a randomize control trial».

Η επιτροπή θα ήθελε να σας ευχηθεί κάθε επιτυχία στην διεξαγωγή της συγκεκριμένης έρευνας.

Για την Επιτροπή

Δρ. Γιόλα Μάρκου



ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΤΡΑΠΕΖΑΣ ΚΥΠΡΟΥ
Λεωφόρος Ακροπόλεως 32, 2006 Στρόβολος, Λευκωσία - Κύπρος, Τηλ.: +357-22841300, Φαξ: +357-22511870
e-mail: oncology@bococ.org.cy, <http://www.bococ.org.cy>

Παράρτημα 2 Εργαλεία Αξιολόγησης

Κλίμακα αξιολόγησης της σιαλαδενίτιδας

Η αξιολόγηση της σιαλαδενίτιδας γίνεται μέσα από τη χρήση ενός εργαλείου που διαχωρίζει τους βαθμούς ξηροστομίας σε 4 στάδια από το 0 – 3

Βαθμός 0	Βαθμός 1	Βαθμός 2	Βαθμός 3
Φυσιολογική	Ελαφριά	Μέτρια	Σοβαρή
<ul style="list-style-type: none">Χωρίς την παρουσία συμπτωμάτων ή αλλαγών που να δηλώνουν την παρουσία σιαλαδενίτιδας	<ul style="list-style-type: none">ΟίδημαΕυαισθησίαΕρυθρότητα στην περιοχή των σιελογόνων αδένων	<ul style="list-style-type: none">Παρουσία πόνου κατά την ψηλάφηση ή κατά την λήψη τροφήςΟρατοί λίθοιΑλλαγή σύστασης σιέλου – παχύρευστο, ινώδες, κολλώδες σίελο	<ul style="list-style-type: none">Ατροφία σιελογόνων αδένωνΠεριορισμός / Απουσία σιέλουΠυώδης εκροήΠυρετός

Η φυσική εξέταση πρέπει να ξεκινήσει από τον ίδιο τον αδένα. Εξετάζεται το άνοιγμα του πόρου, όλα τα δάπεδα της στοματικής κοιλότητας, γλώσσα, μάγουλο και λαιμό. Παρατηρείται για ατροφία γλωσσικών θηλών και απώλεια του σμάλτου των δοντιών

Όλοι οι μεγάλοι αδένες εξετάζονται για μάζες και συμμετρία. Οποιαδήποτε μορφή λεμφαδενοπάθειας αναφέρεται



EORTC QLQ - H&N35

Μερικές φορές οι ασθενείς αναφέρουν ότι είχαν τα παρακάτω συμπτώματα ή προβλήματα. Σας παρακαλούμε να σημειώσετε σε ποιο βαθμό είχατε αυτά τα συμπτώματα ή προβλήματα κατά την διάρκεια της περασμένης εβδομάδας. Σας παρακαλούμε να απαντήσετε βάζοντας έναν κύκλο γύρω από τον αριθμό που σας ταιριάζει περισσότερο.

Κατά τη διάρκεια της τελευταίας εβδομάδας:	Καθόλου	Λίγο	Αρκετά	Πολύ
31. Είχατε πόνο στο στόμα σας;	1	2	3	4
32. Είχατε πόνο στο σαγόνι σας;	1	2	3	4
33. Είχατε ευαισθησία στο στόμα σας;	1	2	3	4
34. Είχατε πόνο στο λαιμό σας;	1	2	3	4
35. Είχατε προβλήματα στην κατάποση υγρών;	1	2	3	4
36. Είχατε προβλήματα στην κατάποση πολτοποιημένης τροφής;	1	2	3	4
37. Είχατε προβλήματα στην κατάποση στερεών τροφών;	1	2	3	4
38. Πινηγήκατε κατά την διάρκεια της κατάποσης;	1	2	3	4
39. Είχατε προβλήματα με τα δόντια σας;	1	2	3	4
40. Είχατε πρόβλημα να ανοίξετε πολύ το στόμα σας;	1	2	3	4
41. Ήταν ξηρό το στόμα σας;	1	2	3	4
42. Είχατε κολλώδες σάλιο;	1	2	3	4
43. Είχατε προβλήματα με την όσφρηση σας;	1	2	3	4
44. Είχατε προβλήματα με την γεύση σας;	1	2	3	4
45. Είχατε βήχα;	1	2	3	4
46. Ήσασταν βραχνός;	1	2	3	4
47. Νιώσατε άρρωστος;	1	2	3	4
48. Ενοχληθήκατε με την εμφάνιση σας;	1	2	3	4

Παρακαλώ συνεχίστε στη επόμενη σελίδα

Κατά τη διάρκεια της τελευταίας εβδομάδας:		Καθόλου	Λίγο	Αρκετά	Πολύ
49.	Είχατε πρόβλημα όταν τρώγατε;	1	2	3	4
50.	Είχατε πρόβλημα όταν τρώγατε μπροστά στην οικογένεια σας;	1	2	3	4
51.	Είχατε πρόβλημα όταν τρώγατε μπροστά σε άλλους ανθρώπους;	1	2	3	4
52.	Είχατε πρόβλημα να απολαύσετε τα γεύματά σας;	1	2	3	4
53.	Είχατε πρόβλημα να μιλάτε με άλλους ανθρώπους;	1	2	3	4
54.	Είχατε πρόβλημα να μιλάτε στο τηλέφωνο;	1	2	3	4
55.	Είχατε πρόβλημα στις κοινωνικές επαφές με την οικογένεια σας;	1	2	3	4
56.	Είχατε πρόβλημα στις κοινωνικές επαφές με τους φίλους σας;	1	2	3	4
57.	Είχατε πρόβλημα να πηγαίνετε σε δημόσιους χώρους;	1	2	3	4
58.	Είχατε πρόβλημα να έχετε σωματική επαφή με την οικογένεια ή τους φίλους σας;	1	2	3	4
59.	Νοιώσατε μείωση του ενδιαφέροντος σας για το σεξ;	1	2	3	4
60.	Νοιώσατε μείωση της απόλαυσης από το σεξ;	1	2	3	4
Κατά την διάρκεια της περασμένης εβδομάδας:				όχι	ναι
61.	Χρησιμοποίησατε παυσίπονα;			1	2
62.	Πήρατε καθόλου συμπληρώματα διατροφής (εξαιρουμένων των βιταμινών);			1	2
63.	Χρησιμοποίησατε σολήνα σίτισης;			1	2
64.	Χάσατε βάρος;			1	2
65.	Κερδίσατε βάρος;			1	2

ΕΝΤΥΠΙΑ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ

για συμμετοχή σε πρόγραμμα έρευνας

(Τα έντυπα αποτελούνται συνολικά από 5 σελίδες)

Καλείστε να συμμετάσχετε σε ένα ερευνητικό πρόγραμμα. Πιο κάτω (βλ. **«Πληροφορίες για Ασθενείς ή/και Εθελοντές»**) θα σας δοθούν εξηγήσεις σε απλή γλώσσα σχετικά με το τι θα ζητηθεί από εσάς ή/και τι θα συμβεί σε εσάς, εάν συμφωνήσετε να συμμετάσχετε στο πρόγραμμα. Θα σας περιγραφούν οποιοδήποτε κίνδυνοι μπορεί να υπάρξουν ή ταλαιπωρία που τυχόν θα υποστείτε από την συμμετοχή σας στο πρόγραμμα. Θα σας επεξηγηθεί με κάθε λεπτομέρεια τι θα ζητηθεί από εσάς και ποιος ή ποιοι θα έχουν πρόσβαση στις πληροφορίες ή/και άλλο υλικό που εθελοντικά θα δώσετε για το πρόγραμμα. Θα σας δοθεί η χρονική περίοδος για την οποία οι υπεύθυνοι του προγράμματος θα έχουν πρόσβαση στις πληροφορίες ή/και υλικό που θα δώσετε. Θα σας επεξηγηθεί τι ελπίζουμε να μάθουμε από το πρόγραμμα σαν αποτέλεσμα και της δικής σας συμμετοχής. Επίσης, θα σας δοθεί μία εκτίμηση για το όφελος που μπορεί να υπάρξει για τους ερευνητές ή/και χρηματοδότες αυτού του προγράμματος. **Δεν πρέπει να συμμετάσχετε, εάν δεν επιθυμείτε ή εάν έχετε οποιουδήποτε ενδοιασμούς που αφορούν την συμμετοχή σας στο πρόγραμμα.** Εάν αποφασίσετε να συμμετάσχετε, πρέπει να αναφέρετε εάν είχατε συμμετάσχει σε οποιοδήποτε άλλο πρόγραμμα έρευνας μέσα στους τελευταίους 12 μήνες. Εάν αποφασίσετε να μην συμμετάσχετε και είστε ασθενής, η θεραπεία σας δεν θα επηρεαστεί από την απόφασή σας. **Είστε ελεύθεροι να αποσύρετε οποιαδήποτε στιγμή εσείς επιθυμείτε την συγκατάθεση για την συμμετοχή σας στο πρόγραμμα.** Εάν είστε ασθενής, η απόφασή σας να αποσύρετε την συγκατάθεση σας, δεν θα έχει οποιοσδήποτε επιπτώσεις στην θεραπεία σας. Έχετε το δικαίωμα να υποβάλετε τυχόν παράπονα ή καταγγελίες που αφορούν στο πρόγραμμα στο οποίο συμμετέχετε, προς τον υπεύθυνο έρευνας του φορέα στον οποίο διεξάγεται το ερευνητικό πρόγραμμα.

Πρέπει όλες οι σελίδες των εντύπων συγκατάθεσης να φέρουν το ονοματεπώνυμο και την υπογραφή σας.

Σύντομος Τίτλος του Προγράμματος στο οποίο καλείστε να συμμετάσχετε

«Διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της τοπικής χρήσης καραμέλας και μελιού σε ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς αδένος μετά από θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο I-131 »

Υπεύθυνος του Προγράμματος στο οποίο καλείστε να συμμετάσχετε

Δρ. Ανδρέας Χαραλάμπους – Δρ. Σάββας Φράγκος

Επίθετο:	Όνομα:
Υπογραφή:		Ημερομηνία:	

ΕΝΤΥΠΙΑ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ

για συμμετοχή σε πρόγραμμα έρευνας
(Τα έντυπα αποτελούνται συνολικά από 5 σελίδες)

Σύντομος Τίτλος του Προγράμματος στο οποίο καλείστε να συμμετάσχετε

«Διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της χρήσης καραμέλας και μελιού στη μείωση της βλάβης των σιαλογόνων αδένων μετά από θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο I-131 σε ασθενείς με καρκίνο του θυροειδούς αδένου»

Δίδετε συγκατάθεση για τον εαυτό σας ή για κάποιο άλλο άτομο;

Εάν πιο πάνω απαντήσατε για κάποιον άλλο, τότε δώσετε λεπτομέρειες και το όνομα του.

