

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Filip Hergešić**

**Vrijednost rane postoperativne razine  
serumskog paratireoidnog hormona kao  
prediktora hipokalcemije nakon totalne  
tireoidektomije: prospektivno nerandomizirano  
istraživanje**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2020.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u KBC-u Sestre milosrdnice, Klinici za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata pod vodstvom dr. sc. Andra Košeca, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

Popis kratica korištenih u tekstu:

PTH – paratireoidni hormon

TT – totalna tireoidektomija

ROC – “*engl.* receiver operating characteristic”

ECL – elektrokemiluminescencija “*engl.* electrochemiluminescence”

AUC – područje ispod krivulje

iPTH – ionizirani paratireoidni hormon

## Sadržaj:

Uvod .....	1
Hipoteza .....	2
Ciljevi rada .....	2
Ispitanici i metode .....	2
Rezultati .....	4
Rasprava .....	9
Zaključci.....	11
Zahvala .....	12
Literatura .....	13
Životopis.....	16

## Sažetak

Vrijednost rane postoperativne razine serumskog paratireoidnog hormona kao prediktora hipokalcemije nakon totalne tireoidektomije: prospektivno nerandomizirano istraživanje

Filip Hergešić

*Cilj:* Ne postoji jasno definirana granična vrijednost serumskog paratireoidnog hormona (PTH) ili kalcija kod kojih su pacijenti u riziku od nastanka hipokalcemije nakon totalne tireoidektomije. Procijenili smo korisnost mjerenja koncentracije kalcija i PTH u serumu nakon ukupne tireoidektomije u svrhu predviđanja potencijalne kasne hipokalcemije.

*Dizajn:* Prospektivno, jednocentrično, nerandomizirano longitudinalno kohortno istraživanje na 143 bolesnika koji su bili podvrgnuti tireoidektomiji između kolovoza 2019. i prosinca 2019. s mjerenjem serumskih razina kalcija i PTH uzetih sat nakon operacije te prvog i petog postoperativnog dana. Hipokalcemija je bila definirana kao serumska razina kalcija  $<2,14$  mmol / L bez obzira na kliničke simptome. Normalni raspon PTH iznosio je između 1,6 - 6,9 pmol / L.

*Mjerenja:* Primarna mjera ishoda bila je prisutnost hipokalcemije prvog i petog postoperativnog dana, analizirana logističkim regresijskim modelom. Vrijednost granične vrijednosti PTH za predviđanje hipokalcemije identificirana je korištenjem ROC krivulje koja je uspoređivala sve tri vremenske točke pomoću Youden J indeksa.

*Rezultati:* Od 143 bolesnika, 52 (36,4%) je imalo hipokalcemiju petog postoperativnog dana. Starija dob, istodobna disekcija vrata i razine PTH u serumu  $<2,9$  pmol / L jedan sat nakon operacije i prvog dana postoperativne operacije povezane su s visokim rizikom od hipokalcemije prvog i petog postoperativnog dana i potrebom za većim dozama kalcijevih dodataka ( P  $<0,0001$ , AUC 0,748, 95% CI 0,669-0,817, sa 76,92% osjetljivosti i 71,43% specifičnosti).

*Zaključak:* Razina PTH u serumu mjerena odmah postoperativno i prvog dana nakon operacije pouzdan je prediktor postoperativne hipokalcemije s važnim kliničkim implikacijama.

**Ključne riječi:** hipokalcemija; kalcij; paratireoidni hormon; postoperativne komplikacije; prediktivna vrijednost testova; ROC krivulja; tireoidektomija

## Summary

### Identifying Early Postoperative Serum Parathyroid Hormone Levels as Predictors of Hypocalcemia After Total Thyroidectomy: A Prospective Non-Randomized Study

Filip Hergešić

*Objective:* There is no clear cut-off value of serum parathyroid hormone (PTH) or calcium in which patients are at risk for hypocalcemia after total thyroidectomy. We evaluated the usefulness of serum calcium and PTH concentration measurements after total thyroidectomy in predicting late-occurring hypocalcemia.

*Design:* A prospective, single-center, non-randomized longitudinal cohort study of 143 patients undergoing thyroidectomy between August 2019 and December 2019 with serum calcium and PTH levels sampled 1 hour after surgery and on the first and fifth postoperative day. Hypocalcemia was defined as serum calcium levels  $<2.14$  mmol/L regardless of clinical symptoms. Normal PTH range was 1.6 - 6.9 pmol/L.

*Measurements:* The primary outcome measure was presence of hypocalcemia on the first and fifth postoperative day, analyzed by a logistic regression model. The PTH cut-off value for prediction of hypocalcemia was identified using a ROC curve comparing all three time points using the Youden J index.

*Results:* Out of 143 patients, 52 (36.4%) had hypocalcemia on the fifth postoperative day. Advanced age, concomitant neck dissection and serum PTH levels  $<2.9$  pmol/L one hour after surgery and on the first postoperative surgery day were associated with a high risk of hypocalcemia on the first and fifth postoperative day and a need for higher doses of calcium supplements ( $P < 0.0001$ , AUC 0.748, 95% CI 0.669-0.817, with 76.92% sensitivity and 71.43% specificity).

*Conclusion:* Serum PTH level measured immediately postoperatively and on the first postoperative day is a reliable predictor of postoperative hypocalcemia with important clinical implications.

**Keywords:** calcium; hypocalcemia; parathyroid hormone; postoperative complications; predictive value of tests; ROC curve; thyroidectomy

