

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Renata Curić Radivojević

**Uloga mjerenja koncentracije
paratireoidnoga hormona u ranom
poslijeoperacijskom otkrivanju
hipokalcemije nakon operacija štitnjače**

DISERTACIJA



Zagreb, 2016.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Renata Curić Radivojević

**Uloga mjerenja koncentracije
paratireoidnoga hormona u ranom
poslijeoperacijskom otkrivanju
hipokalcemije nakon operacija štitnjače**

DISERTACIJA

Zagreb, 2016.

Ova disertacija je izrađena na Klinici za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata i u Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Drago Prgomet

Zahvala

Od srca se želim zahvaliti mentoru i cijeloj „ekipi“ s Klinike za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata, na pomoći i podršci pri izradi doktorata. Bez Vas to ne bi bilo moguće. Užitek je sa Vama svakodnevno surađivati.

Hvala i mojim „dečkima“, anesteziološkim tehničarima i kolegama iz sale te „curama“ iz sobe za buđenje.

Hvala i ing. Nevenki Gregurić i tehničarkama iz Laboratorija za radiofarmakologiju i radioimunologiju Kliničkog zavoda za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja.

Nadam se da će i potrebna oprema popratiti Vaš trud i rad.

Noeli i Siniši jer su bili strpljivi i puni razumijevanja te podrška kad je najviše trebalo. Sretna sam što vas imam i što s vama mogu podijeliti ovo zadovoljstvo.

Mama i tata, hvala vam!

Sadržaj

1. UVOD I SVRHA RADA.....	1
1.1. Anatomija i fiziologija štitnjače.....	1
1.2. Kirurgija štitnjače.....	4
1.2.1. Indikacije, kontraindikacije za operaciju štitnjače	5
1.3. Komplikacije nakon operacije štitnjače.....	5
1.3.1. Hipokalcemija nakon operacije štitnjače	7
1.4. Homeostaza kalcija.....	18
1.4.1. Paratireoidne žlijezde-paratireoidni hormon.....	20
1.5. Svrha rada	24
2. HIPOTEZA	26
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	27
4. ISPITANICI I METODE.....	28
4.1. Ispitanici.....	28
4.1.1. Bolesnici s totalnom tireoidektomijom	28
4.1.2. Kontrolna skupina.....	28
4.1.3. Isključujući kriteriji.....	29
4.1.4. Postupanje s ispitanicima	29
4.2. Metode.....	31
4.2.1. Određivanje razine paratireoidnoga hormona	31
4.2.2. Određivanje razine ioniziranoga kalcija.....	33
4.3. Statistička analiza	34
5. REZULTATI.....	35
6. RASPRAVA.....	62
7. ZAKLJUČAK.....	75
8. SAŽETAK.....	78
9. ABSTRACT	79
10. POPIS LITERATURE	80
11. KRATKI ŽIVOTOPIS	89

Popis oznaka i kratica

DNK = deoksiribonukleinska kiselina

iPTH = intaktni paratireoidni hormon

PTH = paratireoidni hormon; parathormon

iCa = ionizirani kalcij

sCa = serumski kalcij/ukupni kalcij

Ca = kalcij

CaCO₃ = kalcijev karbonat

ECT = ekstracelularna tekućina

T4 = tiroksin

T3 = trijodtironin

1,25 (OH)D3 = jedan, dvadest i pet hidroksivitamin D 3

TSH = tireotropni hormon (tireotropin)

TRH = hormon koji oslobađa tireotropin

RND = radikalna disekcija vrata

UZV = ultrazvuk

KBC = Klinički bolnički centar

MSCT = *multislice* kompjutorizirana tomografija

SD = standardna devijacija

TT = totalna tireoidektomija

LT = lobektomija

RLN = povratni laringealni živac

HS = *harmonic scalpel*, ultrazvučni rezač

MIVAT = *Minimally invasive video-assisted thyroidectomy*, minimalno invazivna video- asistirana tireoidektomija

1. UVOD I SVRHA RADA

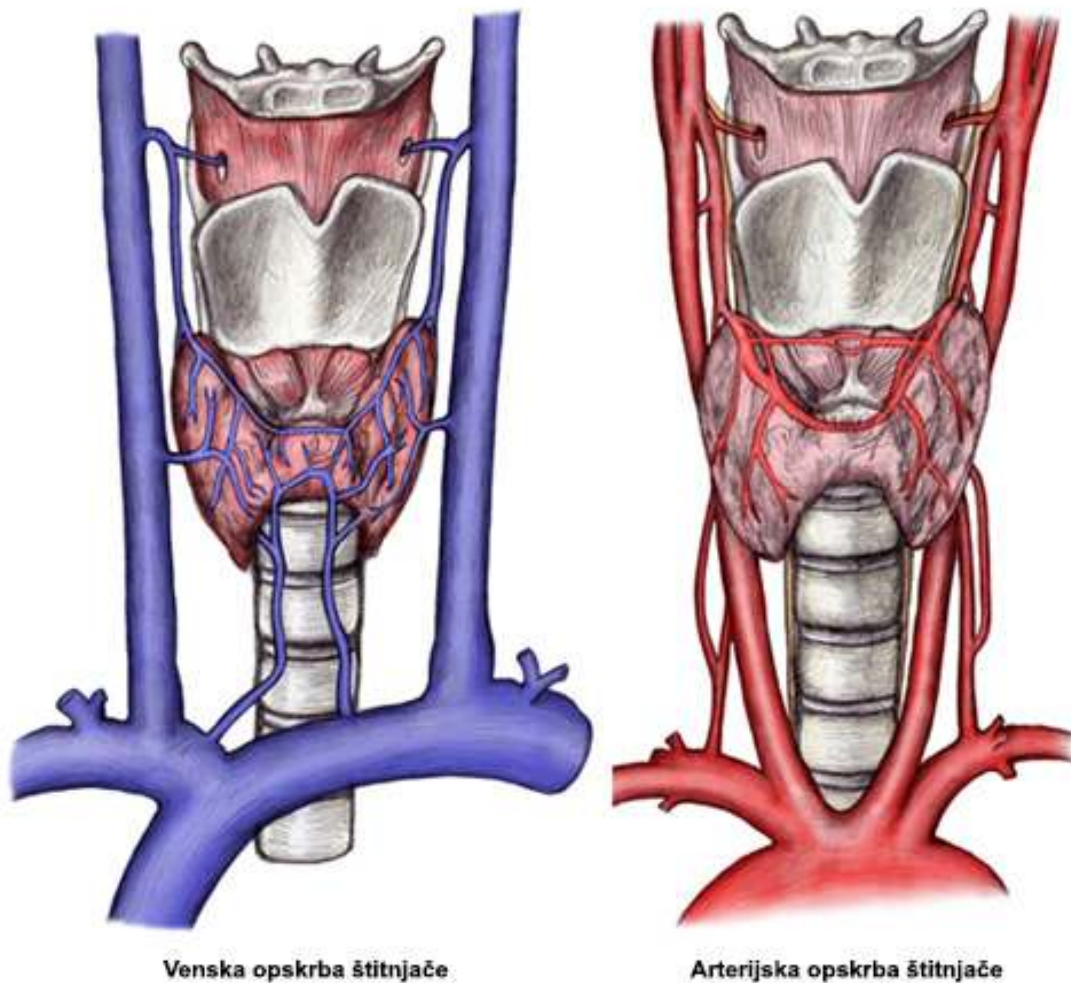
1.1. Anatomija i fiziologija štitnjače

Štitnjača ili štitna žlijezda je najveća endokrina žlijezda ljudskog organizma. Smještena je u donjem dijelu vrata u razini petog, šestog i sedmog vratnog te prvog grudnog kralješka. Sastoji se od dva režnja koji su spojeni središnjim užim dijelom istmusom pa ima oblik leptira na poprečnom presjeku. Štitnjaču omataju dvije ovojnice, vanjska i unutarnja. Vanjska je ovojnica dio srednjeg lista vratne fascije. Unutarnja ovojnica je građena od gustog vezivnog tkiva čiji tračci ulaze u žljezdano tkivo dajući joj lobularni izgled (1).

Embriologija

Tijekom embriogeneze štitnjača se razvija na dnu entodermalnog divertikla na ventralnoj strani probavne cijevi između prednje i stražnje osnove jezika u visini drugog škržnog luka. Osnova žlijezde spušta se kaudalnije, a entodermalni divertikul izdužuje se u šuplji tračak, *ductus thyroglossus*. Iz ostataka tog tračka se ponekad razvije uzak režnjić žljezdanog parenhima koji se kranijalno nastavlja na istmus, *lobus pyramidalis* (1-2).

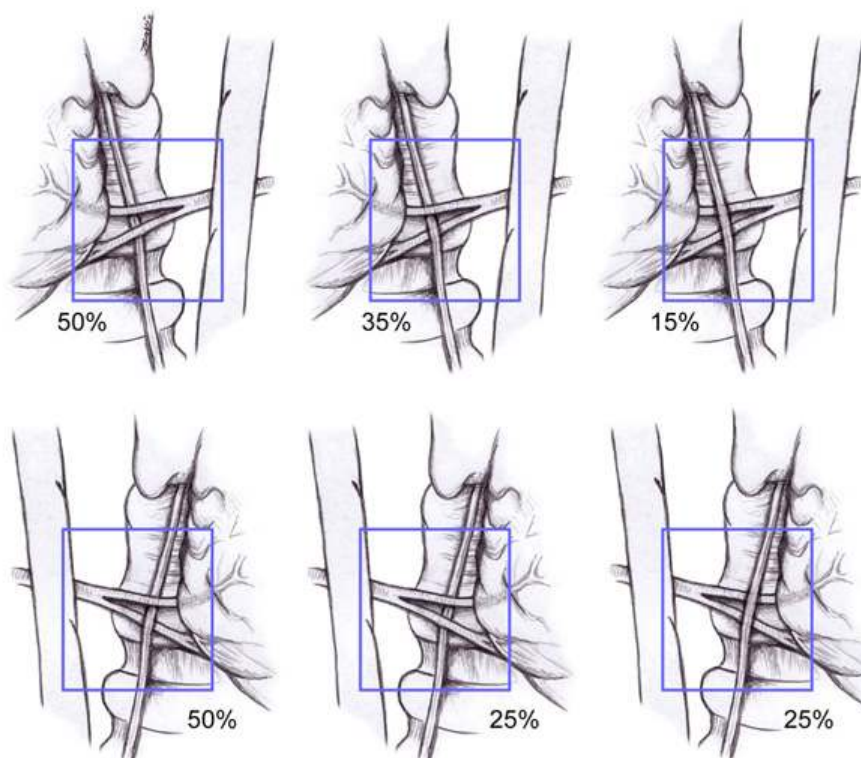
Štitnjača prima arterijsku krv (*slika 1.1*) od parnih gornjih (*a.a. thyreoideae superiores*) i donjih tiroidnih arterija (*a.a. thyreoideae inferiores*). Iznimno se može naći i peta arterija, *a. thyreoidea ima*, koja polazi od zajedničke karotidne arterije. Gornja tiroidna arterija je grana vanjske karotidne arterije (*a. carotis externa*) i opskrbljuje pretežno kranijalni i površni dio žlijezde, no njezin stražnji ogranak dolazi na stražnju površinu žlijezde i spaja se s ograncima donje tiroidne arterije, kao i s ograncima gornje tiroidne arterije suprotne strane (1). Donja tiroidna arterija je ogranak arterije subklavije (*a. subclavia*) i opskrbljuje pretežno kaudalni i posteriorni dio žlijezde, kao i sve paratireoidne žlijezde. Izuzetno je važan odnos završnog segmenta donje tiroidne arterije i povratnog laringealnog živca (*n. laryngeus recurrens*) kojeg arterija križa neposredno pred ulaz u parenhim žlijezde. Odnos arterije i živca u tom segmentu je vrlo varijabilan tako da tok živca može biti iznad arterije, ispod arterije ili između njenih grana (*Slika 1.2.*).



Slika 1.1. Arterijska i venska opskrba štitnjače (preuzeto i adaptirano sa www.medscape.com)

Venska krv se odvodi putem gornjih, srednjih i donjih tiroidnih vena. Gornje tiroidne vene se ulijevaju u venu facijalis ili unutarnju jugularnu venu, srednje tiroidne vene se direktno ulijevaju u unutarnju jugularnu venu, dok donja tiroidna vena počinje na kaudalnom dijelu štitnjače kao venski splet, *plexus thyreoideus impar*, a ulijeva se u lijevu brahiocefaličnu venu (1). Krvna opskrba štitnjače vidljiva je na *slici 1.1.*

Limfna drenaža štitnjače se odvija uglavnom preko donjih i gornjih limfnih žila koje prate arterijsku opskrbu.



Slika 1.2. Odnos donje tiroidne arterije i povratnog živca (preuzeto i adaptirano sa www.medscape.com)

Inervacija štitnjače ide preko simpatičkih i parasimpatičkih vlakana što ih donose gornji laringealni živac (*n. laryngeus superior*) i povratni laringealni živac (*n. laryngeus recurrens*). Postganglionarna simpatička vlakna polaze iz srednjih i gornjih vratnih ganglija. Sva ta vlakna su vazomotorna, a sekretorna inervacija žlijezde do danas nije dokazana (1).

Histološki, temeljna jedinica građe parenhima žlijezde je folikul. Folikul se sastoji od jednog sloja stanica (tireocita), a ispunjava ga homogena viskozna masa, koloid. Glavni sastojak koloida je tireoglobulin, veliki glikoprotein koji u svojoj molekuli sadrži hormone štitnjače. Količina koloida, a i oblik stanica ovisi o funkcionalnom stanju štitnjače. Stimulacija štitnjače tireotropinom dovodi do resorpcije koloida, a stanice se izdužuju i učestalo mitotički dijele. Ukoliko stimulacija štitnjače izostane, raste količina gustog koloida, a stanice postaju spljoštene. Pri normalnoj aktivnosti žlijezdane stanice su kuboidnog izgleda uz umjerenu količinu koloida u folikulima (3)

Fiziologija

Štitnjača se sastoji od dva tipa endokrinih stanica. Folikularne stanice izlučuju tiroksin (T4) i trijodtironin (T3) koji reguliraju brojne metaboličke procese. Potpuni

nedostatak hormona štitnjače obično uzrokuje smanjenje bazalnog metabolizma za 40-50% ispod normalne vrijednosti, a izuzetno veliko lučenje hormona štitnjače može uzrokovati povećanje bazalnog metabolizma za 60-100% iznad normalne vrijednosti. Parafolikularne stanice ili C stanice izlučuju kalcitonin. Glavni endokrini učinak kalcitonina je smanjenje broja i aktivnosti osteoklasta i posljedično tome smanjenje resorpcije kostiju.

Osnovna funkcija štitnjače je lučenje dvaju hormona, tiroksina (T4) i trijodtironina (T3). Oba hormona svojim djelovanjem znatno pospješuju metaboličke funkcije čitavog organizma uz direktan utjecaj na rast u djece u doba rasta. Od ukupne količine hormona što se luče iz štitnjače otprilike 93% čini tiroksin, a 7% trijodtironin. Međutim, u krvi i perifernim tkivima se znatan dio tiroksina pretvara u trijodtironin, tako da su u funkcionalnom pogledu oba hormona podjednako važna. Hormoni štitnjače potiču transkripciju velikog broja gena u staničnoj jezgri. Zbog toga se gotovo u svim stanicama tijela izrazito povećava broj enzima, građevnih i prijenosnih bjelančevina. Konačni rezultat svih tih promjena je opće povećanje funkcionalne aktivnosti u cijelom tijelu. Da bi se razina metaboličkih procesa u organizmu održala normalnom, lučenje hormona štitnjače mora biti adekvatno regulirano. To omogućuje poseban mehanizam povratne sprege koji funkcionira preko hipotalamusa i adenohipofize i nadzire količinu sekrecije hormona štitnjače. Hormon adenohipofize, tireotropin (TSH), povećava lučenje tiroksina i trijodtironina iz štitnjače, dok je njegova sekrecija pod direktnim nadzorom hipotalamusa preko hormona koji oslobađa tireotropin (TRH). Mehanizmom povratne sprege, visoka razina hormona štitnjače u tjelesnim tekućinama koči daljnje lučenje TSH iz adenohipofize čime se regulacijski krug zatvara (4).

1.2. Kirurgija štitnjače

Počeci kirurgije štitnjače sežu u doba prije nego je još otkrivena njena uloga i fiziologija. Otdud i velika stopa mortaliteta od čak 40%. Prvu operaciju štitnjače opisao je 1170. godine Robert Frugardi. Čak je i u 19. stoljeću smatrana barbarskim činom i zabranjivana od Francuskog medicinskog društva (5). Napretkom tehnologije i uvođenjem aseptičnih tehnika, dolazi do pada mortaliteta. Ocem današnje kirurgije

štitnjače smatra se Theodor Kocher, dobitnik Nobelove nagrade 1909. godine za istraživanje fiziologije i kirurgije štitnjače te pad mortaliteta ispod 1% (6). Kirurška tehnika kao i prateća tehnologija se i dalje unapređuju, što se očituje u uvođenju novih instrumenata (ultrazvučni rezači-HS) i pristupa (MIVAT i robot-asistirana tireoidektomija).

1.2.1. Indikacije, kontraindikacije za operaciju štitnjače

Glavna indikacija za totalnu tireoidektomiju je citološkom punkcijom postavljena dijagnoza karcinoma štitnjače (papilarni karcinom, medularni karcinom štitnjače te anaplasični karcinom bez značajne infiltracije okolnih struktura)(7). Bolesnicima kod kojih je postavljena sumnja na *Hurthle cell* ili folikularnu neoplazmu potrebno je učiniti barem ipsilateralnu lobektomiju ili totalnu tireoidektomiju ako intraoperativni patohistološki nalaz ukazuje na malignitet. Osim kod karcinoma, tireoidektomija je indicirana i kod simptomatskih i retrosternalnih struma, tj. kod bolesnika koji imaju kompresivne simptome uslijed velike štitnjače kao što su: disfagija, dispneja, nedostatak zraka i promuklost. Medikamentozno refraktorna hipertireoza je indikacija za operaciju štitnjače (8) te tiroidni limfom i metastaze u štitnjaču. Estetski razlog također može biti indikacija za operaciju.

Kontraindikacije

Nekontrolirana teška hipertireoza (Gravesova bolest) je relativna kontraindikacija za operaciju zbog opasnosti od razvoja tiroidne oluje intraoperativno ili postoperativno. Iako, tireoidektomija može biti učinjena tijekom trudnoće, mnogi autori preporučuju odgodu zahvata nakon poroda, ako je moguće. Indikacije za operaciju tijekom trudnoće uključuju agresivni karcinom ili ugrožen dišni put. Ako je ipak elektivni kirurški zahvat neophodan tijekom trudnoće, trebalo bi ga izvesti tijekom drugog trimestra (9-10).

1.3. Komplikacije nakon operacije štitnjače

Najčešće ozbiljne komplikacije nakon operacije štitnjače su paraliza glasnica, krvarenje i hipokalcemija. Poboľšanjem kirurške tehnike i uvođenjem novih tehnologija smanjena je incidencija paraliza glasnica i krvarenja, ali poslijeoperacijska hipokalcemija/hipoparatiroidizam i njegove posljedice su i dalje podcijenjene (11).

Komplikacije nakon operacije štitnjače i doštitne žlijezde se mogu smanjiti pomnim planiranjem i poznavanjem anatomije i embriologije regije; pažljivom preoperativnim pripremom i dobrom kirurškom tehnikom. Također broj komplikacija, pogotovo ozljeda živaca i hipoparatiroidizma je manji u ustanovama gdje se više operira i kod iskusnijih operatera (12-17).

Hematom nakon operacije štitnjače je rijetka, ali po život opasna komplikacija. Jača krvarenja mogu izazvati gušenje zbog suženja dušnika te je potrebna hitna revizija rane. Incidencija je niska 0,05 do 1,25% (18-21). Najčešće nastaju neposredno nakon buđenja iz anestezije ili nekoliko sati poslije. Kao faktori rizika za nastanak hematoma, u literaturi se navode upalne bolesti štitnjače, parcijalna tireoidektomija, kronična renalna bolest, poremećaji koagulacije i uzimanje antitrombocitnih/antikoagulantnih lijekova (21-22). Ukoliko se hematom razvije, ključna je hitna evakuacija hematoma. Preoperativna priprema operacijskog polja i otvaranje rane (šavi) prije intubacije kako bi se uklonila krv koja može potisnuti larinks i otežati intubaciju. Nakon osiguranja dišnog puta, nastavlja se s pažljivom hemostazom, tj. reoperacijom.

Serom. Seromi u rani su obično površni i mobilni te spontano regrediraju bez intervencije.

Ozljeda gornjeg laringealnog živca javlja se rijetko i može rezultirati prolaznim ili trajnim promjenama u kvaliteti glasa.

Jednostrana ozljeda povratnog živca (RLN) javlja se u 2,0% (18) slučajeva, uglavnom zbog neadekvatnog prikaza živca. Može biti prolazna ili trajna. Govorna terapija poboljšava fonaciju i mehanizme gutanja kod ozljede.

Obostrana paraliza glasnica uslijed ozljede oba RLN je rijetka (0,4% slučajeva (18)) i teška komplikacija totalne tireoidektomije. Češća je kod reoperacija štitnjače (18). Ova teška komplikacija se prepoznaje odmah postoperativno, kad bolesnik ima poteškoće s disanjem i stridor nakon ekstubacije. Hitna reintubacija, obično je moguća, a ukoliko su obje glasnice abducirane potrebno je često izvesti i traheotomiju.

Infekcije rane danas su iznimno rijetke. Javljaju se u manje od 1% slučajeva.

Hornerov sindrom kao posljedica ozljede trunkusa simpatikusa rijetko se javlja.

Hipokalcemija je najčešća komplikacija nakon operacije štitnjače s incidencijom od 1,2 do 49% (23). Trajni hipoparatiroidizam znatno je rjeđi i nastaje u do 13% bolesnika (23, 91). O ovoj komplikaciji će biti više riječi u sljedećem odjeljku.

Limfna fistula prema podacima iz literature nastaje u 1,8 do 8,3% tireoidektomija, kada je rađena i disekcija limfnih čvorova (24). Nastaje uslijed ozljede *ductusa thoracicus* i može dovesti do teškog elektrolitskog disbalansa i dehidracije ukoliko se adekvatno ne liječi.

Ozljede jednjaka i traheje (25) su rijetke, ali moguće komplikacije nakon operacije štitnjače, koje zahtijevaju kiruršku eksploraciju vrata i intervenciju.

Postoperativna tireotoksična kriza pojavljuje se danas rijetko zahvaljujući medikamentnoj pripremi bolesnika prije operacije. Kirurg mora podvezati što veći broj vena i vrlo pažljivo manipulirati tkivom štitnjače da bi spriječio znatniji ulazak hormona u krvotok tijekom operacije.

Hipotireoza kao posljedica operacije nastaje zbog nedostatne funkcije ostatnog tkiva štitnjače. Liječenje je supstitucijsko.

Hipertireoza nakon operacije Basedowljeve strume ili multinodozne toksične strume nastaje u slučajevima većeg ostatka hiperaktivnog tkiva štitnjače. Takvo se stanje liječi reoperacijom ili radiojodom (26).

1.3.1. Hipokalcemija nakon operacije štitnjače

Poslijeoperacijska hipokalcemija je predmet brojnih istraživanja još od prošlog stoljeća i kontroverzna je do danas. Manjak dogovora o definiciji prolazne hipokalcemije onemogućuje usporedbu incidencije iste između studija. Nema dogovora ni oko rutinskog davanja kalcija bolesnicima nakon tireoidektomije, što maskira rezultate i mijenja incidenciju simptomatske i asimptomatske hipokalcemije. Osim toga referentne vrijednosti i korišteni testovi za analizu, razlikuju se između studija (27-29).

Incidencija

U najmanje jednoj četvrtini svih tireoidektomija dolazi do prolaznog pada serumskog kalcija, tj. hipokalcemije koja je uglavnom asimptomatska. Ubraja se u najčešće komplikacije operacije štitnjače s udjelom od čak 63% svih komplikacija

(18). Uglavnom je posljedica ozljede paratireoidea i /ili njihove krvne opskrbe tijekom zahvata, nenamjerne resekcije ili koagulacije („*by heat induction*“) (30). Kao mehanizmi postoperativne prolazne hipokalcemije u literaturi navode se i: hemodilucija uslijed intraoperativno primjenjene tekućine; otpuštanje kalcitonina uslijed manipulacije štitnjačom; sindrom gladnih kostiju kod pacijenata s tireotoksičnom osteodistrofijom; povećano otpuštanje reaktanta akutne faze endotelin 1 (31). Dokazano je da su paratireoidee vrlo osjetljive na kiruršku manipulaciju (32-33). Incidencija prolazne hipokalcemije prema podacima iz literature varira od 1,2-46%, u nekim radovima i do 80% (27, 29, 37). Trajna hipokalcemija, tj. hipoparatireoidizam se javlja u 3%-13% bolesnika (23, 32, 34, 35).