Ερώτηση	ΝΑΙ ή ΟΧΙ
Συμπληρώσατε τα έντυπα συγκατάθεσης εσείς προσωπικά;	
Τους τελευταίους 12 μήνες έχετε συμμετάσχει σε οποιοδήποτε άλλο ερευνητικό πρόγραμμα;	
Διαβάσατε και καταλάβατε τις πληροφορίες για ασθενείς ή/και εθελοντές;	
Είχατε την ευκαιρία να ρωτήσετε ερωτήσεις και να συζητήσετε το Πρόγραμμα;	

Δόθηκαν ικανοποιητικές απαντήσεις και εξηγήσεις στα τυχόν ερωτήματά σας;	
Καταλαβαίνετε ότι μπορείτε να αποσυρθείτε από το πρόγραμμα, όποτε θέλετε;	
Καταλαβαίνετε ότι, εάν αποσυρθείτε, δεν είναι αναγκαίο να δώσετε οποιεσδήποτε εξηγήσεις για την απόφαση που πήρατε;	
(Για ασθενείς) Καταλαβαίνετε ότι, εάν αποσυρθείτε, δε θα υπάρξουν επιπτώσεις στην τυχόν θεραπεία που παίρνετε ή που μπορεί να πάρετε μελλοντικά;	
Συμφωνείτε να συμμετάσχετε στο πρόγραμμα;	
Με ποιόν υπεύθυνο μιλήσατε;	

Επίθετο:	Όνομα:
Υπογραφή:		Ημερομηνία:	

ΕΝΤΥΠΙΑ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ

για συμμετοχή σε πρόγραμμα έρευνας
(Τα έντυπα αποτελούνται συνολικά από 5 σελίδες)

Σύντομος Τίτλος του Προγράμματος στο οποίο καλείστε να συμμετάσχετε

«Διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της τοπικής χρήσης καραμέλας και μελιού σε ασθενείς με καρκίνο τοθ θυρεοειδούς αδένα μετά από θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο I-131»

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Το ερευνητικό έργο στο οποίο καλείστε να συμμετάσχετε έχει σαν στόχο την διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της χρήσης καραμέλας και μελιού στην μείωση της βλάβης στους σιαλογόνους αδένες μετά από θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο σε ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς και βελτίωσης της ποιότητας της ζωής τους.

Μέσα από την ερευνητική αυτή εργασία θα αξιολογηθούν οι παράγοντες εκείνοι οι οποίοι έχουν θετική επίδραση στο βαθμό διαχείρισης του συμπτώματος της ξηροστομίας και της σιαλαδενίτιδας και της ποιότητας ζωής που βιώνουν οι ασθενείς. Με τον τρόπο αυτό θα δοθεί η ευκαιρία για την λήψη των ενδεδειγμένων εκείνων μέτρων σε μεταγενέστερο στάδιο τα οποία θα έχουν ευεργετική επίδραση πάνω σε αυτές τις πτυχές της ζωής των ατόμων που διαγράφουν το ταξίδι του καρκίνου.

Σχετικά με το πιο πάνω ερευνητικό πρόγραμμα, εφόσον πληρείτε τα κριτήρια εισδοχής και ενταχθείτε σε μια από τις ομάδες παρέμβασης, θα κληθείτε να συμμετάσχετε σε ένα πρόγραμμα με βάση τη χρήση καραμέλας και στοματικών πλύσεων (mouthwashes) με μέλι θυμαριού με στόχο τον περιορισμό της βλάβης των σιαλογόνων αδένων και την ενίσχυση της λειτουργικότητάς τους.

Κατά τη διάρκεια της έρευνας θα αξιολογηθεί η λειτουργία των σιαλογόνων (εκκριτική και απεκκριτική ικανότητα) αδένων μέσα από την εφαρμογή της «salivary scintigraphy». Η scintigraphy είναι μια μη επεμβατική μέθοδος, κατά την οποία θα ληφθούν με ειδική κάμερα εικόνες από τους σιαλογόνους αδένες του λαμβάνοντας συγχρόνως και κάποιες μετρήσεις. Το σπινθηρογράφημα σιαλογόνων αδένων προϋποθέτει μικρή έκθεση σε ραδιενέργεια.

ΥΠΟΧΡΕΩΣΕΙΣ ΤΩΝ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ

- 1.Χρήση των καραμελών και/ή του στοματικού διαλύματος με μέλι, σύμφωνα με τις οδηγίες
- 2.Απάντηση σε δύο (2) ειδών ερωτηματολόγια 3 φορές: πριν τη θεραπεία, περίπου 1 μήνα μετά τη θεραπεία και περίπου 1 χρόνο μετά τη θεραπεία
- 3.Υποβολή σε σπινθηρογράφημα σιελογόνων αδένων 3 φορές.

Επίθετο:	Όνομα:
Υπογραφή:		Ημερομηνία:	

ΕΝΤΥΠΙΑ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ

για συμμετοχή σε πρόγραμμα έρευνας
(Τα έντυπα αποτελούνται συνολικά από 5 σελίδες)

Σύντομος Τίτλος του Προγράμματος στο οποίο καλείστε να συμμετάσχετε

«Διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της τοπικής χρήσης καραμέλας και μελιού σε ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς αδένος μετά από θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο I-131 »

Εάν με βάση τα κριτήρια εισδοχής ενταχθείτε στην ομάδα έλεγχου, τότε απλά θα ληφθούν από εσάς όλες οι μετρήσεις και αξιολογήσεις στις οποίες θα υποβληθεί η ομάδα παρέμβασης χωρίς όμως να εφαρμόζονται οι στοματικές πλύσεις με μέλι. Με την ολοκλήρωση όμως της έρευνας, θα μπορείτε αν και εφόσον το επιθυμείτε, να κάνετε χρήση αυτής της τεχνικής.

Όλες μετρήσεις (ομάδας έλεγχου και ομάδων παρέμβασης) θα κωδικοποιηθούν για την προστασία των προσωπικών σας δεδομένων. Οι μετρήσεις θα διατηρηθούν μόνο κατά τη διάρκεια της έρευνας, ενώ με την ολοκλήρωση της, όλες θα καταστραφούν.

Θα χρειαστεί να συμπληρώσετε και κάποια ερωτηματολόγια σχετικά με ταξ-πιθανά ευεργετικά αποτελέσματα αυτής της εκπαίδευσης. Πρόκειται για απλά ερωτηματολόγια, τα οποία μπορούν να συμπληρωθούν σε σύντομο χρονικό διάστημα. Τα ερωτηματολόγια θα είναι ανώνυμα και κωδικοποιημένα και οι συμμετέχοντες δε θα μπορούν να αναγνωρισθούν σε κανένα στάδιο της έρευνας.

Εάν μετά από τις πληροφορίες που αφορούν στην έρευνα, αποφασίσετε να συμμετάσχετε στο ερευνητικό έργο, τότε διατηρείται το δικαίωμα αποχώρησης σε οποιαδήποτε στιγμή κρίνετε εσείς αναγκαίο, χωρίς να είσαστε αναγκασμένοι να δώσετε οποιεσδήποτε εξηγήσεις αλλά και χωρίς οποιεσδήποτε επιπτώσεις στη φροντίδα που λαμβάνετε.

Επίθετο:	Όνομα:
Υπογραφή:		Ημερομηνία:	

ΕΝΤΥΠΙΑ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ

για συμμετοχή σε πρόγραμμα έρευνας
(Τα έντυπα αποτελούνται συνολικά από 5 σελίδες)

Σύντομος Τίτλος του Προγράμματος στο οποίο καλείστε να συμμετάσχετε

«Διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της τοπικής χρήσης καραμέλας και μελιού σε ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς αδένος μετά από θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο I-131»

Εάν για οποιοδήποτε λόγο οι παραπάνω πληροφορίες αδυνατούν να απαντήσουν σε κάποιο ή κάποια από τα ερωτήματά σας, τότε μπορείτε να απευθυνθείτε στον Επιστημονικό Υπεύθυνο.

Δρ. Ανδρέας Χαραλάμπους

Τμήμα Νοσηλευτικής ΤΕΠΑΚ, Σχολή Επιστημών Υγείας

15 Βραγαδίνου, 3041, Λεμεσός

ΚΥΠΡΟΣ

Τηλ. 25002011

Ηλεκτρονικό Ταχυδρομείο andreas.charalambous@cut.ac.cy

Η υποβολή τυχόν παραπόνων ή καταγγελιών θα μπορεί να γίνει άμεσα στον υπεύθυνο έρευνας του φορέα στον οποίο διεξάγεται το ερευνητικό πρόγραμμα. Στο συγκεκριμένο πρόγραμμα, η υποβολή των παραπόνων θα μπορεί να γίνεται άμεσα στον Δρ Χαραλάμπους Χρυσοστόμου, Προϊστάμενο Υπηρεσίας Έρευνας Διεθνών και Δημοσίων Σχέσεων (ΥΕΔΔΣ) – ΤΕΠΑΚ.

Στοιχεία Επικοινωνίας

Τεχνολογικό Πανεπιστήμιο Κύπρου

Αθηνών 80 ΤΤ 3036 Λεμεσός

Τηλ 00357 25002562 Fax 0035725002763

Ηλεκτρονικό Ταχυδρομείο c.chrisostomou@cut.ac.cy

Επίθετο:	Όνομα:
Υπογραφή:		Ημερομηνία:	
για συμμετοχή σε πρόγραμμα έρευνας (Τα έντυπα αποτελούνται συνολικά από 5 σελίδες)			
Σύντομος Τίτλος του Προγράμματος στο οποίο καλείστε να συμμετάσχετε			
«Διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της τοπικής χρήσης καραμέλας και μελιού σε ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς αδένος μετά από θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο I-131 »			

Εάν για οποιοδήποτε λόγο οι παραπάνω πληροφορίες αδυνατούν να απαντήσουν σε κάποιο ή κάποια από τα ερωτήματα σας, τότε μπορείτε να απευθυνθείτε στον Επιστημονικό Υπεύθυνο.