## Uvod

Tireoidektomija je jedan od najčešće izvođenih kirurških zahvata u modernoj medicini. Totalna tireoidektomija je indicirana u bolesnika s malignom hipertireozom, malignitetom štitnjače i povećanjem štitnjače koje uzrokuje lokalnu kompresiju vrata (1). Iako je zahvat niskorizičan, jedna od najčešćih komplikacija je postoperativna hipokalcemija koja se u pacijenta prezentira s neuromuskularnim (pozitivan znak Chvostek ili Trousseauov znak, ukočenost ili trnce, piskanje, disfagija i laringospazam), neurološkim (razdražljivost, umor, koreoatetozna) ili kardiovaskularnim simptomima (produljenje QT intervala, sinkopa, *torsade de pointes* aritmija) (2). Hipoparatiroidizam je stanje disfunkcije paratiroidnih žlijezda, što ima za posljedicu niske razine paratiroidnog hormona (PTH) i hipokalcemiju. Čimbenici rizika za razvoj hipoparatiroidizam nakon tireoidektomije uključuju totalnu tireoidektomiju, autoimunu bolest štitnjače, disekciju središnjeg dijela vrata, substernalnu strumu, neiskusnost kirurga i malapsorpcijska stanja (1). Izvještaji se razlikuju, ali meta-analize upućuju da će 19%-38% pacijenata imati prolaznu postoperativnu hipokalcemiju, dok se trajna hipokalcemija očekuje u 0%-3% slučajeva, što posljedično dovodi do produljenja hospitalizacije i dugoročno povećanog morbiditeta pacijenata (2). Najčešće je blaga i privremena, ali u nekolicine pacijenata može biti teška s ozbiljnim simptomima, što zahtijeva brzu dijagnozu i liječenje. Zbog činjenice da se može razviti i do tri dana nakon operacije, rana dijagnoza je od vitalnog značaja, posebice kod osjetljivih pacijenata otpuštenih rano nakon operacije koji daljnje liječenje nastavljaju ambulantno (3). Uz anamnezu i klinički pregled, trenutno najčešće korištena metoda praćenja hipokalcemije je mjerenje koncentracije kalcija u serumu. Druga najčešće korištena metoda je postoperativno praćenje razina PTH (3,4). Zbog poluživota PTH u serumu do 5 minuta, razmatra se kao mogući prognostički čimbenik, ali postoje brojne kontroverze u svezi s identifikacijom granične vrijednosti PTH, definicijskim kriterijima hipokalcemije i optimalnih smjernica za nadoknadu kalcija, ako ih uopće ima u širokoj primjeni (3–5). Nekolicina nedavnih istraživanja ističu da su intaktni PTH preoperativno i nizak PTH u ranom postoperativnom razdoblju najbolji pokazatelji visokog rizika za razvoj hipokalcemije nakon tireoidektomije, ali je mali broj istraživanja identificiralo granične vrijednosti i analiziralo njihov prediktivni potencijal (6–13). Ovom prospektivnom, nerandomiziranom longitudinalnom kohortnom studijom, željeli smo procijeniti prediktivni potencijal ranog postoperativnog PTH uzorka u serumu s obzirom na pojavu hipokalcemije do pet dana postoperativno.

## Hipoteza

Rutinsko određivanje serumskih razina PTH i kalcija prvi i peti postoperativni dan može predvidjeti nastanak hipokalcemije u pacijenata nakon operacije štitnjače.

## Ciljevi rada

Odrediti granicu serumske koncentracije PTH koja s dostatnom specifičnošću i osjetljivošću može predvidjeti nastanak hipokalcemije. Time bi se uspješno i rano prognozirala hipokalcemija u postoperativnih pacijenata, spriječile komplikacije i rasteretio zdravstveni sustav na odjelima koji brinu o postoperativnom oporavku ovih bolesnika.

## Ispitanici i metode

Studija je osmišljena kao prospektivna nerandomizirana longitudinalna jednocentrična kohortna studija. Uključuje 143 pacijenta koji su bili podvrgnuti totalnoj tireoidektomiji u KBC-u Sestre milosrdnice s podacima prikupljenim od kolovoza 2019. do prosinca 2019. Studiju je odobrilo Etičko vijeće bolnice (EP-12939 / 18-17), prema Helsinškoj deklaraciji iz etičkih načela za uključivanje ljudskih ispitanika u medicinska istraživanja, usvojenoj u 18. Svjetskoj medicinskoj skupštini, Helsinki, Finska, lipanj 1964., a posljednji put izmijenjena i dopunjena na 64. Svjetskoj medicinskoj skupštini u Fontalezi, Brazil, u listopad 2013. Registrirana je na mrežnoj bazi ClinicalTrials.gov (Identifikator: NCT04160637). Uključni kriteriji za ovu studiju bili su TT bez obzira na kiruršku indikaciju, cjelovitost podataka o PTH i kalciju u serumu tijekom prvih pet postoperativnih dana i potpisani obrazac za informirani pristanak. Pacijenti s nepotpunim podacima, predoperativnim patološkim razinama kalcija ili PTH te patološkim stanjima koja utječu na metabolizam kalcija (poput hipoalbuminemije) i paratireoidnu funkciju isključeni su iz ispitivanja.

Uzeti demografski i klinički podaci uključuju dob i spol, predoperativne i postoperativne laboratorijske vrijednosti (serumski kalcij i PTH), tip operacije s ili bez disekcijom vrata i postoperativnu terapiju nadoknade kalcija.

Primarni cilj bilo je ustvrditi prisutnost hipokalcemije prvog i petog postoperativnog dana. Sekundarno smo promatrali postoji li potreba za liječenjem kalcijским dodatcima



