

# Procjena rizika od hipokalcemije nakon totalne tireoidektomije

---

Gašić, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:694483>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-07**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ana Gašić**

**Procjena rizika od hipokalcemije nakon totalne  
tireoidektomije**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2021.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u KBC-u Sestre milosrdnice, na Klinici za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata pod vodstvom dr. sc. Andra Košeca, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

## **POPIS KRATICA KORIŠTENIH U TEKSTU:**

**AUC:** područje ispod krivulje

**Ca:** kalcij

**iPTH:** intaktni paratireoidni hormon

**PTH:** paratireoidni hormon

**ROC:** “*engl.* receiver operating characteristic”

**TT:** totalna tireoidektomija

## SADRŽAJ:

1. UVOD:.....	1
2. HIPOTEZA:.....	3
3. CILJEVI RADA: .....	3
4. ISPITANICI I METODE.....	3
4.1 Ispitanici i opis istraživanja .....	3
4.2 Statistička obrada .....	5
5. REZULTATI: .....	6
5.1. Opće karakteristike bolesnika .....	6
5.2. Laboratorijske vrijednosti .....	7
5.3 Analiza podataka metodom binarne logističke regresije .....	8
5.4 Analiza laboratorijskih vrijednosti uz pomoć ROC krivulje .....	9
5.5 Payneova formula .....	13
RASPRAVA:.....	14
ZAKLJUČAK:.....	17
ZAHVALE:.....	18
LITERATURA: .....	19
ŽIVOTOPIS.....	22

## SAŽETAK:

### Procjena rizika od hipokalcemije nakon totalne tireoidektomije. Ana Gašić

**Uvod:** Totalna tireoidektomija (TT) jedan je od najčešće izvođenih zahvata u kirurgiji glave i vrata. Istraživanja pokazuju da je totalna tireoidektomija siguran zahvat u liječenju malignih i dijela benignih bolesti štitnjače. Najčešće postoperativne komplikacije su hipokalcemija i ozljeda povratnog laringealnog živca. U praćenju postoperativne hipokalcemije koriste se koncentracije PTH-a te serumskog i ioniziranog kalcija.

**Materijali i metode:** U studiju je bilo uključeno 205 bolesnika podvrgnutih totalnoj tireoidektomiji. Svim pacijentima su preoprativno određene razine kalcija u krvi te su isključeni bolesnici s patološkim koncentracijama, kao i oni s nepotpunom dokumentacijom. Nakon provedene totalne tireoidektomije određivane su razine PTH-a, serumskog i ioniziranog kalcija sat vremena nakon operacije i prvog postoperativnog dana. Temeljem nalaza dijagnostičkih testova, napravljena je statistička analiza parametara u svrhu pronalaska najtočnijeg prediktora razvoja simptomatske hipokalcemije. Također je ispitivana potreba korištenja Peyneove korekcijske formule za serumski kalcij.

**Rezultati:** PTH određen prvi postoperativni dan je najosjetljiviji parametar za predikciju razvoja simptomatske hipokalcemije (80,22% pri graničnoj vrijednosti  $\leq 2,03$  pmol/L), a učinkovit su i ionizirani i serumski kalcij određeni prvi postoperativni dan (osjetljivost 80% pri graničnoj vrijednosti od 1,15 mmol/L, odnosno 79,07% pri graničnoj vrijednosti od  $\leq 2,02$  mmol/L). Korištenje Peyneove korekcijske formule nije se pokazalo učinkovitim.

**Zaključak:** U slučaju potrebe predikcije razvoja simptomatske hipokalcemije nakon totalne tireoidektomije opravdano je koristiti razine PTH-a i serumskog kalcija određene prvi postoperativni dan, bez potrebe korištenja korekcijske formule za serumski kalcij.

**Ključne riječi:** kalcij, hipokalcemija, paratireoidni hormon, totalna tireoidektomija

## SUMMARY:

## Identifying the most reliable predictor of hypocalcemia after total thyroidectomy. Ana Gašić

**Introduction:** Total thyroidectomy (TT) is one of the most commonly performed procedures in head and neck surgery. Studies show that total thyroidectomy is a safe procedure in the treatment of malignant and some benign thyroid diseases. The most common postoperative complications are hypocalcemia and recurrent laryngeal nerve injury. Concentrations of PTH and serum and ionized calcium are used to monitor postoperative hypocalcemia.

**Materials and methods:** The study included 205 patients who underwent total thyroidectomy. All patients had preoperative blood calcium levels and patients with pathological concentrations, as well as those with incomplete documentation, were excluded. After total thyroidectomy, levels of PTH, serum, and ionized calcium were determined one hour after surgery and on the first postoperative day. Based on the findings of diagnostic tests, a statistical analysis of parameters was performed to find the most accurate predictor of the development of symptomatic hypocalcemia. The necessity of Payne correction formula for serum calcium was also examined.

**Results:** PTH determined on the first postoperative day is the most sensitive parameter for the prediction of symptomatic hypocalcemia development (80.22% at the cut-off value  $\leq 2.03$  pmol/L). Ionized and serum calcium determined on the first postoperative day are also effective (sensitivity 80% at the cut-off value of 1.15 mmol/L, and 79.07% at the cut-off value of  $\leq 2.02$  mmol/L, respectively). The use of Payne's correction formula is not effective.

**Conclusion:** The development of symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy can be predicted with PTH and serum calcium levels determined on the first postoperative day, without using correction formula for serum calcium.

**Keywords:** calcium, hypocalcemia, parathyroid hormone, total thyroidectomy

## 1. UVOD:

Totalna tireoidektomija (TT) je najčešći kirurški zahvat u liječenju bolesti štitnjače. To je metoda izbora za liječenje malignih bolesti štitnjače, ali i za hipertireozu koja se ne može dostatno kontrolirati medikamentoznom terapijom, te benigne bolesti štitnjače, poglavito multinodoznu strumu štitnjače, koja uzrokuje kompresiju dišnog puta (1). Dvije najčešće rane komplikacije poslije totalne tireoidektomije su hipokalcemija te ozljeda povratnog laringealnog živca (2). Simptomi snižene razine kalcija mogu dovesti do disfunkcije neuromuskularnog sustava, uz pojavu parestezija, ukočenosti, trnaca i laringospazma, poremećaja neurološkog sustava, s izraženom zbunjenosti, depresijom, ljutnjom i osjetljivošću na svjetlost ili kardiovaskularnog sustava s pojavom aritmija, poput ventrikularne tahikardije koja može prijeći u ventrikularnu fibrilaciju. Znaci hipokalcemije su pozitivan Chvostekov i Trousseauov znak te produljenje QT intervala i *torsade de pointes* aritmija (3). Iako je većina slučajeva hipokalcemije samo privremena, to je značajna pojava jer produljuje trajanje hospitalizacije, narušava kvalitetu postoperativnog oporavka pacijenta i povećava troškove liječenja (4). Također, ponekad hipokalcemija može ugroziti pacijentov život te je u tom slučaju potrebno brzo i adekvatno liječenje (3). Incidencija postoperativne hipokalcemije izuzetno varira (1.6-50%) i time odražava značajnu heterogenost istraživanja, ali i različitost pristupa očuvanju paratireoidnih žlijezda (4). Važno je na vrijeme prepoznati postoperativnu hipokalcemiju i liječiti je kako ne bi došlo do razvoja simptoma (5). Totalna tireoidektomija uvijek utječe na funkciju paratireoidnih žlijezda zbog intraoperativne ishemije, istezanja i podvezivanja dijelova zajedničke krvne opskrbe, iako to nužno ne dovodi uvijek do postoperativne hipokalcemije (6). Hipoparatireoidizam je posljedica neadekvatne aktivnosti paratireoidnih žlijezda, a očituje se niskom razinom paratireoidnog hormona (PTH). Čimbenici rizika za razvoj hipoparatireoidizma nakon operacije štitnjače su totalna