Δρ. Ανδρέας Χαραλάμπους

Τμήμα Νοσηλευτικής ΤΕΠΑΚ, Σχολή Επιστημών Υγείας

15 Βραγαδίνου, 3041, Λεμεσός

ΚΥΠΡΟΣ

Τηλ. 25002011

Ηλεκτρονικό Ταχυδρομείο andreas.charalambous@cut.ac.cy

Η υποβολή τυχόν παραπόνων ή καταγγελιών θα μπορεί να γίνει άμεσα στον υπεύθυνο έρευνας του φορέα στον οποίο διεξάγεται το ερευνητικό πρόγραμμα. Στο συγκεκριμένο πρόγραμμα, η υποβολή των παραπόνων θα μπορεί να γίνεται άμεσα στον Δρ Χαραλάμπους Χρυσοστόμου, Προϊστάμενο Υπηρεσίας Έρευνας Διεθνών και Δημοσίων Σχέσεων (ΥΕΔΔΣ) – ΤΕΠΑΚ.

Στοιχεία Επικοινωνίας

Τεχνολογικό Πανεπιστήμιο Κύπρου

Αθηνών 80 ΤΤ 3036 Λεμεσός

Τηλ 00357 25002562 Fax 0035725002763

Ηλεκτρονικό Ταχυδρομείο c.chrisostomou@cut.ac.cy

Επί- θετο:	Ό- νομα :
Υπο- γραφ ή:		Ημε- ρο- μη- νία:	

Η φυσική εξέταση πρέπει να ξεκινήσει από τον ίδιο τον αδένα. Εξετάζεται το άνοιγμα του πόρου, όλα τα δάπεδα της στοματικής κοιλότητας, γλώσσα, μάγουλο και λαιμό. Παρατηρείται για ατροφία γλωσσικών θηλών και απώλεια του σμάλτου των δοντιών. Όλοι οι μεγάλοι αδένες εξετάζονται για μάζες και συμμετρία. Οποιαδήποτε μορφή λεμφαδενοπάθειας αναφέρεται.

Ερευνητικό Έργο

«Διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της χρήσης καραμέλας και μελιού στη μείωση της βλάβης των σιαλογόνων αδένων μετά από θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο I – 131 σε καρκίνο του θυρεοειδούς αδένου»

Δημογραφικά Στοιχεία

1. Ηλικία:

2. Φύλο: 1. Άρρεν
2. Θήλυ

3. Επίπεδο μόρφωσης που ολοκληρώσατε:

1. Καθόλου
2. Δημοτική εκπαίδευση
3. Μέση εκπαίδευση
4. Ακαδημαϊκή εκπαίδευση

4. Οικογενειακή κατάσταση:

1. Παντρεμένος/η,
2. Συζείς με σύντροφο
3. Σε διάσταση
4. Διαζευγμένος/η,
5. Χήρος/α,
6. Δεν έχεις ποτέ παντρευτεί ή συζήσει με σύντροφο

5. Συμπεριλαμβανομένου του εαυτού σου, πόσα άτομα ζουν αυτή τη στιγμή μέσα στο σπίτι σου?
(Αν ζεις μόνος/η, παρακαλώ απάντησε “1”.) _____

6. Πόσο σημαντικό είναι για σας η φροντίδα που λαμβάνεται να περιλαμβάνει και την διαχείριση ενδεχόμενων συμπτωμάτων εξαιτίας της θεραπείας?

1. Πολυ σημαντικό

- 2.Σημαντικό
- 3.Κάπως σημαντικό
- 4.Όχι πολύ σημαντικό
- 5.Καθόλου σημαντικό

7. Επαρχία διαμονής:

1. Λευκωσία
2. Λεμεσός
- 3.Παφος
- 4.Λαρνακα
- 5.Ελεύθερη Αμμόχωστος

8. Τιμή TSH

9. Χορήγηση I – (131)

1. 100 MBq
2. 150 MBq

10. Είδος στήριξης που λαμβάνεται στο σπίτι (αν λαμβάνετε):

Οικογένεια

Σημαντικοί Άλλοι (φίλοι, σύντροφοι)

Οικιακή βοηθός

Επαγγελματική βοήθεια

Σύνδεσμοι Ογκολογικής Φροντίδας (ΠΑΣΥΚΑΦ, Αντικαρκινικός)

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΞΗΡΟΣΤΟΜΙΑΣ (Dirix et al., 2007)

Ενδιαφερόμαστε για ορισμένες πληροφορίες που αφορούν εσάς και την υγεία σας. Παρακαλούμε απαντήστε εσείς προσωπικά σε όλες τις ερωτήσεις, σημειώνοντας μέσα σε ένα κύκλο τον αριθμό που σας ταιριάζει καλύτερα. Δεν υπάρχουν σωστές και λάθος απαντήσεις. Οι πληροφορίες που θα δώσετε θα παραμείνουν αυστηρώς εμπιστευτικές.

ΜΕΡΟΣ 1: Βαθμός ξηροστομίας

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

A. ΞΗΡΟΣΤΟΜΙΑ

0. Απουσία ξηροστομίας
1. Τώρα και που και που, μερική
2. Συνεχώς, μερική
3. Απόλυτη ξηρότητα, ενοχλητική

B. ΠΟΝΟΣ

0. Απουσία πόνου
1. Σπάνια, ελάχιστος
2. Συνεχώς, δυνατός
3. Ανυπόφορος

Γ. ΑΠΩΛΕΙΑ ΓΕΥΣΗΣ

0. Χωρίς αλλαγή
1. Σπάνια, ελάχιστη
2. Τώρα και που και που, σημαντική
3. Συνεχώς

Δ. ΔΥΣΦΑΓΙΑ

0. Απουσία προβλημάτων κατάποσης (κανένα πρόβλημα όταν καταπίνω)
1. Στερεά τροφή
2. Μαλακή τροφή
3. Υγρά

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΞΗΡΟΣΤΟΜΙΑΣ (Dirix et al., 2007)

ΜΕΡΟΣ 2: Ποιότητα ζωής (QoL)

Το ξηρό μου στόμα...

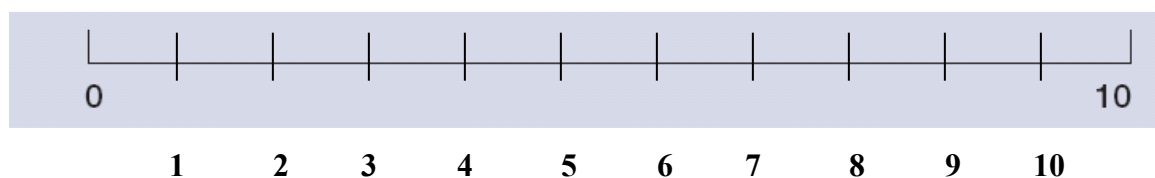
		Καθόλου (1)	Λίγο (2)	Μέτρια (3)	Αρκετά (4)	Πάρα Πολύ (5)
1	Περιορίζει την ποσότητα και το είδος του φαγητού που τρώω					
2	Μου προκαλεί μια δυσάρεστη αίσθηση στο στόμα μου					
3	Μου προκαλεί ανησυχία					
4	Περιορίζει την κοινωνική μου ζωή					
5	Μου προκαλεί αμηχανία όταν τρώω μπροστά σε άλλα άτομα					
6	Με δυσκολεύει να μιλώ με άλλα άτομα					
7	Μου προκαλεί μεγάλη ένταση					
8	Μου προκαλεί ανησυχία σχετικά με την εμφάνιση των δοντιών και του στόματος μου					
9	Με κάνει να αισθάνομαι καταθλιπτικός/ή					
10	Με περιορίζει στις καθημερινές μου ασχολίες/δραστηριότητες					
11	Προκαλεί προβλήματα στη σχέση μου με την οικογένεια μου					
12	Κάνει το φαγητό μου να έχει μια διαφορετική γεύση (λιγότερο εύγευστο)					
13	Μειώνει τη θέληση μου για ζωή					

14	Εισβάλλει σε κάθε πτυχή/διάσταση της ζωής μου					
15	Δεν μπορώ να παραμείνω έτσι για το υπόλοιπο της ζωής μου					

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΞΗΡΟΣΤΟΜΙΑΣ (Dirix et al., 2007)

ΜΕΡΟΣ 3: Οπτική αναλογική κλίμακα αξιολόγησης άνεσης

«Από 0-10 Βαθμολογείστε πόσο άνετα αισθάνεστε»



Απουσία άνεσης

Μέγιστη άνεση



EORTC QLQ-C30 (version 3.0.)

Ενδιαφερόμαστε για ορισμένες πληροφορίες που αφορούν εσάς και την υγεία σας. Παρακαλούμε απαντήστε εσείς προσωπικά σε όλες τις ερωτήσεις, σημειώνοντας μέσα σε ένα κύκλο τον αριθμό που σας ταιριάζει καλύτερα. Δεν υπάρχουν σωστές και λάθος απαντήσεις. Οι πληροφορίες που θα δώσετε θα παραμείνουν αυστηρώς εμπιστευτικές.

Παρακαλούμε βάλτε τα αρχικά του ονόματός σας:

Την χρονολογία γεννήσεως (ημέρα, μήνα, έτος):

Τη σημερινή ημερομηνία (ημέρα, μήνα, έτος):

Καθόλου	Λίγο	Αρκετά	Πολύ	
1. Αισθάνεστε ενοχλήσεις όταν κάνετε κοπιαστικές εργασίες, όπως κουβαλώντας μια βαριά τσάντα με ψώνια ή μια βαλίτσα;	1	2	3	4
2. Αισθάνεστε ενοχλήσεις όταν κάνετε ένα <u>μεγάλο</u> περίπατο;	1	2	3	4
3. Αισθάνεστε ενοχλήσεις όταν κάνετε ένα <u>μικρό</u> περίπατο έξω από το σπίτι;	1	2	3	4
4. Χρειάζεται να μένετε στο κρεβάτι ή σε μια καρέκλα κατά τη διάρκεια της ημέρας;	1	2	3	4
5. Χρειάζεστε βοήθεια όταν τρώτε, ντύνεστε, πλένεστε ή όταν πηγαίνετε στην τουαλέτα;	1	2	3	4
Κατά τη διάρκεια της τελευταίας εβδομάδας:	Καθόλου	Λίγο	Αρκετά	Πολύ
6. Περιοριστήκατε στην εργασία σας ή σε άλλες καθημερινές ασχολίες σας;	1	2	3	4

7. Περιοριστήκατε στις ερασιτεχνικές σας ασχολίες ή σε άλλες δραστηριότητες του ελεύθερού σας χρόνου;	1	2	3	4
8. Λαχανιάσατε;	1	2	3	4
9. Πονούσατε;	1	2	3	4
10. Είχατε ανάγκη από ξεκούραση;	1	2	3	4
11. Είχατε αϋπνίες;	1	2	3	4
12. Αισθανθήκατε αδυναμία;	1	2	3	4
13. Είχατε ανορεξία;	1	2	3	4
14. Είχατε τάση για εμετό;	1	2	3	4
15. Κάνατε εμετό;	1	2	3	4