Postoperativni hipoparatireoidizam se u literaturi najčešće definira kao razina sekrecije PTH koja je nedovoljna za održavanje normokalcemije 6 mjeseci nakon operacije (30, 36), ali ima i drugih definicija (2 mjeseca od operacije; 6 ili 12 mjeseci od operacije). Mehanna i sur. (37) u svojoj studiji su analizirali incidenciju hipokalcemije na skupini od 202 bolesnika kojima je učinjena totalna tireoidektomija prema 10 različitih definicija hipokalcemije iz literature. Incidencija se mijenjala u rasponu od 0-46% ovisno o primijenjenoj definiciji (*tablica 1.3.1.*).

Tablica 1.3.1. Definicije postoperativne hipokalcemije dobivene iz publiciranih studija s izračunatim stopama prolazne i trajne hipokalcemije za kohortnu studiju (preuzeto i adaptirano prema *Mehanna HM, Jain A, Randeva H, Watkinson J, Shaha A. Postoperative hypocalcemia—the difference a definition makes. Head Neck 2010;32(3):279-83.*³⁷⁾

Definicije hipokalcemije navedene u studijama	Kriteriji za trajnu hipokalcemiju	Izračunata hipokalcemija prema navedenim definicijama	
		Prolazna	Trajna
S Ca ispod institucijskih referentnih vrijednosti (<2.1 mmol/L,)prva 2 tjedna iza operacije za za sve operacije štitnjače ³⁸	Potrebna doživotna supstitucija Ca i vit D	93/202 (46%)	9/202 (4.4%)
S Ca ispod institucijskih referentnih vrijednosti (<2.1 mmol/L,) s abnormalnim PTH izračunato za sve operacije štitnjače ³⁹	Potrebna supstitucija Ca godinu nakon operacije	20/202 (9.9%)	5/202 (2.4%)
Adj S Ca < 2.0 mmol/l ili prisutni simptomi , izračunato za sve operacije štitnjače ⁴⁰	Nije navedena	50/202 (24.7%)	–
Adj S Ca < 8 mg/dL (2 mmol/l) s niskim PTH, izračunato za sve operacije štitnjače ⁴¹	1 godina nakon operacije	20/202 (9.9%)	5/202 (2.4%)
Potrebna supstitucija Ca za održavanje sCa unutar referentnih granica i/ili za prevenciju simptoma, izračunato za sve operacije štitnjače ⁴²	1 godina nakon operacije	38/202 (18.8%)	5/202 (2.4%)
Potrebna supstitucija Ca za održavanje sCa unutar referentnih granica i/ili za prevenciju simptoma, izračunato za sve operacije štitnjače ⁶⁴	Traje >6/12 nakon operacije	38/202 (18.8%)	9/202 (4.4%)
Adj S Ca < 2.0 mmol/L izračunato samo za TT ^{43, 44}	Traje >6/12	41/114 (35.9%)	0
Hipokalcemija kada je sCa < 1.7 mmol/L ili su prisutni simptomi, izračunato za TT i ST ⁴⁴	Na supstitucijskoj terapiji >12 mjeseci	2/114 (1.7%)	1/114 (0.87%)
Simptomatska hipokalcemija ili adj sCa < 7 mg/dL =1.75 mmol/L tijekom prva 2 tjedna nakon operacije, izračunato za TT ⁴⁵	Nije navedena	5/114 (4.3%)	–
Hipokalcemija kod otpusta iz bolnice izračunata za TT ⁴⁶	Nije navedena	0 (0%)	–

Napomene: Za sve operacije štitnjače—uključuje izračunatu stopu hipokalcemije za totalne, subtotalne tireoidektomije i lobektomije; TT, totalna tireoidektomija; ST, subtotalna tireoidektomija; HT, hemitireoidektomija; LT, lobektomija.

Kratice: S, serum; Ca, kalcij; Vit D, vitamin D; PTH, paratireoidni hormon; adj, korigirana vrijednost prema albuminima

Stoga, ističu potrebu za standardizacijom definicije hipokalcemije u objavljivanju iste; koje ne samo da se razlikuju po „cut-off“ vrijednostima za definiciju hipokalcemije, nego i po kriterijima uključenja za hipokalcemiju (neki je definiraju kao niske vrijednosti Ca koje zahtijevaju liječenje; neki uključuju samo simptomatske bolesnike; neki isključuju hipokalcemične bolesnike s normalnim PTH; neki uključuju bolesnike s lobektomijom i tako artificijelno smanjuju udio hipokalcemičnih).

Definicija, međutim, nije jedini faktor koji može utjecati na prijavljivanje i interpretaciju hipokalcemije. Populacije koje žive iznad 50 paralele će vjerojatnije imati latentni manjak vitamina D, što će se postoperativno očitovati u nižim vrijednostima serumskog kalcija (47-48). Miješani slučajevi su također važan faktor, jer će hipertireotični bolesnici vjerojatnije postati hipokalcemični zbog težih operacijskih uvjeta i postoperativnog razvoja sindroma gladnih kostiju. Iz istog razloga oni će se duže oporavljati i biti ovisni o supstitucijskoj terapiji (49-51).

Faktori rizika

Faktori rizika za nastup postoperativne hipokalcemije se mogu podijeliti na faktore vezane uz stanje štitnjače i faktore povezane sa kirurškom tehnikom, tj. kirurške faktore rizika. Faktori rizika povezani uz stanje štitnjače su: Gravesova bolest, karcinom štitnjače, tireotoksikoza, tj. hipertireoza preoperativno, retrosternalna struma, tj. veličina štitnjače i recidivirajuća struma (33, 52-54). Kirurški faktori rizika su: devaskularizacija paratireoidea, opseg operacije, tj. resekcije, disekcija limfnih čvorova, akcidentno odstranjenje paratireoidea, broj identificiranih i očuvanih paratireoidea intraoperativno, autotransplantacija paratireoidea, tip ligacije donje tiroidne arterije (centralni ili periferni) i iskustvo operatera u kirurgiji štitnjače (34, 55-63).

Drugi faktori koji mogu utjecati na incidenciju postoperativnog hipoparatireoidizma su: reoperacija (33, 62) infekcija rane postoperativno, deficit vitamina D preoperativno, tj. niska razina Ca preoperativno.

Page i Strunski (33) su na temelju svoje retrospektivne studije na 351 bolesniku koji su operirani zbog benigne multinodularne strume objavili da incidentna paratireoidektomija i autotransplantacija paratireoidea nisu povezane s padom serumskog kalcija postoperativno. Incidencija trajne postoperativne hipokalcemije može se smanjiti pažljivom kirurškom tehnikom i većim iskustvom kirurga, no unatoč

svemu ne može se izbjeći prolazna hipokalcemija zbog vrlo osjetljive krvne opskbe paratireoidea.

Na temelju prospektivne multicentrične studije na 5846 bolesnika, kod kojih je učinjena totalna tireoidektomija, Thomusch i sur. (64) objavili su da opseg resekcije i kirurška tehnika imaju veći utjecaj na nastup postoperativnog trajnog hipoparatireoidizma nego patološko stanje štitnjače. Prema njihovom radu kod totalne tireoidektomije prednost daju perifernoj ligaciji donje tiroidne arterije uz kapsulu štitnjače nad centralnom ligacijom (uz karotidnu arteriju) i da najmanje dvije paratireoidee moraju biti identificirane i očuvane. Poznavanje faktora rizika za nastup postoperativnog hipoparatireoidizma bi trebao biti vodič za premještanje visokorizičnih bolesnika u tercijarne centre, tj. kod iskusnijih kirurga na operaciju. Duclos i suradnici (94) su 2014. godine u svojoj prospektivnoj studiji objavili da je veća uspješnost kirurga u dobi od 35 do 50 godina, nego njihovih mlađih i starijih kolega te da se vještina u operiranju štitnjače ne može pasivno ni postići niti održati.

Klinički simptomi hipokalcemije

Klinički simptomi hipokalcemije (30) mogu biti vrlo raznoliki od asimptomatskih do životno ugrožavajućih stanja (*tablica 1.3.2.*).

Tablica 1.3.2. Kliničke manifestacije hipokalcemije (preuzeto i adaptirano sa www.uptodate.com).

Akutne
Neuromišićna iritabilnost (tetanija)
Parestezije
Trzajevi mišića
Karpopedalni spazmi
Trousseauov znak
Chvostekov znak
Epilepsija
Laringospazam
Bronhospazam
Srčane
Produžen QT interval
Hipotenzija
Srčano zatajenje
Aritmija
Papiloedem
Kronične
Ektopične kalcifikacije (bazalni gangliji),
Ekstrapiramidni simptomi

Parkinsonizam Demencija Subkapsularna katarakta Abnormalna denticija Suha koža

Simptomatska hipokalcemija se očituje neuromišićnim simptomima, kao što su parestezije, trnci ili spazmi, perioralni ili akralni, laringospazam i bronhospazam. Srčana funkcija može biti smanjena uslijed produženja QT intervala i u rijetkim slučajevima zbog smanjenja sistoličke funkcije. U teškim slučajevima, hipokalcemija može dovesti do aritmije, hipotenzije, srčanog zatajenja, tetanije i epilepsije. Dugoročno trajna hipokalcemija dovodi do kalcifikacija u bazalnim ganglijima, parkinsonizma, hemibalizma, koreoatetoze i katarakte (32, 34). Trajni hipoparatiroidizam je također povezan s povećanom gustoćom kostiju, ali nije jasno da li ta povećana mineralna gustoća kostiju znači i smanjen rizik za prijelome kostiju (30).

Opisani su slučajevi reverzibilnog parkinsonizma i asimptomatske hipokalcemije 26 godina nakon operacije štitnjače u bolesnika s neliječenim postoperativnim hipoparatiroidizmom te glazbene halucinacije (65-66).

Chvostekov i Trousseauov test mogu otkriti prikrivenu neuromišićnu osjetljivost, no nisu pouzdan i specifičan znak hipokalcemije. Chvostekov test se izvodi podraživanjem *n. facijalisa* na mjestu izlaza na parotidnu žlijezdu, 0,5 cm ispod *processusa zygomaticusa* i 2 cm ispred uške. Pozitivan je ukoliko se pojavi titranje gornje usnice ili spazam svih mišića lica na strani podražaja živca. Chvostekov znak je prisutan u 10% osoba bez hipokalcemije, a odsutan u čak 29% bolesnika s hipokalcemijom. Trousseauov znak je osjetljiviji i specifičniji za hipokalcemiju, čak 94% hipokalcemičnih bolesnika imaju pozitivan odgovor i samo 1% normokalcemičnih bolesnika. Izvodi se napuhivanjem manžete sfingomanometra na nadlaktici 20 mmHg iznad sistoličkog tlaka u trajanju od 3 minute. Pozitivan je ukoliko se pojave bolni karpalni spazmi s fleksijom šake i palca te hiperekstenzijom prstiju (67).

De Andrade Sousa i sur. (27) su objavili rezultate prospektivne studije koja je pokušala definirati tijek ioniziranog kalcija nakon operacije štitnjače i graničnu vrijednost ispod koje možemo očekivati simptome hipokalcemije. Samo 34,6% laboratorijski utvrđenih hipokalcemija bile su simptomatske. Nagli i veliki pad

koncentracije je izgleda odgovoran za nastanak simptoma iako nije poznato koja vrijednost će trigerirati simptome i njeno kliničko značenje te shodno tome koji bolesnici će imati koristi od supstitucijske terapije prije nastupa simptoma. Za njih je to vrijednost ioniziranog kalcija $<1,03$ mmol/l prvi postoperacijski dan.

Laboratorijsko praćenje hipokalcemije

U tradicionalnom pristupu postoperativna hipokalcemija/hipoparatiroidizam se otkriva serijskim mjerenjem serumske koncentracije ukupnog i/ili ioniziranog kalcija i zahtjeva višekratne venepunkcija i produljenu hospitalizaciju nakon operativnog zahvata (32). Nažalost, simptomi hipokalcemije ne moraju se javiti unutar 24-48 sati iza operacije već mogu nastupiti i znatno kasnije. To otežava predviđanje na temelju mjerenja serumskog kalcija koji će bolesnici razviti ovu komplikaciju i zahtjeva produljenu hospitalizaciju. U većini studija je korišteno mjerenje serumskog kalcija uz korekciju prema vrijednostima albumina, što povećava broj pretraga (29, 68). Kako je ionizirani kalcij jedini biološki aktivni oblik kalcija u organizmu uglavnom pod utjecajem PTH, koristili smo ga za praćenje hipokalcemije.

PTH je predmet istraživanja u kirurgiji štitnjače kao rani marker u predviđanju postoperativne simptomatske hipokalcemije, vodič operateru za paratiroidnu autotransplantaciju, selekciju pacijenata kojima je potrebno započeti supstituciju terapiju te kriterij za siguran otpust kući (28-30, 32, 34). Molekula PTH je polipeptid sastavljen od slijeda 84 aminokiseline s aktivnom amino jedinicom s jedne i inaktivnom karboksi jedinicom na drugom kraju. Ima kratko poluvrijeme izlučivanja od 3 minute tako da će njegovo određivanje nakon tireoidektomije dati pravi odraz ostatne paratiroidne funkcije. Zbog brojnih oprečnosti oko esaja za određivanje PTH, razlike između esaja, referentnih vrijednosti, dizajna studija, broju uzoraka, različitim vremenima uzorkovanja u odnosu na operacijski zahvat te same fiziologije fragmenata PTH nema jedinstvenih smjernica i stava o ulozi PTH u praćenju postoperacijske hipokalcemije. U *tablici 1.3.3.* prikazane su samo neke (N=25) od brojnih objavljenih studija, ali je i na tom uzorku jasno vidljivo da su velike razlike u samom dizajnu svih studija; kontrolnim skupinama (hemitireoidektomije/lobektomije i unutarnja kontrola Ca); korištenom eseju (qPTH vs iPTH i dr.); vremenu i broju uzorkovanja; načinu interpretacije izmjerenih vrijednosti (apsolutne vs. % pada od početne vrijednosti); heterogenosti ispitanika s obzirom na patohistološku dijagnozu

(Gravesova bolest, karcinom) kao i tip učinjene operacije (TT vs. LT, TT +/- paratrahealna disekcija vrata) (29).

Tablica 1.3.3. Pregled objavljenih radova koji su koristili PTH za predikciju hipokalcemije nakon operacije štitnjače (preuzeto i adaptirano od *Grodski S, Serpell J. Evidence for the role of perioperative PTH measurement after total thyroidectomy as a predictor of hypocalcemia. World J Surg 2008 Jul; 32(7):1367–73.*²⁹⁾

Autor	Godina	Broj ispitanika (N)	Kontrola	PTH esej	Točke mjerenja	Zaključak
Alia	2007	39+13 kontrola	HTx	qPTH	Pre-op, 10 min	PTH<18 pg/ml i pad PTH > 62.5% prediktori su hipokalcemije
Sywak	2007	100	Ca	iPTH	4,24 h	PTH <3 ng/ml najvjernije predviđaju hipokalcemiju
Grodski	2007	76	Ca	iPTH	4-12 h	75% bolesnika s PTH>12 pg/ml su sigurno otpušteni kući 1POD
Di Fabio	2006	81(+10 kontrola)	HTx	gPTH	Pre-op, 10 min	Pad/smanjenje >75.7% predviđa hipokalcemiju
Khaffif	2006	40	Ca	iPTH	Pre, 30 min	50% smanjenje PTH ima osjetljivost 92%, 75% smanjenje ima specifičnost 75%
Wong	2006	30	Ca	iPTH	0 min, 24 h	Kombinacija postoperativnog PTH(<1.5 pmol/l) i 1 POD Ca (<2.0 mmol/l) predviđa hipokalcemiju
McLeod	2006	60	Ca	qPTH	Pre-op, intraop, in PACU	PTH<12 pg/ml i pad >75% predviđa hipokalcemiju
Ghaheri	200	80	Ca	qPTH	10 min, PACU	PTH<15 pg/ml predviđa hipokalcemiju (ali se ne može koristiti kao prediktor)
Lombardi	2006	523	Ca	iPTH	4 h	PTH<10 pg/ml predviđa hipokalcemiju (ali nije pouzdan marker)
Vescan	2005	201	Ca	iPTH	Pre-op, 1 h, 24 h	PTH<1.1 pmol/l predviđa hipokalcemiju, PTH>1.6 pmol/l predviđa normokalcemiju
Soon	2005	79	Ca	iPTH	1 h	PTH>1.0 pmol/l and 1. dan Ca >2.0 mmol/l predviđa normokalcemiju
Moriyama	2005	111	Ca	iPTH	Pre-op, 0 min	70% pad u PTH je 93% siguran u predviđanju tetanije

Scurry	2005	78	Ca	iPTH	Preop, 10 min	PTH<7 pg/ml i >75% smanjenje prediktor je simptomatske hipokalcemije
Quiros	2005	72	Ca	iPTH	0 min, 1 mjesec	PTH<10 pg/ml predviđa hipokalcemiju
Payne	2005	120	Ca	iPTH	1,6, 12 h	PTH> 28 ng/l i Ca > 2.14 mmol/l predviđaju normokalcemiju, Nadoknada Ca bolesnicima s PTH< 8 ng/l u 1 h smanjuje broj hipokalcemija
Payne	2005	70	Ca	iPTH	6, 12, 20 h	PTH> 28 ng/l i Ca > 2.14 mmol/l predviđaju normokalcemiju,
Del Rio	2005	1006	Ca	iPTH	0 min, 24 h	PTH nakon 24 h nije precizno predvidio bolesnike koji će razviti odgođenu hipokalcemiju
Warren	2004	27	Ca	qPTH	Preop, 0 min, PACU	PTH< 10 pg/ml predviđa hipokalcemiju
Higgins	2004	104	Ca	gPTH	Preop, pre-excision, 5, 10, 20 min	Pad PTH >75 % predviđa hipokalcemiju
Lombardi	2004	53	Ca	iPTH	0 min, 2,4, 6, 24, 48 h	PTH <10 pg/ ml 4 ili 6 h nakon predviđa hipokalcemiju
Lam	2003	40	Ca	iPTH	Preop, 1, 6 h	PTH <8 pg/ml predviđa hipokalcemiju
Richards	2003	30	Ca	iPTH	0 min	PTH <10 pg/ml predviđa hipokalcemiju
Lo	2002	100(+20 kontrola)	Hemi Tx	qPTH	0, 10 min	Normalan PTH ili <75% pada prediktor je normokalcemije
Warren	2002	23	Ca	qPTH	Preop, 10 min	PTH>15 pg/ml prediktor je normokalcemije
Lindblom	2002	38	Ca	iPTH	Preop, 0 min ^a , 24, 48, 72 h	PTH<1.6 pmol/l prediktor je hipokalcemije

qPTH= „quick“ ili brzi PTH esej; Hemi Tx= hemitireoidektomija; 0 min= kod zatvaranja kože

^a koncentracija je određivana nakon odstranjivanja prvog i opet nakon odstranjivanja drugog režnja

Na tržištu već dugi niz godina postoje testovi treće generacije za određivanje PTH, prvenstveno dizajnirani kao rezultat nedovoljne osjetljivost testova druge generacije za prepoznavanje isključivo cijele (niza od 84 aminokiseline) molekule PTH. To se kao problem pokazalo jedino kod bolesnika na kroničnom programu dijalize u praćenju i evaluaciji potrebe za supresijom sekundarnog hiperparatireoidizma zbog veće razine pojedinih neaktivnih fragmenata (npr. slijed 7-84 aminokiseline) (69-73). Zbog toga će bolesnici s kroničnom renalnom insuficijencijom biti isključeni iz istraživanja.

U *tablici 1.3.4.* su prikazane karakteristike različitih komercijalno dostupnih PTH testova.

Tablica 1.3.4. Karakteristike različitih komercijalno dostupnih PTH testova (preuzeto i adaptirano od *Skugor M, Gupta M, Navaneethan SD. Evolution of current state of assays for measuring parathyroid hormone. Biochemia Medica 2010;20(2):221-8.* ⁷⁴⁾)

Esej	Ciljni odsječak	Metodologija	Prednosti	Ograničenja
Prva generacija eseja	C-kraj i srednji odsječak (44-68) PTH	RIA	-	Mjeri PTH fragmente koji nisu izlučeni bubrezima, niska analitička osjetljivost
Druga generacija eseja	Cijela dužina 1-84 PTH	Imunoradiometrijski esej	Dobra analitička kvaliteta s niskom varijacijom, signifikantna korelacija s parametrima biopsije kostiju	Ukrižena reaktivnost s 7-84 PTH fragmentima i precjenjivanje sekundarnog hiperparatireoidizma
Treća generacija eseja	1-84 PTH i amino PTH	Imunoradiometrijski esej	Detektira samo 1-84 PTH (ne C-kraj i 7-84 PTH)	Nije široko dostupan, nema studija koštane pregradnje koje bi pokazale superiornost nad testovima 2. generacije

Terapija/liječenje hipokalcemije

Jedinstvenih smjernica za supstitucijsku terapiju i njenu evaluaciju nema (30, 36). Glavni cilj u liječenju postoperativnog hipoparatireoidizma je smanjiti simptome uz minimalan broj komplikacija, tj. nuspojava liječenja. Potrebno je unaprijed definirati terapijske ciljeve, odabrati prikladne preparate kalcija i vitamina D, liječenje hiperkalciurije i hiperfosfatemije, a u budućnosti i terapija rekombiniranim PTH (teriparatide). Osnovu liječenja čine oralni nadomjesci kalcija (ili u slučaju hitnoće intravenska primjena preparata kalcija) i oralna primjena derivata vitamina D. Popis i karakteristike preparata za supstitucijsku terapiju prikazani su u *tablici 1.3.5.* (36). Terapijski cilj je postizanje vrijednosti kalcija na donjoj granici normale i normalnih

vrijednosti fosfora kako bi se preveniralo taloženje kalcij-fosfata u očima (leći), bubrezima i bazalnim ganglijima i smanjila hiperkalciurija na <300 mg Ca u 24-h urinu (smanjenje nefrotoksičnosti i nastanka bubrežnih kamenaca). U slučaju tvrdokorne hipokalcemije, potrebno je isključiti i liječiti pridruženu hipomagnezijemiju.

Na Kliničkom bolničkom centru Zagreb rutinski se za peroralnu supstituciju kalcija koristi Kalcijev karbonat; za iv. primjenu 10% kalcijev glukonat; za supstituciju vitamina D koristi se kalcitriol (Rocaltrol®). Drugi lijekovi koji se mogu davati u posebnim indikacijama su vezači fosfata za tvrdokornu hiperfosfatemiju i tiazidski diuretici za tvrdokornu hiperkalciuriju. Važno je naglasiti da dugotrajna supstitucijska terapija s kalcijom i vitaminom D ne omogućuje povrat fiziološke homeostaze kalcija i često rezultira hiperkalciurijom čak i u slučaju normokalcemije, povećavajući tako rizik za nastanak bubrežnih kamenaca i komplikacija koje oni mogu izazvati. Tretman s derivatima vitamina D nosi rizik za nastanak intoksikacije vitaminom D. Iz svega proizlazi da je kontinuirano praćenje mogućih komplikacija terapije ključno (30, 36). Kad su postignute ciljane vrijednosti, razina Ca, fosfata, koncentracija kreatinina i kalcija u 24-h urinu bi se trebala provjeravati svakih 6 mjeseci. Jednom godišnje trebalo bi ići na oftalmološki pregled zbog rane detekcije razvoja katarakte (75). Unatoč postignutim i optimalnim biokemijskim rezultatima kvaliteta života bolesnika može biti znatno smanjena zbog anksioznosti, strahova, depresije i psihosomatskih poremećaja.

Hormonska nadomjesna terapija s rekombiniranim paratireoidnim hormonom još nije odobrena za liječenje hipoparatireoidizma. Inicijalne male randomizirane studije su pokazale da je subkutana primjena PTH (1-34) jednom ili dva puta dnevno djelotvorna u liječenju tvrdokorne hiperkalciurije (76).