tireoidektomija, autoimuna bolest štitnjače, profilaktička ili terapijska disekcija središnjeg dijela vrata (regije VI), substernalna guša, neiskustvo kirurga, malapsorpcijska stanja, istovremena tireoidektomija i paratireoidektomija te revizijska operacija u području gdje je ranije učinjena operacija centralnog dijela vrata. Hipokalcemija može biti prisutna neovisno o hipoparatiroidizmu, ali neliječeni hipoparatiroidizam nužno rezultira pojavom hipokalcemije (3). Hipoparatiroidizam može biti posljedica devaskularizacije paratiroidnih žlijezda tijekom totalne tireoidektomije, ali i njihova nehotičnog odstranjenja. Također, faktori koji utječu na kompleksnost operacije, poput Gravesove bolesti, velike guše, karcinoma štitnjače, metastatske bolesti vrata te prethodne operacije vrata, povećavaju rizik za pojavu hipoparatiroidizma te hipokalcemije (7,8). Drugi rizični faktori za razvoj postoperativne hipokalcemije su ženski spol, prisutnost maligne bolesti, tip operacije i iskustvo kirurga. Međutim, ti čimbenici rizika ostaju kontroverzni zbog razlika u rezultatima različitih studija (9,10). Postoji velik interes za otkrivanje idealnog markera za procjenu rizika razvoja simptomatske postoperativne hipokalcemije. Serumski kalcij ponekad padne ispod referentnih vrijednosti tek nakon 48 sati pa se uz to u obzir uzimaju ionizirani kalcij, intaktni paratiroidni hormon (iPTH) preoperativno i postoperativni PTH. Nekolicina nedavno objavljenih istraživanja ističe da je postoperativni PTH najpouzdaniji pokazatelj rizika za razvoj hipokalcemije nakon totalne tireoidektomije (4,5,8,11,12). Ukoliko ionizirani kalcij nije ciljano određivan iz krvi, uobičajeno je serumski kalcij kod osoba s hipoalbuminemijom interpretirati uz pomoć Payneove formule [«korigirani Ca»(mmol/L)= izmjereni Ca (mmol/L) + 0,020 ili 0,025 (40-albumin (g/L)) ] (13). Ovom prospektivnom, opservacijskom nerandomiziranom longitudinalnom kohortnom studijom željeli smo utvrditi postoji li potreba korigiranja vrijednosti kalcija za albumin i pronaći najpouzdaniji parametar za procjenu rizika razvoja simptomatske postoperativne hipokalcemije kako bismo otkrili niskorizične pacijente za razvoj hipokalcemije, čije je liječenje moguće nastaviti ambulantno,

kao i one pacijente kojima je potrebno intenzivnije liječenje i pažljivo nadziranje koncentracije kalcija u krvi.

## **2. HIPOTEZA:**

Serumske koncentracije PTH i kalcija mogu predvidjeti rizik od razvoja simptomatske hipokalcemije nakon totalne tireoidektomije, a korigiranje vrijednosti serumskog kalcija uz pomoć Payneove formule nije potrebno.

## **3. CILJEVI RADA:**

Odrediti točnost PTH, serumskog i ioniziranog kalcija u predviđanju razvoja simptomatske hipokalcemije, ustanoviti najpouzdaniji parametar te procijeniti potrebu korištenja korekcijske formule za serumski kalcij.

## **4. ISPITANICI I METODE**

### **4.1 Ispitanici i opis istraživanja**

Istraživanje je osmišljeno kao prospektivna nerandomizirana opservacijska longitudinalna kohortna studija. Uključeno je 205 pacijenata koji su bili podvrgnuti totalnoj tireoidektomiji u Klinici za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata KBC Sestre milosrdnice s podacima prikupljenim od lipnja 2020. do ožujka 2021. godine. Studiju je odobrilo Etičko povjerenstvo bolnice (EP-12939/18-17) koje djeluje u skladu s načelima Internacionalne konferencije za harmonizaciju i Helsinške deklaracije. Istraživanje je registrirano u mrežnoj bazi ClinicalTrials.gov (Identifikator: NCT04304573). Uključni kriteriji za ovu studiju bili su totalna tireoidektomija bez obzira na kiruršku indikaciju, cjelovitost podataka o albuminu, kalciju u serumu, ioniziranom kalciju i PTH-u tijekom boravka u bolnici i potpisani obrazac

za informirani pristanak. Pacijenti s nepotpunim podacima, predoperativnim patološkim razinama kalcija ili PTH-a te patološkim stanjima koja utječu na metabolizam kalcija i paratireoidnu funkciju isključeni su iz ispitivanja.

Podaci koji su prikupljeni uključuju dob i spol, je li učinjena disekcija vrata, predoperativne i postoperativne laboratorijske vrijednosti (serumski kalcij, ionizirani kalcij, kalcij korigiran za albumin i PTH) kroz prvih pet postoperativnih dana, postoperativnu prisutnost simptoma hipokalcemije i postoperativnu terapiju nadoknade kalcija.