Παρακαλείστε να συνεχίσετε στην επόμενη σελίδα

Κατά τη διάρκεια της τελευταίας εβδομάδας:	Καθόλου	Λίγο	Αρκετά	Πολύ
17. Είχατε διάρροια;	1	2	3	4
18. Αισθανόσασταν κουρασμένος/η;	1	2	3	4
19. Αισθανόσασταν πόνο κατά τη διάρκεια της				
20. Είχατε δυσκολία να συγκεντρωθείτε σε διάφορα πράγματα, όπως να διαβάσετε εφημερίδα ή να				
21. Αισθανόσασταν υπερένταση;	1	2	3	4
22. Αισθανόσασταν στεναχώρια;	1	2	3	4
23. Αισθανόσασταν ευέξαπτος/η;	1	2	3	4
24. Αισθανόσασταν κατάθλιψη;	1	2	3	4
25. Είχατε δυσκολία να θυμηθείτε διάφορα πράγματα;	1	2	3	4
26. Η φυσική σας κατάσταση ή τα φάρμακα που παίρνατε για τη θεραπεία σας, εμπόδισαν την οικονομική σας ζωή;	1	2	3	4
27. Η φυσική σας κατάσταση ή τα φάρμακα που παίρνατε για τη θεραπεία σας, εμπόδισαν τις <u>κοινωνικές</u> σας εκδηλώσεις (κοινωνική ζωή);	1 3	2 4		
28. Η φυσική σας κατάσταση ή τα φάρμακα που παίρνατε για τη θεραπεία σας, προξένησαν οικονομικές δυσκολίες;	1 3	2 4		

Για τις επόμενες ερωτήσεις παρακαλούμε βάλτε σε κύκλο τον αριθμό που σας ταιριάζει καλύτερα από το 1 έως το 7

29. Πώς θα εκτιμούσατε συνολικάτηνυγείαςας κατά τη διάρκεια της περασμένης εβδομάδας;

1 2 3 4 5 6 7

Πολύ κακή

Εξαιρετική

30. Πώς θα εκτιμούσατε την ποιότητα ζωής κατά τη διάρκεια της περασμένης εβδομάδας;

1

2

3

4

5

6

7

Πολύ κακή

Εξαιρετική

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 3: Ανάλυση μελιού



ΧΗΜΙΚΟ - ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΤΡΟΦΙΜΩΝ & ΠΟΤΩΝ

ΕΚΘΕΣΗ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ

ΕΣΔ-15/1
ΑΝΑΘ. 00

Ημερομηνία Δειγματοληψίας: 06/08/13	Ημερομηνία Παραλαβής στο Εργαστήριο: 06/08/13
Ωρα: 10:00	Ημερομηνία Ανάλυσης: 06/08/13 – 02/09/13
Είδος Δείγματος: Μέλι – Το Τζιβέρι	Αναλυτής: Φρόνη Θεοφάνους
Κατάσταση Δείγματος/ Συσκευασία: Γιώλησης 500gr	Αρ. Καταχώρησης Εργαστηρίου: H6813-01
Ανάλυση μέχρι: 27/01/15	Δειγματολήπτης: Μαρία Μοδινού
	Αρ. Αναφοράς: 01/13
	Εταιρεία: Άντρη Χρίστου
Ημερομηνία Έκδοσης Αποτελεσμάτων: 03/09/13	

Παράμετρος	Μονάδες	Αποτέλεσμα
Πυκνότητα	gr/ml	1.1722
Ιξώδες (Fungilab Expert Instrument/ 65rpm/10°C)	cP	32000.0
pH	-	3.89
Yeast & Moulds	cfu/g	<10

1. Τα αποτελέσματα αφορούν μόνο τα δείγματα που έχουν εξεταστεί.
2. Ικανοποιητικά αποτελέσματα

Για την D.A.K NutriLab Ltd

Φρόνη Θεοφάνους
Διευθύντρια Εργαστηρίου

Τέλος Έκθεσης

Σελ. 1/1

Απαγορεύεται η μερική αναπαραγωγή της Έκθεσης. Η ολική αναπαραγωγή είναι δυνατή μετά από έγκριση του Εργαστηρίου.

Review Article

Clinical Studies of Nonpharmacological Methods to Minimize Salivary Gland Damage after Radioiodine Therapy of Differentiated Thyroid Carcinoma: Systematic Review

Andri Christou,¹ Evridiki Papastavrou,¹ Anastasios Merkouris,¹ Savvas Frangos,² Panayiota Tamana,¹ and Andreas Charalambous^{1,3}

¹Department of Nursing, School of Health Sciences, Cyprus University of Technology, 3036 Limassol, Cyprus

²Thyroid Cancer Unit, Nuclear Medicine Department, Bank of Cyprus Oncology Center, 2006 Nicosia, Cyprus

³University of Turku, 20014 Turku, Finland

Correspondence should be addressed to Andri Christou; andri.christou@cut.ac.cy

Received 24 March 2016; Revised 23 May 2016; Accepted 5 June 2016

Academic Editor: Deborah A. Kennedy

Copyright © 2016 Andri Christou et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Purpose. To systematically review clinical studies examining the effectiveness of nonpharmacological methods to prevent/minimize salivary gland damage due to radioiodine treatment of differentiated thyroid carcinoma (DTC). **Methods.** Reports on relevant trials were identified by searching the PubMed, CINHAL, Cochrane, and Scopus electronic databases covering the period 01/2000–10/2015. Inclusion/exclusion criteria were prespecified. Search yielded eight studies that were reviewed by four of the present authors. **Results.** Nonpharmacological methods used in trials may reduce salivary gland damage induced by radioiodine. Sialogogues such as lemon candy, vitamin E, lemon juice, and lemon slice reduced such damage significantly ($p < 0.0001$, $p < 0.05$, $p < 0.10$, and $p < 0.05$, resp.). Parotid gland massage also reduced the salivary damage significantly ($p < 0.001$). Additionally, vitamin C had some limited effect ($p = 0.37$), whereas no effect was present in the case of chewing gum ($p = 0.99$). **Conclusion.** The review showed that, among nonpharmacological interventions, sialogogues and parotid gland massage had the greatest impact on reducing salivary damage induced by radioiodine therapy of DTC. However, the studies retrieved were limited in number, sample size, strength of evidence, and generalizability. More randomized controlled trials of these methods with multicenter scope and larger sample sizes will provide more systematic and reliable results allowing more definitive conclusions.

1. Introduction

According to the American Thyroid Association (ATA) [1], radioiodine treatment of differentiated thyroid cancer (DTC) has three goals: (1) for remnant ablation, to facilitate detecting recurrent disease, (2) as adjuvant therapy to destroy remaining thyroid cancer cells, minimizing recurrence risk, and (3) as a means to address persistent disease reflected by thyroglobulin (Tg) levels. When such levels are high, radioiodine therapy (RAIT) is strongly recommended.

Despite being reasonably safe [1], radioiodine therapy (RAIT) is not always without side effects. Sialadenitis is the most common side effect with RAIT [2, 3], with an incidence rate ranging from 24% to 67% treatment [4]. Sialadenitis is a disease of the parotid, submandibular, and sublingual salivary

glands, particularly of the first two of these sites [5]. The condition causes pain and swelling leading to oral discomfort [2, 6].

¹³¹I may damage the salivary glands by increasing their vascular permeability. The increased permeability allows plasma proteins to enter the saliva along with electrolytes above and beyond the sodium and chloride produced by the acinar cells normally transported in that fluid. As a result, biochemical changes, namely, elevated sodium and chloride concentrations and reduced phosphate levels, can be noticed in the saliva [7]. The toxic effect of ¹³¹I on the salivary glands may be quite serious, due to these glands' ability to absorb high levels of iodine compared to other tissues [6].

Another side effect of therapy that is related to salivary gland damage is dry mouth (xerostomia), which results from

decreased or absent saliva production or decreased saliva density [8]. Dry mouth incidence rates following RAIT can range from 11% to 44% [9]. Dry mouth causes pain, difficulty in swallowing and speech, and taste changes [2, 8]. Dry mouth may also increase oral susceptibility sensitivity to infections such as dental caries and candidiasis [10]. Sialadenitis, dry mouth, or both may be developed immediately following RAIT or months later and may be transient or permanent [2, 11]. Persistency of these toxicities can negatively affect patients' quality of life [12].

Despite constant efforts to prevent and treat sialadenitis and dry mouth secondary to RAIT, prophylaxis and mitigation of these toxicities remain an unmet medical need. Drugs such as amifostine and pilocarpine have been used for this purpose but seem to be of limited efficacy [12]. An additional problem with these pharmacological interventions is that they sometimes induce severe side effects leading to poor adherence [12, 19].

The lack of comprehensive and effective management of sialadenitis and dry mouth induced by radioiodine treatment has led to the testing of other interventions to minimize salivary gland damage from radioiodine. According to the 2015 ATA thyroid nodule/differentiated thyroid carcinoma management guidelines [1], these "complementary and alternative procedures" include increased fluid intake and application of lemon candies, lemon juice, lemon slices, or chewing gum. However, according to these guidelines, there is no currently sufficient or consistent enough evidence to recommend in favor or against these interventions [1].

This judgment or rather lack of judgment prompted us to conduct the present systematic review of reports of clinical studies utilizing nonpharmacological interventions to reduce salivary gland damage following RAIT of DTC. Our aims included elucidating the current state of the art and identifying unmet research needs in this area.

2. Method and Materials

The study was undertaken between October 2014 and October 2015. A systematic search was performed in PubMed, CINHAL, Cochrane, and Scopus databases covering January 2000–October 2015. The keywords used were combinations of (AND, OR) "thyroid cancer", "radioiodine therapy", "salivary gland dysfunction", "non-pharmacological methods", and "lemon."

Inclusion criteria were clinical studies that included adults (age > 18 years) who had received near-total thyroidectomy followed by RAIT. The studies had to use only nonpharmacological interventions to minimize salivary gland damage secondary to RAIT, and the reports had to be published in English. Bases for exclusion were discontinued studies, studies reported only in summaries, reviews, or meta-analyses, or studies including patients whose salivary gland damage was secondary to factors other than RAIT of DTC. Additionally, the bibliographies of the reviewed articles were checked to identify relevant clinical studies.

2.1. Methodological Assessment. All studies included in this study were reviewed individually by four authors (Andri

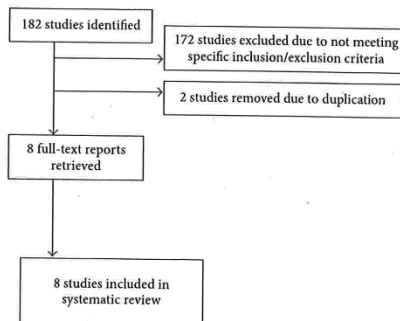


FIGURE 1: Literature search flow chart.