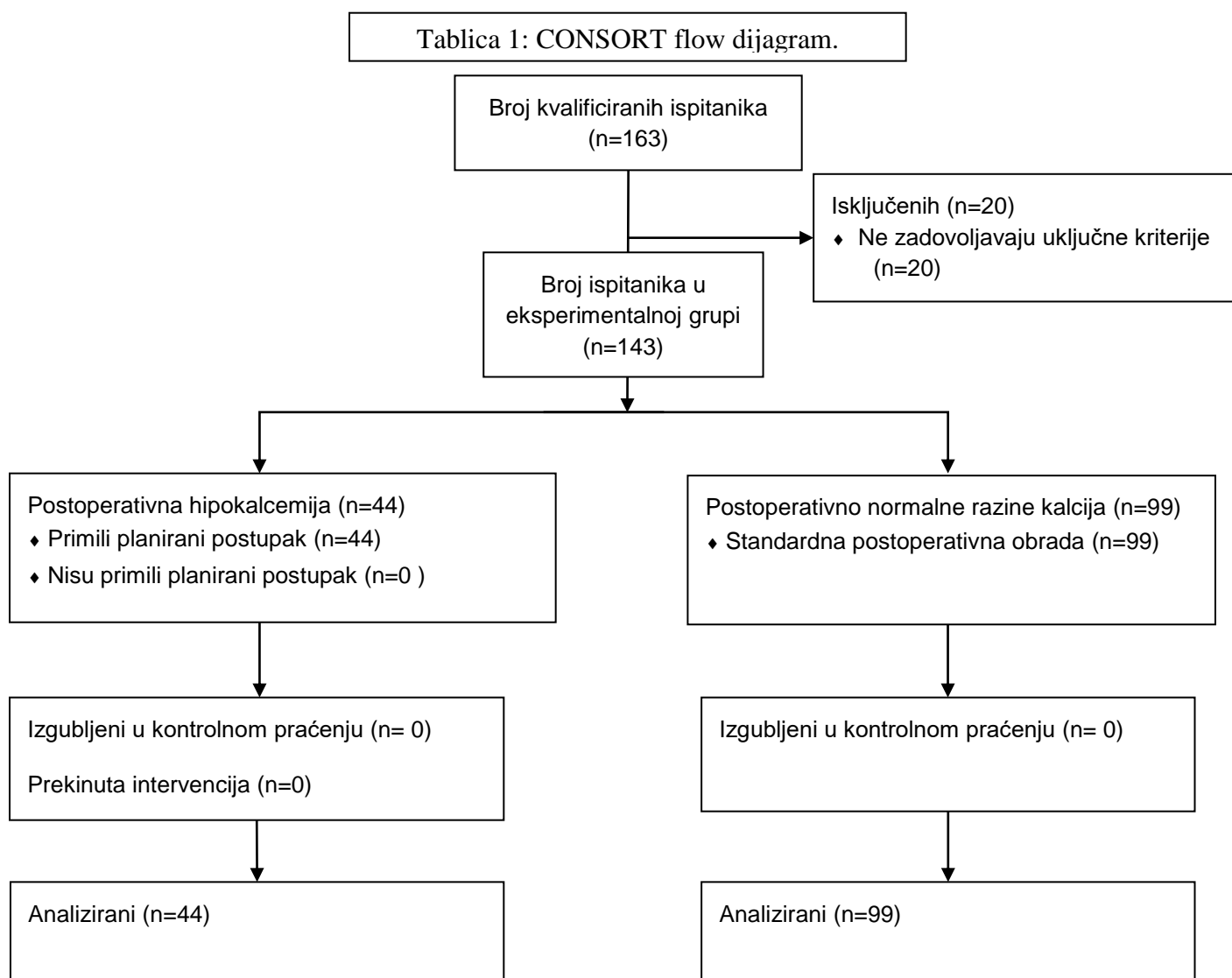
tijekom prvih pet postoperativnih dana i količina danih lijekova. Predoperativni uzorci krvi za mjerenje serumskog PTH i kalcija dobiveni su nakon prijema u bolnicu. Postoperativni serumski PTH uzet je jedan sat nakon operacije i u sedam sati ujutro prvog i petog postoperativnog dana. Mjerenje serumskog kalcija obavljalo se svakodnevno u slučaju da je kod pacijenta uočena hipokalcemija u prvom postoperativnom danu. PTH je mjeren ECL imunološkim testom, a serumskim kalcij metodom o-cresolftalein kompleksom s referentnim vrijednostima 1,6 do 6,9 pmol / L i 2,14–2,42 mmol / L (8,0–12,0 mg / dL). Hipokalcemija je bila definirana kao serumska razina kalcija  $<2,14$  mmol / L bez obzira na pojavu ili izostanak kliničkih znakova hipokalcemije. Oporavak funkcije paratireoidne žlijezde bio je definiran kao povratak razina serumskog PTH i kalcija unutar granica referentnih vrijednosti, ne zahtijevajući pritom daljnju nadoknadu kalcija ili vitamina D. Ako pacijent nije imao ni laboratorijske niti kliničke znakove hipokalcemije, terapijska nadoknada kalcijem nije bila provedena. Terapija nadoknade kalcija primijenjena je u bolesnika s laboratorijskim nalazima koji potvrđuju hipokalcemiju. Suplementacijska terapija sastojala se od peroralno primjenjivog elementarnog kalcija (kalcijev karbonat, jedinica od 1 grama) i / ili kalcitriola (jedinica od 0,5 mikrograma), s prilagođavanjem doze ovisno o vrijednostima kalcija u serumu. Suplementi su bili primjenjivani kod vrijednosti serumskog kalcija  $<2,00$  mmol / L ili u slučaju postojanja kliničkih simptoma. Intravenozni kalcijev glukonat primjenjivan je samo u slučajevima s teškim kliničkim simptomima hipokalcemije. Ako su postoperativni kalcij i PTH bili normalni i nije bilo simptoma nelagode, pacijent je bio otpušten prvog ili drugog postoperativnog dana, a daljnji serumski uzorci PTH i kalcija praćeni su ambulantno. Ukoliko pacijent tijekom hospitalizacije nije primio nadomjesno liječenje, nakon otpusta iz bolnice nisu bili propisani profilaktički suplementi kalcija.

Ispitane varijable zabilježene su korištenjem standardnih deskriptora (aritmetička sredina, standardna devijacija ili medijan). Povezanosti između varijabli provjerene su pomoću Spearmanovog rho koeficijenta korelacije, Kruskal-Wallisovog testa za neovisne uzorke i modela binarne logističke regresije za ispitivanje statistički značajne korelacije između vrijednosti PTH i kalcija u serumu kao primarne ishod. Sva ispitivanja statističke važnosti izvedena su korištenjem dvosmjerne stope pogreške od 5%, tipa I. Svaka varijabla koja je značajno povezana s postoperativnom komplikacijom dodatno je analizirana ROC (Receiver Operating Characteristic) analizom, a granična vrijednost za pojavu komplikacija identificirana je pomoću Youden J indeksa (mjerenje osjetljivosti i specifičnosti dihotomske ispitivane varijable). Područje ispod krivulja (AUC) $>0,6$  smatrano je statistički značajnim.

P vrijednosti  $\leq 0,05$  bile su statistički značajne. Statistička analiza je učinjena pomoću programa MedCalc (Verzija 11.2.1 © 1993.-2010. MedCalc Software bvba Software, Broekstraat 52, 9030 Mariakerke, Belgija).

## Rezultati

U istraživanje je bilo uključeno ukupno 143 pacijenata (Tablica 1). Srednja dob iznosila je 55,08 godina sa standardnim odstupanjem od  $\pm 30,5$  godina. Od ukupnog broja pacijenata, 123 su bile žene (86,1%). Razina kalcija u serumu prvog poslijeoperacijskog dana iznosila je  $2,09 \pm 0,16$  mmol / L.