Tablica 1.3.5. Supstitucijska terapija za postoperacijski hipoparatireoidizam (preuzeto i adaptirano od Khan MI, Waguespack SG, Hu MI. *Medical management of postsurgical hypoparathyroidism. Endocr Pract. 2011 Mar-Apr;17(1):18-25* ³⁶)

Terapija	Dostupni preparati/doziranje	Napomene
Parenteralni preparati kalcija		
10% kalcijev glukonat	10-ml ampule (94 mg elementanog kalcija); 1-2 ampule iv. razrijeđenih s	Trajanje učinka 2-3 sata

	100-200 ml 5% glukoze ili fiziološke otopine, infuzija kroz 1-2 sata	
Infuzija kalcijevog glukonata	10-ml ampule (94 mg elementanog kalcija); 10 ampula razrijeđenih u 1 litri 5% glukoze. Početna brzina infuzije 50 ml/h (ili 1-3 mg/kg/h) i potom prilagodba brzine s ciljem održavanja razine korigiranog serumskog kalcija > 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l).	-
Oralni preparati kalcija		
Kalcijeve soli	Početna doza elementarnog kalcija, 2 g na usta 3 puta dnevno	-
Kalcijev karbonat	sadrži 400 mg kalcija/g; tekući oblik sadrži 500 mg elementarnog kalcija/5 ml	Gastrointestinalne tegobe i opstipacija su uobičajene
Kalcijev citrat	Sadržaj kalcija 211 mg/g	Preporučuje se pacijentima s aklorhidijom ili kod nepodnošenja kalcijevog karbonata
Preparati vitamina D		
Kalcitriol (Rocaltrol)	0,25 µg, 0,5 µg; tekućina 1 µg/ml; početna doza: 0,5 µg <i>per os</i> 3 puta dnevno	Maksimalni učinak nakon 10 sati; trajanje učinka 2-3 dana; najaktivniji metabolit-lijek izbora
Ergokalciferol	50 000 IU; otopina 8 000 IU/ml; 25 000-100 000 IU <i>per os</i> /tjedno	Nastup djelovanja 10-14 dana; trajanje učinka 14-75 dana
Cholekalciferol	400, 800, 1 000 ili 2 000 IU; 25 000- 100 000 IU <i>per os</i> /dnevno	-

Autotransplantacija paratireoidea bi se trebala činiti kada postoje faktori rizika za nastanak postoperativne hipokalcemije. Tehnike autotransplantacije (77) se razlikuju od centra do centra kao i način pripreme samog tkiva paratireoidee za transplantaciju (od rezanja tkiva do miješanja u pastu).

1.4. Homeostaza kalcija

Kalcij je jedan od ključnih elektrolita u ljudskom tijelu, neophodan za rad neuromišićne spojnice. Više od 99% kalcija u organizmu pohranjeno je u kostima u

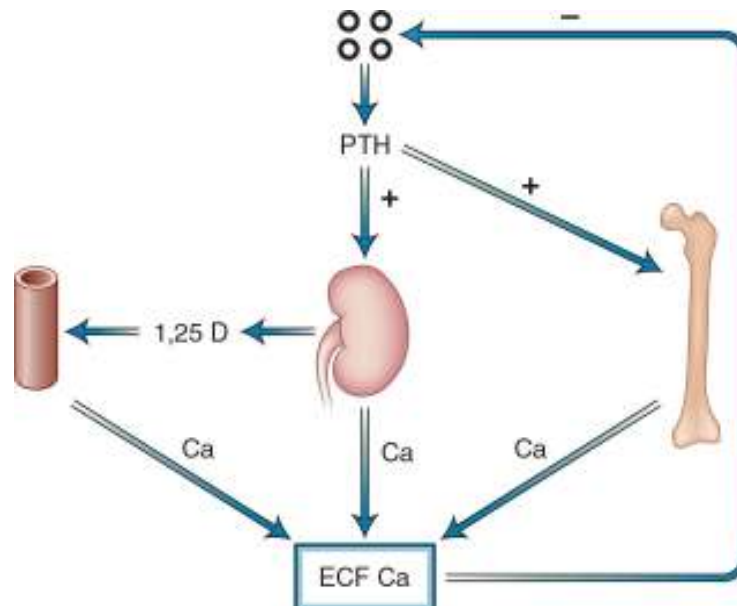
obliku fosfata i hidroksidnih soli, uglavnom hidrokisapatita. Manje od 1% kalcija je u izvanstaničnoj tekućini (ETC). U krvi je kalcij 50% u ioniziranom obliku (iCa), a ostatak je vezan na proteine, uglavnom albumine i imunoglobuline i/ili anione. Koncentraciju kalcija u ETC je potrebno održavati unutar uskih granica, jer on ima važnu ulogu u regulaciji brojnih staničnih funkcija. Izvanstanični kalcij je glavni supstrat za mineralizaciju hrskavica i kosti. Također služi i kao kofaktor za mnoge izvanstanične enzime uglavnom u koagulacijskoj kaskadi i kao izvor kalcijevih iona koji su signalne molekule u brojnim intracelularnim procesima, autonomiji živaca i mišića; kontrakciji srčanih, skeletnih i glatkih mišića; otpuštanju neurotransmitera i brojnim procesima endokrine i egzokrine sekrecije (*Slika 1.4.1.*) (81).

Kalcijevi ioni	
<i>Izvanstanična tekućina</i>	
Koncentracija	
Ukupni, serum	2.5×10^{-3} M
ionizirani	1.2×10^{-3} M
Funkcije:	Koštani mineral Koagulacijska kaskada Membranska podražljivost
<i>Unutarstanična tekućina</i>	
Koncentracija	10^{-7} M
Funkcije	Signal za: <ul style="list-style-type: none"> • Aktivaciju neurona • Hormonsku sekreciju • Mišićne kontrakcije

Slika 1.4.1. Distribucija i funkcija kalcija. Značajna je razlika između unutarstanične i izvanstanične koncentracije i funkcije kalcijevih iona (preuzeto i adaptirano iz *Williams Textbook of Endocrinology, 12 Edition*⁸¹).

Ključnu ulogu u regulaciji iCa imaju paratireoidne žlijezde i hormon koji one luče, tj. paratireoidni hormon (PTH) i 1,25(OH)2D (*Slika 1.4.2.*). PTH djeluje direktno

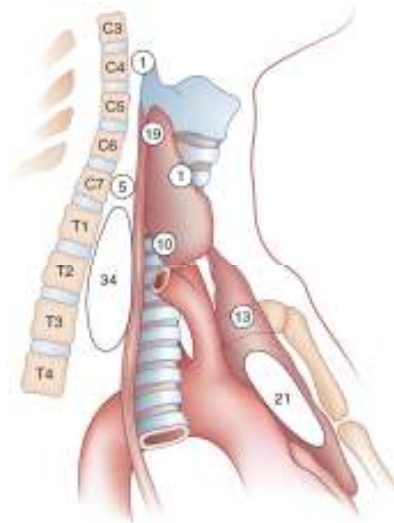
na kosti potičući resorpciju kalcija i na bubrege, gdje stimulira reapsorpciju kalcija i sintezu 1,25- dihidroksivitamina D (1,25(OH) 2 D), koji potom potiče apsorpciju Ca u gastrointestinalnom traktu. Razina PTH u krvi je usko regulirana negativnom povratnom spregom. Ca inhibira otpuštanje i sintezu PTH djelujući preko kalcij-osjetljivih receptora (78).



Slika 1.4.2. Paratireoidni hormon (PTH) – kalcij (Ca) negativna povratna sprega koja kontrolira homeostazu kalcija. Paratireoidne žlijezde, crijeva, bubrezi i kosti zajedno, ključni su u homeostazi kalcija. +, pozitivan utjecaj; -, negativan utjecaj; 1,25 D, 1,25-dihidroksivitamin D₃; ECF – izvanstanična tekućina (preuzeto i adaptirano iz *Williams Textbook of Endocrinology, 12 Edition*⁸¹).

1.4.1. Paratireoidne žlijezde-paratireoidni hormon

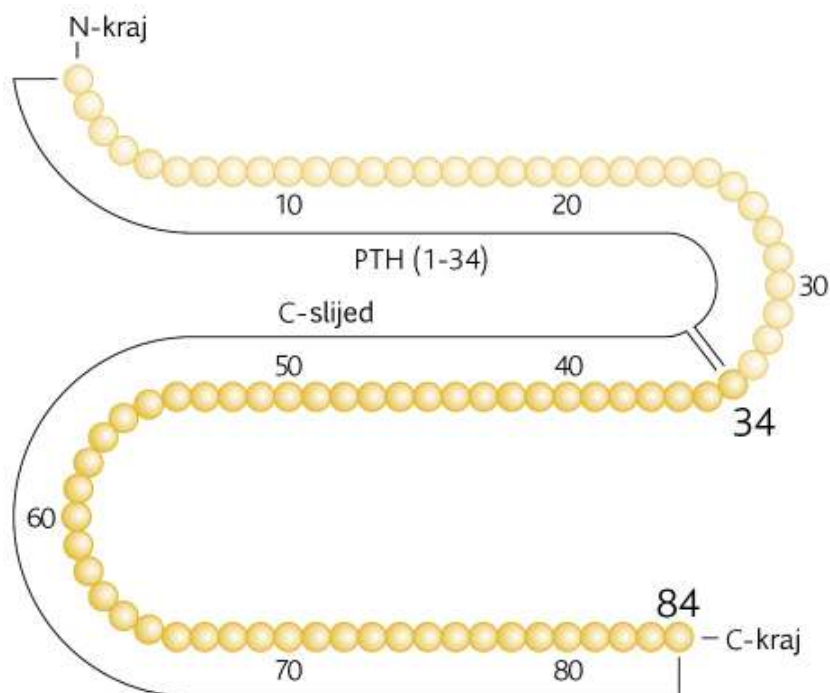
Paratireoidni hormon (PTH) je polipeptid kojeg luče glavne stanice paratireoidnih žlijezda (istoznačnica je: doštitna žlijezda). Embriološki, gornje i donje paratireoidne žlijezde nastaju od treće i četvrte ždrijelne vreće. Migriraju kaudalno zajedno s razvojem štitnjače (gornje) i timusa (donje). Većina ljudi ima 4 paratireoidne žlijezde. Gornje su smještene u stražnjem peritireoidnom masnom tkivu, iza gornjeg pola štitnjače i blizu puta povratnog živca na ulazu u krikotiroidni mišić. Donje su smještene iza donjeg pola štitnjače, no moguće su i ektopično smještene paratireoidee (*Slika 1.4.3.*). Imaju bogatu krvnu opskrbu od donje tiroidne arterije i anastomotske arterije gornje i donje tiroidne arterije (79).



Slika 1.4.3. Mjesta ektopične lokacije paratireoidne žlijezde nađene kod reoperacije zbog primarnog hipoparatiroidizma (preuzeto od Wang C-A. *A clinical and pathological study of 112 cases. Ann Surg. 1977; 186:140-145.*⁸⁰).

Struktura PTH

PTH je jednostruki polipeptid sastavljen od 84 aminokiseline (*slika 1.4.4.*). Amino kraj PTH (1-34) je visoko zaštićen i kritičan za biološko djelovanje molekule (81).



Slika 1.4.4. Shematski prikaz slijeda od 84 aminokiseline humanog paratireoidnog hormona (PTH) (preuzeto i adaptirano sa www.wikipedia.com).

PTH –fiziologija

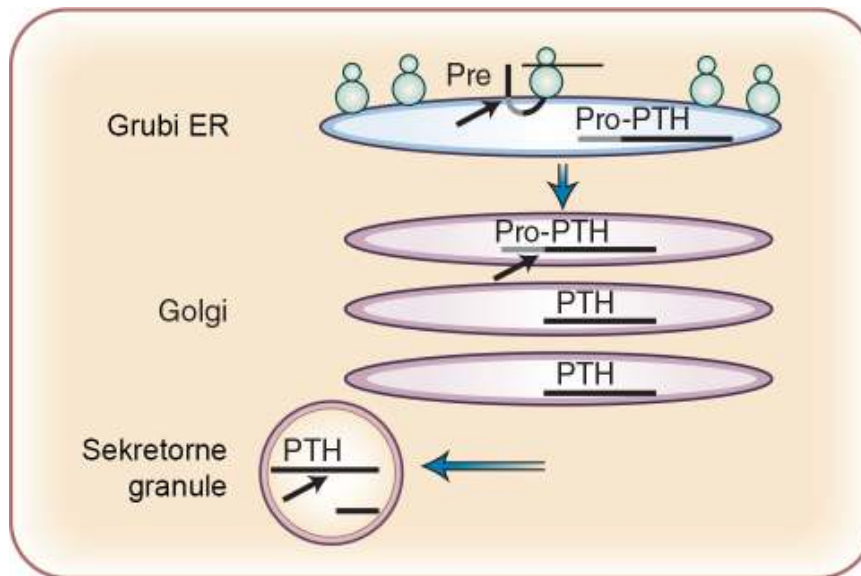
Biološka aktivnost PTH leži u prve 34 aminokiseline u slijedu, od njih 84 (*slika 1.4.4.*). Primarna funkcija PTH je održati koncentraciju Ca u ECT unutar uskih granica normale. Smanjena razina Ca potiče sekreciju PTH. Paratireoidni hormon djeluje direktno na ciljne stanice u bubrezima i kostima (*slika 1.4.2.*) preko specifičnih transmembranskih receptora, aktivirajući prijenosni put koji uključuje G protein vezan za adenilat ciklazu. U bubrezima, PTH aktivira 1- α hidroksilazu koja proizvodi 1,25 (OH) $_2$ D $_3$. Porast 1,25 (OH) $_2$ D $_3$ potiče sintezu kalbindina-D, kalcij vežućeg proteina u intestinalnoj mukozi, potrebnog za absorpciju kalcija (indirektni utjecaj). Zauzvrat, PTH stvaranje je usko regulirano mehanizmom povratne sprege, tj. koncentracijom serumskog Ca. Taj mehanizam je kritičan homeostatski mehanizam za održavanje ECT Ca. Utjecaj PTH na bubrezima se očituje na više mjesta i uključuje inhibiciju transporta fosfata (proksimalni tubuli), porast reapsorpcije Ca (distalni tubuli) i stimulacija renalne 25(OH)D-1-hidroksilaze.

PTH ima brojne utjecaje na kosti od kojih su neki direktni, a neki indirektni. Neposredni utjecaj PTH na otpuštanje Ca iz kostiju se može vidjeti unutar nekoliko minuta. Kronični utjecaji PTH su porast broja koštanih stanica osteoblasta i osteoklasta i remodeliranje kostiju. Osteoblasti imaju PTH receptore, dok ih osteoklasti nemaju, već na njih PTH djeluje posredno preko citokina koje otpuštaju osteoblasti (79).

Biosinteza, sekrecija i metabolizam PTH

Paratireoidee imaju više mehanizama za povećanje produkcije PTH. Najbrži način koji djeluje trenutno (nekoliko minuta) je sekrecija hormona u odgovoru na hipokalcemiju. Drugi mehanizam koji djeluje unutar nekoliko sati je, PTH mRNA ekspresija kao odgovor na trajnu hipokalcemiju. I konačno, dugotrajne promjene koje unutar nekoliko dana vode do umnažanja stanica i povećanja same žlijezde.

PTH nastaje od preproparatireoidnoga hormona sastavljenog od 115 aminokiselina, koji se potom cijepa na proparatireoidni hormon od 90 aminokiselina prije sekrecije kao 84-polipeptid (*Slika 1.4.5.*).



Slika 1.4.5. Unutarstanični proces nastajanja PTH od preproparatireoidnoga hormona (pre-pro-PTH). Dijagonalne strelice pokazuju mjesta cijepanja enzimima do pro-PTH u grubom endoplazmatskom retikulumu (ER), PTH u golgijevom aparatu i karboksi-terminalnih fragmenata PTH u sekretornim granulama (preuzeto i adaptirano iz *Williams Textbook of Endocrinology, 12 edition*⁸¹).

Supresija gena za PTH je gotovo maksimalna kod fizioloških vrijednosti kalcija. Hipokalcemija povećava transkripcijsku aktivnost unutar nekoliko sati. 1,25(OH)D3 snažno suprimira transkripciju PTH gena.

Regulacija sekrecije PTH

PTH sekrecija se postupno povećava do maksimuma kad koncentracija kalcija padne od normale na 1,9-2,0 mmol/l. Ionizirana frakcija kalcija je važna odrednica u sekreciji hormona. ECT kalcij kontrolira sekreciju PTH u interakciji s kalcij osjetljivim G protein veznim receptorom za koji Ca ioni djeluju kao ligandi. Stimulacija receptora visokim vrijednostima Ca suprimira lučenje PTH. Receptor je prisutan u paratireoidnim žlijezdama i C-stanicama štitnjače (odgovorne za lučenje kalcitonina), mozgu i bubrezima (81).

Metabolizam

Većina proteolize hormona se događa u jetri i bubrezima. Periferni metabolizam PTH je odgovoran za brzi klirens hormona i nije uvjetovan fiziološkim stanjem kalcemije. Izlučeni intaktni PTH (1-84) se intenzivno metabolizira u jetri (70%) i u bubrezima (20%) i nestaje iz cirkulacije unutar 2-3 minute (poluvrijeme eliminacije). Taj brzi periferni metabolizam PTH je neovisan o koncentraciji Ca u krvi

i/ili o kalcitrolu. Manje od 1% izlučenog PTH se veže na receptore na ciljnim organima. Upravo te osobine metabolizma PTH osiguravaju da je razina PTH određena aktivnošću paratireoidnih žlijezda. U jetri, mala količina PTH se veže na PTH receptore, ali većina iPTH se razgrađuje preko katepsina. U bubrezima, mala količina PTH se veže na receptore, ali većina PTH se filtrira u glomerulima i veže na megalin što dovodi do degradacije PTH u tubulima. Bubrezi su jedino mjesto odstranjivanja karboksi fragmenata PTH, koji se akumuliraju kada glomerularna filtracija (GFR) opada. Čak i uz normalnu bubrežnu funkciju poluvrijeme eliminacije karboksi terminalnih fragmenata PTH je nekoliko puta duže od poluvremena eliminacije PTH¹⁻⁸⁴. Zbog toga je koncentracija karboksi terminalnih fragmenata PTH u krvi veća od koncentracije intaktnog PTH, koji je glavni produkt sekrecije paratireoidea (81). Prve generacije eseja s dvostrukim protutijelima na epitope PTH su detektirale i te krnje fragmente, dok su novije generacije specifične za cijelu molekulu PTH¹⁻⁸⁴, što je osobito značajno u uremičara.

1.5. Svrha rada

U Klinici za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata KBC-a Zagreb u pravilu primjenjujemo mjerenje ioniziranog kalcija (iCa) za postoperativno praćenje bolesnika i otkrivanje hipokalcemije nakon totalne tireoidektomije. S obzirom na kratak period perioperativnog gladovanja ne očekuje se fluktuacija vrijednosti albumina, fosfora, magnezija i vitamina D tako da se rutinski niti ne kontroliraju u našoj kući. Naše zapažanje je da su vrijednosti ioniziranog kalcija postoperativno vrlo često ispod referentnih vrijednosti (<1,12), čak i nakon lobektomija, a tek trećina operiranih bolesnika s hipokalcemijom ima simptome i zahtijeva supstituciju kalcijem i/ili vitaminom D. Kako simptomi i pad iCa i/ili sCa mogu nastupiti i znatno kasnije, potrebne su višekratne venepunkcije i produžena hospitalizacija da bi se na temelju tog markera stratificirali bolesnici. Rutinsko preventivno uvođenje supstitucijske terapije kalcijom i vitaminom D koje zagovaraju neki autori (82) proturječno je i nije bezazleno, kako je i navedeno u ranijem poglavlju. Koncentracije i iCa i sCa padaju sporo i ne dostižu stanje ravnoteže nekoliko dana nakon promjene aktivnosti paratireoidea, dok je poluvrijeme eliminacije PTH samo 3 minute, tako da će njegovo mjerenje neposredno nakon tireoidektomije dati pravi uvid u preostalu paratireoidnu

funkciju. Tako bi se moglo započeti sa supstitucijskom terapijom bez čekanja na razvoj simptoma i/ili pad kalcija kod bolesnika koji će razviti ovu komplikaciju. Zbog brojnih, već navedenih oprečnosti oko eseja za određivanje PTH (razlike između korištenih eseja, referentnih vrijednosti, dizajna studija, broju uzoraka, različitim vremenima uzorkovanja u odnosu na operacijski zahvat) te same fiziologije fragmenata PTH nema jedinstvenih smjernica i stava o ulozi PTH u praćenju postoperacijske hipokalcemije (28-29, 32). Iz tog razloga osmišljeno je ovo prospektivno istraživanje s bolesnicima koji se upućuju na operaciju štitnjače. Cilj ovog istraživanja je određivanje uloge iPTH u usporedbi s ioniziranim kalcijem kao ranog prediktora hipokalcemije te utjecaj na buduće liječenje bolesnika s tom komplikacijom.

2. HIPOTEZA

iPTH je bolji predskazatelj postoperativne hipokalcemije od serijskog određivanja ioniziranog kalcija (iCa).

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

OPĆI CILJ:

Definirati ulogu iPTH eseja kao ranog prediktora razvoja postoperativne disfunkcije paratireoidea nakon operacije štitnjače.

SPECIFIČNI CILJEVI:

1. utvrditi prediktivnu vrijednost IRMA PTH eseja u ranoj postoperativnoj dijagnozi hipokalcemije
2. utvrditi optimalan broj i vrijeme uzimanja uzorka krvi za mjerenje iPTH u odnosu na operativni zahvat, koja mogu biti prediktivna za hipokalcemiju
3. definirati način interpretacije podataka (apsolutne PTH vrijednosti u odnosu na relativnu promjenu vrijednosti u drugim vremenskim točkama)
4. utvrditi prediktivnu vrijednost u odnosu na bolest (hipo/hipertireoza) i eventualno neke demografske parametre (dob, spol itd.)
5. utvrditi osjetljivost i specifičnost metode kao *screening* testa
6. utvrditi povezanost vrijednosti korištenoga iPTH eseja sa kretanjem ioniziranoga kalcija
7. predložiti smjernice rutinske postoperativne nadoknade kalcija i vitamina D u odnosu na rezultate iPTH eseja.

4. ISPITANICI I METODE

Ovo istraživanje je provedeno na 119 bolesnika koji su kirurški liječeni na Klinici za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata Kliničkog bolničkog centra (KBC) Zagreb od siječnja 2010. do lipnja 2011. godine. Od toga broja ispitanika, kontrolnu grupu (LT) su činila 30 bolesnika kojima je učinjena parcijalna resekcija štitnjače, tj. lobektomija kod kojih se teoretski ne očekuje hipokalcemija.

Bolesnici su uključeni u istraživanje nakon što je svaki od njih na temelju potpune obaviještenosti svojevolarno pristao sudjelovati u istom te pristanak potvrdio vlastitim potpisom.

Kriterij za uključivanje u istraživanje bila je prva (inicijalna) operacija štitnjače nevezano uz indikaciju. Kako je cilj utvrđivanje razvoja i praćenje dinamike ove komplikacije nakon operacije štitnjače, inicijalna dijagnoza nije bila relevantna.

Ispitanici su operirani jednom od dvije kirurške tehnike (konvencionalna tireoidektomija ili ultrazvučni rezač) koje se rutinski koriste na Klinici.

Sve operacije u obje skupine izvršila su 2 kirurga sa znatnim iskustvom u području kirurgije štitnjače.

4.1. Ispitanici

4.1.1. Bolesnici s totalnom tireoidektomijom

U ispitivanu skupinu uključena su 89 bolesnika primljena radi prethodno planirane elektivne operacije štitnjače, tj. totalne tireoidektomije u Klinici za bolesti uha, nosa i grla te kirurgiju glave i vrata. Ispitanici u ispitivanoj skupini nisu imali ni jedan isključujući kriterij. Priprema za operaciju bila je uobičajena za operacije štitnjače.

4.1.2. Kontrolna skupina

U kontrolnu skupinu uključeno je 30 osoba primljenih radi prethodno planirane elektivne operacije štitnjače, tj. lobektomije na Klinici za bolesti uha, nosa i grla te

kirurgiju glave i vrata KBC Zagreb. Ispitanici u kontrolnoj skupini nisu imali niti jedan isključujući kriterij.

4.1.3. Isključujući kriteriji

Kriteriji za isključenje iz istraživanja bili su: dob manja od 18 godina, anamneza prijašnje operacije na vratu ili ozračivanje vrata, bubrežna insuficijencija ili zatajenje te intraoperacijsko davanje kalcija i/ili magnezija.

4.1.4. Postupanje s ispitanicima

Prijeoperacijska obrada uključivala je rutinsku preoperativnu ultrazvučnu i citološku dijagnostiku, hormonski status štitnjače te po potrebi i scintigrafiju štitnjače.

Nakon informiranja o istraživanju i potpisa suglasnosti za sudjelovanje, ispitanici iz obje skupine imali su istu standardnu preoperativnu pripremu za operacijski zahvat i opću anesteziju za operaciju štitnjače prema protokolu Klinike kao i drugi bolesnici koji se upućuju na operaciju, a nisu sudionici istraživanja. Nakon premedikacije i uvoda u opću anesteziju, izuzeti su uzorci krvi iz periferne vene od strane medicinskog osoblja za određivanje ioniziranoga kalcija (iCa) i paratireoidnoga hormona (iPTH) prema sljedećem protokolu:

A. Tijekom operacije:

Ispitanicima u ispitivanoj skupini krv je vađena u tri navrata tijekom operacije:

1. uzorak nakon uvoda u anesteziju, a prije reza-polazna vrijednost,
2. uzorak 10 minuta nakon vađenja ili odstranjenja prvog reznja štitnjače i
3. na kraju operacije- 10 min nakon vađenja drugog reznja.

Ispitanicima u kontrolnoj skupini krv je izuzeta u dva navrata tijekom operacije:

1. uzorak nakon uvoda u anesteziju, a prije reza- polazna vrijednost,
2. uzorak 10 minuta nakon vađenja, tj. odvajanja prvog reznja štitnjače.