Primarna mjera ishoda istraživanja je bila povezanost simptoma hipokalcemije i sniženih laboratorijskih vrijednosti PTH-a, serumskog i ioniziranog kalcija, određenih sat vremena nakon operacije i prvog postoperativnog dana. Sekundarna mjera ishoda istraživanja je bila procjena potrebe uporabe Payneove formule za serumski kalcij i korelacija korigiranog i ioniziranog kalcija. Uzorci krvi za mjerenje kalcija i PTH-a uzeti su nakon prijema u bolnicu. Postoperativni serumski PTH dobiven je jedan sat nakon operacije i u sedam sati ujutro prvog postoperativnog dana. Mjerenje serumskog kalcija obavljalo se svakodnevno ako je kod pacijenta uočena hipokalcemija u prvom postoperativnom danu. Hipokalcemija je definirana kao serumska razina kalcija  $<2,00$  mmol/L bez obzira na pojavu ili izostanak simptoma hipokalcemije. Uz laboratorijsku hipokalcemiju je svakodnevno bilježena prisutnost simptoma i znakova hipokalcemije u bolesnika. Normalne vrijednosti PTH-a su definirane od strane odjela za laboratorijsku dijagnostiku u rasponu od 1,6 do 6,9 pmol/L. Oporavak funkcije paratireoidne žlijezde je definiran kao povratak razina PTH-a i serumskog kalcija unutar granica referentnih vrijednosti, bez potrebe za daljnjom nadoknadom kalcija ili vitamina D. Terapijska nadoknada kalcijem nije bila ordinirana ukoliko pacijent nije imao laboratorijske niti kliničke znakove hipokalcemije. Ona je provedena u bolesnika s laboratorijski potvrđenom hipokalcemijom i u bolesnika sa simptomima hipokalcemije. Suplementacijska terapija sastojala se od peroralno primjenjenog elementarnog kalcija

(kalcijev karbonat, jedinica od 1 grama) i/ili kalцитriola (jedinica od 0,5 mikrograma), s prilagođavanjem doze ovisno o vrijednostima kalcija u serumu. Pacijenti su bili otpušteni drugog postoperativnog dana ako su postoperativni kalcij i PTH bili unutar granica referentnih vrijednosti i ako je pacijentovo stanje bilo stabilno, a daljnje praćenje PTH-a i kalcija se odvijalo ambulantno. Ukoliko pacijent tijekom hospitalizacije nije primio nadomjesno liječenje, nakon otpusta iz bolnice nije bila propisana profilaktička nadoknada kalcija. Korigirani serumski kalcij izračunat je pomoću Payneove formule [«korigirani Ca»(mmol/L)= izmjereni Ca (mmol/L) + 0,020 ili 0,025 (40-albumin (g/L)) ].

#### 4.2 Statistička obrada

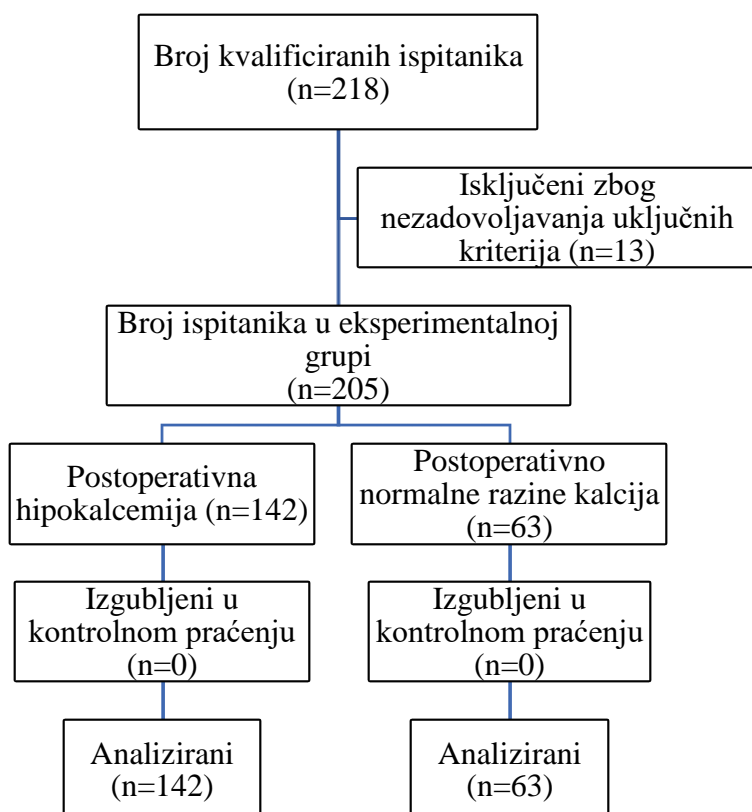
Statistička obrada podataka je koristila standardne deskriptore (aritmetičku sredinu i standardne devijacije ili medijan). Povezanosti između varijabli su testirane uz pomoć modela binarne logističke regresije u svrhu dokazivanja statistički značajne korelacije između pojave simptoma hipokalcemije i laboratorijskih vrijednosti potencijalnih prediktora hipokalcemije (PTH, serumski i ionizirani kalcij). Svi testovi su izvedeni koristeći dvostranu pogrešku tipa I od 5%. Svaka varijabla koja je statistički značajno povezana s primarnim ishodom je dalje analizirana pomoću ROC (Receiver Operating Characteristic) krivulje te je određena granična vrijednost koristeći Youden J index (mjera osjetljivosti i specifičnosti dihotomne testne varijable). Area Under the Curve (AUC) > 0.6 je smatrana statistički značajnim rezultatom. Statistička analiza je izvedena pomoću programa MedCalc (Version 11.2.1 © 1993-2010. MedCalc Software bvba Software, Broekstraat 52, 9030 Mariakerke, Belgium) i SPSS (Version 22.0., 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Armonk, NY: IBM Corp.) koristeći standardnu deskriptivnu statistiku i frekvencijske tablice.

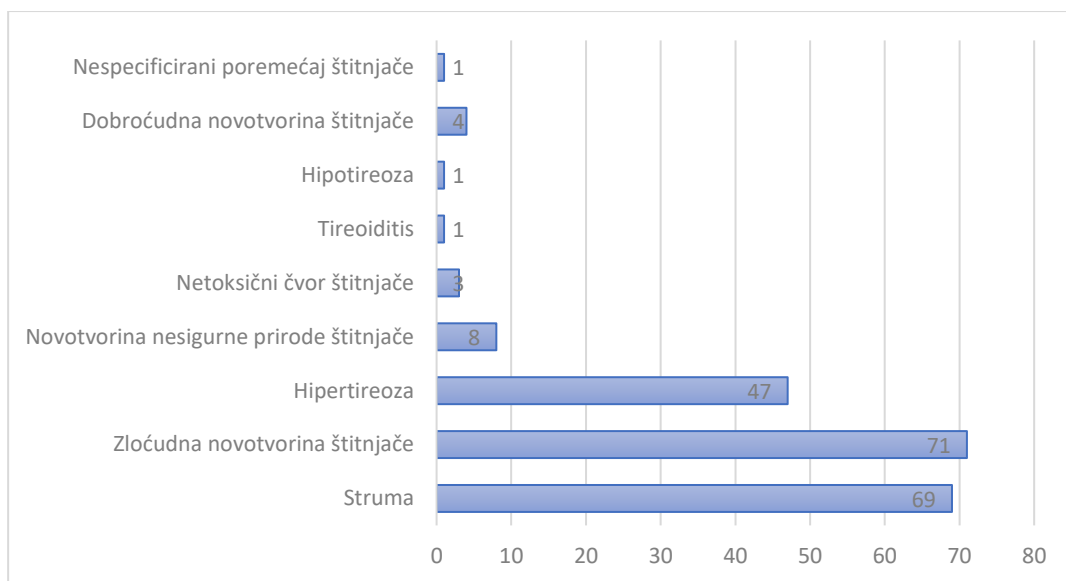
## 5. REZULTATI:

### 5.1. Opće karakteristike bolesnika

U istraživanje je bilo uključeno ukupno 205 pacijenata (Tablica 1). Od ukupnog broja pacijenata 88,78 % su bile žene (182 žena), a udio pacijenata kojima je bila potrebna suplementacijska terapija kalcijem iznosio je 46,34% (n=95). Srednja dob iznosila je 47,98 godina sa standardnim odstupanjem od 15,29 godina. Disekcija vrata je učinjena u 27 pacijenata (13,17%). Razlozi zbog kojih je pacijentima učinjena totalna tireoidektomija su bili postojanje strume, zloćudne, dobroćudne ili novotvorine štitnjače nesigurne prirode, netoksičnog čvora štitnjače te poremećaja rada štitnjače poput hipertireoze, tireoiditisa ili nespecificiranog poremećaja štitnjače (slika 1).

Tablica 1: CONSORT dijagram tijeka





Slika 1: Prikaz različitih patologija štitnjače koje su bile prisutne u pacijenata podvrgnutih totalnoj tireoidektomiji

## 5.2. Laboratorijske vrijednosti

U tablici 2 prikazane su laboratorijske vrijednosti PTH-a, serumskog i ioniziranog kalcija. Koncentracije su određivane na dan operacije neposredno poslije zahvata te prvog postoperativnog dana. Također su izmjerene i koncentracije albumina radi procjene potrebe korištenja korekcijske formule za serumski kalcij. Prosječna vrijednost PTH-a sat vremena poslije operacije iznosila je  $3,07 \pm 3,03$  pmol/L. Istog dana određivani su i serumski kalcij s prosječnom vrijednosti od  $2,07 \pm 0,28$  mmol/L te ionizirani kalcij s vrijednošću od  $1,15 \pm 0,10$  mmol/L. Prvog postoperativnog dana prosječni PTH je iznosio  $2,65 \pm 1,84$  pmol/L, serumski kalcij  $2,00 \pm 0,20$  mmol/L te ionizirani kalcij  $1,2 \pm 0,20$  mmol/L. PTH je neposredno nakon operacije bio snižen u 49 pacijenata, dok je 46 bolesnika imalo snižene koncentracije i prvi postoperativni dan. Laboratorijska hipokalcemija je dijagnosticirana na dan operacije u 142 pacijenta, odnosno u 114 bolesnika je zabilježena snižena koncentracija kalcija i prvi postoperativni dan. Ionski kalcij sat vremena nakon zahvata je bio snižen u 25

bolesnika, a prvi postoperativni dan je 13 pacijenata i dalje imalo snižene razine ionskog kalcija u krvi. Hipoparatiroidizam, hipokalcemija te simptomi i/ili znakovi hipokalcemije bili su detektirani u 31 pacijenta sat vremena nakon operacije, kao i prvog postoperativnog dana.

Tablica 2: Prikaz laboratorijskih vrijednosti

PTH na dan operacija (pmol/L)	$3,07 \pm 3,03$
PTH prvi postoperativni dan (pmol/L)	$2,65 \pm 1,84$
Serumski kalcij na dan operacije (mmol/L)	$2,07 \pm 0,28$
Serumski kalcij prvi postoperativni dan (mmol/L)	$2,00 \pm 0,20$
Ionizirani kalcij na dan operacije (mmol/L)	$1,15 \pm 0,10$
Ionizirani kalcij prvi postoperativni dan (mmol/L)	$1,2 \pm 0,20$
Albumin (g/L)	$45,87 \pm 2,57$

### 5.3 Analiza podataka metodom binarne logističke regresije

Binarna logistička regresija pokazala je za dob, koncentracije PTH-a, serumskog i ioniziranog kalcija, određene sat vremena nakon zahvata te prvi postoperativni dan, statistički značajnu korelaciju s pojavom simptoma hipokalcemije. Također, Payneova korekcijska formula je sa zadovoljavajućom statističkom značajnošću upućivala na povećani rizik razvoja simptoma hipokalcemije. Novotvorine te različiti poremećaji rada štitnjače nisu bili povezani s povećanom vjerojatnošću od pojave simptomatske postoperativne hipokalcemije, kao ni spol pacijenta i razina albumina određena preoperativno u svakog bolesnika. U tablici 3 prikazane su varijable za koje je dokazana povezanost s razvojem postoperativne hipokalcemije, P vrijednosti i izračunati omjeri izgleda.

Tablica 3: Analiza predviđanja pojave simptomatske hipokalcemije metodom binarne logističke regresije

<b>BINARNA LOGISTIČKA REGRESIJA</b>	<b>OMJER IZGLEDA (OR)</b>	<b>P VRIJEDNOST</b>
<b>Dob</b>	11,030	0,001
<b>PTH*</b>	11,035	0,001
<b>Serumski Ca *</b>	11,609	0,001
<b>Ionizirani Ca *</b>	5,257	0,022
<b>PTH **</b>	15,058	0,000
<b>Serumski Ca **</b>	20,000	0,000
<b>Ionizirani Ca **</b>	6,147	0,013
<b>Payne</b>	11,571	0,001

\*koncentracije određivane sat vremena postoperativno

\*\* koncentracije određivane prvi postoperativni dan

#### **5.4 Analiza laboratorijskih vrijednosti uz pomoć ROC krivulje**

Varijable koje su pokazale značajnu povezanost s razvojem simptomatske hipokalcemije su dalje analizirane uz pomoć ROC krivulje. Dokazano je da su dob te koncentracije PTH-a, serumskog i ioniziranog kalcija određene sat vremena postoperativno te prvi postoperativni dan statistički značajno povezane s razvojem simptomatske postoperativne hipokalcemije. Najveću osjetljivost imao je PTH izmjeren prvi postoperativni dan (80,22%), a specifičnost kalcij određen neposredno nakon zahvata (88%) (tablica 4, slika 2).