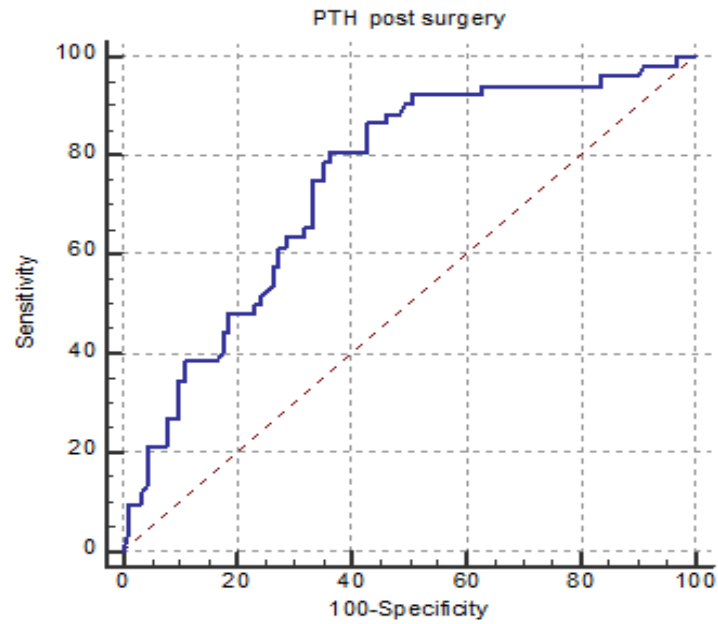
Tablica 2. Kliničke i kirurške karakteristike 143 bolesnika koji su bili podvrgnuti totalnoj tireoidektomiji

Dob (godine)	55.08 ± 30.5
Žene (N)	123 (86.1%)
Selektivna disekcija vrata (regija VI)	20 (13.98%)
PTH 1 sat postoperativno (pmol/L)	3.12 (1.85)
PTH 1. postoperativnog dana (pmol/L)	3.31 (1.83)
Kalcij 1. postoperativnog dana (mmol/L)	2.09 (0.16)
Kalcij 5. postoperativnog dana (mmol/L)	2.18 (0.17)
Hipoparatiroidizam 1 sat postoperativno (N)	42 (29.4%)
Hipoparatiroidizam 1. postoperativnog dana (N)	40 (27.9%)
Hipokalcemija 1. postoperativnog dana (N)	82 (57.3%)
Hipokalcemija 5. postoperativnog dana (N)	52 (36.4%)
Pacijenti kojima je potrebna nadoknada kalcija (N)	44 (30.7%)

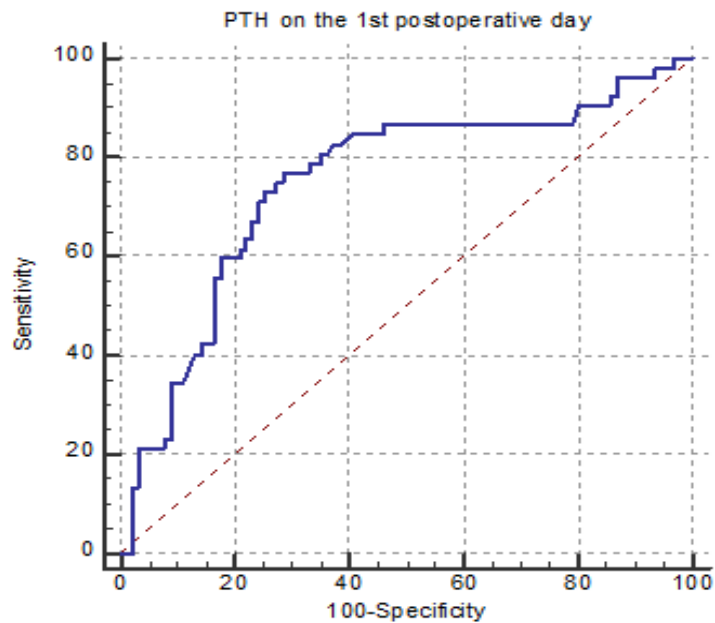
Kliničke i kirurške karakteristike bolesnika prikazane su u Tablici 2. 20 bolesnika (13,98%) podvrgnuto je selektivnoj disekciji vrata zajedno s totalnom tireoidektomijom zbog sumnje na zloćudnu promjenu štitnjače. Bolesnici su grupirani prema prisutnosti ili odsutnosti hipoparatiroidizma i hipokalcemije u prvih pet dana postoperativno. Zabilježeno je 82 bolesnika (57,3%) sa serumskom razinom kalcija <2,14 mmol / L u prvom postoperativnom danu, od kojih je samo 20 pacijenata (13,8%) bilo simptomatsko, dok je prosječna vrijednost kalcija u serumu prvog postoperativnog dana bila 2,09 ± 0,16 mmol / L. U petom postoperativnom danu, srednja razina kalcija u serumu iznosila je 2,18 ± 0,17 mmol / L, pritom je 52 (36,4%) bolesnika bilo hipokalcemično, ali ih je samo 2 (1,4%) imalo kliničke simptome. Serumske vrijednosti PTH postoperativno u prvih sat vremena bile su 3,12 ± 1,85 pmol / L, s 42 pacijenata (29,4%) u postoperativnoj skupini s hipoparatiroidizmom i razinama 3,31 ± 1,83 pmol / L tijekom prvog postoperativnog dana, te 40 bolesnika u skupini s hipoparatiroidizmom. 42 bolesnika (30,7%) trebalo je terapiju suplementacijom kalcijem tijekom prvih pet postoperativnih dana, ali samo je 10 (6,99%) nastavilo dalje koristiti peroralne dodatke kalcija i do jedan mjesec postoperativno.