Christou, Andreas Charalambous, Evridiki Papastavrou, and Anastasios Merkouris) using the Jadad scale of methodological quality [20]. The choice of Jadad was based on the scale's ease of use and inclusion of several components promoting trustworthiness and validity [21]. However, the scale score was not used as an inclusion criterion.

The Jadad scale grades 3 methodological qualities, with scores for each quality combined to produce an overall score of 0 to 5 points, with 0 being the lowest quality score and 5 being the highest. The parameters assessed include randomization (maximum of 2 points), blinding (maximum of 2 points), and participant exclusion (maximum of 1 point). Additionally, the TREND Statement Checklist, which is more detailed than the Jadad scale, was used to assess the included studies. The TREND Checklist consists of 22 sections divided into five categories, (1) title and abstract, (2) introduction, (3) methods, (4) results, and (5) discussion, to evaluate the quality of the papers regarding the trials [22].

3. Outcome of the Literature Search

The literature search yielded a total of 182 articles based on the predetermined keywords. Thirty-three articles were retrieved from PubMed, 140 from Scopus, 2 from CINHAL, and 7 from Cochrane.

The researchers examined the identified articles to assess their conformity with the prespecified inclusion and exclusion criteria. One hundred seventy-two articles were excluded for not meeting the specific inclusion/exclusion criteria, and 2 additional papers were excluded for parallel suspension in two different databases. The remaining 8 articles were chosen to be further analyzed (Figure 1).

4. Results

Details regarding the included trials are displayed in Table 1.

The first report analyzed [9] was published in 2005 regarding a randomized controlled trial (RCT) in Japan, whereas the other 7 reports analyzed [13–18, 23] were published between 2010 and 2014, and the reported studies were

TABLE 1

Authors, country, year of publication	Study design	Assessment methods and times	Radioiodine activity	Statistical analysis	Results	Jadad ¹ score
Nakada et al., Japan, 2005 [9]	105 participants receiving ¹³¹ I therapy in control group were given 1-2 lemon candies immediately after iodine consumption and then every 2-3 hours for 5 days 125 participants in experimental group had the same intervention, but starting 24 hours after iodine ingestion Allocation was not randomized; each study group's members were recruited consecutively during different periods	Questionnaire and VAS Salivary gland scintigraphy with ^{99m} Tc-pertechnetate during hospitalization and after 1-6 months for 24-month duration	3.66 GBq versus 5.55 GBq between two groups	Chi-squared test, <i>t</i> -test (<i>p</i> < 0.05)	Sialadenitis incidence in Group A = 63.8% and in Group B = 36.8% (<i>p</i> < 0.001) Taste dysfunction incidence in Group A = 39.0% and in Group B = 25.6% (<i>p</i> < 0.01) Dry mouth incidence in Group A = 23.8% and in Group B = 11.2% (<i>p</i> < 0.005) Dry mouth in Group A = 14.3% and 5.6% in Group B (<i>p</i> < 0.05)	1
Liu et al., China, 2010 [13]	72 participants receiving ¹³¹ I therapy Patients sucked vitamin C lozenge (100 g) every 4 hours for 6 days starting either 1 hour (<i>n</i> = 18), 5 hours (<i>n</i> = 18), 13 hours (<i>n</i> = 19), or 25 hours (<i>n</i> = 17) after ¹³¹ I consumption	Salivary gland scintigraphy with ^{99m} Tc-pertechnetate 1, 2, 3, 4, 5, 13, 25, and 48 hours after ¹³¹ I	3.7 GBq	Chi-squared and Kruskal-Wallis test (<i>p</i> < 0.05)	Salivary gland cumulative activities from the first 24 hours after ¹³¹ I administration accounted for 86.08% ± 7.89% No statistically significant differences among the 4 groups Vitamin C had limited effect in all groups <i>p</i> = 0.37	3
Falahi et al., Iran, 2013 [14]	36 participants receiving ¹³¹ I therapy 19-patient experimental group was given 800 IU vitamin E/day for 1 week before radioiodine administration, as well as the 4 weeks afterwards 17-patient control group was given a placebo according to the same regimen	Salivary gland scintigraphy with ^{99m} Tc-pertechnetate was performed on the day of RAIT as well as 6 months later (follow-up) Salivary gland excretion function was measured	3700-5550 MBq	Mann-Whitney <i>U</i> test Fisher's Exact test Wilson Signed-Rank test <i>p</i> < 0.10	Experimental group: no statistical difference before versus after iodine Control group: decline in the amount of the parotid gland uptake after iodine In the experimental group, there was a change in the first minute uptake ratio in the right parotid gland and the excretion function of the left parotid gland suffered less damage Salivary gland excretion experimental group = 7.9% versus 26.5% for control group, with more than 15% absolute decrease in the experimental group (<i>p</i> = 0.035)	3

TABLE 1. Continued.

Authors, country, year of publication	Study design	Assessment methods and times	Radioiodine activity	Statistical analysis	Results	Jadad ¹ score
Kulkarni et al., USA, 2014 [15]	9 participants awaiting ¹³¹ I therapy; prospective pilot study	2 salivary gland scans performed over 8 days One salivary gland scintigraphy done with lemon juice (SSwLJ) after ¹²³ I administration Second salivary scintigraphy done without lemon juice (SSwLJ), again after ¹²³ I administration Examine the potential absorbed dose in parotid glands with the use of TAC	37 MBq-185 MBq (¹²³ I) (dose of iodine given only for the purpose of scintigraphy and not for therapy)	Descriptive statistics Wilcoxon Signed-Rank sum test $p < 0.0001$	37% decrease in radiation absorbed dose in salivary glands Mean TAC = 70749.4 (SD = 53516.5, median = 51258) for SSwLJ Mean TAC = 43638.6 (SD = 310227.7, median = 29887) for SSwLJ Area under TAC = 27110.8 (SD = 25808.8, median = 16669) for SSwLJ Significantly higher for SSwLJ	2
Kim et al., Republic of Korea, 2012 [16]	60 participants initially divided into 2 equal groups The patients in the 1st group received parotid gland (PG) massage 18 of them were classified as group Hyper-Mas (hyperthyroidism) and 12 as group Euthy-Mas (normal thyroid function) PG massage 20 times over 1 min The patients in the 2nd group did not receive PG massage 19 were classified as group Hyper-Mas (hyperthyroidism) and 11 as group Euthy-No Mas (normal thyroid function)	Salivary scans (ROIs) Total counts of both PGs and accumulation were calculated	185 MBq of Tc-99m pertechnetate	Mean \pm SD, t-test, and Fisher exact test $p < 0.05$	PG counts and accumulation ratios PG count on first image Group Hyper-Mas = 7563.7 \pm 2962.4 Group Hyper-noMas = 8618.7 \pm 3173.8 $p = 0.891$ PG count on second image Group Hyper-Mas = 7615.0 \pm 3010.0 Group Hyper-noMas = 9188.0 \pm 3152.8 $p = 0.781$ Accumulation ratio (%) Group Hyper-Mas = 0.7 \pm 3.2 Group Hyper-noMas = 7.4 \pm 3.8 $p < 0.01$ No statistical difference between group Euthy-Mas and group Euthy-noMas $p = 0.879$ $p = 0.801$ $p = 0.002$	2

TABLE 1: Continued.

Authors, country, year of publication	Study design	Assessment methods and times	Radioiodine activity	Statistical analysis	Results	Jadad' score
Hong et al., Republic of Korea, 2014 [17]	44 participants Total thyroidectomy followed by ^{131}I therapy Group A and Group B A salivary scan two hours after ^{125}I administration. One minute later, patients in Group A were scanned again for control, received one-minute massage, and were scanned for the third time Patients in Group B were scanned for control two minutes after the first scan, received two-minute massage, and were scanned for the third time	Three salivary scans, ROIs, and ΔU_{con} and ΔU_{mas}	18.5 MBq ^{125}I orally	F-test, t-test to compare ΔU_{con} and ΔU_{mas} $P < 0.05$	The mean value of ΔU_{mas} is significantly lower than ΔU_{con} for patients in both groups ($p < 0.001$) No significant difference between ΔU_{mas} ($p = 0.573$) and ΔU_{con} ($p = 0.822$) in the two groups	2
Jentzen et al., Germany, 2010 [23]	Two studies, with 10 participants in each study In the first study, ten patients were given lemon slices about 20 minutes after administration of ^{124}I ; they chewed on them over the first day (stimulation group) In the second study, patients were not given lemon slices (nonstimulation group)	Both studies used six PET scans at 0.5, 1, 2, 4, 48, and ≥ 96 h and one PET/CT scan (ROIs) at 24 h after the administration of radioiodine Blood samples were collected at about 2, 4, 24, 48, and 96 h	^{131}I in the first study and ^{125}I in the second study (22.6–30.5 MBq)	Kolmogorov-Smirnov test Mean \pm standard deviation Mann-Whitney U test Pearson's and Spearman's correlation coefficients were used $P < 0.05$	ODPa was 0.23 Gy/GBq in the nonstimulation group and 0.32 Gy/GBq in the stimulation group Average blood uptake similar in the stimulation and nonstimulation groups	2

TABLE 1: Continued.

Authors, country, year of publication	Study design	Assessment methods and times	Radioiodine activity	Statistical analysis	Results	Jadad ¹ score
Jenzen et al., Germany, 2014 [18]	n = 10 patients awaiting radioiodine therapy after total thyroidectomy. Those patients were given tasteless gum about 20 minutes after swallowing a 23 MBq ¹²⁵ I capsule	Three PET/CT scans 4, 24, and ≥96 h after the consumption of ¹²⁵ I were performed	23 MBq ¹²⁵ I capsule	Statistical analysis was performed using the mean, the median, and the SD and the Mann-Whitney U test as well as $p < 0.05$	The current study showed that patients who chewed on lemon slices had a higher blood flow increase than the patients who chewed gum ($p < 0.04$). Patients who chewed gum had a little higher blood flow increase than the nonstimulation patients ($p > 0.60$). However, chewing tasteless gum immediately after administering ¹²⁵ I did not significantly reduce the absorbed dose to the salivary glands; therefore, it cannot be considered effective ($p = 0.99$)	2

SSvoLJ: salivary gland scintigraphy without lemon juice; SSwLJ: salivary gland scintigraphy with lemon juice; TAC: time-activity curve; ΔU_{con} : changes in the uptake of ¹²⁵I at massage; ODPAs: organ absorbed doses.