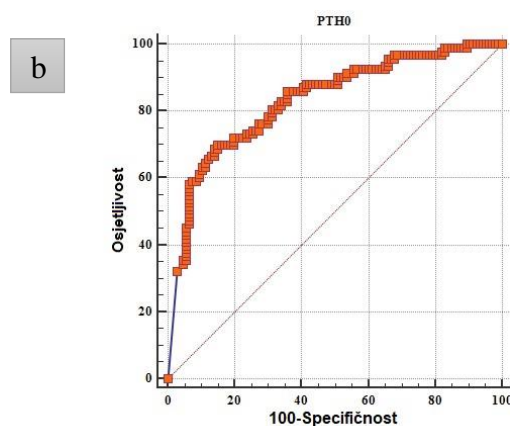
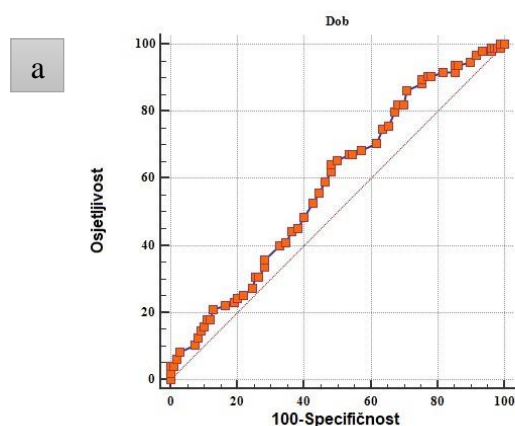


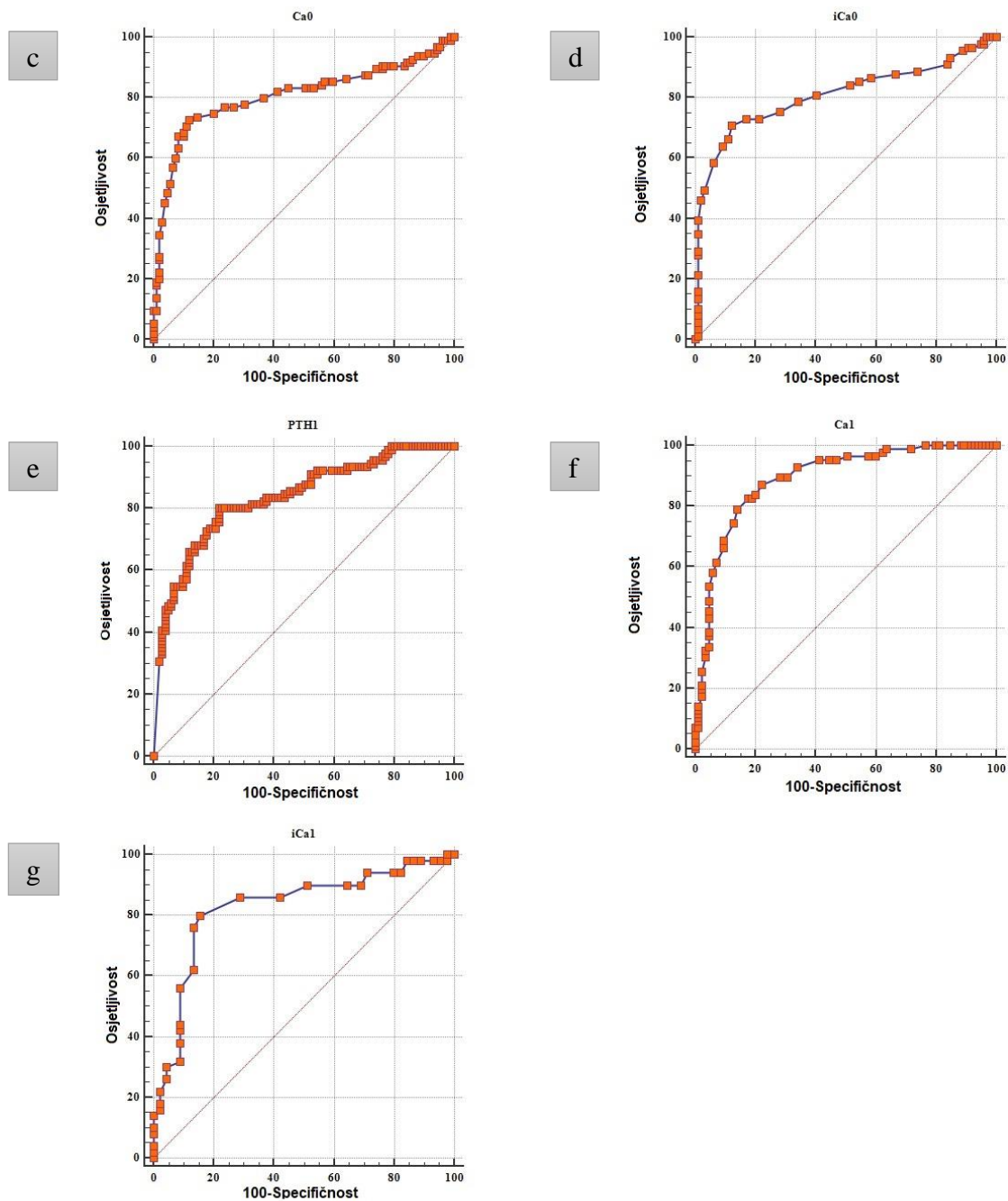
Tablica 4: Prikaz ROC analize predviđanja razvoja postoperativne hipokalcemije uz pomoć laboratorijskih vrijednosti

ROC ANALIZA	Youden Index J	Granična vrijednost	Osjetljivost (%)	Specifičnost (%)	AUC	95% CI	P vrijednost
<b>PTH *</b>	0,5480	$\leq 1,51$	69,89	84,91	0,832	0,773-0,881	<0,0001
<b>Ca *</b>	0,6070	$\leq 2,01$	72,63	88,07	0,807	0,746-0,859	<0,0001
<b>iCa *</b>	0,5867	$\leq 1,12$	70,79	87,88	0,809	0,746-0,863	<0,0001
<b>PTH **</b>	0,5844	$\leq 2,03$	80,22	78,22	0,835	0,775-0,884	<0,0001
<b>Ca **</b>	0,6495	$\leq 2,02$	79,07	85,88	0,891	0,835-0,934	<0,0001
<b>iCa **</b>	0,6444	$\leq 1,15$	80,00	84,44	0,829	0,738-0,898	<0,0001

\*koncentracije određene sat vremena nakon zahvata

\*\* koncentracije određene prvi postoperativni dan





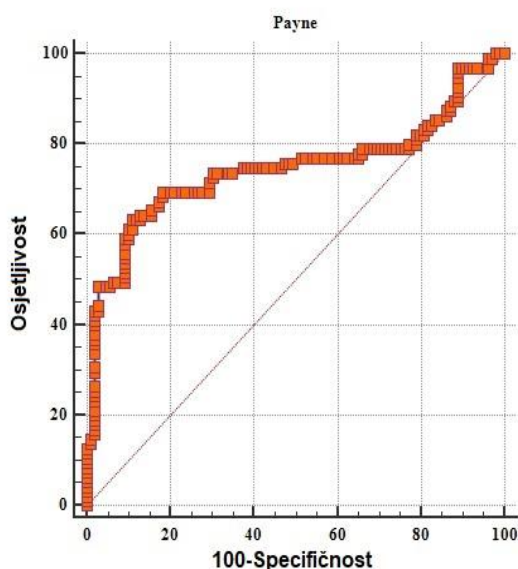
Slika 2: Prikaz ROC krivulji za povezanost laboratorijskih parametara i razvoja postoperativne simptomatske hipokalcemije