Analizom podataka pomoću modela logističke regresije utvrđeno je da su stariji pacijenti pod većim rizikom za razvitak hipokalcemija tijekom prvog i petog postoperativnog dana ( $P = 0,003$  i  $P = 0,025$ ). Niske razine PTH sat vremena nakon operacije i tijekom prvog postoperativnog dana također povećavaju rizik ( $P = 0,023$  i  $P = 0,018$ ). Pacijenti s totalnom tireoidektomijom i udruženom disekcijom vrata imali su niže razine serumskog PTH ( $P = 0,021$ ) sat vremena nakon operacije. Pacijenti s nižim razinama PTH-a sat vremena nakon operacije i prvog postoperativnog dana imali su veće šanse za razvoj hipokalcemije prvog i petog postoperativnog dana ( $P < 0,0001$ ), te su istodobno primali i veće doze kalcijevih dodataka ( $P < 0,0001$ ). Omjer rizika između hipoparatiroidizma u prvom postoperativnom danu i hipokalcemije petog postoperativnog dana iznosi 1,35 s 95% CI od 0,33 do 5,59.

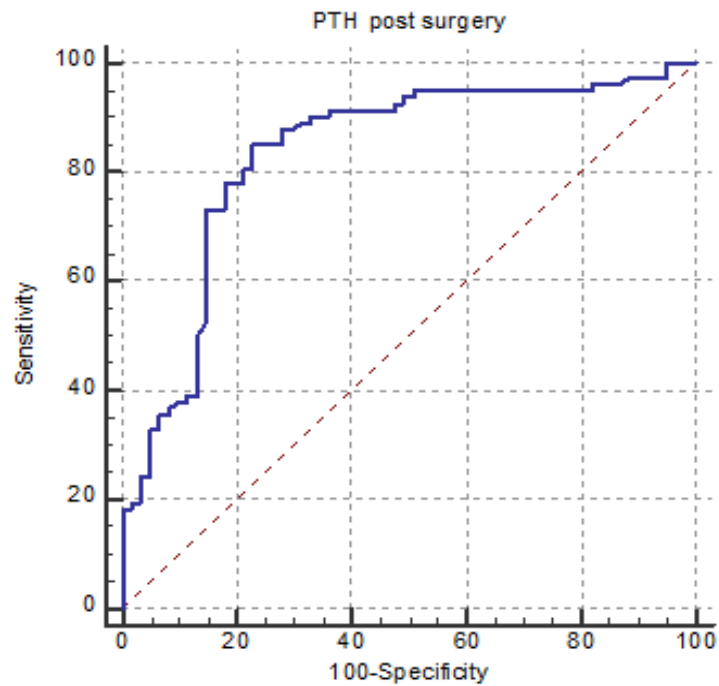
Vrijednost granične koncentracije PTH sat vremena nakon operacije koja predviđa hipokalcemiju petog postoperativnog dana bila je  $< 2,99$  pmol / L (ROC analiza, AUC 0,746,  $P < 0,0001$ , 80,77% osjetljivosti i 63,74% specifičnost) (Slika 1.). Granična vrijednost koncentracije PTH za prvi postoperativni dan koja predviđa hipokalcemiju petog postoperativnog dana iznosila je  $< 2,9$  pmol / L (ROC analiza, AUC 0,748,  $P < 0,0001$ , 76,92% osjetljivost i 71,43% specifičnost) (Slika 2.). Nije bilo značajne razlike između dvije točke procjene PTH. Granične vrijednosti koncentracije PTH sat vremena nakon operacije i PTH prvog postoperativnog dana koji predviđa hipokalcemiju prvog postoperativnog dana iznosili su  $< 3,34$  pmol / L (osjetljivost 85,37%, specifičnost 77,05%) odnosno  $< 3,34$  pmol / L (osjetljivost 76,83%), Specifičnost 81,97%) (ROC analiza, AUC od 0,835, odnosno 0,804, oba  $P < 0,0001$ ) (Slike 3. i 4.). Granična vrijednost koncentracije kalcija u serumu prvog postoperativnog dana koja predviđa hipokalcemiju petog postoperativnog dana bila je 2,12 mmol / L (ROC analiza, AUC 0,858,  $P < 0,0001$ , 94,23% osjetljivosti i 68,13% specifičnosti) (Slika 5.).



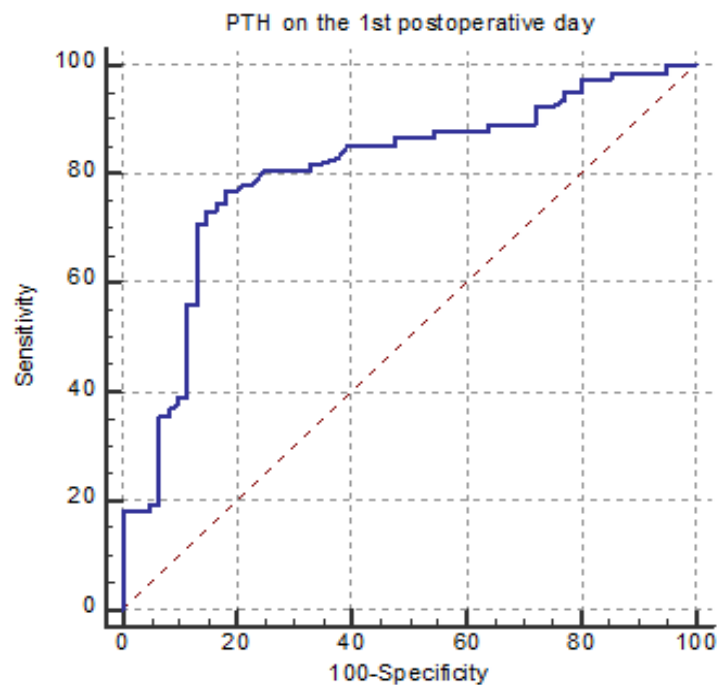
Slika 1. Razina PTH sat vremena nakon operacije predviđa hipokalcemiju petog postoperativnog dana s graničnom vrijednosti  $<2,99$  pmol / L, ROC analiza, AUC 0,746,  $P < 0,0001$ , 80,77% osjetljivosti i 63,74% specifičnosti