¹The Jadad scale grades 3 methodological qualities, with scores for each quality combined to produce an overall quality score and 5 being the highest. The parameters assessed include randomization (maximum of 2 points), blinding (maximum of 2 points), and participant exclusion (maximum of 1 point).

conducted in China, Iran, United States, Republic of Korea, and Germany, respectively. The methodological assessment of the studies based on the Jadad scale showed that one study was given a grade of 1 [9], five studies were given a grade of 2 [15–18, 23], and two studies were given a grade of 3 [13, 14]. Problems with randomization, blinding, and high participant dropout were identified for all studies.

The trial [9] conducted in Japan (Hokkaido) was a nonrandomized trial with two dissimilar unequal groups, using measurements collected at an unspecified times frequency. Group A consisted of 105 participants who were given radioiodine from August 1999 to October 2000, whereas Group B consisted of 125 participants receiving the radioisotope from November 2000 to June 2002. The two groups differed regarding the timing, quantity, and frequency of lemon candy administration. Group A was given 1–2 lemon candies immediately after administration of 2.66–5.55 GBq of ^{131}I and then every 2–3 hours, daily for 5 days. Group B received the same regimen as Group A did starting 24 hours later. The study variables, sialadenitis, taste dysfunction, and dry mouth, were assessed with a patient-completed questionnaire, about which no details were reported, a patient-completed visual analogue scale (VAS) as a subjective measure, and salivary gland scintigraphy as an objective measure. These assessments, whose numbers were not specified in the paper, were made during the treatment period, as well as every 1–6 months for a 24-month period. For the statistical analysis, χ^2 test and *t*-test were performed, using $p < 0.05$ to indicate statistically significant findings.

The results showed that sialadenitis, taste dysfunction, and dry mouth were much more intense in Group A than in Group B, that is, in patients receiving candy more frequently. Sialadenitis incidence was 63.8% in Group A, but 36.8% in Group B ($p < 0.001$). Taste dysfunction incidence was 39.0% in Group A, but 25.6% in Group B ($p < 0.01$). Dry mouth occurred in 23.8% of Group A, but in 11.2% of Group B ($p < 0.005$). Also, permanent dry mouth was reported in 14.3% of Group A, but in only 5.6% of Group B ($p < 0.05$). This study thus showed that lemon candy administration 24 hours following radioiodine ingestion provided better salivary gland-related outcomes compared to earlier and more frequent administration. The researchers hypothesized that administering lemon candy in the first 24 hours following radioiodine therapy resulted in more radioiodine absorption, exacerbating salivary gland damage, compared to giving candy later.

The next trial that we reviewed dealt with the effectiveness of vitamin C in decreasing ^{131}I absorption by the salivary glands. This study was conducted by Liu et al. [13] in West China Hospital, in Chengdu, China. This study included 72 patients who underwent thyroidectomy and were given 3.7 GBq ^{131}I from October 2006 to December 2007. The intervention included a lozenge containing 100 mg of vitamin C that was administered for sucking every 4 hours for 6 days, always following radioiodine consumption. The participants were separated into four groups according to the starting times of the vitamin C administration. Group A (18 participants) began sucking vitamin C 1 hour, Group B

(18 participants) 5 hours, Group C (19 participants) 13 hours, and Group D (17 participants) 25 hours following RAIT. The assessment of salivary gland damage was done using salivary gland scintigraphy 1, 2, 3, 4, 5, 13, 25, and 48 hours after ^{131}I administration. For the statistical analysis, χ^2 test and Kruskal-Wallis test were used, along with a p value of < 0.05 . The results showed no statistically significant difference in salivary damage among the study groups. Within-group analysis revealed that vitamin C had a limited effect in all groups, based on the scintigraphy measurements.

A prospective randomized study conducted by Kim et al. [16], in the Republic of Korea, aimed to assess the effect of parotid gland (PG) massage on PG Tc-99m pertechnetate uptake with $n = 60$ patients. Patients were randomly assigned into two groups (the first group, $n = 30$, received PG massage; the second group, $n = 30$, was a control group). Further, the groups were divided into two subgroups: the first group, $n = 18$ patients, classified as group Hyper-Mas (hyperthyroidism) and the second group, $n = 12$ patients, classified as group Euthy-Mas (normal thyroid function). In the control group, $n = 19$ patients were classified as group Hyper-noMas (hyperthyroidism) and $n = 11$ patients were classified as group Euthy-noMas (normal thyroid function).

A scan was performed 50 minutes following the administration of 185 MBq of Tc-99m pertechnetate. Following the scan, the patients in the first group received PG massage, 20 times over one minute, and then a second scan was performed. Regions of interest (ROIs) were marked on the scans to calculate total counts on PGs and accumulation ratios. For statistical analysis, *t*-test and Fisher exact test were used, along with $p < 0.05$. The study showed that there was no significant difference in the mean PG counts between the scans of the patients of the first group who received massage (8556.9 ± 3333.4 counts versus 8598.3 ± 3341.3 counts, $p = 0.39$), whereas the second image of the control group showed significantly higher mean PG count compared to the first image (8581.2 ± 3618.0 counts versus 9096.4 ± 3654.0 counts, $p < 0.01$). In addition, the mean accumulation ratio was found to be lower in the massage group compared to the control group ($0.5\% \pm 3.3\%$ versus $6.8\% \pm 3.8\%$, $p < 0.001$).

At this point, it is worth mentioning that, according to the results, younger patients who received massage were more likely to have negative accumulation (43.3% versus 0% , $p < 0.01$). On the other hand, younger patients in the control group were more likely to have positive accumulation (45.5 ± 12.9 years versus 51.1 ± 10.0 years, $p = 0.09$). Furthermore, it was observed that there was no significant statistical difference between the members of the four subgroups (hyperthyroid and normal thyroidism, 8598.3 ± 3341.3 counts versus 9096.4 ± 3654.0 counts, $p = 0.584$). The researchers concluded that massage can have a positive effect in patients who receive Tc-99m pertechnetate.

Fallahi et al. [14] in a double-blind RCT conducted from June 2006 to February 2007 tested the effectiveness of vitamin E in preventing salivary gland damage caused by ^{131}I therapy in DTC patients following thyroidectomy. Performed at Tehran University in Iran, this study involved 36 participants who were divided into two groups: the experimental group

($n = 19$) and the control group ($n = 17$). The experimental group received 800 IU of vitamin E orally once a day for 1 week before radioiodine consumption, as well as for 4 weeks afterwards. Patients in the control group received placebo according to the same schedule. Participants in both groups underwent salivary gland scintigraphy on the day of administration of 3700–5500 MBq ^{131}I and 6 months later. For the statistical analysis, Mann-Whitney U test, Fisher's exact test, and Wilcoxon Signed-Rank test were used, along with a p value of <0.10 for significance.

In the experimental group, there was no statistically significant difference before and after iodine consumption ($p = 0.06$ – 0.09), whereas in the control group there was greater damage of the right submandibular gland (maximum secretion percentage [$p = 0.039$] and excretion fraction [EF] [$p = 0.015$]) and the left parotid gland [EF] [$p = 0.035$] after RAIT. When the two groups were compared, only 7.9% of the experimental group compared to 26.5% of the control group had a $>15\%$ decrease in salivary gland EF ($p = 0.035$). Therefore, this study showed that vitamin E was effective in protecting the salivary glands.

A pilot study by Kulkarni et al. [15], which took place in Washington DC in the US, aimed to examine the radiation absorption by the parotid glands using time-activity curves (TACs). However, the main difference for Kulkarni et al.'s study was the fact that the patient did not receive a therapy dose but they just examined the uptake with a diagnostic dose.

Nine patients awaiting ^{131}I ablation were included in the study. The patients underwent two salivary gland scintigraphies, the first just after drinking lemon juice and the second without lemon juice, after administration of 37–185 MBq of ^{123}I . The two scintigraphies were performed within 8 days. A 37% decrease in radiation absorption was observed when patients took the lemon juice relative to when they did not take the juice. Based on the TACs, there was an increase in absorption beginning during the "no lemon juice" scan, an increase which lasted for 2 hours. The authors suggested that patients treated with ^{131}I should be immediately and frequently given lemon juice to reduce salivary gland damage.

Hong et al. [17] conducted a prospective study in the Republic of Korea, aiming to examine the effect of massage on parotid gland radioiodine content with $n = 44$ patients who underwent total thyroidectomy followed by ^{131}I therapy. The patients were divided into two groups: A and B.

Patients in both groups were given 18.5 Mbq ^{123}I orally followed by a salivary scan two hours later. One minute after the first scan, patients in Group A were scanned again for control, received one-minute massage, and were scanned for the third time. Patients in Group B were scanned for control two minutes after the first scan, received two-minute massage, and were scanned for the third time. Regions of interest (ROIs) were marked on salivary scans and changes in the uptake of ^{123}I at control (ΔU_{con}) and changes in the uptake of ^{123}I at massage (ΔU_{mas}) were calculated. To statistically analyze the results, the researchers used the F -test and the t -test to compare ΔU_{con} and ΔU_{mas} . The p value was set to $p < 0.05$.

The results indicated that the mean value of ΔU_{mas} was significantly lower than that of ΔU_{con} for patients in both groups ($p < 0.001$), but there was no significant difference between ΔU_{mas} ($p = 0.573$) and ΔU_{con} ($p = 0.822$) in the two groups. Therefore, researchers concluded that PG massage regardless of duration, one or two minutes, was helpful for patients who receive ^{123}I as it can decrease radiation on the parotid glands following radioiodine therapy.

A prospective study conducted by Jentzen et al. [23] aimed to evaluate the effect of chewing lemon slices on absorbed doses to the salivary gland through the calculation of organ absorbed doses following the administration of radioiodine (ODpAs). The ODpAs in the nonstimulation group was compared against the ODpAs (stimulation group) in a previous study done by Jentzen et al. [24]. Both studies used six PET scans at 0.5, 1, 2, 4, 48, and ≥ 96 h and one PET/CT scan (ROIs) at 24 h after the administration of radioiodine, ^{131}I in the first study and ^{123}I in the second study by Jentzen et al. [23] (22.6–30.5 MBq), to $n = 10$ different patients. Blood samples were also collected at about 2, 4, 24, 48, and 96 h. However, in the first study [24], $n = 10$ patients were given lemon slices about 20 minutes after the administration of ^{123}I and chewed on them over the first day (stimulation group). In the second study by Jentzen et al. [23], the patients were not given lemon slices (nonstimulation group). The researchers used the Kolmogorov-Smirnov test to check normality, the mean \pm standard deviation, and Mann-Whitney U test. To compare the two studies Pearson's and Spearman's correlation coefficients were used. p for both studies was set to <0.05 .