- a) Dob pri graničnoj vrijednosti  $\leq 50$  godina s osjetljivošću 64,21% i specifičnošću 51,82% predviđa nastup postoperativne simptomatske hipokalcemije (ROC analiza, AUC=0,582; 95% Confidence interval (CI) = 0,511-0,650; P vrijednost <0,0392)

- b) Razina PTH-a sat vremena nakon operacije pri graničnoj vrijednosti od  $\leq 1,51$  pmol/L s osjetljivosti 69,89% i specifičnosti 84,91% predviđa nastup simptoma hipokalcemije (ROC analiza; AUC 0,832; 95% CI 0,773-0,881; P vrijednost  $< 0,0001$ )
- c) Razina serumskog kalcija sat vremena nakon operacije pri graničnoj vrijednosti od  $\leq 2,01$  mmol/L predviđa pojavu simptomatske hipokalcemije s osjetljivosti 72,63% i specifičnosti 88,07 (ROC analiza; AUC 0,807; 95% CI 0,746- 0,859; P vrijednost  $< 0,0001$ )
- d) Razina ioniziranog kalcija sat vremena nakon operacije pri graničnoj vrijednosti od  $\leq 1,12$  mmol/L predviđa razvoj simptomatske hipokalcemije s osjetljivosti 70,79% i specifičnosti 87,88% (ROC analiza; AUC 0,809; 95% CI 0,746-0,863; P vrijednost  $< 0,0001$ )
- e) Koncentracija PTH prvi postoperativni dan pri graničnoj vrijednosti od  $\leq 2,03$  pmol/L s osjetljivosti 80,22% i specifičnosti 78,22% predviđa pojavu simptomatske hipokalcemije (ROC analiza; AUC 0,835; 95% CI 0,775- 0,884; P vrijednost  $< 0,0001$ )
- f) Koncentracija serumskog kalcija prvi postoperativni dan pri graničnoj vrijednosti od  $\leq 2,02$  mmol/L predviđa pojavu simptomatske hipokalcemije s osjetljivosti 79,07% i specifičnosti 85,88% (ROC analiza; AUC 0,891; 95% CI 0,835-0,934; P vrijednost  $< 0,0001$ )
- g) Koncentracija ioniziranog kalcija prvi postoperativni dan pri graničnoj vrijednosti od  $\leq 1,15$  mmol/L predviđa pojavu simptomatske hipokalcemije s osjetljivosti 80,00% i specifičnosti 84,44% (ROC analiza; AUC 0,829; 95% CI 0,738-0,898; P vrijednost  $< 0,0001$ )

## 5.5 Payneova formula

Za izračun Payneove korekcijske formule korišten je albumin određen preoperativno i serumski kalcij izmjeren sat vremena nakon operacije. Binarnom logističkim regresijom utvrđeno je da Payneova korekcijska formula je s omjerom izgleda (engl. *Odds ratio- OR*) 11,571 i P vrijednosti <0,001 zadovoljavajuće upućuje na povećani rizik od razvoja simptoma hipokalcemije. Korelacija je dalje istražena ROC analizom gdje je potvrđeno da s osjetljivosti od 63% i specifičnosti od 89% predviđa razvitak simptoma hipokalcemije (slika 3).



Slika 3: Korekcijska formula Payne pri graničnoj vrijednosti  $\leq 1,8525$  mmol/L s osjetljivosti 63,16% i specifičnosti 88,99% predviđa razvoj simptomatske hipokalcemije (ROC analiza; AUC 0,746; 95% CI 0,680- 0,804; P vrijednost <0,0001)

## RASPRAVA:

Utvrđivanje najpreciznijeg prediktora pojave simptomatske hipokalcemije od iznimne je koristi budući da bi se na taj način uspješno skratilo trajanje pacijentova boravka u bolnici, spriječilo javljanje neugodnih i potencijalno ozbiljnih komplikacija te smanjilo nepotrebno laboratorijsko testiranje. Od osobite je koristi procjena rizika za razvitak postoperativne hipokalcemije u ustanovama koje ne provode profilaktičku suplementaciju kalcijem nakon totalne tireoidektomije (14). Ukoliko profilaktička terapija kalcijem nije ordinirana, povećava se vjerojatnost razvitka postoperativne hipokalcemije, ali se na taj način sprječava nepotrebno propisivanje terapije pacijentima s niskim rizikom od razvoja hipokalcemije, omogućuje se kraća hospitalizacija te umanjuje trošak liječenja ispravnim odabirom visokorizičnih pacijenata (7). Jedan od razloga velike varijacije incidencije hipokalcemije nakon totalne tireoidektomije upravo je primjena profilaktičke nadomjesne terapije kalcijem (15).

Totalna tireoidektomija je najčešće primjenjivana metoda liječenja benignih bolesti štitnjače (1). Budući da je hipokalcemija najučestalija komplikacija totalne tireoidektomije, porasla je važnost i potreba za njezinom ispravnom predikcijom i prevencijom (2,4,5,7,8,11,12,16-20).

Trenutno ne postoje univerzalne smjernice za predviđanje postoperativne hipokalcemije.

Jedna od mogućnosti je postoperativno mjerenje PTH-a te analiziranje dobivenih vrijednosti.

U mnogim studijama proučavana je njegova prediktivna vrijednost (4,5,7,8,12,16–20).

Međutim, zbog razlike u kliničkim (uključenje samo simptomatskih ili i asimptomatskih pacijenata,) te dijagnostičkim kriterijima (vrijeme i dan uzorkovanja te različite granične vrijednosti) uspoređivanje dobivenih podataka za procjenu prediktivne vrijednosti nije uvijek usporedivo (9). Nadalje, dokazan je povećan rizik od hipokalcemije u osoba ženskog spola te pacijenata s Gravesovom bolesti, velikom štitnjačom te karcinomom štitnjače, a budući da se studije uvelike razlikuju u profilu pacijenata čiji su podaci sakupljeni, njihovo uspoređivanje je i iz tog razloga također otežano. Profilaktička primjena kalcija može djelovati kao