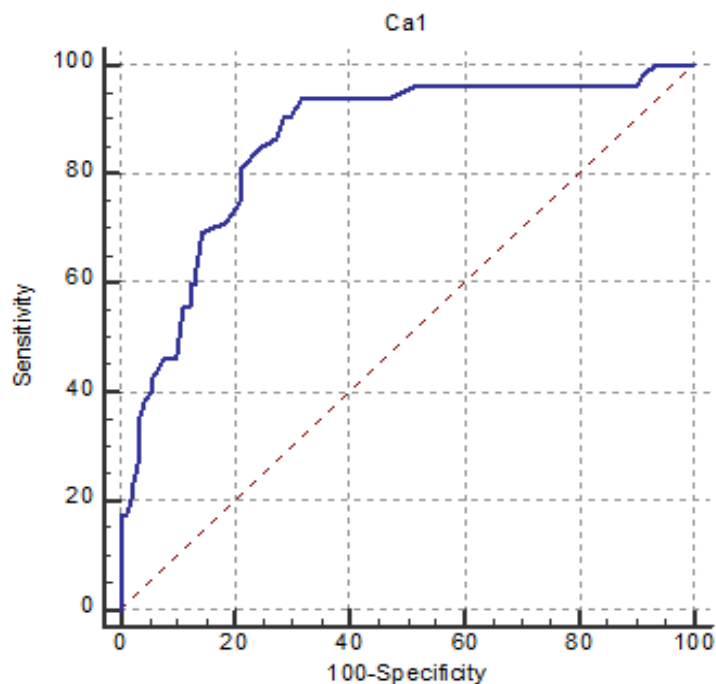
Slika 2. Razina PTH u prvom postoperativnom danu predviđa hipokalcemiju petog postoperativnog dana s graničnom vrijednosti  $<2,9$  pmol / L, ROC analiza, AUC 0.748,  $P < 0.0001$ , osjetljivost 76,92% i specifičnost 71,43%



Slika 3. Razina PTH sat vremena nakon operacije predviđa hipokalcemiju u prvom postoperativnom danu s graničnom vrijednosti  $<3,34$  pmol / L, ROC analiza, AUC 0,835,  $P < 0,0001$ , osjetljivost 85,37%, specifičnost 77,05%



Slika 4. PTH u prvom postoperativnom danu predviđajući hipokalcemiju petog postoperativnog dana s graničnom vrijednosti  $<3,34$  pmol / L, ROC analiza, AUC 0,804,  $P < 0,0001$ , osjetljivost 76,83%, specifičnost 81,97%



Slika 5. Razina kalcija u serumu prvog postoperativnog dana predviđa hipokalcemiju petog postoperativnog dana s graničnom vrijednosti  $<2,12$  mmol / L, ROC analiza, AUC 0,858,  $P < 0,0001$ , osjetljivost 94,23% i specifičnost 68,13%

## Rasprava

Simptomi postoperativne hipokalcemije variraju od asimptomatskih bolesnika do slučajeva sa smrtnim ishodom zbog paralize larinksa i dijafragme (3–5). Rana identifikacija bolesnika pod rizikom od postoperativne hipokalcemije važna je zbog optimizacije postoperativnog liječenja, smanjenja nepotrebnog testiranja s jedne strane i izbjegavanje prekomjernog tretiranja većine asimptomatskih bolesnika s druge (2,14). Profilaktička oralna primjena kalcija i kalcitriola smanjuje rizik od prolaznih postoperativnih hipokalcemija, ali istovremeno produžuje i samo vrijeme hospitalizacije zbog potrebe za daljnjim praćenjem razina kalcija (4,11–17). Naša studija potvrđuje da postoperativno praćenje PTH-a bilo na dan operacije, bilo tijekom prvog postoperativnog dana omogućuje precizno predviđanje moguće postoperativne hipokalcemije. Također smo identificirali prisustvo statistički značajne granične koncentracije PTH (2,9 pmol / L) petog postoperativnog dana kao dodatnog

prediktora hipokalcemije, što je od velikog kliničkog značaja. Bilo koja od prethodne dvije vremenske točke mjerenja može se odabrati kao valjani interval predviđanja. Ova prospektivna studija nije koristila PTH kao kriterij za medicinsku intervenciju, pridodajući argumentu njegove neovisnosti i vremenske osjetljivosti kao prediktora, za razliku od serumskih vrijednosti kalcija koje se podložne promjenama čim se kalcij dodaje u terapiju (15). Poneki kliničari odmah nakon operacije primjenjuju dodatke kalcija i kalcitriola, neovisno o razinama kalcija, koja u jednu ruku smanjuje hipokalcemiju, ali s druge strane pridonosi nepotrebnom propisivanju lijekova pacijentima koji možda dotad nisu razvili niti će u budućnosti razviti hipokalcemiju (13,14). Trenutno ne postoji konsenzus o tome kako uspješno predvidjeti pojavu postoperativne hipokalcemije na temelju mjerenja serumskih razina PTH ili kalcija. Uloga serumske koncentracije PTH u predviđanju postoperativne hipokalcemije temeljno je analizirana u mnogim istraživanjima (2,3,7–17). Pritom se studije međusobno razlikuju prema kriterijima odabira pacijenata, razdoblju praćenja, definiciji hipokalcemije i hipoparatiroidizma te prema načina analize dobivenih podataka. Glavni nedostaci mnogih takvih studija jesu njihov retrospektivni dizajn, korištenje razine PTH kao kriterija za liječenje te nedostatak preciznih graničnih vrijednosti s dostatnim intervalom pouzdanosti. Nekoliko ranijih pokušaja određivanja graničnih vrijednosti razine PTH kao prediktora hipokalcemije navode razinu PTH od 10 pg / mL (1,06 pmol / L) ili razinu kalcija od 8 mg / dL (2,00 mmol / L) kao pouzdane prediktorske čimbenike (1–16). Jedno prospektivno opservacijsko istraživanje pokazalo je da su AUC-ovi što postoperativnog PTH što smanjenja vrijednosti iPTH bili izuzetno visoki, blizu 1, pokazujući time da postoji snažna povezanost između razine PTH i početka razvoja kliničke hipokalcemije nakon totalne tireoidektomije. Ustanovili su da pacijenti sa smanjenjem PTH <80% mogu biti bez problema otpušteni doma bez potrebe za daljnjim liječenjem, kako je rizik od razvijanja kliničke slike hipokalcemije u ovome slučaju teoretski bio vrlo blizu nule, te da se dodaci kalcija mogu prepisati onim pacijentima s postoperativnom razinom PTH <3 pg / mL, što je slično rezultatima dobivenim u našoj studiji (11,14,16,18). Ostala ispitivanja pokazala su da pacijenti s PTH > 19,55 pg / ml (2,07 pmol / L) 4 h nakon operacije ili 14,35 pg / ml (1,52 pmol / L) prvog jutra nakon operacije mogu sa sigurnošću biti otpušteni iz bolnice bez potrebe za dodatnim kalcijem i / ili vitamina D (2,19). Međutim, postoje podaci koji upućuju da do 18% pacijenata s vrijednostima višim od prethodno predloženih graničnih vrijednosti još uvijek mogu razviti postoperativnu hipokalcemiju (17).