Svi bolesnici su operirani u dopodnevnoj smjeni i poslije zahvata upućeni u sobu za buđenje.

B. Nakon operacije protokol vađenja krvi za iCa i iPTH u ispitivanoj i kontrolnoj skupini je bio identičan u obje skupine:

- 6 h nakon operacije;

- prvi **(1D)** i drugi **(2D)** poslijeoperacijski dan ujutro između 6 i 8 sati uz istovremeno ispunjavanje upitnika o prisutnosti simptoma hipokalcemije i supstitucijskoj terapiji.

Uvođenje supstitucijske terapije preparatima kalcija i vitamina D, eventualno parenteralnog oblika kalcija nije mijenjano- temeljilo se na vrijednostima ioniziranoga kalcija i simptomima hipokalcemije prema protokolu Klinke kao i kod bolesnika koji nisu bili uključeni u istraživanje.

C. Nakon otpusta iz bolnice svi bolesnici su praćeni te su svima uzeta još po 2 uzorka krvi za određivanje iCa i iPTH:

- na kontrolnom pregledu **(K1)** kod operatera, a po dolasku patohistološkog nalaza (10-14. poslijeoperacijski dan) i

- 6 mjeseci nakon operacije **(K2)**.

Godinu dana nakon operacije praćeni su hipokalcemični bolesnici, što predstavlja dio rutinske kliničke prakse. Dakle, bolesnicima u ispitivanoj skupini izuzeto je ukupno 8 uzoraka krvi, a onima u kontrolnoj skupini ukupno 7 uzoraka krvi za određivanje iCa i iPTH.

Svi ispitanici su na kraju istraživanja svrstani u jednu od tri skupine prema ishodu kalcemije: normokalcemija, prolazna hipokalcemija/hipoparatiroidizam i trajna hipokalcemija/hipoparatiroidizam.

Prolazna hipokalcemija je za potrebe istraživanja definirana kao ona koja traje do 6 mjeseci od operacije, a ona koja traje duže od 6 mjeseci označena je kao trajna hipokalcemija ili trajni hipoparatiroidizam. U skupini normokalcemije svrstani su svi oni koji niti su imali simptome niti iCa ispod 1,10 mmol/l.

Smatramo da su koristi za ispitanike veće od rizika kojima su bili izloženi te su navedeni rizici etički i profesionalno prihvatljivi.

Svi podatci skupljeni za vrijeme istraživanja i za vrijeme praćenja bolesnika služili su samo u svrhu izrade teme doktorata i planiranih publikacija u sklopu teme doktorata, a identitet svih ispitanika ostat će uvijek povjerljiv i zaštićen.

Izuzeti uzorci krvi bolesnika i kontrola su jednako tretirani tijekom cijele studije.

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom istraživanja poštovani su svi etički principi navedeni u relevantnim smjernicama (Kodeks etike i deontologije HLK, WMA Helsinške deklaracije).

Svi bolesnici su prospektivno praćeni uz prikupljanje podataka o patohistološkoj dijagnozi s posebnim osvrtom na prisutnost slučajno odstranjene paratireoidee; supstitucijskoj terapiji kalcijem i vitaminom D te simptomima i znacima hipokalcemije.

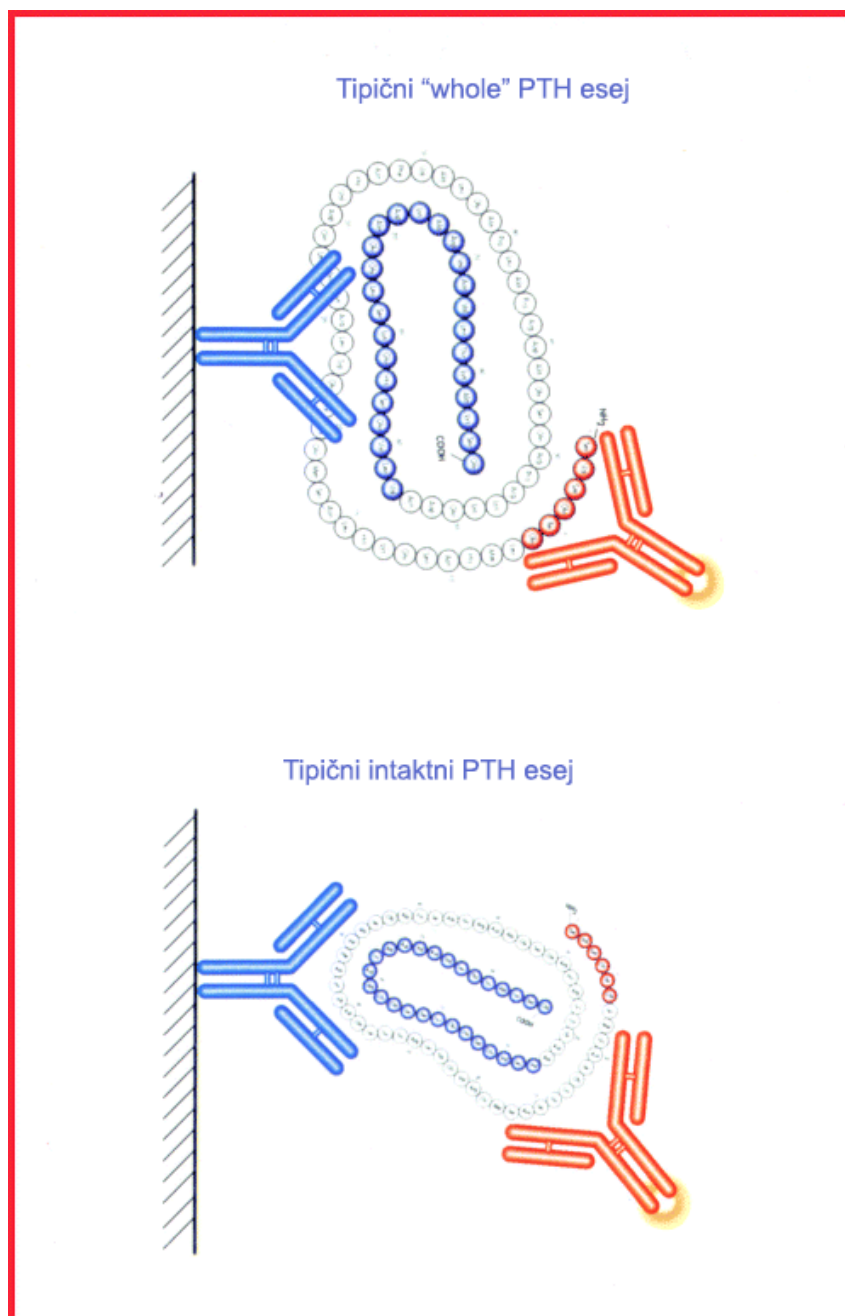
4.2. Metode

4.2.1. Određivanje razine paratireoidnoga hormona

Analizirana je kinetika promjene iPTH tijekom i nakon operacije štitnjače iz venske krvi u Laboratoriju za radiofarmakologiju i radioimunologiju Kliničkog zavoda za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja (laboratorij), KBC Zagreb.

Uzorci krvi za analizu PTH skupljeni su u tube koje nisu sadržavale heparin, etilendiamino tetraoctenu kiselinu (EDTA) niti natrij-citrat. Razina PTH određivana je testom druge generacije, tj. radioimunoesejem za *in vitro* određivanje paratireoidnog hormona u ljudskom serumu i plazmi (IRMA PTH esej), tvrtke IMMUNOTECH SAS, Marseille Cedex, France prema uputama proizvođača (83).

To je esej „sendvič“ tipa (*slika 4.2.1.*). Dva protutijela na različite epitope PTH molekule koja nisu kompetitivna jedan za drugoga korištena su u kitu.



Slika 4.2.1. Shematski prikaz mjesta djelovanja PTH esaja 3. („whole“ PTH) i 2. (intaktni PTH) generacije (preuzeto i adaptirano od *Slatopolsky E i sur. A novel mechanism for skeletal resistance in uremia. Kidney International, Vol. 58 (2000), 753–761.*⁸⁴).

Nakon uzimanja krvi, serum ili plazma se odvoje od krvnih stanica centrifugiranjem. Ako se test provodio unutar 12 sati, uzorci seruma i plazme su pohranjeni na temperaturi od 2 do 8° C. U slučajevima kada nije bilo moguće provesti test unutar 12 sati uzorci seruma i plazme bili su pohranjeni na temperaturi od -20° C.

Uzorci krvi, kontrolne probe i probe za kalibriranje testa inkubiraju se u kušalicama obloženim poliklonalnim antiparatireoidnim antitijelom koje se pipetira po 200 µl uzoraka krvi, kontrole ili probe za kalibriranje. Uzorci se zatim inkubiraju 120 minuta na sobnoj temperaturi, a potom se sadržaj kušalica pažljivo aspirira. U kušalice se potom doda po 100 µl otopine sekundarnog monoklonalnog antitijela obilježenog radioaktivnim ¹²⁵I. Nakon ponovne inkubacije od 120 minuta na sobnoj temperaturi, sadržaj kušalica se odstrani, kušalice se dva puta isperu komercijalnom otopinom za ispiranje, a potom se izmjeri vezana radioaktivnost s pomoću radioaktivnog mjerača. Koncentracija paratireoidnog hormona u uzorcima je izravno proporcionalna izmjerenoj radioaktivnosti. Konačna koncentracija u uzorcima određuje se interpolacijom vrijednosti na standardnu krivulju i izražava se u *pmol/l ili pg/ml*. Referentne vrijednosti u našem laboratoriju su 1-6 pmol/l, a koeficijent varijacije ≤7,5% (83).

4.2.2. Određivanje razine ioniziranoga kalcija

Kako je ionizirani kalcij jedini biološki aktivni oblik kalcija u organizmu uglavnom pod utjecajem PTH koristili smo njega za mjerenje hipokalcemije. Ionizirani kalcij se određivao odmah na prijenosnom analizatoru GEM Premier 3000 za analizu uzoraka pune krvi uz bolesničku postelju. Proizvođač analizatora je tvrtka Instrumentation Laboratory Company, Lexington, MA, USA (85). Referentne vrijednosti su 1,12–1,32 mmol/l (86). Analizator je dostupan za analizu uzorka u sklopu operacijskih dvorana i odjela. Ovo je uobičajena metoda za određivanje iCa na Klinici. Rezultati određivanja koncentracije analita u uzorcima bolesnika dobivenih na ispitivanom analizatoru kompatibilni su s rezultatima dobivenim na referentnim analizatorima u centralnom laboratoriju, što je istestirano prije puštanja u rad ovog analizatora. Analizator je jednostavan za rad, a automatsko, samostalno provođenje kontrole kvalitete rada poslije svakog uzorka i samostalno otklanjanje grešaka omogućuje siguran rad i pouzdane rezultate.

4.3. Statistička analiza

Podatci su prikazani tablično i grafički. Kvantitativne vrijednosti su prikazane kroz aritmetičke sredine i standardne devijacije, 95% intervale pouzdanosti (96% CI) te medijane i odgovarajuće interkvartilne raspone, dok su kategorijske vrijednosti prikazane s frekvencijama i učestalostima. Napravljen je Smirnov-Kolmogorovljev test radi analize normalnosti raspodjele te su se shodno dobivenim podacima upotrijebili odgovarajući parametrijski, odnosno neparametrijski statistički testovi. Razlike u kategorijskim varijablama analizirale su se χ^2 testom. Zavisnom analizom varijance su se usporedile razlike u vrijednostima i dinamici promjene iPTH i iCa između ispitivanih skupina. Pearsonovim koeficijentima korelacije analizirana je povezanost izmjerenih vrijednosti iPTH i iCa. Određena je osjetljivost i specifičnost pozitivnih nalaza iPTH i iCa u odnosu na prisutnost simptoma hipokalcemije. U predikciji simptoma hipokalcemije korištena je binarna logistička regresija. Dobiveni rezultati su interpretirani na 5%-tnoj razini značajnosti ($p < 0,05$), a statistička analiza je provedena uporabom programske potpore STATISTICA verzija 10.0 (87).

5. REZULTATI

Kriterije za ulazak u istraživanje ispunilo je 119 ispitanika. Od toga je 89 ispitanika u ispitivanoj skupini, koju čine bolesnici kojima je učinjena totalna tireoidektomija (TT), a 30 ispitanika u kontrolnoj skupini, koju čine bolesnici kojima je učinjena lobektomija (LT). Opisni prikaz ispitivane i kontrolne skupine nalazi se u *tablici 5.1.*

114 ispitanika je operirano pomoću ultrazvučnog rezača (*Ultracision Harmonic Scalpel, Ethicon Endo-Surgery, Inc.*). 5 bolesnika je operirano klasičnim pristupom pomoću hladnih instrumenata i primarne hemostaze ligiranjem većih krvnih žila i koagulacije manjih krvnih žila bipolarnom pincetom.

U istraživanju je sudjelovalo 11 muškaraca i 108 žena, što gotovo točno odgovara omjeru 9:1 u korist ženskog spola.

Najmlađi ispitanik imao je 18 godina (uključeni su samo punoljetni ispitanici), a najstariji 89 godina. Medijan dobi ispitanika u skupini TT bio je 48,40, a u skupini LT 46,03 ($p=0,493$, nezavisni t-test).

Prema nastanku hipokalcemije postoperativno 59 ispitanika (66,3%) iz skupine TT je svrstano u kategoriju prolazne hipokalcemije (prisutni simptomi hipokalcemije, $iCa < 1,10$, supstitucijska terapija potrebna za održavanje normokalcemije unutar 6 mjeseci od operacije), 16 ispitanika (18%) u kategoriju trajne hipokalcemije (simptomi i terapija za održavanje normokalcemije > 6 mjeseci od operacije), a 14 ispitanika (15,7%) u kategoriju normokalcemije (nisu imali niti simptome ni laboratorijski pad $iCa < 1,10$ mmol/l). U kontrolnoj skupini LT 3 ispitanika (10%) je svrstano u kategoriju prolazne hipokalcemije, niti jedan ispitanik nije razvio trajnu hipokalcemiju, a 27 (90%) ispitanika iz ove skupine je u kategoriji normokalcemije.

Najčešći patohistološki nalaz (PHD) u skupini TT je bila multinodozna struma (49,4%), zatim papilarni karcinom (38,2%), folikularni adenom (9%), folikularni tumor (2,2%) i jedan medularni karcinom. U kontrolnoj skupini LT najčešći PHD nalaz je bio folikularni adenom (40%) i struma (43,3%). Na ukupnom uzorku najčešći PHD je bio struma (47,9%), a zatim papilarni karcinom s 31,1%.

Prema preoperativnom hormonskom statusu ispitanika, 79 operiranih (66,4%) je bilo eutiroidno, bez ikakve terapije, 32 bolesnika (26,9%) su bila pod tireostatskom

terapijom, a 8 bolesnika (6,7%) na supstitucijskoj terapiji levotiroksinom. Ispitivana TT i LT skupina se značajno razlikuju u korištenju, tj. uvođenju supstitucijske terapije Ca (Ca glukonat), CaCO₃ i Rocaltrola, PhD nalazu štitnjače (** χ^2 test: p<0,001), simptomima hipokalcemije, korištenju tireostatika, preoperativnom hormonskom statusu štitnjače i nastanku hipokalcemije (* χ^2 test: p<0,05), tj. hipoparatiroidizma postoperativno (χ^2 test, *tablica 5.1.*).

Tablica 5.1. Opisna statistika i razlike između ispitivanih operativnih skupina (TT i LT): χ^2 test

		Skupina				Ukupno	
		TT		LT		N	%
		N	%	N	%		
SPOL	Muški	6	6,7%	5	16,7%	11	9,2%
	Ženski	83	93,3%	25	83,3%	108	90,8%
Ca glukonat**	Ne	35	39,3%	29	96,7%	64	53,8%
	Da	54	60,7%	1	3,3%	55	46,2%
CaCO₃**	Ne	14	15,7%	29	96,7%	43	36,1%
	Da	75	84,3%	1	3,3%	76	63,9%
Rocaltrol**	Ne	52	58,4%	30	100,0%	82	68,9%
	Da	37	41,6%	0	0,0%	37	31,1%
Simptomi*	Ne	70	78,7%	30	100,0%	100	84,0%
	Da	19	21,3%	0	0,0%	19	16,0%
PHD**	Struma	44	49,4%	13	43,3%	57	47,9%
	Folikularni tumor	2	2,2%	2	6,7%	4	3,4%
	Folikularni adenom	8	9,0%	12	40,0%	20	16,8%
	Papilarni karcinom	34	38,2%	3	10,0%	37	31,1%
	Medularni karcinom	1	1,1%	0	0,0%	1	0,8%
TEHNIKA	HS	84	94,4%	30	100,0%	114	95,8%
	Klasični pristup	5	5,6%	0	0,0%	5	4,2%
PREOPERATIVNI STATUS*	Eutiroidno stanje	51	57,3%	28	93,3%	79	66,4%
	Hipertireoza pod th	30	33,7%	2	6,7%	32	26,9%
	Hipotireoza pod th	8	9,0%	0	0,0%	8	6,7%
Hipoparatiroidizam/ hipokalcemija**	Prolazni	59	66,3%	3	10,0%	62	52,1%
	Trajni	16	18,0%	0	0,0%	16	13,4%
	Normokalcemija	14	15,7%	27	90,0%	41	34,5%

Legenda: TT – totalna tireoidektomija; LT – lobektomija; N – broj bolesnika; PHD- patohistološka dijagnoza; CaCO₃ – kalcijev karbonat; Ca glukonat – intravenski pripravak kalcijevog glukonata; th – terapija; HS- ultrazvučni rezač;

* χ^2 test: p<0,05; ** χ^2 test: p<0,001

U *tablicama 5.2.1., 5.2.2. i 5.2.3.* prikazana je usporedba učestalosti hipokalcemije u različitim vremenima mjerenja u odnosu na operativne skupine i različito korištene kriterije. U *tablici 5.2.1.* prikazana je usporedba učestalosti hipokalcemije u različitim vremenima mjerenja u odnosu na operativne skupine. Značajne razlike u korist većeg udjela ispitanika s vrijednostima PTH >1 nalazimo u skupini LT i to tek nakon 18h (90% vs. 57,3%, * χ^2 test: p<0,05).

Tablica 5.2.1. Usporedba učestalosti hipokalcemije u različitim vremenima mjerenja u odnosu na operativne skupine (TT i LT) kada se koristi donja referentna granica $iPTH \leq 1$ pmol/l> kao kriterij: χ^2 test

Vrijeme mjerenja	Skupina				Ukupno		
	TT		LT		N	%	
	N	%	N	%			
1	PTH \leq 1 pmol/l	3	3,4%	1	3,6%	4	3,4%
	PTH>1 pmol/l	85	96,6%	27	96,4%	112	96,6%
2	PTH \leq 1 pmol/l	13	14,8%	2	7,1%	15	12,9%
	PTH>1 pmol/l	75	85,2%	26	92,9%	101	87,1%
3	PTH \leq 1 pmol/l	38	43,2%	NA	NA	38	43,2%
	PTH>1 pmol/l	50	56,8%	NA	NA	50	56,8%
18h*	PTH \leq 1 pmol/l	38	42,7%	3	10,0%	41	34,5%
	PTH>1 pmol/l	51	57,3%	27	90,0%	78	65,5%
1D*	PTH \leq 1 pmol/l	35	39,3%	2	6,7%	37	31,1%
	PTH>1 pmol/l	54	60,7%	28	93,3%	82	68,9%
2D**	PTH \leq 1 pmol/l	33	37,1%	0	0,0%	33	28,2%
	PTH>1 pmol/l	56	62,9%	28	100,0%	84	71,8%
K1*	PTH \leq 1 pmol/l	24	28,9%	2	6,9%	26	23,2%
	PTH>1 pmol/l	59	71,1%	27	93,1%	86	76,8%
K2	PTH \leq 1 pmol/l	11	14,1%	1	4,0%	12	11,7%
	PTH>1 pmol/l	67	85,9%	24	96,0%	91	88,3%

Legenda: **1**-polazna vrijednost; **2**- 10 min nakon odvajanja 1. reznja štitnjače; **3**- 10 min nakon odvajanja drugog reznja štitnjače; **18 h**- 6 sati nakon operacije; **1D**- prvi postoperativni dan; **2D**- drugi postoperativni dan; **K1**- prvi kontrolni pregled(10-14. postoperativni dan); **K2**- 6 mjeseci nakon operacije; NA: podatci nisu dostupni-nema te vremenske točke kod LT;

* χ^2 test: p<0,05

** χ^2 test: p<0,001

U *Tablici 5.2.2.* prikazuje usporedbu učestalosti hipokalcemije u različitim vremenima mjerenja u odnosu na operativne skupine. Značajne razlike u korist većeg udjela ispitanika s vrijednostima $iCa \geq 1,12$ mmol/l nalazimo u skupini LT i to tek nakon 18h (53,3 % vs. 30,3%, * χ^2 test: p<0,05).

Tablica 5.2.2. Usporedba učestalosti hipokalcemije u različitim vremenima mjerenja u odnosu na operativne skupine (TT i LT) kada se koristi referentnu donju granicu $iCa < 1,12 \text{ mmol/l} \geq$ kao kriterij: χ^2 test

Vrijeme mjerenja	Skupina				Ukupno		
	TT		LT		N	%	
	N	%	N	%			
1	Ca $\geq 1,12 \text{ mmol/l}$	33	37,1%	11	36,7%	44	37,0%
	Ca $< 1,12 \text{ mmol/l}$	56	62,9%	19	63,3%	75	63,0%
2	Ca $\geq 1,12 \text{ mmol/l}$	13	14,6%	7	23,3%	20	16,8%
	Ca $< 1,12 \text{ mmol/l}$	76	85,4%	23	76,7%	99	83,2%
3	Ca $\geq 1,12 \text{ mmol/l}$	15	16,9%	NA	NA	15	16,9%
	Ca $< 1,12 \text{ mmol/l}$	74	83,1%	NA	NA	74	83,1%
18h*	Ca $\geq 1,12 \text{ mmol/l}$	27	30,3%	16	53,3%	43	36,1%
	Ca $< 1,12 \text{ mmol/l}$	62	69,7%	14	46,7%	76	63,9%
1D*	Ca $\geq 1,12 \text{ mmol/l}$	18	20,2%	13	43,3%	31	26,1%
	Ca $< 1,12 \text{ mmol/l}$	71	79,8%	17	56,7%	88	73,9%
2D*	Ca $\geq 1,12 \text{ mmol/l}$	15	16,9%	12	40,0%	27	22,7%
	Ca $< 1,12 \text{ mmol/l}$	74	83,1%	18	60,0%	92	77,3%
K1	Ca $\geq 1,12 \text{ mmol/l}$	42	50,0%	19	65,5%	61	54,0%
	Ca $< 1,12 \text{ mmol/l}$	42	50,0%	10	34,5%	52	46,0%
K2	Ca $\geq 1,12 \text{ mmol/l}$	43	55,1%	12	48,0%	55	53,4%
	Ca $< 1,12 \text{ mmol/l}$	35	44,9%	13	52,0%	48	46,6%

Legenda: **1**-polazna vrijednost; **2**- 10 min nakon odvajanja 1. reznja štitnjače; **3**- 10 min nakon odvajanja drugog reznja štitnjače; **18 h**- 6 sati nakon operacije; **1D**- prvi postoperativni dan; **2D**- drugi postoperativni dan; **K1**- prvi kontrolni pregled (10-14. postoperativni dan); **K2**- 6 mjeseci nakon operacije; NA: podatci nisu dostupni-nema te vremenske točke kod LT;

* χ^2 test: $p < 0,05$

** χ^2 test: $p < 0,001$

U *tablici 5.2.3.* prikazana je usporedba učestalosti hipokalcemije u različitim vremenima mjerenja u odnosu na operativne skupine. Značajne razlike u korist većeg udjela ispitanika s vrijednostima $iCa \geq 1,00 \text{ mmol/l}$ nalazimo u skupini LT i to samo drugi postoperativni dan (2D) (100% vs. 66,3% ,** χ^2 test: $p < 0,001$).