čimbenik zabune (engl. *confounding factor*), a protokoli u svezi s njezinom primjenom se razlikuju u različitim medicinskim ustanovama. U pacijenata s normalnom postoperativnom vrijednošću PTH-a hipokalcemija je u velikoj većini slučajeva kratkotrajna i samoograničavajuća (8). Osim PTH-a, analizirane su i uspoređene prediktivne vrijednosti serumskog te ioniziranog kalcija u ranom postoperativnom periodu, a ionizirani kalcij je identificiran kao vjerodostojniji parametar za kratkoročno i dugoročno praćenje pacijenata nakon totalne tireoidektomije (21). U jednoj studiji pokazano je da su postoperativne vrijednosti ioniziranog kalcija od 0.95 mmol/L ili niže povezane s pojavom simptomatske hipokalcemije (8). U drugoj studiji, vrijednost ioniziranog kalcija povezana s pojavom simptomatske hipokalcemije iznosila je <1,03 mmol/L prvog postoperativnog dana (15). Dokazano je i kako kombinacija mjerenja intaktnog paratireoidnog hormona, odnosno biološki aktivne komponente PTH-a, te ioniziranog kalcija prvog postoperativnog dana povećava dijagnostičku točnost u predviđanju postoperativne hipokalcemije (16). Poluvijek iPTH-a je vrlo kratak i iznosi 3 minute pa vremenski točno opisuje funkciju paratireoidne žlijezde, dok se promjene serumskog i ioniziranog kalcija sporije mijenjaju, ili je u nekim slučajevima čak i očuvana homeostaza prvih nekoliko dana po operaciji (12). Uzimajući to u obzir, rezultat studije u kojem je pad vrijednosti iPTH >30% 10 minuta nakon operacije ukazao na povećani rizik od postoperativne hipokalcemije s osjetljivošću i specifičnošću preko 90% sasvim je logičan, kao i činjenica da se uz pomoć vrijednosti totalnog serumskog kalcija s tako visokom osjetljivošću i specifičnošću mogao predvidjeti razvitak simptomatske hipokalcemije tek 12 sati nakon operacije (5). U jednom istraživanju utvrđeno je da ukoliko je smanjenje vrijednosti PTH 6 sati nakon operacije manje od 44% prvotne vrijednosti, negativna prediktivna vrijednost je 100% te se može smatrati da je pacijenta sigurno otpustiti iz bolnice. Isto tako, ukoliko je smanjenje vrijednosti PTH-a 6 sati nakon operacije veće od 44%, može se očekivati pojava hipokalcemije u tih pacijenata (18). U ovom istraživanju sat

vremena nakon zahvata serumski kalcij je s najvećom osjetljivošću i specifičnošću (73% i 88%) predviđao razvitak simptomatske hipokalcemije, dok je prvog postoperativnog dana najosjetljiviji parametar bio PTH (80,22%), a najveću specifičnost je i dalje imao serumski kalcij (86%). Ionizirani kalcij određen prvog postoperativnog dana je također dobro korelirao s razvitkom pojave hipokalcemije (osjetljivost od 80% i specifičnost od 84% pri graničnoj vrijednosti  $\leq 1,15$  mmol/L).

Nadalje, postavlja se pitanje potrebe korekcije vrijednosti totalnog serumskog kalcija.

Korištenje Payneove formule kod vrijednosti albumina viših od 40 g/L dovodi do prikaza lažno niskih vrijednosti kalcija, odnosno korištenje navedene formule pri vrijednosti albumina višim od 44 g/L dovodi do umanjivanja stvarne vrijednosti kalcija za 0,2 mmol/L.

Tako je potvrđena Payneova preporuka korištenja formule u slučaju koegzistencije hipoalbuminije te niskih vrijednosti kalcija (13). Definirana je i formula prihvatljivija za uporabu pri vrijednostima albumina  $< 3.5$  g/dL [«korigirani Ca»(mmol/L)= totalni Ca + {4-(BCP+ 0.3) } ] (22). Međutim, zbog malog broja istraživanja, njezina uporaba je kontroverzna. Rezultati jednog istraživanja u kojem je korištena modificirana Payneova formula [«korigirani Ca»(mmol/L)= totalni Ca + 0.018 x [40 - albumin (g/L)] za procjenu statusa kalcija (temeljenog na vrijednosti ioniziranog kalcija) potvrdili su veću točnost ukupnog serumskog kalcija, u usporedbi s korigiranim kalcijem, pri vrijednostima albumina  $< 3.0$  g/dL, odnosno vrlo slične točnosti totalnog i korigiranog kalcija pri vrijednostima albumina višima od 3.0 g/dL (23). U ovom istraživanju korištena je Payneova formula [«korigirani Ca»(mmol/L)= izmjereni Ca (mmol/L) + 0,020 ili 0,025 (40-albumin (g/L)) ]. Korigirani serumski kalcij korelirao je s razvojem simptoma hipokalcemije, ali u manjoj mjeri nego serumski i ionizirani kalcij te iz tog razloga uporaba korekcijske formule nije bila opravdana.

Nedostatak mnogih istraživanja vezanih uz ovu temu je njihov retrospektivni dizajn, a rezultat jedne prospektivne studije bila je nepreciznost procjene postoperativne hipokalcemije na temelju subnormalnih vrijednosti PTH 4 sata nakon operacije (4). Nedostatak ove studije je i što su uzorci uzimani jednom dnevno. Ipak, u realnim okolnostima, češće uzorkovanje je teško, nepraktično i nelagodno za pacijenta. Vrijednost ove studije je sveobuhvatnost mogućih prediktora postoperativne hipokalcemije te mjerenje svih potencijalnih prediktivnih biokemijskih parametara svim pacijentima koji su zadovoljili uključne kriterije te točno određeno i naglašeno vrijeme uzorkovanja. Isto tako, važnosti studije pridodaje činjenica da je cjelokupna obrada pacijenta, uključujući operaciju, laboratorijske testove te eventualno propisivanje suplementacijske terapije kalcijem, provedena unutar jedne medicinske ustanove.

## **ZAKLJUČAK:**

Sat vremena nakon zahvata najtočniji prediktor simptomatske hipokalcemije je bila snižena koncentracija serumskog kalcija (osjetljivost od 73% i specifičnost od 88% pri graničnoj vrijednosti od  $\leq 2,01$  mmol/L). Koncentracije određene prvog postoperativnog dana su bile osjetljivije od onih određenih nakon zahvata, a najveću osjetljivost je imao PTH (88,22% pri graničnoj vrijednosti od  $\leq 2,03$  pmol/L). Razina serumskog kalcija prvog postoperativnog dana imala je najveću specifičnost (86% pri graničnoj vrijednosti od  $\leq 2,02$  mmol/L).

Upotreba Payneove korekcijske formule nije bila opravdana radi bolje korelacije serumskog i ioniziranog kalcija, nego korigiranog i ioniziranog kalcija.



## **ZAHVALE:**

Zahvaljujem se svojem mentoru, dr. sc. Andru Košecu, dr. med, na pruženoj podršci, strpljenju i prenesenom znanju. Hvala za dostupnost, zainteresiranost i pobuđivanje znanstvenog interesa. U radu s njim naučila sam što to znači biti dobar mentor.

Hvala i mojim roditeljima što su sa mnom proživljavali sve trenutke mog studiranja te mi svakodnevno pružali neizmjernu podršku.