Analiza ROC krivulje idealna je metoda za određivanje vrijednosti kontinuirane varijable i razvrstavanje pacijenata u dihotomne kategorije. Iako su se obje naše izmjerene



vremenske točke pokazale kao točni prediktori hipokalcemije, vrijeme praćenja ove studije bilo je prekratko za procjenu bolesnika s trajnim hipoparatiroidizmom, ali su druga istraživanja pokazala da se većina bolesnika s razinom PTH <1,06 pmol / L dobro oporavlja unutar nekoliko mjeseci praćenja tih pacijenata (6). Uzorak je bio relativno velik, a izbjegavanje uporabe razine PTH kao terapijskog kriterija dodatno je potpomoglo u smanjenju pristranosti. Međutim, relativno velik udio pacijenata bio je označen kao hipokalcemija što je posljedica relativno visokog dijagnostičkog praga od 2,14 mmol/L za definiciju hipokalcemije. To je zasigurno pridonijelo većem broju bolesnika iz skupine s hipokalcemijom, ali je također smanjilo mogućnost izostavljanja pacijenata koji su bili upravo ispod te vrijednosti, jer ipak je prosjek vrijednost serumskog kalcija petog postoperativnog dana iznosio  $2,18 \pm 0,17$  mmol / L. Ostala ograničenja koja valja ovdje napomenuti uključuju činjenicu da su pacijentima bili propisani različiti režimi suplementacije i da je dokumentiranje hipokalcemijskih simptoma bilo subjektivno, na temelju pritužbi od strane pacijenata. Izvođenje disekcije vrata također je mogući bias, jer povećava broj bolesnika u riziku od razvoja postoperativne hipokalcemije. Iako selektivna disekcija vrata smanjuje rizik od lokalnog recidiva, za ovaj se postupak pokazalo da značajno povećava stopu učestalosti privremene postoperativne hipokalcemije, što je bio slučaj i u našem istraživanju (20). Iako je veličina našeg uzorka bila relativno mala i vrijeme našeg praćenja bilo kratko za procjenu trajne hipokalcemije, činjenica da su pacijenti bili hospitalizirani, operirani i liječeni unutar jedne medicinske ustanove od strane iskusnog tima sa sličnim protokolima praćenja i izborima liječenja pridodaje valjanosti dobivenih rezultata.

## Zaključci

Ova prospektivna studija potvrđuje hipotezu da je rani postoperativni PTH točan prediktor postoperativne hipokalcemije. Moguće je koristiti i vrijednosti neposredne postoperativne razine postoperativnog PTH i one uzete u prvom postoperativnom danu, što dodatno pridonosi važnosti procjene mogućih bolesnika u riziku od nastanka hipokalcemije i izvještavanja o klinički relevantnim graničnim vrijednostima koje mogu utjecati na protokol praćenja. Protokol ranog mjerenja PTH mogao bi se implementirati u postojeće protokole praćenja u bolnicama, uz minimalan utjecaj glede dodatnih troškova i korištenja dodatnih logističkih resursa. Rezultati sugeriraju da pacijenti sa serumskom razinom PTH > 2,99 pmol

/ L dva sata nakon operacije imaju značajno niži rizik za razvoj hipokalcemije u prvih pet postoperativnih dana, čime se smanjuje potrebu za dodatnim liječenjem.

## Zahvala

Najviše zahvaljujem mojoj obitelji koja me je podržavala u svakom trenutku mogega studiranja, davala mi hrabrost i motivirala me na nastavak i u najtežim trenucima. Posebice hvala mami Tanji koja je svaku ocjenu proživljavala jednako intenzivno kao i ja, slavila svaki uspjeh sa mnom i bila uz mene u teškim situacijama. Hvala tati Igoru i sestri Marti na motivaciji, s vremena na vrijeme „spuštanju na zemlju“ i pruženoj podršci u zadnjih šest godina.

Uvelike zahvaljujem svom mentoru dr. sc. Andru Košecu na uloženom trudu, vremenu i razumijevanju prilikom izrade istraživanja i pisanja ovog diplomskog rada. Hvala mu što je u meni pobudio interes za ORL područje, uvijek bio dostupan, zainteresiran i spreman pomoći u bilo kojem trenutku.

Zahvaljujem i svim prijateljima, kolegama i Leo članovima koji su bili uz mene zadnjih šest godina unatoč silnim fakultetskim obavezama, satima provedenim za knjigom i propalih druženja. Hvala Vam što ste od mene napravili boljeg čovjeka, suvremenog i spremnog za sve eventualne probleme koje život još ima u planu. Na kraju zahvaljujem i svima onima koji su sudjelovali i koji će tek sudjelovati u mojoj medicinskoj edukaciji.

## Literatura

1. Orloff LA, Wiseman SM, Bernet VJ, Fahey TJ, Shaha AR, Shindo ML, et al. American Thyroid Association Statement on Postoperative Hypoparathyroidism: Diagnosis, Prevention, and Management in Adults. *Thyroid*. 2018 Jul 1;28(7):830–41.
2. 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 Aug 1;61(2):224–31.
3. Edafe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP, Cadth. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia Vitamin D supplementation in long-term care residents: clinical evidence and guidelines. *Br J Surg*. 2014;
4. Hurley K, Baggs D. Hypocalcemic cardiac failure in the Emergency Department. *J Emerg Med*. 2005;28(2):155–9.
5. Roh JL, Park C II. Routine oral calcium and vitamin D supplements for prevention of hypocalcemia after total thyroidectomy. *Am J Surg*. 2006;192(5 SPEC. ISS.):675–8.
6. Ritter K, Elfenbein D, Schneider DF, Chen H, Sippel RS. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: Incidence and resolution. *J Surg Res*. 2015 Aug 1;197(2):348–53.
7. Husein M, Hier MP, Al-Abdulhadi K, Black M. Predicting calcium status post thyroidectomy with early calcium levels. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2002 Oct 1;127(4):289–93.
8. Grodski S, Serpell J. Evidence for the role of perioperative PTH measurement after total thyroidectomy as a predictor of hypocalcemia. In: *World Journal of Surgery*. World J Surg; 2008. p. 1367–73.