Tablica 5.2.3. Usporedba učestalosti hipokalcemije u različitim vremenima mjerenja u odnosu na operativne skupine (TT i LT) kada se koristi donju granicu $iCa < 1,00 \text{ mmol/l}$ kao kriterij: χ^2 test

Vrijeme mjerenja	Skupina				Ukupno		
	TT		LT		N	%	
	N	%	N	%			
1	Ca <1,00 mmol/l	7	7,9%	1	3,3%	8	6,7%
	Ca ≥1,00 mmol/l	82	92,1%	29	96,7%	111	93,3%
2	Ca <1,00 mmol/l	13	14,6%	4	13,3%	17	14,3%
	Ca ≥1,00 mmol/l	76	85,4%	26	86,7%	102	85,7%
3	Ca <1,00 mmol/l	13	14,6%	NA	NA	13	14,6%
	Ca ≥1,00 mmol/l	76	85,4%	NA	NA	76	85,4%
18h	Ca <1,00 mmol/l	4	4,5%	1	3,3%	5	4,2%
	Ca ≥1,00 mmol/l	85	95,5%	29	96,7%	114	95,8%
1D	Ca <1,00 mmol/l	9	10,1%	1	3,3%	10	8,4%
	Ca ≥1,00 mmol/l	80	89,9%	29	96,7%	109	91,6%
2D**	Ca <1,00 mmol/l	30	33,7%	0	0,0%	30	25,2%
	Ca ≥1,00 mmol/l	59	66,3%	30	100,0%	89	74,8%
K1	Ca <1,00 mmol/l	3	3,6%	0	0,0%	3	2,7%
	Ca ≥1,00 mmol/l	81	96,4%	29	100,0%	110	97,3%
K2	Ca <1,00 mmol/l	3	3,8%	0	0,0%	3	2,9%
	Ca ≥1,00 mmol/l	75	96,2%	25	100,0%	100	97,1%

Legenda: **1**-polazna vrijednost; **2**- 10 min nakon odvajanja 1. režnja štitnjače; **3**- 10 min nakon odvajanja drugog režnja štitnjače; **18 h**- 6 sati nakon operacije; **1D**- prvi postoperativni dan; **2D**- drugi postoperativni dan; **K1**- prvi kontrolni pregled (10-14. postoperativni dan); **K2**- 6 mjeseci nakon operacije; NA: podatci nisu dostupni-nema te vremenske točke kod LT;

* χ^2 test: $p < 0,05$;

** χ^2 test: $p < 0,001$

U Tablici 5.3. prikazana je opisna statistika i razlike u pojedinim kliničkim varijablama između skupina prolaznog i trajnog hipoparatiroidizma te normokalcemije. Prema ishodu kalcemije, kako je već ranije navedeno, ispitanici su podijeljeni u 3 kategorije: prolazni (ukupno 62 ispitanika) i trajni (N=16) hipoparatiroidizam te normokalcemija (N=41).

U odnosu na korištenu kiruršku tehniku (HS vs. klasični pristup) nije bilo statistički značajne razlike između kategorija.

Značajne razlike su u uzimanju nadomjesnih preparata Ca (Ca glukonat, CaCO_3), uzimanju derivata vitamina D (Rocaltrol), prisustvu simptoma i učinjenoj operaciji (** χ^2 test: $p < 0,001$) te PHD-u i preoperativnom hormonskom statusu štitnjače (* χ^2 test: $p < 0,05$).

Tablica 5.3. Opisna statistika i razlike u pojedinim kliničkim varijablama između skupina hipoparatiroidizma i normokalcemije: χ^2 test

		Hipoparatiroidizam				Normokalcemija	
		Prolazni N=62		Trajni N=16		N=41	
		N	%	N	%	N	%
SPOL	Muški	5	8,1%	0	0,0%	6	14,6%
	Ženski	57	91,9%	16	100,0%	35	85,4%
Operacija**	TT+disekcija	6	9,7%	1	6,3%	1	2,4%
	TT	53	85,5%	15	93,8%	13	31,7%
	LT	3	4,8%	0	0,0%	27	65,9%
Ca glukonat**	Ne	21	33,9%	4	25,0%	39	95,1%
	Da	41	66,1%	12	75,0%	2	4,9%
CaCO₃**	Ne	6	9,7%	0	0,0%	37	90,2%
	Da	56	90,3%	16	100,0%	4	9,8%
Rocaltrol**	Ne	38	61,3%	3	18,8%	41	100,0%
	Da	24	38,7%	13	81,3%	0	0,0%
Simptomi**	Ne	50	80,6%	9	56,3%	41	100,0%
	Da	12	19,4%	7	43,8%	0	0,0%
PHD*	Struma	33	53,2%	8	50,0%	16	39,0%
	Folikularni tumor	2	3,2%	0	0,0%	2	4,9%
	Folikularni adenom	2	3,2%	2	12,5%	16	39,0%
	Papilarni karcinom	24	38,7%	6	37,5%	7	17,1%
	Medularni karcinom	1	1,6%	0	0,0%	0	0,0%
TEHNIKA	HS	59	95,2%	16	100,0%	39	95,1%
	Klasični pristup	3	4,8%	0	0,0%	2	4,9%
PREOPERATIVNI STATUS*	Eutiroidno stanje	31	50,0%	12	75,0%	36	87,8%
	Hipertireoza pod th	24	38,7%	4	25,0%	4	9,8%
	Hipotireoza pod th	7	11,3%	0	0,0%	1	2,4%

Legenda: TT – totalna tireoidektomija; LT – lobektomija; N – broj bolesnika; PHD- patohistološka dijagnoza; CaCO₃ – kalcijev karbonat; Ca glukonat – intravenski pripravak kalcijevog glukonata; th – terapija; HS- ultrazvučni rezač

* χ^2 test: p<0,05

** χ^2 test: p<0,001

U Tablici 5.4. i slici 5.1. prikazana je dinamika pozitivnih nalaza PTH-a (>1) u odnosu na skupine hipoparatiroidizma i normokalcemije. U prva dva mjerenja nema značajnih razlika između ispitivanih skupina, a nakon 3. mjerenja razlike postaju značajne (54,2% prolazni vs. 26,7% trajni vs. 100% ispitanika s PTH > 1 mmol/l u kategoriji normokalcemije u vremenu mjerenja 3, χ^2 test: $p < 0,001$). Stoga bi najispravnije bilo gledati pozitivne vrijednosti PTH u 3. mjerenju i nakon.

Tablica 5.4. Usporedba raspodjele iPTH ispod i iznad donje referentne granice u različitim vremenima mjerenja u odnosu na konačni ishod kalcemije: χ^2 test

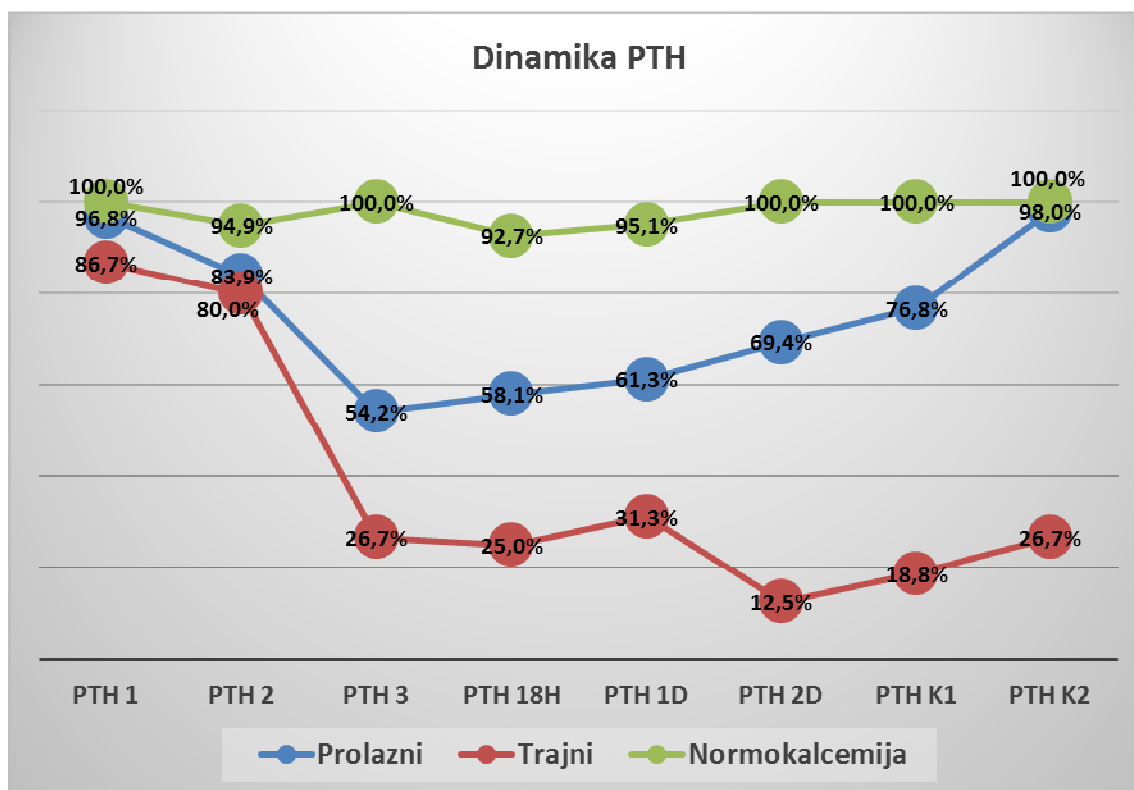
Vrijeme mjerenja		Hipoparatiroidizam				Normokalcemija	
		Prolazni N=62		Trajni N=16		N=41	
		N	%	N	%	N	%
1	PTH≤1pmol/l	2	3,2%	2	13,3%	0	0,0%
	PTH>1pmol/l	60	96,8%	13	86,7%	39	100,0%
2	PTH≤1pmol/l	10	16,1%	3	20,0%	2	5,1%
	PTH>1pmol/l	52	83,9%	12	80,0%	37	94,9%
3**	PTH≤1pmol/l	27	45,8%	11	73,3%	0	0,0%
	PTH>1pmol/l	32	54,2%	4	26,7%	14	100,0%
18h**	PTH≤1pmol/l	26	41,9%	12	75,0%	3	7,3%
	PTH>1pmol/l	36	58,1%	4	25,0%	38	92,7%
1D**	PTH≤1pmol/l	24	38,7%	11	68,8%	2	4,9%
	PTH>1pmol/l	38	61,3%	5	31,3%	39	95,1%
2D**	PTH≤1pmol/l	19	30,6%	14	87,5%	0	0,0%
	PTH>1pmol/l	43	69,4%	2	12,5%	39	100,0%
K1**	PTH≤1pmol/l	13	23,2%	13	81,3%	0	0,0%
	PTH>1pmol/l	43	76,8%	3	18,8%	40	100,0%
K2**	PTH≤1pmol/l	1	2,0%	11	73,3%	0	0,0%
	PTH>1pmol/l	50	98,0%	4	26,7%	37	100,0%

* χ^2 test: $p < 0,05$

** χ^2 test: $p < 0,001$

Tablica 5.4. prikazuje usporedbu učestalosti hipokalcemije (prema kriteriju iPTH<1 pmol/l) u različitim vremenima mjerenja u odnosu na skupine hipoparatiroidizma i normokalcemije. Značajne razlike su u svim vremenima mjerenja izuzev prva dva.

Slika 5.1. Dinamika pozitivnih nalaza PTH-a (>1) u odnosu na skupine hipoparatiroidizma i normokalcemije



U prva dva mjerenja (što je dodatno prikazano u *tablici 5.4.*) nema značajnih razlika između ispitivanih skupina, a nakon 3 mjerenja razlike postaju značajne. Stoga bi najispravnije bilo gledati pozitivne vrijednosti PTH u 3. mjerenju i nakon.

U *tablici 5.5.* prikazane su razlike u vrijednostima izmjerenoga iCa i iPTH u odnosu na vrijeme mjerenja u ispitivanoj skupini TT. Razlike su značajne i u koncentraciji izmjerenoga Ca ($p= 0,008$) kao i u izmjerenim vrijednostima PTH ($p <0,001$, ANOVA za ponavljana mjerenja). Podatci iz tablice 5.5. su grafički prikazani na *sluci 5.2.* za iCa i na *sluci 5.3.* za iPTH.

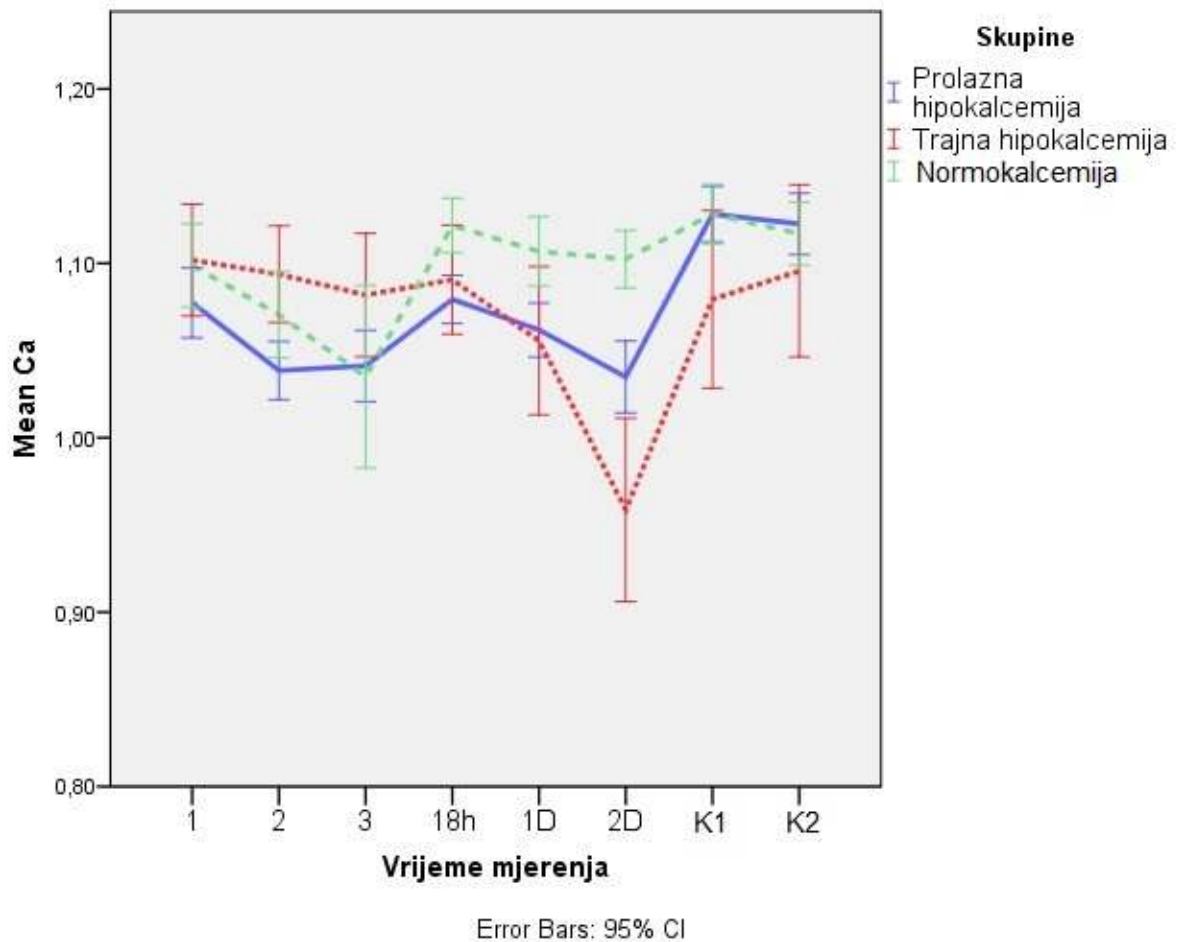
Tablica 5.5. Razlike u vrijednostima izmjerenoga iCa i iPTH u odnosu na vrijeme mjerenja u skupini TT: ANOVA za ponavljana mjerenja

	N	Aritmetička sredina	SD	95% CI		Minimum	Maximum	
				Donji	Gornji			
iCa	1	89	1,09	0,07	1,07	1,10	0,77	1,36
	2	89	1,05	0,07	1,04	1,07	0,84	1,22
	3	89	1,05	0,08	1,03	1,06	0,81	1,23
	18h	89	1,09	0,05	1,08	1,10	0,98	1,22
	1D	89	1,06	0,06	1,05	1,08	0,87	1,18
	2D	89	1,03	0,09	1,01	1,04	0,80	1,17
	K1	84	1,12	0,07	1,10	1,13	0,88	1,28
	K2	78	1,12	0,07	1,10	1,13	0,84	1,26
iPTH	1	88	5,97	4,46	5,02	6,91	0,20	33,30
	2	88	4,06	3,17	3,39	4,73	0,20	21,00
	3	88	2,11	2,16	1,65	2,56	0,20	9,60
	18h	89	1,84	2,00	1,42	2,27	0,20	11,20
	1D	89	1,92	1,91	1,52	2,33	0,20	11,90
	2D	89	2,39	2,61	1,84	2,94	0,20	15,70
	K1	83	3,35	2,71	2,76	3,94	0,20	11,40
	K2	78	4,29	2,89	3,64	4,95	0,20	12,20

		Suma kvadrata	df	Prosječna vrijednost kvadrata	F	P
iCa	Između skupina	0,078	6	0,013	2,986	0,008
	Total	0,931	203			
iPTH	Između skupina	179,56	6	29,92	5,351	<0,001
	Total	1247,79	197			

Df= stupnjevi slobode; F= F vrijednost; p= razina značajnosti

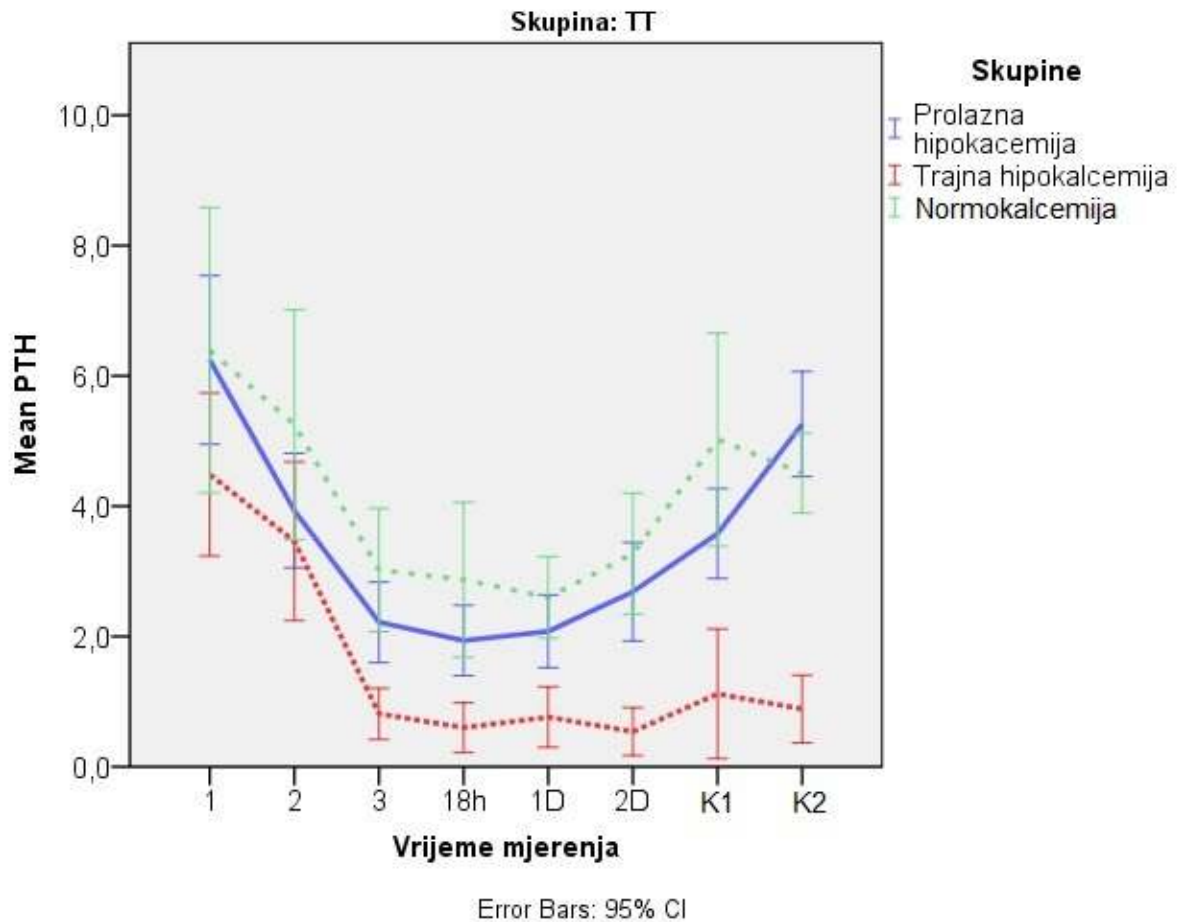
Slika 5.2. Dinamika prosječne vrijednosti Ca u odnosu na ishod kalcemije postoperativno u TT skupini: ANOVA za ponavljana mjerenja



Suma kvadrata	df	Prosječna vrijednost kvadrata	F	P
521,247	1	521,247	37321,250	<0,001
1,034	74	,014		

Slika 5.2. prikazuje dinamiku izmjerenih prosječnih vrijednosti Ca u odnosu na ishod kalcemije u skupini TT. Skupine prolazne hipokalcemije, trajne hipokalcemije i bez simptoma se značajno razlikuju u dinamici izmjerenih vrijednosti Ca u skupini TT (prikazano i u tablici 5.5.).

Slika 5.3. Dinamika prosječne vrijednosti PTH u odnosu ishod kalcemije u TT skupini:
ANOVA za ponavljana mjerenja



Suma kvadrata	df	Prosječna vrijednost kvadrata	F	P
4057,056	1	4057,056	130,542	<0,001
2175,492	70	31,078		

Slika 5.3. prikazuje razlike u dinamici prosječnih vrijednosti PTH u odnosu ishod kalcemije u skupini TT. Razlike između ispitivanih skupina su izrazito značajne (detalji u tablici 5.5). Kako je grafički prikazano, vrijednosti PTH padaju do 3. mjerenja, nakon kojeg se linije razilaze i vrijednosti polako vraćaju na normalu izuzev ispitanika s trajnom hipokalcemijom.

U *tablici 5.6.* prikazane su razlike u vrijednostima izmjerenog iCa i iPTH u odnosu na vrijeme mjerenja u kontrolnoj skupini LT. Razlike su izrazito značajne u oba ispitivana parametra (iCa i iPTH, $p < 0,001$, ANOVA za ponavljana mjerenja).