## LITERATURA:

1. Vassiliou I, Tympa A, Arkadopoulos N, Nikolakopoulos F, Petropoulou T, Smyrniotis V. Total thyroidectomy as the single surgical option for benign and malignant thyroid disease: a surgical challenge. *Arch Med Sci.* 2013;9(1):74-78. doi:10.5114/aoms.2013.33065
2. Christou N, Mathonnet M. Complications after total thyroidectomy. *J Visc Surg.* 2013;150(4):249-256. doi:10.1016/j.jviscsurg.2013.04.003
3. Orloff LA, Wiseman SM, Bernet VJ, et al. American Thyroid Association Statement on Postoperative Hypoparathyroidism: Diagnosis, Prevention, and Management in Adults. *Thyroid.* 2018;28(7):830-841. doi:10.1089/thy.2017.0309
4. Seo ST, Chang JW, Jin J, Lim YC, Rha KS, Koo BS. Transient and permanent hypocalcemia after total thyroidectomy: Early predictive factors and long-term follow-up results. *Surgery.* 2015;158(6):1492-1499. doi:10.1016/j.surg.2015.04.041
5. Kara M, Tellioglu G, Krand O, et al. Predictors of hypocalcemia occurring after a total/near total thyroidectomy. *Surg Today.* 2009;39(9):752-757. doi:10.1007/s00595-009-3957-1
6. Papavramidis TS, Anastasiou O, Pliakos I, Kotsovolis G, Panidis S, Michalopoulos A. PARATHYROID FUNCTION AFTER TOTAL THYROIDECTOMY: A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL CONCERNING THE INFLUENCE OF THE SURGICAL TECHNIQUE. *Endocr Pract.* 2018;24(2):150-155. doi:10.4158/EP-2017-0100
7. Cayo AK, Yen TW, Misustin SM, et al. Predicting the need for calcium and calcitriol supplementation after total thyroidectomy: results of a prospective, randomized study. *Surgery.* 2012;152(6):1059-1067. doi:10.1016/j.surg.2012.08.030

8. Edafe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg*. 2014;101(4):307-320. doi:10.1002/bjs.9384
9. Stack BC Jr, Bimston DN, Bodenner DL, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY DISEASE STATE CLINICAL REVIEW: POSTOPERATIVE HYPOPARATHYROIDISM--DEFINITIONS AND MANAGEMENT [published correction appears in *Endocr Pract*. 2015 Oct;21(10):1187. Dosage error in article text]. *Endocr Pract*. 2015;21(6):674-685. doi:10.4158/EP14462.DSC
10. Filho EBY, Machry RV, Mesquita R, Scheffel RS, Maia AL. The timing of parathyroid hormone measurement defines the cut-off values to accurately predict postoperative hypocalcemia: a prospective study. *Endocrine*. 2018;61(2):224-231. doi:10.1007/s12020-018-1601-9
11. Cmílansky P, Mrozova L. Hypocalcemia - the most common complication after total thyroidectomy. *Bratisl Lek Listy*. 2014;115(3):175-178. doi:10.4149/bll\_2014\_037
12. Kim JP, Park JJ, Son HY, Kim RB, Kim HY, Woo SH. Effectiveness of an i-PTH measurement in predicting post thyroidectomy hypocalcemia: prospective controlled study. *Yonsei Med J*. 2013;54(3):637-642. doi:10.3349/ymj.2013.54.3.637
13. Parent X, Spielmann C, Hanser AM. Calcémie "corrigée": sous-estimation du statut calcique des patients sans hypoalbuminémie et des patients hypercalcémiques ["Corrected" calcium: calcium status underestimation in non-hypoalbuminemic patients and in hypercalcemic patients]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2009;67(4):411-418. doi:10.1684/abc.2009.0348
14. Terris DJ, Snyder S, Carneiro-Pla D, et al. American Thyroid Association statement on outpatient thyroidectomy. *Thyroid*. 2013;23(10):1193-1202. doi:10.1089/thy.2013.0049

15. de Andrade Sousa A, Salles JM, Soares JM, de Moraes GM, Carvalho JR, Rocha PR. Course of ionized calcium after thyroidectomy. *World J Surg.* 2010;34(5):987-992. doi:10.1007/s00268-010-0415-6
16. Kim JH, Chung MK, Son YI. Reliable early prediction for different types of post-thyroidectomy hypocalcemia. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2011;4(2):95-100. doi:10.3342/ceo.2011.4.2.95
17. Lim JP, Irvine R, Bugis S, Holmes D, Wiseman SM. Intact parathyroid hormone measurement 1 hour after thyroid surgery identifies individuals at high risk for the development of symptomatic hypocalcemia. *Am J Surg.* 2009;197(5):648-654. doi:10.1016/j.amjsurg.2008.12.012
18. Chapman DB, French CC, Leng X, Browne JD, Waltonen JD, Sullivan CA. Parathyroid hormone early percent change: an individualized approach to predict postthyroidectomy hypocalcemia. *Am J Otolaryngol.* 2012;33(2):216-220. doi:10.1016/j.amjoto.2011.06.004
19. AlQahtani A, Parsyan A, Payne R, Tabah R. Parathyroid hormone levels 1 hour after thyroidectomy: an early predictor of postoperative hypocalcemia. *Can J Surg.* 2014;57(4):237-240. doi:10.1503/cjs.008013
20. Vanderlei FAB, Vieira JGH, Hojaij FC, Cervantes O, Kunii IS, Ohe MN, et al. Hormônio da paratireoide: Um preditor precoce da hipocalcemia sintomática após a tireoidectomia total. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2012;56(3):168-72. doi: 10.1590/S0004-27302012000300003
21. Tartaglia F, Giuliani A, Sgueglia M, et al. Is ionized calcium a reliable predictor of hypocalcemia after total thyroidectomy? A before and after study. *G Chir.* 2014;35(1-2):27-35.
22. Ohbal T, Shiraishi T, Kabaya T, Watanabe S. *Rinsho Byori.* 2014;62(2):133-138.

23. Smith JD, Wilson S, Schneider HG. Misclassification of Calcium Status Based on Albumin-Adjusted Calcium: Studies in a Tertiary Hospital Setting. *Clin Chem.* 2018;64(12):1713-1722. doi:10.1373/clinchem.2018.291377

## ŽIVOTOPIS

Rođena sam 13. studenog 1996. godine u Zagrebu, gdje sam završila osnovnu školu i II. gimnaziju. Tijekom školovanja aktivno sam se bavila plesom i sviranjem klavira. 2015. godine upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Dobitnica sam Dekanove nagrade za postignut uspjeh u akademskoj godini 2015./2016. Također sam nagrađena i Stipendijom Grada Zagreba za izvrsnost. Tijekom studija aktivno sam sudjelovala na studentskom kongresu CROSS s prikazima slučajeva „Chronic Spontaneous Urticaria Accompanied by Angioedema in a Patient with Autoimmune Thyroid Disease Resolved After Thyroidectomy“ i „Can eczema be a marker of internal malignancy“. Kao aktivna suradnica sudjelujem u radu Registra za melanom KBC Sestre Milosrdnice. Engleski jezik poznajem na razini C1, a njemački na razini B2.