9. Mazotas IG, Yen TWF, Park J, Liu Y, Eastwood DC, Carr AA, et al. A postoperative parathyroid hormone-based algorithm to reduce symptomatic hypocalcemia following completion/total thyroidectomy: A retrospective analysis of 591 patients. *Surg (United States)*. 2018 Oct 1;164(4):746–53.
10. Julián MT, Balibrea JM, Granada ML, Moreno P, Alastrué A, Puig-Domingo M, et al. Intact parathyroid hormone measurement at 24 hours after thyroid surgery as predictor of parathyroid function at long term. *Am J Surg*. 2013 Nov;206(5):783–9.
11. Landry CS, Grubbs EG, Hernandez M, Hu MI, Hansen MO, Lee JE, et al. Predictable criteria for selective, rather than routine, calcium supplementation following thyroidectomy. *Arch Surg*. 2012 Apr;147(4):338–44.
12. Cayo AK, Yen TWF, Misustin SM, Wall K, Wilson SD, Evans DB, et al. Predicting the need for calcium and calcitriol supplementation after total thyroidectomy: Results of a prospective, randomized study. *Surg (United States)*. 2012 Dec;152(6):1059–67.
13. Arer IM, Kus M, Akkapulu N, Aytac HO, Yabanoglu H, Caliskan K, et al. Prophylactic oral calcium supplementation therapy to prevent early post thyroidectomy hypocalcemia and evaluation of postoperative parathyroid hormone levels to detect hypocalcemia: A prospective randomized study. *Int J Surg [Internet]*. 2017;38:9–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28039060>
14. Wang W, Xia F, Meng C, Zhang Z, Bai N, Li X. Prediction of permanent hypoparathyroidism by parathyroid hormone and serum calcium 24 h after thyroidectomy. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg*. 2018 Nov 1;39(6):746–50.
15. Eismontas V, Slepavicius A, Janusonis V, Zeromskas P, Beisa V, Strupas K, et al. Predictors of postoperative hypocalcemia occurring after a total thyroidectomy: Results of prospective multicenter study. *BMC Surg*. 2018;18(1).
16. Castro A, del Rio L, Gavilan J. Stratifying the Risk of Developing Clinical Hypocalcemia after Thyroidectomy with Parathyroid Hormone. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)*. 2018 Jan 1;158(1):76–82.
17. Raffaelli M, De Crea C, D'Amato G, Moscato U, Bellantone C, Carrozza C, et al. Post-thyroidectomy hypocalcemia is related to parathyroid dysfunction even in patients with

normal parathyroid hormone concentrations early after surgery. *Surg (United States)*. 2016 Jan 1;159(1):78–85.

18. Houette A, Massoubre J, Pereira B, Puechmaille M, Dissard A, Gilain L, et al. Early corrected serum calcium value can predict definitive calcium serum level after total thyroidectomy in asymptomatic patients. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* [Internet]. 2018 Sep 19 [cited 2019 Oct 2];275(9):2373–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00405-018-5067-4>
19. Sabour S, Manders E, Steward DL. The role of rapid PACU parathyroid hormone in reducing post-thyroidectomy hypocalcemia. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2009 Dec;141(6):727–9.
20. Zhao W, You L, Hou X, Chen S, Ren X, Chen G, et al. The Effect of Prophylactic Central Neck Dissection on Locoregional Recurrence in Papillary Thyroid Cancer After Total Thyroidectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis: pCND for the Locoregional Recurrence of Papillary Thyroid Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2017 Aug 1;24(8):2189–98.

## Životopis

Rođen sam 28. kolovoza 1995. godine u Sisku, Hrvatska. 2010. godine završavam osnovnu školu u Sisku. Maturiram u sisačkoj Gimnaziji (opći smjer) 2014. godine. Medicinski fakultet u Zagrebu upisujem akademske godine 2014./2015. i završavam isti u roku.

Za vrijeme osnovnoškolskog i srednjoškolskog obrazovanja sudjelujem kao natjecatelj, a kasnije i kao sudac u natjecanjima iz prve pomoći. Sudjelovao sam kao pasivni sudionik u 13. "Croatian student summit - Innovations in Health" 2017. godine i kao aktivni sudionik 4. kongresa hitne medicine u Rijeci 2019. godine. Na fakultetu sam demonstrator iz patofiziologije od 2018. godine. Akademske godine 2019./2020. djelujem u vodstvu studentske sekcije za ORL i vodim radionice za osnove pregleda uha, grla i nosa. 2020. godine sudjelovao sam u inozemnoj razmjeni u trajanju od mjesec dana u Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf na odjelu maksilofacijalne kirurgije. Uže područje interesa mi je otorinolaringologija i kirurgija glave i vrata. Autor sam par radova iz ORL područja: „Identifying Early Postoperative Serum Parathyroid Hormone Levels as Predictors of Hypocalcemia After Total Thyroidectomy: A Prospective Non-Randomized Study“ objavljenog 2020. u American journal of Otolaryngology i „Bilateral Temporal Bone Meningocele Presenting With Otogenic Meningitis“ objavljenog 2020. u Ear Nose Throat Journal.

U slobodno vrijeme bavim se humanitarnim aktivnostima. Aktivan sam član Leo kluba „Tri kule Zagreb“ šest godina, gdje sam dužnost predsjednika kluba obnašao 2018./2019. godine. Glavni cilj djelovanja kluba je pružanje pomoć socijalno ugroženim skupinama. Osim sudjelovanja u trima međunarodnim razmjenama organiziranih od strane europskih Lionsa, zadnjih nekoliko godina sam suvoditelj hrvatskog Leo kampa mladih.

Materinji jezik mi je hrvatski. Aktivno se koristim engleskim jezikom [Prema CEFRL standardima (engl. *Common European Framework of Reference for Languages*): razumijevanje (slušanje C1, čitanje C1), razgovor (interakcija B2) i pisanje (B2)] i njemačkim jezikom [razumijevanje (slušanje C1, čitanje C1), razgovor (interakcija C1) i pisanje (B2)]. Suvereno vladam programima u sklopu Microsoft Office paketa, a početni sam korisnik MedCalc-a i Mendeley reference managera.