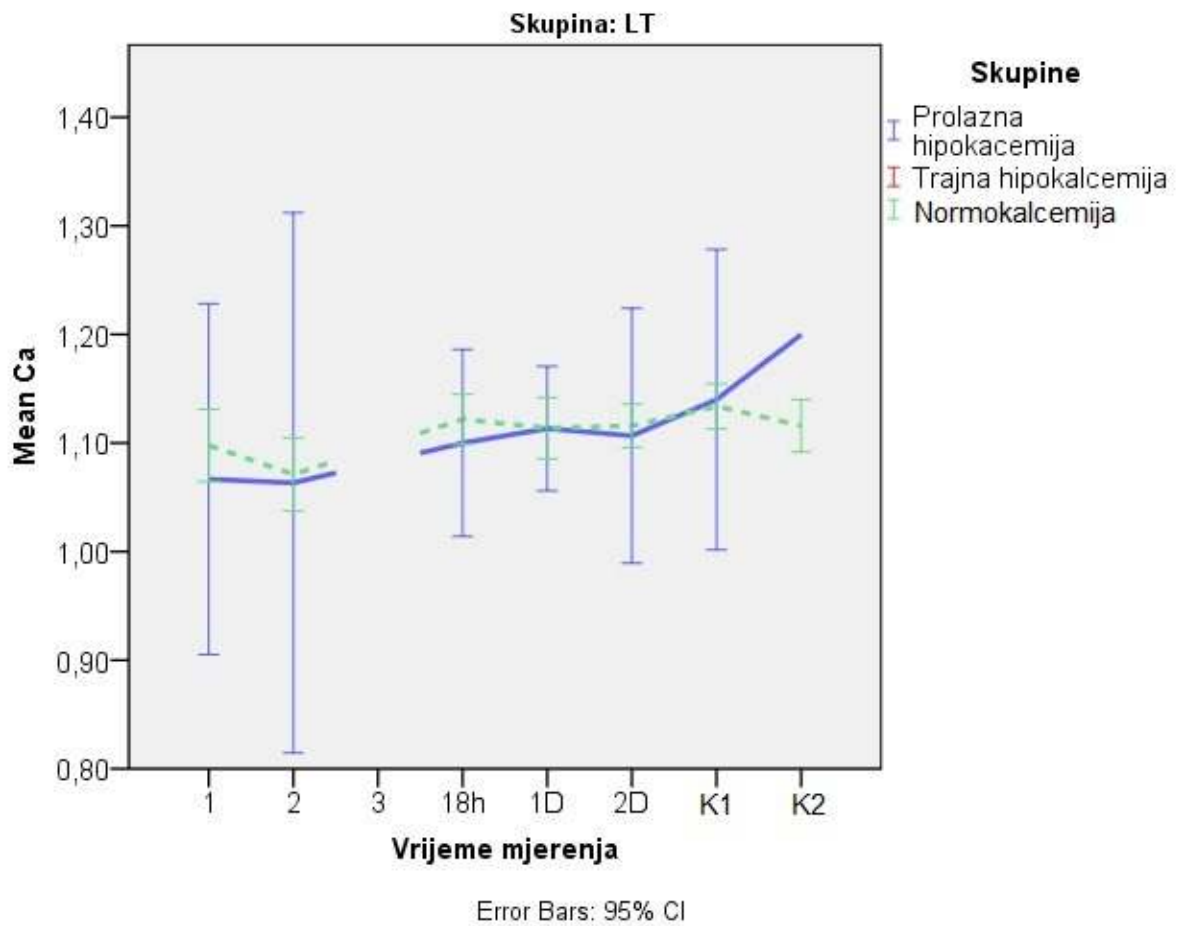
Tablica 5.6. Razlike u vrijednostima izmjerenog iCa i iPTH u odnosu na vrijeme mjerenja u skupini LT: ANOVA za ponavljana mjerenja

	N	Aritmetička sredina	SD	95% CI		Minimum	Maximum	
				Donji	Gornji			
iCa	1	30	1,09	0,08	1,06	1,13	0,84	1,28
	2	30	1,07	0,08	1,04	1,10	0,90	1,30
	18h	30	1,12	0,06	1,10	1,14	0,96	1,28
	1D	30	1,11	0,07	1,09	1,14	0,84	1,27
	2D	30	1,12	0,05	1,10	1,13	1,05	1,31
	K1	29	1,13	0,05	1,12	1,15	1,01	1,29
	K2	25	1,12	0,06	1,10	1,14	1,02	1,28
	iPTH	1	28	5,55	2,57	4,55	6,55	0,20
	2	28	4,48	3,15	3,26	5,70	0,20	13,90
	18h	30	2,90	1,40	2,38	3,42	0,00	6,80
	1D	30	3,50	2,00	2,75	4,24	0,40	9,40
	2D	28	4,03	1,73	3,36	4,70	1,20	9,90
	K1	29	4,35	2,44	3,42	5,28	0,20	11,50
	K2	25	5,78	2,90	4,58	6,98	0,20	11,60

		Suma kvadrata	df	Prosječna vrijednost kvadrata	F	P
iCa	Između skupina	,640	7	0,091	18,238	<0,001
	Total	4,089	695			
iPTH	Između skupina	1306,355	7	186,622	23,091	<0,001
	Total	6834,388	691			

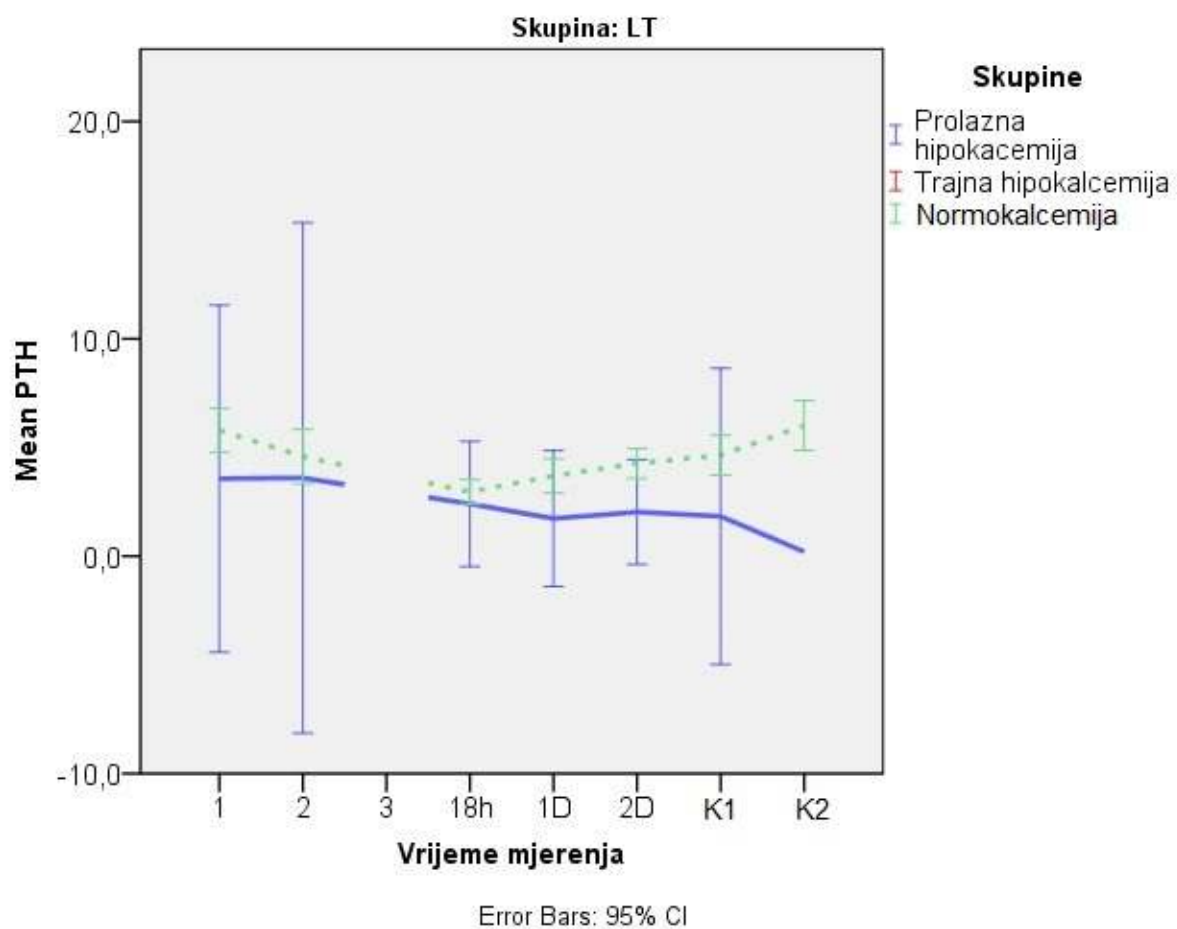
Podatci iz *tablice 5.6.* grafički su prikazani na *slici 5.4.* za iCa i *slici 5.5.* za iPTH.

Slika 5.4. Dinamika prosječne vrijednosti Ca u odnosu na ishod kalcemije u LT skupini:
ANOVA za ponavljana mjerenja



Za skupinu LT nije bilo moguće izračunati značajnost dinamike jer su nedostajali podatci za 3. vrijeme mjerenja, kao i ispitanici s trajnim simptomima hipokalcemije.

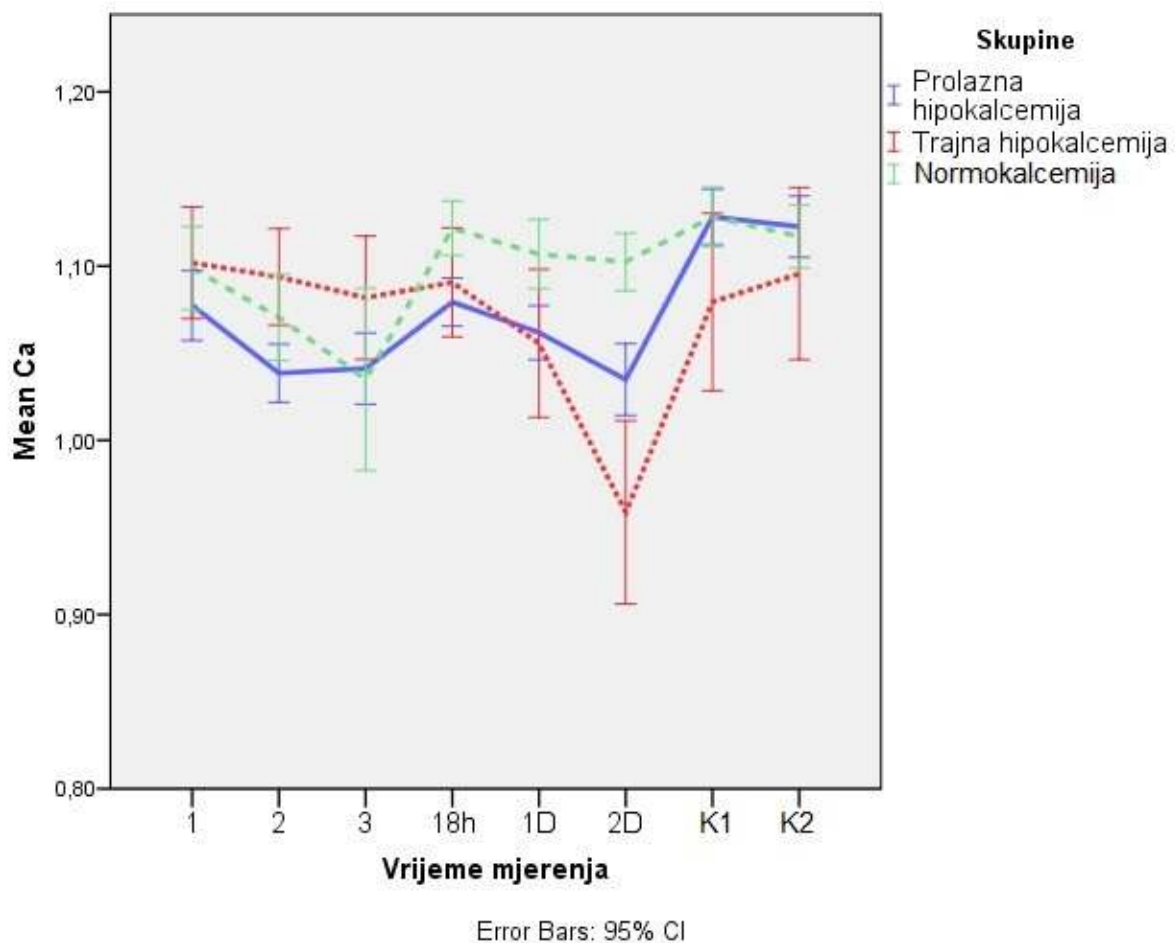
Slika 5.5. Dinamika prosječne vrijednosti PTH u odnosu ishod kalcemije u LT skupini: ANOVA za ponavljana mjerenja



Za skupinu LT nije bilo moguće izračunati značajnost dinamike jer su nedostajali podatci za 3. vrijeme mjerenja, kao i ispitanici s trajnim simptomima hipokalcemije.

Dinamiku izmjerenih prosječnih vrijednosti iCa u odnosu na ishod kalcemije na ukupnom uzorku prikazuje *slika 5.6*. Skupine prolazne hipokalcemije, trajne hipokalcemije i normokalcemije se značajno razlikuju u dinamici izmjerenih vrijednosti Ca na ukupnom uzorku ($p < 0,001$, ANOVA za ponavljana mjerenja).

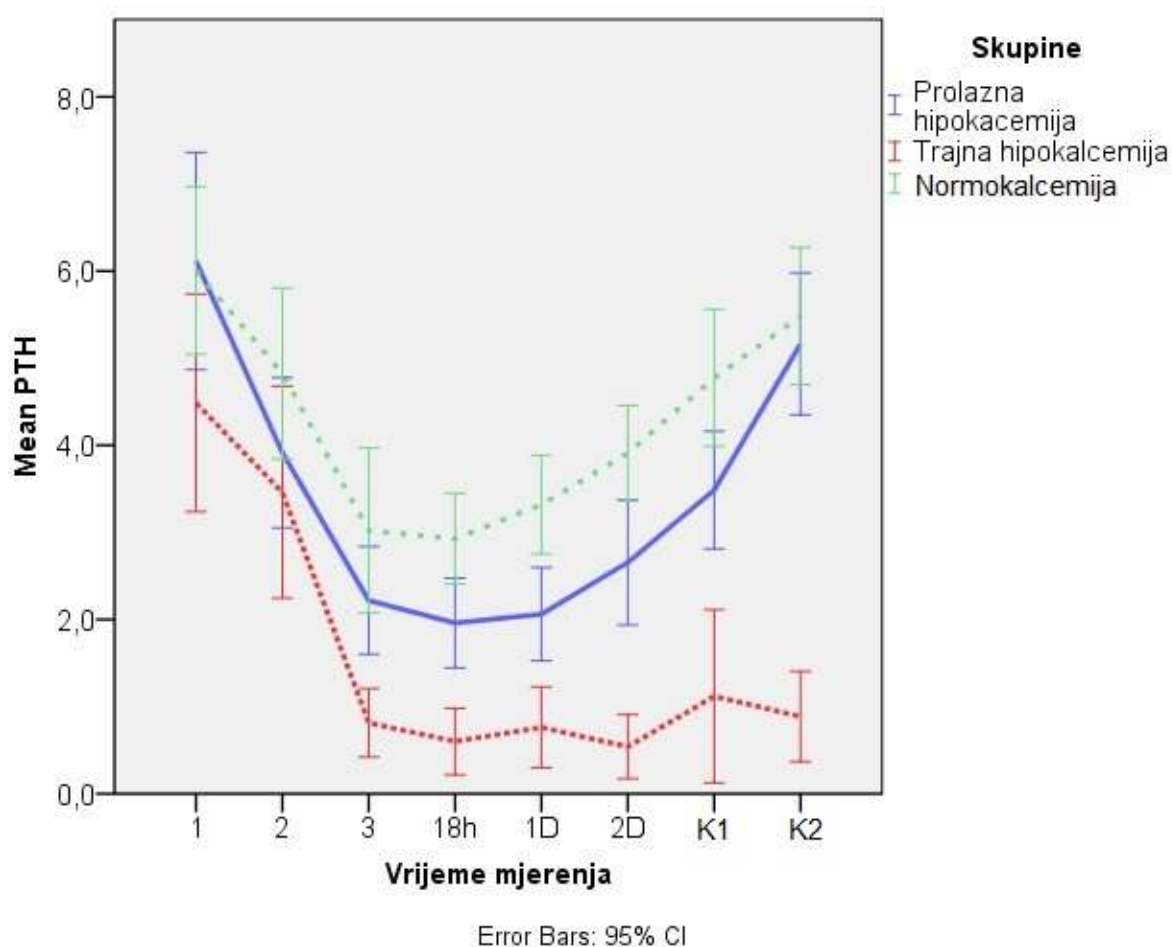
Slika 5.6. Dinamika prosječne vrijednosti Ca u odnosu ishod kalcemije na ukupnom uzorku: ANOVA za ponavljana mjerenja



Suma kvadrata	df	Prosječna vrijednost kvadrata	F	P
521,247	1	521,247	37321,250	<0,001
1,034	74	,014		

Na slici 5.7. prikazana je razlika u dinamici prosječnih vrijednosti PTH u odnosu na ishod kalcemije na ukupnom uzorku. Razlike između skupina prolazne i trajne hipokalcemije te normokalcemije su izrazito značajne ($p < 0,001$). Kako je grafički prikazano, vrijednosti PTH padaju do 3. mjerenja, nakon kojeg se linije razilaze i vrijednosti polako vraćaju na normalu izuzev ispitanika s trajnom hipokalcemijom.

Slika 5.7. Dinamika prosječne vrijednosti PTH u odnosu na ishod kalcemije na ukupnom uzorku: ANOVA za ponavljana mjerenja



Suma kvadrata	df	Prosječna vrijednost kvadrata	F	P
4057,056	1	4057,056	130,542	<0,001
2175,492	70	31,078		

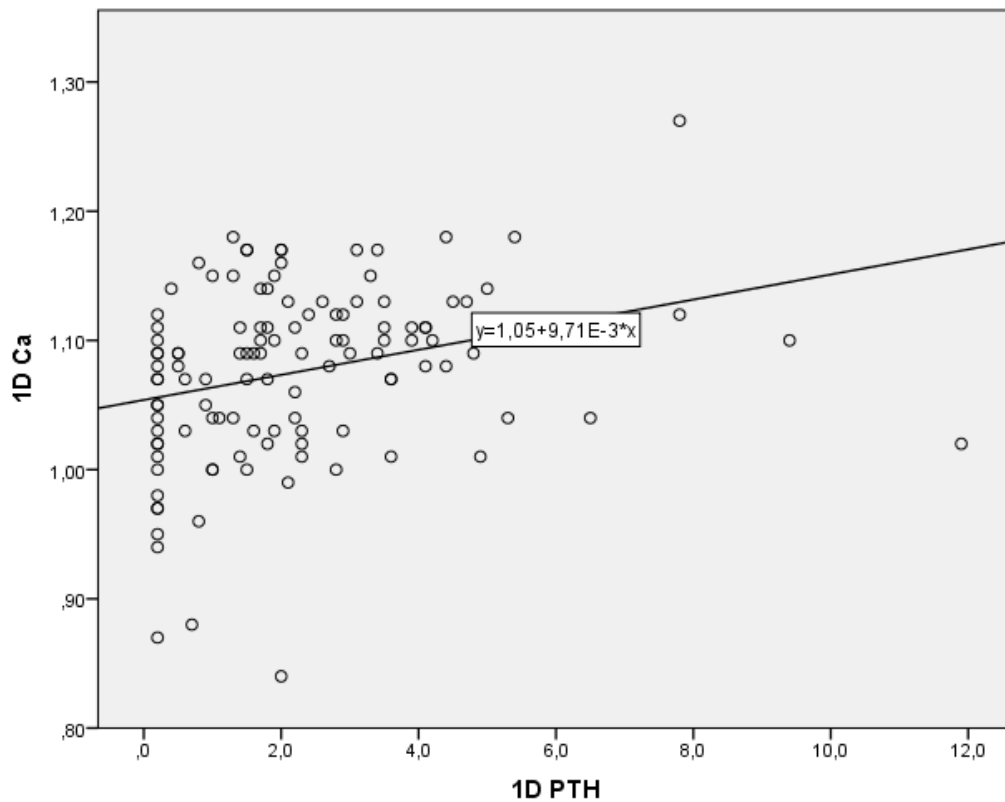
Tablica 5.7. prikazuje korelacijske koeficijente između vrijednosti Ca i PTH u pojedinim vremenima mjerenja na svim ispitanicima. Značajne pozitivne korelacije između Ca i PTH nalazimo u prvom i drugom danu (*p=0,001). Korelacijski koeficijenti pripadaju u skupinu srednje slabe povezanosti ($r \leq 0,300$).

Tablica 5.7. Korelacijski koeficijenti između vrijednosti Ca i PTH u pojedinim vremenima mjerenja na ukupnom uzorku: Pearsonov korelacijski koeficijent

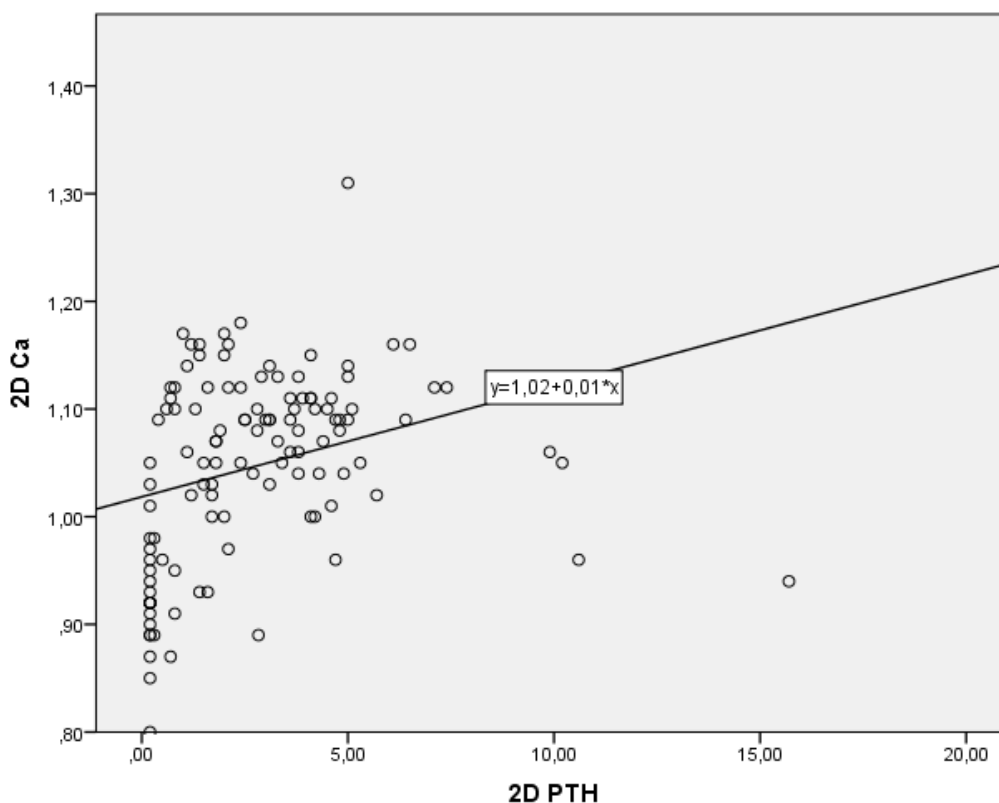
Vrijeme mjerenja			Ca	PTH
1	Ca	Koeficijent korelacije r	1	-0,097
		P		0,300
		N	119	116
	PTH	Koeficijent korelacije r	-0,097	1
		P	0,300	
		N	116	116
2	Ca	Koeficijent korelacije r	1	-0,107
		P		,255
		N	119	116
	PTH	Koeficijent korelacije r	-0,107	1
		P	0,255	
		N	116	116
3	Ca	Koeficijent korelacije r	1	-0,167
		P		,119
		N	89	88
	PTH	Koeficijent korelacije r	-0,167	1
		P	0,119	
		N	88	88
18h	Ca	Koeficijent korelacije r	1	0,074
		P		,425
		N	119	119
	PTH	Koeficijent korelacije r	0,074	1
		P	0,425	
		N	119	119
1D*	Ca	Koeficijent korelacije r	1	0,294
		P		0,001*
		N	119	119
	PTH	Koeficijent korelacije r	0,294	1
		P	0,001*	
		N	119	119
2D*	Ca	Koeficijent korelacije r	1	0,293
		P		0,001*
		N	119	117
	PTH	Koeficijent korelacije r	0,293	1
		P	0,001*	
		N	117	117
K1	Ca	Koeficijent korelacije r	1	0,025
		P		0,794
		N	113	111
	PTH	Koeficijent korelacije r	0,025	1
		P	0,794	
		N	111	112

K2	Ca	Koeficijent korelacije r	1	0,098
		P		0,331
		N	103	101
	PTH	Koeficijent korelacije r	0,098	1
		P	,331	
		N	101	103

Slika 5.8. Grafički prikaz statistički značajne korelacije između Ca i PTH na ukupnom uzorku u: **a.** prvom (1D) i **b.** drugom (2D) postoperativnom danu (detalji u *tablici 5.7.*)



a) prvi postoperativni dan



b) drugi postoperativni dan

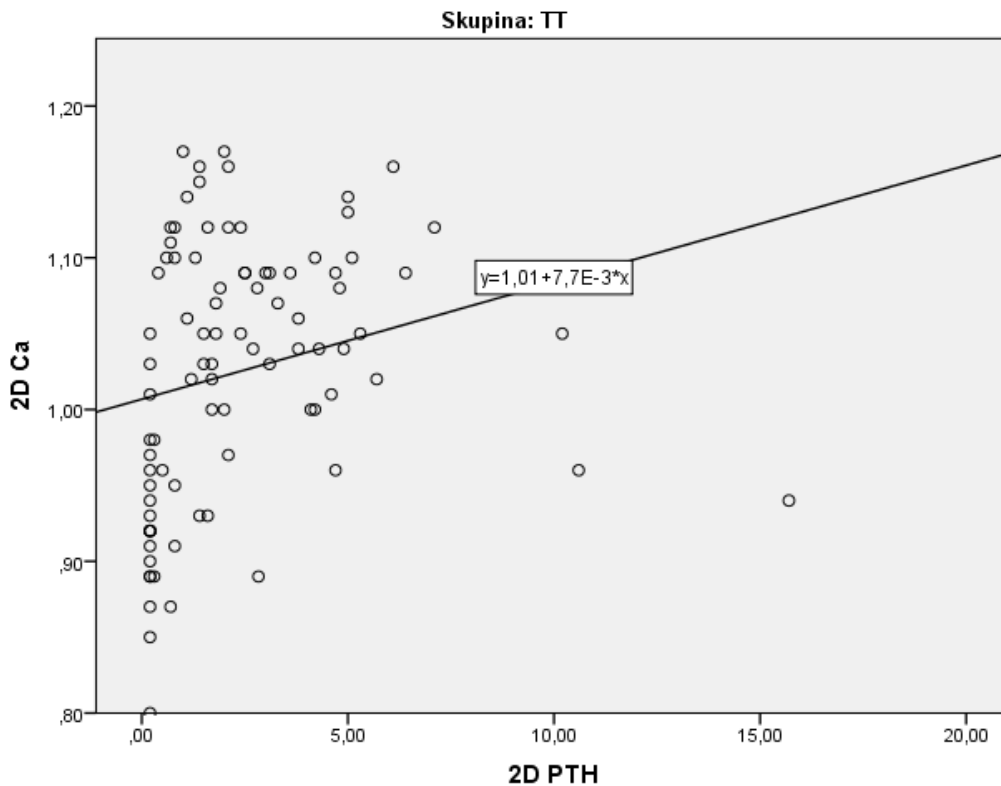
Tablica 5.8. prikazuje korelacijske koeficijente između vrijednosti Ca i PTH u pojedinim vremenima mjerenja u skupini TT. Značajne pozitivne korelacije između Ca i PTH nalazimo samo u drugom danu ($p=0,029$; koeficijent korelacije $r=0,231$).