According to the comparison of the two studies, chewing on lemon slices shortly after the administration of ^{131}I and ^{124}I can increase radiation absorption. Explicitly, ODpA was lower in the nonstimulation group (0.23 Gy/GBq) than ODpA in the stimulation group (0.32 Gy/GBq). Moreover, it was found that the average blood uptake was similar in the stimulation and nonstimulation groups.

Similarly, in a prospective study, Jentzen et al. [18], in Germany, assessed the effectiveness of chewing gum stimulation on the absorbed doses to the salivary glands ^{123}I PET/CT and the comparison with the results of a previous study [23], with $n = 10$ patients awaiting radioiodine therapy following total thyroidectomy. Those patients were given tasteless gum about 20 minutes after swallowing a 23 MBq ^{124}I capsule. Also, three PET/CT scans 4, 24, and ≥ 96 h after the consumption of ^{124}I were performed. Statistical analysis was performed using the mean, the median, and the SD and the Mann-Whitney U test as well as $p < 0.05$. The results of the current study were compared with the previous study [23], using Spearman's rank correlation coefficient.

The results showed that patients who chewed on lemon slices had higher blood flow increase than the patients who chewed gum ($p < 0.04$). Furthermore, patients who chewed gum had a little higher blood flow increase than the nonstimulation patients ($p > 0.60$). However, chewing tasteless gum immediately after administering ^{124}I did not significantly reduce the absorbed dose to the salivary glands; therefore, it cannot be considered effective ($p = 0.99$).

5. Discussion

This review sought to examine the use of nonpharmacological methods in the prevention and mitigation of salivary gland damage following RAIT in patients with DTC. At this point, it is essential to clarify the function of salivary glands, in order to support the mechanism which may cause their damage. Indeed, the toxic effect of ^{131}I caused to the salivary glands is quite serious due to their ability to absorb high levels of iodine compared to other tissues [6].

The salivary glands' main function is saliva secretion which helps in lubricating the food, digestion, immunity system, and homeostasis of the body. This damage appears in the endothelial blood vessels of the gland. It increases vascular permeability and produces escape of proteins and electrolytes, so plasma proteins enter the saliva and sodium and chloride produced from acinar cells are normally transported in the saliva [7]. However, irradiated duct due to ^{131}I cannot resorb in the saliva. Finally, biochemical changes can be noticed in the saliva (high sodium and chloride and also low phosphate) [7]. On the other hand, the positive effect of the sialogogues (e.g., lemon candy, lemon juice) and massage increase salivary secretion and as a consequence sialogogues help the excretion of the radioiodine.

The studies analyzed recommended that methods such as vitamin E, vitamin C, lemon candy, lemon juice, and parotid massage use can help minimize salivary gland damage. Collectively, the studies examined agreed that sialogogues are effective; however, there was no consensus on the administration protocol, specifically the starting time and frequency of the intervention. For example, Nakada et al. [9] suggested that lemon candy should be given 24 hours after radioiodine administration. This finding coincides with Jentzen et al.'s [23, 24] suggestion that the intake of lemon juice should be delayed and it should be taken after 24 hours because when it is immediately taken after radioiodine it increases the absorbed dose from the salivary glands. Contrary to Nakada et al. [9] and Jentzen et al. [18, 23], Kulkarni et al. [15] followed a different administration protocol, by which lemon juice was administered immediately following ^{123}I ingestion. According to Liu et al. [13], sialogogue administration time was not important, since vitamin C was reported to have effects in all groups. Fallahi et al. [14], on the other hand, focused on the effect of vitamin E without examining administration time or frequency, perhaps suggesting that the administration time would not affect the results.

As far as the effect of massage on the parotid glands is concerned, this was examined in two studies [16, 17] and in two different types of radioiodine (^{123}I versus Tc-99m pertechnetate). The two studies showed that massage has an effect on the salivary accumulation and excretion of radioiodine. Explicitly, Hong et al.'s [17] study concluded that PG massage regardless of duration, one or two minutes, was helpful for patients who receive ^{123}I as it can decrease radiation accumulation on the parotid glands following radioiodine therapy. Similarly, Kim et al. [16] concluded that PG massage has a positive effect on patients that receive Tc-99m pertechnetate, by reducing the absorbed doses by the glands following administration of ^{131}I for DTC.

The reviewed studies provided encouraging results for the effectiveness of nonpharmacological interventions; however, these should be read in light of some limitations. To start with, four of the studies [9, 13, 15, 23] assumed that sialogogues can prevent radioiodine-induced salivary gland damage, and their aim was to examine the best timing of administration of the agents, that is, lemon candy, vitamin C, lemon juice, or lemon slice [23], and not to examine whether these agents were actually effective. Two studies [16, 17] were linking parotid gland massage with positive effects on the decrease of the absorption of radioiodine. However, another study [18] supported the notion that taking chewing gum directly after radioiodine had no significant reduction on the absorption from the salivary glands.

Also, there have been trials on the effect of sialogogues on patients with dry mouth resulting from other treatments (e.g., chemotherapy) and causes such as Sjögren's syndrome [12]. However, these trials furnished no scientific evidence that sialogogues alone are helpful in preventing sialadenitis and dry mouth in DTC patients receiving radioiodine therapy [12].

The literature on salivary gland damage secondary to ^{131}I treatment of DTC also highlights the notion that efforts to minimize such damage have included use of pharmacological interventions such as amifostine or pilocarpine. A study by Haddad et al. [25] showed that patients with locally advanced head and neck cancer who were given chemotherapy or radiotherapy did not have better dry mouth grade or saliva secretion or less salivary gland swelling with than without amifostine. Application of pilocarpine as a protective factor for the management of dry mouth has shown mixed results regarding efficacy [12]. A systematic review conducted by Jense et al. [26] supports the notion that chemotherapy causes severe damage to the salivary glands, whereas nonpharmacological methods may have positive effect on salivary glands; thus, iodine is causing less damage. Therefore, increasing or stimulating salivation by administration of sialogogues will be more effective in reducing ^{131}I transit in the gland and reducing the damage.

In addition, a comparative study showed a statistically significant difference regarding saliva secretion from the parotid glands in patients taking pilocarpine versus placebo [27]. In a different study, though, saliva production in those taking pilocarpine was less than that seen in patients receiving the submandibular gland transfer method which is a surgical intervention [28].

Thus, researchers examining the use of pharmacological methods such as pilocarpine and amifostine for protecting the salivary glands of DTC patients given ^{131}I also coadministered sialogogues according to ATA instructions. Aframian et al. [29] state that pilocarpine increased salivary excretion and Bohuslavizki et al. [30] affirm that amifostine decreased salivary gland damage, hence improving patient quality of life. Nevertheless, these investigators attributed the positive results of the trials only to pilocarpine or amifostine, and they did not examine whether or to what extent sialogogues contributed to the results. Thus, safe conclusions about

the effectiveness of sialogogues cannot be made based on these combination studies.

The studies reviewed in the present paper need to be interpreted in light of specific limitations. Specifically, problems were identified regarding sample size, randomization methods, and assessment frequency. Only Nakada et al.'s study [9] had a large number of participants ($n = 230$), while the others had sample sizes ranging from 9 to 72 [13–18, 23]. In Nakada et al.'s study [9], patients were allocated to treatment groups based on their date of presentation, that is, groups comprising consecutive patients treated at different periods of different lengths. Additionally, the paper does not provide further details on treatment assignment. There was no randomization, reducing the intrarater reliability and increasing the likelihood of selection bias. In addition, the paper never references the blinding of subjects, increasing the chance of statistical error. In the studies by Liu et al. [13] and Fallahi et al. [14], on the other hand, although there was randomization and there was blinding, how the blinding was accomplished was not explained in the respective publications. Finally, Kulkarni et al. [15] report that randomization, but not blinding of participants, was performed. It is worth noting that all eight trials were single-site, therefore limiting the generalizability of their results.

Another difficulty in comparing the results of the analyzed studies lies in the different radioiodine activities and isotopes used. However, one study [15] was on patients that did not receive therapy and, therefore, this issue might affect the results in this literature review. The literature supports the notion that these factors can affect the degree of sialadenitis and dry mouth; thus, these characteristics of the reviewed studies should be considered in interpreting their results [31]. Additionally, none of the reviewed papers described which healthcare professionals provided instructions to patients on use of the studied sialogogues or how such instructions were provided or in what form (e.g., verbally in person or by telephone or in writing).

All eight studies used a variety of objective measures that increased the validity of their findings. Liu et al. [13], Nakada et al. [9], and Fallahi et al. [14] used salivary gland scintigraphy using intravenous Tc-99m Tc pertechnetate, and Kulkarni et al. [15] used salivary gland scintigraphy using ^{123}I . In addition to scintigraphy, Nakada et al. [9] used a questionnaire and a VAS scale, as subjective measurements, without providing details on these instruments or how they were administered.

Finally, the analyzed studies provided no information on ethical issues or participant recruitment flow charts. Consequently, our review should take into account these limitations, which could threaten the reliability and the validity of the included studies' findings.

This review could have been broader, covering types of research other than clinical trials as well as including papers published in languages other than English. Furthermore, this review could not be a meta-analysis, due to the fact that the number of articles on this topic identified as suitable for analysis was small, and these papers received only average scores on the Jadad scale. It is hoped and expected that, in the future,

more clinical trials will take place, resulting in a suitable amount of evidence for meta-analysis.

6. Conclusion

Based on the available evidence, sialogogues such as lemon candy, vitamin E, lemon juice, and lemon slice and parotid gland massage can reduce the damage on salivary glands. Lemon candy appears to have the most statistically positive significant effect from all the nonpharmacological interventions studies in this review. The small number of clinical studies about the effectiveness of nonpharmacological methods in the reduction of salivary gland damage in DTC patients receiving RAIT indicates that such interventions have not been sufficiently or systematically investigated. This observation supports the classification of this evidence by the ATA guidelines committee. However, the fact that one of the trials took place in 2005–2006 and seven between 2010 and 2014 suggests that interest in this area may be growing. Despite the encouraging nature of the studies' findings, the limitations regarding the small sample sizes and the documentation of results point towards the need for further, more systematic clinical research about the use of nonpharmacological methods to prevent or decrease salivary gland damage and thereby improve the quality of life of DTC patients after RAIT. It also should be emphasized that the results of trials of pharmacological interventions are controversial, since researchers disagree about the effectiveness of the studied drugs and the published studies have shown that these agents have undesirable side effects. Since the combination of nonpharmacological and pharmacological interventions together is being practiced, clinical studies about the effect of nonpharmacological methods alone are essential.

Competing Interests

The authors declare that there are no competing interests regarding the publication of this paper.

Acknowledgments

The authors are indebted to Robert J. Marlowe for critically reviewing the paper and for improving its readability. The paper has been published based on CUT (Cyprus University of Technology) Open Access Author Fund.