Tablica 5.8. Korelacijski koeficijenti između vrijednosti Ca i PTH u pojedinim vremenima mjerenja u skupini TT: Pearsonov korelacijski koeficijent

Vrijeme mjerenja			Ca	PTH
1	Ca	Koeficijent korelacije r	1	-0,068
		P		0,530
		N	89	88
	PTH	Koeficijent korelacije r	-0,068	1
		P	0,530	
		N	88	88
2	Ca	Koeficijent korelacije r	1	-0,053
		P		0,623
		N	89	88
	PTH	Koeficijent korelacije r	-0,053	1
		P	0,623	
		N	88	88

3	Ca	Koeficient korelacije r	1	-0,167
		P		0,119
		N	89	88
	PTH	Koeficient korelacije r	-0,167	1
		P	0,119	
		N	88	88
18h	Ca	Koeficient korelacije r	1	0,000
		P		0,997
		N	89	89
	PTH	Koeficient korelacije r	0,000	1
		P	0,997	
		N	89	89
1D	Ca	Koeficient korelacije r	1	0,204
		P		0,055
		N	89	89
	PTH	Koeficient korelacije r	0,204	1
		P	0,055	
		N	89	89
2D*	Ca	Koeficient korelacije r	1	0,231
		P		0,029*
		N	89	89
	PTH	Koeficient korelacije r	0,231	1
		P	0,029*	
		N	89	89
K1	Ca	Koeficient korelacije r	1	-0,018
		P		0,872
		N	84	82
	PTH	Koeficient korelacije r	-0,018	1
		P	0,872	
		N	82	83
K2	Ca	Koeficient korelacije r	1	0,143
		P		0,217
		N	78	76
	PTH	Koeficient korelacije r	0,143	1
		P	0,217	
		N	76	78

Slika 5.9. Grafički prikaz statistički značajne korelacije između Ca i PTH u drugom (2D) postoperativnom danu u skupini TT (detalji u *tablici 5.8.*)



Tablica 5.9. prikazuje korelacijske koeficijente između vrijednosti Ca i PTH u pojedinim vremenima mjerenja u skupini LT. Nije bilo značajnih povezanosti u ovoj skupini po čemu se ova skupina razlikuje od ukupnog uzorka i TT skupine.

Tablica 5.9. Korelacijski koeficijenti između vrijednosti Ca i PTH u pojedinim vremenima mjerenja u skupini LT: Pearsonov korelacijski koeficijent.

Vrijeme mjerenja			Ca	PTH
1	Ca	Koeficijent korelacije r	1	-0,247
		P		0,205
		N	30	28
	PTH	Koeficijent korelacije r	-0,247	1
		P	0,205	
		N	28	28
2	Ca	Koeficijent korelacije r	1	-0,268
		P		0,168
		N	30	28

	PTH	Koeficient korelacije r P N	-0,268 0,168 28	1 28	
3	Ca	Koeficient korelacije r P N	. ^a 0	. ^a 0	
		PTH	Koeficient korelacije r P N	. ^a 0	. ^a 0
	18h		Ca	Koeficient korelacije r P N	1 30
		PTH		Koeficient korelacije r P N	0,076 0,688 30
1D			Ca	Koeficient korelacije r P N	1 30
		PTH		Koeficient korelacije r P N	0,223 0,236 30
	2D		Ca	Koeficient korelacije r P N	1 30
		PTH		Koeficient korelacije r P N	-0,090 0,650 28
1K			Ca	Koeficient korelacije r P N	1 29
		PTH		Koeficient korelacije r P N	0,111 0,567 29
	2K		Ca	Koeficient korelacije r P N	1 25
		PTH		Koeficient korelacije r P N	-0,092 0,663 25

Tablica 5.10. prikazuje osjetljivost i specifičnost PTH ≤ 1 pmol/l nalaza u različitim vremenima mjerenja u odnosu na prisustvo simptoma hipokalcemije. U većini slučajeva osjetljivost je izvrsna, dok je specifičnost dosta loša. Najbolji omjer osjetljivosti i specifičnosti za PTH je u trećem mjerenju, dakle već na kraju operacije (56% i 40%, CI 95%). Kako je osjetljivost sposobnost dijagnostičke pretrage da osobe s određenom bolešću razvrsta kao pozitivne (iznad ili ispod točno određene granične vrijednosti), a specifičnost je sposobnost dijagnostičke pretrage da razvrsta osobe bez oboljenja kao negativne (tj. ispod/iznad granične vrijednosti), možemo reći da mjerenjem PTH možemo jako dobro prepoznati bolesnike sa simptomima, ali jako loše možemo isključiti lažno pozitivne nalaze.

Tablica 5.10. Osjetljivost i specifičnost pojedinih nalaza PTH u odnosu na prisustvo simptoma hipokalcemije

		Simptomi		Osjetljivost (95% CI)	Specifičnost (95% CI)
		Ne	Da		
PTH 1	PTH \leq 1	3	1	94,44% (72,71% to 99,86%)	3,09% (0,64% to 8,77%)
	PTH $>$ 1	94	17		
PTH 2	PTH \leq 1	12	3	83,33% (58,58% to 96,42%)	12,37% (6,56% to 20,61%)
	PTH $>$ 1	85	15		
PTH 3*	PTH \leq 1	28	10	55,56% (30,76% to 78,47%)	40,00% (28,47% to 52,41%)
	PTH $>$ 1	42	8		
PTH 18h	PTH \leq 1	29	12	63,16% (38,36% to 83,71%)	29,29% (20,57% to 39,29%)
	PTH $>$ 1	70	7		
PTH 1D	PTH \leq 1	23	14	73,68% (48,8% to 90,85%)	23,23% (15,33% to 32,79%)
	PTH $>$ 1	76	5		
PTH 2D	PTH \leq 1	19	14	73,68% (48,8% to 90,85%)	19,59% (12,22% to 28,89%)
	PTH $>$ 1	78	5		

CI= interval pouzadnosti;

U *tablici 5.11.* je prikazana osjetljivost i specifičnost pojedinih nalaza $iCa < 1,12$ mmol/l \geq u odnosu na prisustvo simptoma hipokalcemije. Najbolji omjer osjetljivosti i specifičnosti za iCa je u mjerenju u 18 h- na dan operacije (73,68% i 37,37%).

Tablica 5.11. Osjetljivost i specifičnost pojedinih nalaza $iCa < 1,12$ mmol/l \geq u odnosu na prisustvo simptoma hipokalcemije.

		Simptomi		Osjetljivost (95% CI)	Specifičnost (95% CI)
		Ne	Da		
1	Ca \geq 1,12	37	7	63,16% (38,36% to 83,71%)	37,37% (27,85% to 47,67%)
	Ca < 1,12	62	12		
2	Ca \geq 1,12	18	2	89,47% (66,86% to 98,7%)	18,18% (11,15% to 27,2%)
	Ca < 1,12	81	17		
3	Ca \geq 1,12	10	5	73,68% (48,8% to 90,85%)	14,29% (7,07% to 24,71%)
	Ca < 1,12	60	14		
18h*	Ca \geq 1,12	37	5	73,68% (48,8% to 90,85%)	37,37% (27,85% to 47,67%)
	Ca < 1,12	62	14		
1D	Ca \geq 1,12	28	2	89,47% (66,86% to 98,7%)	28,28% (19,69% to 38,22%)
	Ca < 1,12	71	17		
2D	Ca \geq 1,12	25	2	89,47% (66,86% to 98,7%)	25,25% (17,06% to 34,98%)
	Ca < 1,12	74	17		

CI= interval pouzadnosti;

Tablica 5.12. prikazuje osjetljivost i specifičnost pojedinih nalaza iCa <1 mmol/l≥ u odnosu na prisustvo simptoma hipokalcemije. U većini slučajeva osjetljivost je izvrsna, dok je specifičnost dosta loša. Najbolji omjer osjetljivosti i specifičnosti za iCa je drugi postoperativni dan (2D), 81% vs. 57,89%.

Tablica 5.12. Osjetljivost i specifičnost pojedinih nalaza iCa <1 mmol/l≥ u odnosu na prisustvo simptoma hipokalcemije.

		Simptomi		Osjetljivost (95% CI)	Specifičnost (95% CI)
		Ne	Da		
1	Ca <1,00 mmol/l	7	1	93,00%	5,26%
	Ca ≥1,00 mmol/l	93	18	(86,11% to 97,14%)	(0,13% to 26,03%)
2	Ca <1,00 mmol/l	14	3	86,00%	15,79%
	Ca ≥1,00 mmol/l	86	16	(77,63% to 92,13%)	(3,38% to 39,58%)
3	Ca <1,00 mmol/l	10	3	85,71%	15,79%
	Ca ≥ 1,00 mmol/l	60	16	(75,29% to 92,93%)	(3,38% to 39,58%)
18h	Ca <1,00 mmol/l	3	2	97,00%	10,53%
	Ca ≥ 1,00 mmol/l	97	17	(91,48% to 99,38%)	(1,3% to 33,14%)
1D	Ca <1,00 mmol/l	6	4	94,00%	21,05%
	Ca ≥ 1,00 mmol/l	94	15	(87,4% to 97,77%)	(6,05% to 45,57%)
2D*	Ca <1,00 mmol/l	19	11	81,00%	57,89%
	Ca ≥ 1,00 mmol/l	81	8	(71,93% to 88,16%)	(33,5% to 79,75%)

CI= interval pouzadnosti;

Binarni logistički model je statistički značajan ($p < 0,001$) i objašnjava 49% varijance zavisne varijable (simptomi hipokalcemije) te ispravno svrstava 89% ispitanika. Kao nezavisni prediktori pripadnosti skupini koja ima simptome hipokalcemije izdvajaju se ženski spol (OR=68,67 95% CI:1,29-3645,1) i PTH >1 u prvom mjerenju (OR=1,54, 95%CI=1,01-2,37). To znači da ženski spol povećava šanse simptoma 68,67 puta, a pozitivan nalaz PTH u prvom mjerenju 1,54 puta, kontrolirano na ostale varijable u modelu (*tablica 5.13.*).

Tablica 5.13. Predikcija simptoma hipokalcemije: binarna logistička regresija

	OR	95% CI		P
		Donji	Gornji	
Dob (godine)	0,98	0,93	1,03	0,361
Ženski spol*	68,67	1,29	3645,10	0,037*
Eutiroidno stanje (ref.)				0,419
Hipertireoza pod th	4,01	0,51	31,78	0,189
Hipotireoza pod th	1,33	0,03	56,00	0,880
Hipokalcemija PTH 1*	1,54	1,01	2,37	0,048*
Hipokalcemija PTH 2	0,66	0,38	1,12	0,121
Hipokalcemija PTH 3	1,23	0,61	2,49	0,556
Hipokalcemija PTH 18h	2,76	0,87	8,80	0,085
Hipokalcemija PTH 1D	0,90	0,27	3,01	0,869
Hipokalcemija PTH 2D	0,50	0,17	1,53	0,224
Hipokalcemija PTH K1	0,47	0,22	1,01	0,054
Hipokalcemija PTH K2	0,67	0,38	1,20	0,178

6. RASPRAVA

Totalna tireoidektomija je danas standardna kirurška procedura za liječenje ne samo malignih oboljenja štitnjače, već i benignih bolesti štitnjače. Ukupna stopa komplikacija je relativno niska (63). Poslijeoperacijska hipokalcemija je najčešća komplikacija nakon operacije štitnjače. Predmet je brojnih istraživanja još od prošlog stoljeća i kontroverzna je do danas. Optimalnog protokola za detekciju i liječenje hipokalcemije nema. Također je i glavna prepreka za operacije štitnjače u jednodnevnoj kirurgiji. Manjak konsenzusa o definiciji hipokalcemije onemogućuje usporedbu incidencije iste između studija (*tablica 1.3.1.*) kao i usporedbu različitih kirurških tehnika. Nema dogovora niti oko rutinskog davanja kalcija bolesnicima nakon tireoidektomije, što maskira rezultate i mijenja incidenciju simptomatske i asimptomatske hipokalcemije. Osim toga referentne vrijednosti i korišteni testovi za analizu, razlikuju se između studija (27-29). Uz pojačan klinički interes, raslo je i nesuglasje vezano uz optimalan broj, vrijeme i način praćenja ove komplikacije (iCa/sCa i/ili PTH). Kako bismo pokušali naći odgovore na ta i neka druga pitanja osmislili smo ovo prospektivno istraživanje koje je uključilo 119 bolesnika koji su kirurški liječeni na Klinici za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata KBC-a Zagreb. Svim bolesnicima u ispitivanoj skupini (TT) učinjena je totalna tireoidektomija i analizirana koncentracija iPTH i iCa tijekom i nakon operacije iz venske krvi u navedenih 8 točaka mjerenja. Bolesnicima u kontrolnoj skupini (LT) učinjena je parcijalna resekcija štitnjače, lobektomija i određena koncentracija iCa i iPTH u 7 točki mjerenja.

U literaturi je širok raspon publiciranih incidencija hipokalcemije od izrazito niske do visoke stope komplikacije. O potrebi za uvođenjem standardne definicije postoperativne hipokalcemije u praćenju iste i evaluaciji novih tehnologija u kirurgiji štitnjače već je bilo govora u ranije navedenoj studiji Mehanne i sur. (*tablica 1.3.1.*) (37). I recentno objavljene studije kao ona iz 2015. (88) od grupe španjolskih autora govori o tome da je ova postoperativna komplikacija ne tako rijetka i podcijenjena zbog razloga navedenih u *tablici 6.1.*

Tablica 6.1. Razlozi podcjenjivanja prevalencije hipokalcemije i hipoparatiroidizma u literaturi (preuzeto i adaptirano od *Lorente-Poch L, Sancho JJ, Muñoz-Nova JL, Sánchez-Velázquez P, Sitges-Serra A. Defining the syndromes of parathyroid failure after total thyroidectomy. Gland Surg 2015;4(1):82-90.* ⁸⁸)

Nepostojanje jasne definicije
Konflikt interesa
Različite referentne vrijednosti normokalcemije
Vrijeme uzorkovanja postoperativno
Različiti kirurški postupci-opsezi resekcije štitnjače
Različiti miješani slučajevi
Male serije
Nema nacionalnih baza podataka
Različiti protokoli nadoknade Ca i vitamina D
Kratki/nepotpuni period praćenja bolesnika
Praćenje ne provodi kirurški tim, već nadređeni liječnik (obiteljske medicine)

Mehanna i sur. (37) u svojoj studiji su analizirali incidenciju hipokalcemije na skupini od 202 bolesnika kojima je učinjena totalna tireoidektomija prema 10 različitih definicija hipokalcemije iz literature. Incidencija prolazne hipokalcemije se mijenjala u rasponu od 0-46% ovisno o primijenjenoj definiciji, a incidencija trajnog hipoparatiroidizma od 0.84%-4.4%, s tim da u mnogim studijama nisu niti ni naveli definiciju niti pratili bolesnike kroz duži period (37).

Nedavno je objavljena i Paradox studija od Hadkera i sur. (89) o utjecaju trajnog hipoparatiroidizma na svakodnevni život oboljelih. Ispitali su 374 bolesnika s trajnim hipoparatiroidizmom (od kojih je >80% nastalo nakon operacije štitnjače). Od ukupnog broja oboljelih 72% ih je imalo više od 10 simptoma unatoč odgovarajućem liječenju. Gotovo 80% ih je posjetilo hitnu službu ili zahtijevalo hospitalizaciju. 85% ih nije bilo sposobno obavljati svakodnevne kućanske poslove. Najčešće prijavljivane fizičke tegobe su bile umor (82%), bol/grčevi u mišićima (78%), parestezije (76%), tetanija (70%), bol u zglobovima ili kostima (67%) i bol ili slabost ekstremiteta (53%). Najčešće prijavljivane emocionalne tegobe su bile anksioznost (59%) i depresija (53%). Najčešći kognitivni simptomi su bili: mentalna letargija (72%), nemogućnost koncentracije (65%), gubitak sjećanja (61,5%) i poremcaji spavanja (57%). Autori su zaključili da bolesnici s hipoparatiroidizmom imaju visok

teret bolesti i brojne tegobe s višestrukim utjecajem na njihove živote. Rezultati ovog istraživanja, kao i to da hipokalcemija nije tako rijetka postoperativna komplikacija nakon operacije štitnjače govore u prilog tome da moramo posebnu pažnju posvetiti poboljšanju kvalitete života bolesnika s ovom komplikacijom s obzirom na ranu prosječnu dob bolesnika koji se upućuju na operaciju štitnjače (*tablica 5.1.*).

Prema rezultatima našeg istraživanja incidencija prolazne hipokalcemije u ispitivanoj skupini TT bolesnika (kojima je učinjena totalna tireoidektomija) je bila čak 66,3%, a na ukupnom uzorku ispitanika (TT+LT) 52,1% (*tablica 5.1.*). Prolaznu hipokalcemiju u našem istraživanju, definirali smo kao prisutnost simptoma hipokalcemije i/ili vrijednost iCa <1,10 mmol/l te supstitucijska terapija potrebna za održavanje normokalcemije unutar 6 mjeseci od operacije. Međutim, kada bi za definiciju prolazne hipokalcemije uzeli samo prisutnost simptoma hipokalcemije postoperativno, tj. samo simptomatske hipokalcemije, samo 21,3% bolesnika u ispitivanoj skupini TT, tj. 16% ukupnih ispitanika (TT+LT) bi imalo prolaznu hipokalcemiju te niti jedan ispitanik iz kontrolne skupine LT.

Postoperativni trajni hipoparatiroidizam se najčešće u literaturi definira kao razina sekrecije PTH koja je nedovoljna za održavanje normokalcemije 6 mjeseci nakon operacije (30, 36), ali ima i drugih definicija (2, 6 ili 12 mjeseci od operacije):

Incidencija trajnog hipoparatiroidizma u našem istraživanju je 18% u ispitivanoj skupini TT (simptomi i terapija za održavanje normokalcemije > 6 mjeseci od operacije), a 13,4% na ukupnom broju ispitanika. U kontrolnoj skupini LT niti jedan ispitanik nije razvio trajnu hipokalcemiju. Kao jedan od razloga za visoku incidenciju trajnog hipoparatiroidizma u našem istraživanju, je i taj što je čak 34 bolesnika (38,2% ispitivane skupine TT) postoperativno primalo adjuvantnu radiojodnu terapiju zbog patohistološkog nalaza papilarnog karcinoma, a dokazano je da radiojod dovodi do smanjenja funkcije paratiroidne žlijezde (90). Prema prethodno dogovorenom protokolu praćenja ispitanika, rutinski nije rađena autotransplantacija paratiroidne žlijezde. Osim toga, čak 33,7% ispitanika u TT skupini su bili hipertireotičari pod terapijom, što je faktor rizika za nastup ove komplikacije (33, 52-54). Prema rezultatima nekih od recentno objavljenih velikih multicentričnih studija ili nacionalnih registra (vidi *tablicu 6.2.*) incidencija trajnog hipoparatiroidizma nakon operacije štitnjače i nije tako niska, kako je ranije publicirano. Prema studijama navedenim u *tablici 6.2. seže* i do 12,4% kod totalnih tireoidektomija, a kod TT s disekcijom vrata i do 14,2% (88). Bolesnici s

trajnim hipoparatiroidizmom iz našeg istraživanja, praćeni su još 12 mjeseci iza operacije i u tom periodu samo jedan od ukupno 16 bolesnika je oporavio funkciju paratiroida.

Tablica 6.2. Prevalencija i definicija hipokalcemije i trajnog hipoparatiroidizma u nacionalnim registrima i velikim multicentričnim studijama (preuzeto i adaptirano od *Lorente-Poch L, Sancho JJ, Muñoz-Nova JL, Sánchez-Velázquez P, Sitges-Serra A. Defining the syndromes of parathyroid failure after total thyroidectomy. Gland Surg 2015;4(1):82-90.*⁸⁸)

Studija	Godina	N	Prolazni hipoparatiroidizam (%; definicija; uzorkovanje)	Trajni hipoparatiroidizam (definicija)
Hundahl i sur. (The ACS Commission on Cancer) ⁹¹	2000	1926TT	NA	12.4% (NA); 14.2%
Thomusch i sur. ⁵⁷	2003	5846BT	24% (supstitucijska th)	9% (nemjerljiv PTH ili supstitucijska th; 6 mjeseci nakon op)
Švedski registar ⁶³	2008	1648 BT	9.9% (supstitucijska th kod otpusta; 1POD)	4.4% (Ca+/- Vit D th; > 6 mjeseci)
Švedski registar (Gravesova bolest) ⁹²	2012	956TT	13.6% (supstitucijska th kod otpusta)	4.3% (Ca+/- Vit D th; > 6 mjeseci)
BAETS Fourth National Audit Report ⁹³	2012	3788TT	27.4% (sCa<2.1 mmol/l; 1POD)	12.1%(Ca+/- Vit D th; > 6 mjeseci)
Duclos i sur. ⁹⁴	2012	2669TT	NA (sCa<2.0 mmol/l ; 48h)	2.6%

TT, totalna tireoidektomija; BT bilateralna tireoidektomija; NA nije dostupno; POD poslijeoperacijski dan; sCa serumski kalcij;

Ispitivana TT i kontrolna LT skupina su se značajno razlikovale i u korištenju, tj. uvođenju supstitucijske terapije (Ca glukonat, CaCO₃ i Rocaltrol) i patohistološkoj dijagnozi (** χ^2 test: p<0,001) što je i očekivano s obzirom da je hipokalcemija u kontrolnoj skupini rijetka, asimptomatska i obično samoograničavajuća, tj. prolazi spontano bez potrebe za uvođenjem supstitucijske terapije. Osim toga, skupine su se razlikovale i po simptomima hipokalcemije, korištenju tireostatika, preoperativnom hormonskom statusu štitnjače i nastanku hipokalcemije (* χ^2 test: p<0,05), tj. hipoparatiroidizma postoperativno kako je već ranije navedeno (χ^2 test, *tablica 5.1.*).

Uspoređujući učestalost hipokalcemije u ispitivanoj TT i kontrolnoj LT skupini i koristeći pri tome donju referentnu granicu iPTH 1 pmol/l kao kriterij već na dan operacije u 18h pa nadalje se jasno razlikuju ispitivane skupine. Značajne razlike u korist većeg udjela ispitanika s vrijednostima PTH >1 nalazimo u skupini LT u 18h (90% vs. 57.3%, * χ^2 test: p<0,05), a već drugi postoperativni dan svi ispitivani u kontrolnoj skupini imaju PTH >1 pmol/l, tj. unutar referentnih vrijednosti (100%

vs.62,9%, χ^2 test: $p < 0,001$). Dakle, i tu imamo potvrdu, da i u kontrolnoj skupini može doći do prolazne hipofunkcije paratireoidea, ali se ona brzo oporavlja (*Tablica 5.2.1.*). Za razliku od iPTH, stabilne koncentracije kod iCa postižu se kasnije (*tablica 5.2.2 i 5.2.3.*). Kod donje referentne granice za iCa od 1,12 mmol/l čak 52% (*Tablica 5.2.2.*) bolesnika iz kontrolne skupine (dakle one bez simptoma i nastupa komplikacije) 6 mjeseci iza operacije (K2) je imalo kalciji ispod referentnih vrijednosti u našem laboratoriju. Koristeći donju referentnu granicu za iCa od 1,12 mmol/l precjenjuje se udio hipokalcemičnih bolesnika i moguć je i „*overtreatment*“ zdravih bolesnika. Stoga na temelju određivanja samo iCa nemamo pravi uvid u funkciju paratireoidea nakon operacije štitnjače. Taj podatak bi ukazivalo na potrebu za promjenom korištenih referentnih vrijednosti za iCa. Poznato je da vrijednost kalcija opada s dobi (95), tako da bi bilo ispravno rutinski određivati ulazne vrijednosti i iPTH i iCa prije same operacije štitnjače, što nije dio uobičajene kliničke prakse. Osim toga, niske polazne vrijednosti Ca u našem istraživanju bi mogle ukazivati na deficit vitamina D, što nije tako rijetka pojava na svjetskoj razini (96). S obzirom da ne postoje epidemiološke studije za našu regiju o deficitu vitamina D, bolesnicima s ulaznim vrijednosti iCa i PTH izvan referentnih vrijednosti, trebalo bi odrediti i koncentraciju vitamina D preoperativno. Potvrdu za ovu tvrdnju nalazimo i u prospektivnoj studiji Pradeepa i sur. (97) objavljenoj 2014. godine u kojoj su zaključili da pad PTH nakon totalne tireoidektomije kod bolesnika s deficitom vitamina D nije pouzdan u predviđanju hipokalcemije i kod planiranja ranog otpusta iz bolnice. Osim toga, prema podacima iz literature (98-99) preoperativni vitamin D je prediktivni faktor za hipokalcemiju te je čak prema jednoj studiji povezan s 28 puta većom šansom za razvoj postoperativne signifikantne hipokalcemije (100).