References

- [1] B. R. Haugen, E. K. Alexander, K. C. Bible et al., "Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer," *Thyroid*, vol. 26, no. 1, pp. 1–133, 2016.
- [2] J. P. Almeida, Á. E. Sanabria, E. N. P. Lima, and L. P. Kowalski, "Late side effects of radioactive iodine on salivary gland function in patients with thyroid cancer," *Head and Neck*, vol. 33, no. 5, pp. 686–690, 2011.

- [3] S. L. Lee, "Complications of radioactive iodine treatment of thyroid carcinoma," *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, vol. 8, no. 11, pp. 1277–1287, 2010.
- [4] T. Kita, K. Yokoyama, T. Higuchi et al., "Multifactorial analysis on the short-term side effects occurring within 96 hours after radioiodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma," *Annals of Nuclear Medicine*, vol. 18, no. 4, pp. 345–349, 2004.
- [5] L. S. Freudenberg, W. Jentzen, A. Stahl, A. Bockisch, and S. J. Rosenbaum-Krumme, "Clinical applications of ^{124}I -PET/CT in patients with differentiated thyroid cancer," *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, vol. 38, no. 1, pp. S48–S56, 2011.
- [6] S. J. Mandel and L. Mandel, "Radioactive iodine and the salivary glands," *Thyroid*, vol. 13, no. 3, pp. 265–271, 2003.
- [7] H. Maier and H. Bihl, "Effect of radioactive iodine therapy on parotid gland function," *Acta Oto-Laryngologica*, vol. 103, no. 3–4, pp. 318–324, 1987.
- [8] G. Kannarkat, E. E. Lasher, and D. Schiff, "Neurologic complications of chemotherapy agents," *Current Opinion in Neurology*, vol. 20, no. 6, pp. 719–725, 2007.
- [9] K. Nakada, T. Ishibashi, T. Takei et al., "Does lemon candy decrease salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroid cancer?" *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 46, no. 2, pp. 261–266, 2005.
- [10] M. A. Walter, C. P. Turtzchi, C. Schindler, P. Minnig, J. Müller-Brand, and B. Müller, "The dental safety profile of high-dose radioiodine therapy for thyroid cancer: long-term results of a longitudinal cohort study," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 48, no. 10, pp. 1620–1625, 2007.
- [11] R. K. Grewal, S. M. Larson, K. S. Pentlow et al., "Salivary gland side effects commonly develop several weeks after initial radioiodine iodine ablation," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 50, no. 10, pp. 1605–1610, 2009.
- [12] J. M. Rieger, N. Jha, J. A. Lam Tang, J. Harris, and H. Seikaly, "Functional outcomes related to the prevention of radiation-induced xerostomia: oral pilocarpine versus submandibular salivary gland transfer," *Head and Neck*, vol. 34, no. 2, pp. 168–174, 2012.
- [13] B. Liu, A. Kuang, R. Huang et al., "Influence of vitamin C on salivary absorbed dose of ^{131}I in thyroid cancer patients: a prospective, randomized, single-blind, controlled trial," *The Journal of Nuclear Medicine*, vol. 51, no. 4, pp. 618–623, 2010.
- [14] B. Fallahi, D. Beiki, S. M. Abedi et al., "Does vitamin E protect salivary glands from ^{131}I radiation damage in patients with thyroid cancer?" *Nuclear Medicine Communications*, vol. 34, no. 8, pp. 777–786, 2013.
- [15] K. Kulkarni, D. Van Nostrand, F. Atkins, M. Mete, J. Wexler, and L. Wartofsky, "Does lemon juice increase radioiodine reaccumulation within the parotid glands more than if lemon juice is not administered?" *Nuclear Medicine Communications*, vol. 35, no. 2, pp. 210–216, 2014.
- [16] H. W. Kim, B.-C. Ahn, S.-W. Lee, and J. Lee, "Effect of parotid gland massage on parotid gland $^{99\text{m}}\text{Tc}$ uptake," *Thyroid*, vol. 22, no. 6, pp. 611–616, 2012.
- [17] C. M. Hong, S. H. Son, C.-Y. Kim et al., "Emptying effect of massage on parotid gland radioiodine content," *Nuclear Medicine Communications*, vol. 35, no. 11, pp. 1127–1131, 2014.
- [18] W. Jentzen, M. Richter, J. Nagarajah et al., "Chewing-gum stimulation did not reduce the absorbed dose to salivary glands during radioiodine treatment of thyroid cancer as inferred from pre-therapy ^{124}I PET/CT imaging," *EJNMMI Physics*, vol. 1, article 100, 2014.
- [19] U. S. Bhartiya, Y. S. Raut, L. J. Joseph, R. W. Hawaldar, and B. S. Rao, "Evaluation of the radioprotective effect of turmeric extract and vitamin E in mice exposed to therapeutic dose of radioiodine," *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, vol. 23, no. 4, pp. 382–386, 2008.
- [20] A. R. Jadad, R. A. Moore, D. Carroll et al., "Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?" *Controlled Clinical Trials*, vol. 17, no. 1, pp. 1–12, 1996.
- [21] D. Moher, A. R. Jadad, G. Nichol, M. Penman, P. Tugwell, and S. Walsh, "Assessing the quality of randomized controlled trials: an annotated bibliography of scales and checklists," *Controlled Clinical Trials*, vol. 16, no. 1, pp. 62–73, 1995.
- [22] D. C. Des Jarlais, C. Lyles, and N. Crepaz, "Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement," *American Journal of Public Health*, vol. 94, no. 3, pp. 361–366, 2004.
- [23] W. Jentzen, D. Balschuweit, J. Schmitz et al., "The influence of saliva flow stimulation on the absorbed radiation dose to the salivary glands during radioiodine therapy of thyroid cancer using ^{124}I PET/CT imaging," *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, vol. 37, no. 12, pp. 2298–2306, 2010.
- [24] W. Jentzen, R. F. Hobbs, A. Stahl, J. Knust, G. Sgouros, and A. Bockisch, "Pre-therapeutic ^{124}I PET/CT dosimetry confirms low average absorbed doses per administered ^{131}I activity to the salivary glands in radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer," *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, vol. 37, no. 5, pp. 884–895, 2010.
- [25] R. Haddad, S. Sonis, M. Posner et al., "Randomized phase 2 study of concomitant chemoradiotherapy using weekly carboplatin/paclitaxel with or without daily subcutaneous amifostine in patients with locally advanced head and neck cancer," *Cancer*, vol. 115, no. 19, pp. 4514–4523, 2009.
- [26] S. B. Jense, A. M. L. Pedersen, A. Vissink et al., "A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life," *Support Care Cancer*, vol. 18, no. 8, pp. 1039–1060, 2010.
- [27] F. R. Burlage, J. M. Roesink, H. H. Kampinga et al., "Protection of salivary function by concomitant pilocarpine during radiotherapy: a double-blind, randomized, placebo-controlled study," *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, vol. 70, no. 1, pp. 14–22, 2008.
- [28] N. Jha, H. Seikaly, J. Harris et al., "Phase III randomized study: oral pilocarpine versus submandibular salivary gland transfer protocol for the management of radiation-induced xerostomia," *Head and Neck*, vol. 31, no. 2, pp. 234–243, 2009.
- [29] D. J. Aframian, M. Helcer, D. Livni, and A. Markitziu, "Pilocarpine for the treatment of salivary glands' impairment caused by radioiodine therapy for thyroid cancer," *Oral Diseases*, vol. 12, no. 3, pp. 297–300, 2006.
- [30] K. H. Bohuslavizki, W. Brenner, S. Klutmann et al., "Radioprotection of salivary glands by amifostine in high-dose radioiodine therapy," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 39, no. 7, pp. 1237–1242, 1998.
- [31] I. E. Dingle, A. E. Mishoe, S. A. Nguyen, L. J. Overton, and M. B. Gillespie, "Salivary morbidity and quality of life following radioactive iodine for well-differentiated thyroid cancer," *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, vol. 148, no. 5, pp. 746–752, 2013.

Submissions Being Processed for Author Andri Christou

Page: 1 of 1 (1 total submissions)

Display 10 results per page.

Action	Manuscript Number	Title	Initial Date Submitted	Status Date	Current Status
View Submission	JSCC-D-19-01537	Development of a Scale to Assess the Grade of Radioiodine-Induced Sialadenitis	12 Jan 2020	14 Jan 2020	With Editor

Page: 1 of 1 (1 total submissions)

Display 10 results per page.

<< Author Main Menu

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 5: Παρουσιάσεις σε συνέδρια



Managing sialadenitis, xerostomia and oral mucositis in patient undergoing radioiodine treatment

Andri Chrisrou RN, BSc (Hons), MSc, PHD c,
Dr A. Charalambous, Dr E. Papastavrou, Dr A. Merkouris
Cyprus University of Technology, Special teaching staff
ESMO 2019 and EONS12



**“Διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της τοπικής
χρήσης καραμέλας λεμονιού και μελιού σε ασθενείς με
καρκίνο του θυρεοειδούς αδένα μετά από θεραπεία με
ραδιενεργό ιώδιο I¹³¹” (NCT 01833650)**

Άντρη Χρίστου RN, BSc (Hons), MSc, PHD c
Dr A. Χαραλάμπους, Dr E. Παπασταύρου, Dr A. Μερκούρης
Τμήμα Νοσηλευτικής
Σχολή Επιστημών Υγείας
Τεχνολογικό Πανεπιστήμιο Κύπρου

CLINICAL STUDIES OF NONPHARMACOLOGICAL METHODS TO MINIMIZE SALIVARY GLAND DAMAGE AFTER RADIOIODINE THERAPY OF DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA: SYSTEMATIC REVIEW

Christou A*, Papastavrou E, Merkouris A, Frangos S, Tamana P, Charalambous A**

*Cyprus University of Technology, Euro-Mediterranean Research Centre for Oncology and Palliative Care

**University of Turku, Turku, Finland

Κλινικές μελέτες των μη φαρμακολογικών μεθόδων για την ελαχιστοποίηση των ζημιών των σιελογόνων αδένων μετά από θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο στο διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδούς: συστηματική ανασκόπηση

Άντρον Χρίστου RN, BSc (Hons), MSc, PhD c

Dr A. Χαράλαμπος, Dr E. Παπασταύρου, Dr A. Μερκούρης, Md Σ. Φράγκος

Τμήμα Νοσηλευτικής

Σχολή Επιστημών Υγείας

Τεχνολογικό Πανεπιστήμιο Κύπρου

7^η ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΗΜΕΡΙΔΑ
ΤΟΜΕΑ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΗΣ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΑΦΟΣ- ΜΑΙΟΣ 2016