Pomicanjem „*cut-off*“ vrijednosti iCa na 1,0 mmol/l (*tablica 5.2.3.*) podcjenjuje se udio hipokalcemičnih. 2POD ih je 33,7% u skupini TT niti jedan ispitanik u skupini LT te 25,2% svih ispitanika. 6 mjeseci nakon operacije u skupini TT s iCa ih je 3,8% (N=3), 0% u LT skupini, tj. 2,9% svih ispitanika. Iz toga je vidljivo da unatoč supstitucijskoj terapiji CaCO_3 i kalcitriolu 3,8% bolesnika je s iCa $< 1,0$ mmol/l, tj. nije adekvatno liječeno. Ovi rezultati su u skladu s razmišljanima i drugih autora (67, 88) o tome što je optimalno dugoročno liječenje hipoparatiroidizma- aktivno liječenje s Ca i vitaminom D ili nadomjesno liječenje rekombiniranim paratiroidnim hormonom? Korištenjem ovog kriterija za hipokalcemiju podcjenjuje su udio bolesnika s

poremećajem paratireoidee te je udio bolesnika s trajnom hipokalcemijom 6 mjeseci nakon operacije samo 3,8%, a na temelju iPTH u istoj točki mjerenja čak 14,1%.

Samo prisustvo/odsustvo simptoma hipokalcemije ne isključuje nastup trajnog hipoparatireoidizma. U našem istraživanju samo 19,4% ispitanika koji su razvili prolaznu hipokalcemiju je imalo i simptome iste, a čak 43,8% bolesnika s trajnim hipoparatireoidizmom je bilo simptomatsko (*tablica 5.3.*). Nastup simptoma neuromišićne podražljivosti ovisi ne samo o ukupnoj koncentraciji kalcija, nego i o brzini njegova pada. Brzi pad kalcija, npr. nakon odstranjenja adenoma paratireoidee je obično povezan s nastupom simptoma. Dok su pacijenti s postupnim padom kalcija vrlo često bez simptoma i dijagnoza se obično postavi na temelju slučajnog biokemijskog nalaza (67). Dugotrajna hipokalcemija, čak i bez neuromišićnih simptoma, je povezana s nastupom neuropsihijatijskih smetnji (101), nastankom katarakte, a ponekad i s povišenim intrakranijalnim tlakom (102). Iz svega toga proizlazi da je nužno postoperativno nadzirati i pratiti biokemijski razvoj i oporavak kalcemije i PTH kod svih bolesnika nakon totalne tireoidektomije, a iako je hipokalcemija moguća i nakon parcijalne resekcije štitnjače, tj. lobektomije, ona je blaga i prolazi spontano. U radu de Andrade Sousa i sur. (27) udio simptomatskih bolesnika je bio 34,6% svih ispitanika, ali su u startu isključili bolesnike s preoperativno niskim vrijednostima iCa. *Tablica 5.5.* i *slika 5.3.* pokazuju intraoperativnu i postoperativnu kinetiku iCa i PTH do 6 mjeseci iza operacije štitnjače u 89, tj. 78 bolesnika kojima je učinjena totalna tireoidektomija. 11 bolesnika iz ispitivane skupine se nije odazvalo kontrolnom pregledu 6 mjeseci (K2) nakon operacije. Najčešći razlog isključivanja bio je neredoviti dolazak ili potpun prestanak dolaska na kontrolne preglede. Za pretpostaviti je da nisu imali simptome hipokalcemije i da su zbog toga odustali od daljnjeg praćenja. Srednja vrijednost intraoperativnog PTH je pala s 5,97 pmol/l (100%) prije incizije kože, na 2,11 pmol/l (35,4% početne vrijednosti) 10 minuta nakon resekcije drugog režnja štitnjače i dosegao je plato (dno) 6 h nakon operacije (1,84 pmol/l, 30,82%). Smanjenje je bilo statistički značajno ($p < 0,001$, ANOVA za ponavljana mjerenja). Prva dva postoperativna dana porast PTH je bio mali, ali statistički značajan ($p < 0,001$) do srednje vrijednosti od 2,39 pmol/l (40,03%). Na prvom kontrolnom pregledu srednja vrijednost PTH je dosegla 3,35 pmol/l (56,11%), tj. nije porasla u skupini bolesnika koji su razvili trajni hipoparatireoidizam kako je jasno vidljivo na grafičkom prikazu na

slici 5.3. Vrijednosti PTH padaju do 3. mjerenja, nakon kojeg se linije koje prikazuju skupine prolazne i trajne hipokalcemije te normokalcemije razilaze i vrijednosti polako vraćaju na normalu u točki mjerenja **K2**, tj na početne vrijednosti prije operacije, izuzev kod ispitanika s trajnom hipokalcemijom. Slični rezultati su dobiveni i na ukupnom broju ispitanika (*slika 5.7.*).

U prva dva mjerenja (što je dodatno prikazano u *tablici 5.4.*) nema značajnih razlika između ispitivanih skupina, a nakon 3. mjerenja razlike postaju značajne. Stoga bi najispravnije bilo gledati pozitivne vrijednosti PTH u 3. mjerenju i nakon (*slika 5.1.*).

Normalan postoperativni PTH je dobar prediktor normokalcemije (asimptomatskih bolesnika), ali je nizak PTH (<1 pmol/l) loš prediktor hipokalcemije. Rano određivanje iPTH neposredno nakon odstranjenja štitnjače (točka mjerenja **3**) i/ili 6 sati (točka **18 h**) nakon operacije je dobar alat za predikciju nastupa postoperativne simptomatske hipokalcemije. Bolesnici s iPTH >1 pmol/l mogu se sigurno otpustiti kući prvi postoperativni dan (unutar 24 h). Mali broj bolesnika će možda razviti hipokalcemiju nakon otpusta, ali je ona obično blaga i prolazna. Razina PTH se također može koristiti za uvođenje ranog liječenja s kalcijem i/ili vitamina D u svrhu smanjenja incidencije i težine hipokalcemije. Vrlo nizak PTH rano nakon operacije štitnjače je povezan s vrlo visokim rizikom za razvoj trajnog hipoparatiroidizma, a normalne vrijednosti PTH isključuju njegov razvoj. Uvođenjem jednog od komercijalno dostupnih PTH testova u kliničku praksu, mogao bi se napraviti probir bolesnika koji će se moći sigurno otpustiti kući već na dan operacije uz uvođenje supstitucijske terapije.

Prije i tijekom operacije srednje iCa vrijednosti su ostale relativno konstantne (1,09, 1,05 i 1,05 mmol/l prije incizije, 10 min nakon odstranjenja prvog režnja i drugog režnja štitnjače). Nakon operacije najniža vrijednost je dosegnuta 2. postoperacijski dan (2POD) od 1,03 mmol/l, a dva tjedna nakon operacije srednje iCa vrijednosti su premašile preoperativne vrijednosti (1,12 mmol/l). Tada su već brojni bolesnici dobivali supstitucijsku terapiju kalcijem (*tablica 5.5 i slika 5.2.*). Na *slici 5.2.* je vidljivo da se skupine prolazne hipokalcemije, trajne hipokalcemije i oni s urednim vrijednostima kalcija značajno razlikuju u dinamici izmjerenih vrijednosti Ca u skupini TT.

Isti izračun (ANOVA za ponavljana mjerenja) je napravljen i za kontrolnu skupinu LT koji je prikazan u *tablici 5.6*. Razlike u vrijednostima izmjenjenog iCa i iPTH u odnosu na vrijeme mjerenja i u kontrolnoj skupini su izrazito značajne u oba ispitivna parametra ($p < 0,001$, ANOVA za ponavljana mjerenja). Izračun je i grafički prikazan na *slikama 5.4. i 5.5*. To bi mogao biti neposredni dokaz za osjetljivost paratireoidea na kiruršku manipulaciju, jer je dinamika promjena i iCa i iPTH i u kontrolnoj skupini statistički značajna kao i u ispitivanoj skupini, s razlikom da u kontrolnoj skupini LT, kao što je i bio slučaj u ovom istraživanju niti jedan bolesnik nije razvio trajni hipoparatiroidizam. Prolazna laboratorijski verificirana hipokalcemija je ipak moguća i u ovoj skupini bolesnika. Zbog toga je iznimno važno, uvijek educirati sve bolesnike o simptomima hipokalcemije i informirati ih da je potrebno uzeti kalcij odmah po pojavi simptoma te se uputiti u bolnicu.

Povezanost vrijednosti korištenoga iPTH eseja sa kretanjem ioniziranoga kalcija

Hermann i sur. (68) su 2008. godine objavili studiju kinetike PTH tijekom i nakon operacije i njegovu korelaciju sa ukupnim kalcijem. Pokazali su značajne promjene fizioloških odnosa PTH i kalcija, tj. poremećenu sekreciju hormona koja dovodi do latentne insuficijencije paratireoidea. Korišten je esej 3. generacije (BioIntactPTH) i ukupni kalcij. Slične studije s IRMA PTH esejom (esej 2. generacije) i ioniziranim kalcijem (iCa), koji su predmet ove disertacije, prema saznanjima autora nisu rađene. Preoperativno su dokazali negativnu korelaciju između PTH i sCa, neposredno nakon resekcije štitnjače gubi se ta korelacija, a 3 h nakon operacije su u pozitivnoj korelaciji, što bi ukazivalo na poremećenu sekreciju PTH i ovisnost koncentracije sCa o sekreciji PTH. U njihovom radu, ta je pozitivna korelacija do 14 dana nakon operacije, što bi ukazivalo na nepotpun oporavak paratireoidea unutar prva 2 tjedna prema toj grupi autora.

U našoj studiji, kako je vidljivo u *tablici 5.7*. prisutna je također preoperativno negativna korelacija između ioniziranoga Ca i PTH, ali nije statistički značajna (Pearsonov korelacijski koeficijent $p = 0,3$, $r = -0,097$), koja se gubi nakon operacije (**18h**, $p = 0,425$, $r = 0,074$) na svim ispitanicima. Značajna je jedino pozitivna korelacija između iCa i PTH u prvom i drugom danu nakon operacije ($*p = 0,001$, $r \leq 0,300$) kako je vidljivo i na *slici 5.8*. (svi ispitanici). U *tablici 5.8*. prikazani su

korelacijski koeficijenti između iCa i PTH intraoperativno i postoperativno u ispitivanoj skupini TT. Također je negativna korelacija između iCa i PTH preoperativno i intraoperativno (1. točka mjerenja, $p = -0,068$, $r = 0,530$), ali nije statistička značajna, gubi se negativna korelacija 6 h nakon operacije (**18h**, $p = 0,997$, $r = 0$), ali je statistički značajna pozitivna korelacija samo u drugom danu (**2D**, $p = 0,029$, $r = 0,231$) kako je prikazano i na *sluci* 5.9. Pozitivna korelacija i u toj skupini je prisutna i 6 mjeseci nakon operacije, ali postuno opada (**2K**; $p = 0,217$, $r = 0,143$). U kontrolnoj skupini LT korelacijski koeficijenti prate trend onih u ispitivanoj skupini TT, tj. negativni su u početnoj točki mjerenja, postaju pozitivni na dan operacije (18h). Negativna korelacija se vraća 2. dan nakon operacije, ponovno se gubi 2 tjedna nakon operacije i nakon 6 mjeseci (**2K**) je ponovno negativna, za razliku u ispitivanoj TT skupini i ukupnom uzorku, što bi ponovno moglo potvrditi osjetljivost paratireoidea na kiruršku manipulaciju i ukazivati na potpuni oporavak njene funkcije 6 mjeseci nakon operacije u kontrolnoj skupini, tj. kod operacija štitnjače manjeg opsega, iako su koeficijenti korelacije slabe povezanosti i nisu statistički značajni. Za potvrdu kinetike i utvrđivanje korelacija iPTH i iCa nakon totalne tireoidektomije trebalo bi istraživanje provesti na većem broju ispitanika, kao i u ranije navedenoj referenci (68). Tijekom operacije, manipulacija i trakcija štitnjače može prolazno kompromitirati krvnu opskrbu i vensku odvodnju paratireoidea, što može utjecati na smanjenje sistemske dostupnosti hormona paratireoidee, dok uslijed mehaničkog pritiska na samu žlijezdu može doći i do prolaznog otpuštanja hormona PTH u cirkulaciju. Ti se efekti međusobno mogu poništiti i tako prosječna ukupna kinetika hormona ne mora reflektirati promjene u svakog pojedinog bolesnika (68). Dakle, iste podatke možemo prikazati i sumarno na ukupnom broju ispitanika (vidi *slika* 5.6. i *slika* 5.7.). Jasno je vidljivo da se najniže srednje vrijednosti iCa dostižu tek 2. POD, dok vrijednosti PTH padaju do 3. mjerenja (već na kraju operacije dostižu najnižu vrijednost, *slika* 5.1.) te se nakon toga mjerenja linije razilaze i vrijednosti polako vraćaju na normalu kod prolazne hipokalcemije i normokalcemije, ali ne i kod bolesnika koji će razviti trajni hipoparatireoidizam. Za razliku od rezultata koje su objavili Herman i suradnici 2008. godine (68) gdje nije bilo intraoperativnog pada serumskog kalcija, neovisno o konačnom ishodu kalcemije, u našem istraživanju smo pokazali da je ionizirani kalcij osjetljiviji marker u praćenju ove komplikacije od serumskog kalcija. Može se zaključiti da je potrebno rutinski u postoperativnom praćenju bolesnika, odrediti i PTH

6 mjeseci nakon operacije, a ne samo kalcij zbog utvrđivanja oporavka funkcije paratireoidea.

Tako bi se moglo nametnuti pitanje zašto onda nismo koristili neki od komercijalno dostupnih qPTH testova u analizi rezultata? To je uglavnom pouzdan test (29), ali nema neposrednog utjecaja na odlučivanje o kirurškom postupku pa tako ne može biti ni opravdan (103) u ovom slučaju.

Prediktivna vrijednost postoperativne koncentracije iCa

Uzimajući u obzir referentne vrijednosti ioniziranog kalcija (1,12-1,32 mmol/l) u našem laboratoriju u vrijeme ovog istraživanja, izračunali smo osjetljivost i specifičnost pojedinih nalaza iCa u odnosu na donju referentnu granicu 1,12 mmol/l u svim vremenima mjerenja u odnosu na prisustvo simptoma hipokalcemije (*Tablica 5.11.*). Najbolji omjer osjetljivosti i specifičnosti za iCa je u mjerenju u **18 h**- na dan operacije (73,68% i 37,37%). Možemo reći da mjerenjem iCa možemo jako dobro prepoznati bolesnike sa simptomima, ali jako loše možemo isključiti lažno pozitivne nalaze.

Ako kao dogovornu donju granicu za ionizirani kalcij uzmemo 1,10 mmol/l i izračunamo osjetljivost i specifičnost pojedinih nalaza u odnosu na prisustvo simptoma hipokalcemije (*Tablica 5.12.*), povećava se osjetljivost metode, ali je specifičnost niska. Najbolji omjer osjetljivosti i specifičnosti za iCa je drugi postoperativni dan (2D), 81% vs. 57,89%. Ne postoji jasna granica definiranja visokog i niskog rizika za trajni hipoparatiroidizam na temelju kalcija te postoperativna koncentracija kalcija ne može precizno predvidjeti dugoročni (krajnji) ishod kalcemije.

Prediktivna vrijednost perioperativnih koncentracija iPTH

Smanjenje PTH prethodi smanjanju iCa. Uzimajući u obzir donju referentnu vrijednost (vidi *tablicu 5.4.*) iPTH od 1 pmol/l za definiciju hipokalcemije, 11 od 16 bolesnika (68,75%) s trajnim hipoparatiroidizmom je imalo nizak PTH na kraju operacije (točka mjerenja **3**), u usporedbi s 0 od 41 bolesnika s normokalcemijom i 27 od 62 (43,55%) bolesnika s prolaznim hipoparatiroidizmom. 6 sati nakon operacije 12 od 16 (75%) bolesnika s trajnim hipoparatiroidizmom je imalo nizak PTH (točka mjerenja **18 h**), u usporedbi s 3 od 41 (2,44%) bolesnika s normokalcemijom i 26 od

62 (41,9%) bolesnika s prolaznim hipoparatiroidizmom. Vrlo nizak PTH rano nakon operacije štitnjače je povezan s vrlo visokim rizikom za razvoj trajnog hipoparatiroidizma, a normalne vrijednosti PTH isključuju trajni hipoparatiroidizam. Ovaj rezultat našeg istraživanja je sličan s rezultatom i zaključkom istraživanja Almquist i sur. (104) publiciranog 2014. godine.

Osjetljivost i specifičnost PTH u odnosu na prisustvo simptoma hipokalcemije je prikazana u *tablici 5.10*. Najbolji omjer osjetljivosti i specifičnosti za PTH je u trećem mjerenju, dakle već na kraju operacije (56% i 40%, CI 95%). Kako je osjetljivost sposobnost dijagnostičke pretrage da osobe s određenom bolešću razvrsta kao pozitivne (iznad ili ispod točno određene granične vrijednosti), a specifičnost je sposobnost dijagnostičke pretrage da razvrsta osobe bez oboljenja kao negativne (tj. ispod/iznad granične vrijednosti), možemo reći da mjerenjem PTH možemo jako dobro prepoznati bolesnike sa simptomima, ali jako loše možemo isključiti lažno pozitivne nalaze. $iCa < 1\text{mmol/l}$ ima najveću specifičnost (57,89%) za otkrivanje simptomatskih hipokalcemija, ali tek 2. dan iza operacije (stanje ravnoteže se kasnije postiže), dok se s iPTH esejom već na kraju operacije dobiva najbolji omjer osjetljivosti i specifičnosti.

Od potencijalnih prediktivnih čimbenika, analizirani su: dob (godine), spol, hormonski status štitnjače prije same operacije (eutiroidno stanje, hipertireoza ili hipotireoza) te vrijednosti PTH u svim točkama mjerenja (**1,2,3, 18 h, 1D, 2D, K1 i K2**). Na bivarijatnoj razini, statistički značajnu povezanost sa simptomima hipokalcemije, dosegle su samo dvije varijable: (1) ženski spol (OR=68,67 95% CI:1,29-3645,1) i (2) PTH >1 u prvom mjerenju (OR=1,54, 95%CI=1,01-2,37). To znači da ženski spol povećava šanse simptoma 68,67 puta, a pozitivan nalaz PTH u prvom mjerenju 1,54 puta, kontrolirano na ostale varijable u modelu (*tablica 5.13.*). Ženski spol kao prediktor za simptome hipokalcemije kolerira sa kliničkim zapažanjem i većim udjelom (90,8%) ženskih ispitanica u istraživanju, dok drugi nezavisni faktor dobiven ovom metodom PTH > 1 u prvom mjerenju nije od kliničkog značaja jer je to polazna vrijednost prije kirurške manipulacije. Sands i sur. (105) su 2009. godine objavili retrospektivnu studiju provedenu na 270 ispitanika na temelju koje su zaključili da je ženski spol nezavisni faktor rizika za razvoj prolazne postoperativne hipokalcemije, ali je nepoznata klinička važnost tog rezultata kao i fiziološki uzrok te razlike u ishodu.

Općenito je prihvaćen konsenzus da je glavni uzrok jatrogene hipokalcemije nakon operacije štitnjače akutna paratireoidna insuficijencija uslijed smanjenja njenog funkcionirajućeg parenhima (34, 35). Poremećena sekrecija PTH dovodi do postoperativne hipokalcemije inhibirajući resorpciju kostiju i sintezu 1,25 dihidroksivitamina D u bubrezima i tako intestinalnu apsorpciju kalcija. Poznavajući ove činjenice, nameće se pitanje kako možemo dijagnosticirati stupanj poremećene funkcije paratireoidee, bez neposrednog mjerenja njihovog glavnog sintetskog produkta PTH?

Lorente-Poch i sur. (88) u svom radu objavljenom 2015. godine razlikuju 3 podgrupe unutar trajnog hipoparatireoidizma: 1. aparatireoidizam (nemjerljiv PTH, visoki fosfati); 2. hipoparatireoidizam (mjerljive, ali niske vrijednosti PTH, normalni fosfati) i 3. relativna paratireoidna insuficijencija (normalan iPTH, ali nedovoljno za održavanje Ca unutar normalnih vrijednosti). Osim toga su uveli i pojam „*parathyroid splinting*“, što bi značilo da više koncentracije kalcija uslijed viših supstitucijskih doza kalcija i/ili kalcitriola u vrijeme otpusta iz bolnice imaju pozitivan utjecaj na oporavak funkcije paratireoidea. To bi značilo da se u takvom miljeu s visoko normalnim koncentracijama kalcija omogućuje oporavak oštećenih i ishemiziranih paratireoidea. „*Parathyroid splinting*“ ima sinergistički utjecaj s brojem očuvanih paratireoidea „*in situ*“ u oporavku njihove funkcije (106).

Na temelju dobivenih rezultata ovog istraživanja i gore prikazanih literaturnih podataka, može se predložiti algoritam neposrednog praćenja bolesnika koji se upućuju na totalnu tireoidektomiju sa ili bez disekcije vrata. Prijeoperacijski odrediti polazne vrijednosti iCa i iPTH. Ako su izvan referentnih vrijednosti, odrediti i koncentraciju vitamina D, tj. isključiti njegov deficit. Postoperativno, u 6 sati nakon operacije odrediti koncentraciju iPTH (ako je dostupan u prihvatljivom vremenu) i iCa ujutro 1. POD. Kod simptomatskih bolesnika, iCa se određuje odmah kod nastupa simptoma, što ne treba odgađati uvođenje terapije.

- U slučaju nemjerljivog PTH, simptoma hipokalcemije i ili $iCa \leq 1$ mmol/l rano uvođenje $CaCO_3$ tbl 2-3 x1 g po. i Rocaltol tbl 0.5-1 μ g/d da se spriječi nastup simptoma.

- U slučaju tetanije iv. terapija Ca glukonata (10 ml 10% otopine polako iv/10 min). Ako simptomi perzistiraju ili su rekurentni nastavlja se s infuzijom Ca glukonata i kontrolom iCa dva puta dnevno.

- U slučaju normalnog PTH, dovoljno je samo uvesti CaCO_3 2-3x1g po i ti se bolesnici mogu otpustiti kući 1.POD.

- U slučaju $\text{PTH} \leq 1$ pmol/l rutinski se uvodi CaCO_3 tbl i 2 puta dnevno kontrolira iCa narednih 48 h jer hipokalcemija može progredirati te će biti potrebno uvođenje i vitamina D.

Svim bolesnicima koji se otpuštaju kući sa Ca +/- Rocaltrol, preporuka je tjednih kontrola kalcija nakon otpusta i prilagodba doze ovisno o nalazu kako bi se izbjegli simptomi hiperkalcemije.

7. ZAKLJUČAK

iPTH je bolji predskazatelj postoperativne hipokalcemije od serijskog određivanja ioniziranog kalcija (iCa).

Hipokalcemija nakon operacije štitnjače je najčešće posljedica hipofunkcije/afunkcije paratireoidea, ispravno bi bilo monitorirati i pratiti njen nastup i oporavak određivanjem koncentracije njenog produkta-PTH. Ovo je jedini endokrinološki poremećaj koji se rutinski ne prati i ne dijagnosticira direktnom metodom, već u većini centara serijskim određivanjem kalcija, tj. indirektno (32). Monitoriranje hipokalcemije nakon operacije štitnjače, praćenjem samo simptoma i koncentracije ioniziranog kalcija, odgađa sa otpust iz bolnice bolesnika koji će ostati normokalcemični i može odgoditi početak liječenja hipokalcemičnih bolesnika, jer iCa svoje stanje ravnoteže dostiže kasnije, tek 2. POD, dok ga iPTH dostiže već na kraju operacije, tj. 6 h iza operacije (*slika 5.7.*). Niti jedan dijagnostički test nije 100% osjetljiv i specifičan u svakom slučaju, pa je zbog toga iznimno važno, uvijek educirati sve bolesnike o simptomima hipokalcemije i informirati ih da je potrebno uzeti kalcij odmah po pojavi simptoma te se uputiti u bolnicu. IPTH je bolji i raniji predskazatelj nastupa hipokalcemije nakon operacije štitnjače, ali niske specifičnosti. Kombinacijom i iPTH i iCa možemo bolje i sigurnije stratificirati bolesnike s ovom komplikacijom. Određivanje PTH mora postati dio rutinske kliničke prakse u praćenju bolesnika nakon totalne tireoidektomije s ciljem praćenja funkcije paratireoidea. Cilj je dijagnosticirati i liječiti prije nastupa simptoma. Osim toga koncentracija iPTH na dan operacije ili 1.POD je i smjernica za uvođenje supstitucijske terapije bolesnicima. Bez određivanja PTH postoperativno gađamo u slijepo, tj. napamet liječimo bolesnike i možda suboptimalno liječimo. Bolesnici s hipokalcemijom (iCa $\leq 1,1$ mmol/l) i nemjerljivim PTH (PTH $< 0,2$ pmol/l) zahtijevaju uz preparate kalcija i nadomjestak vitamina D (nema PTH-nema konverzije 2D u kalcitriol-nema apsorpcije Ca iz crijeva). Dok se bolesnici s hipokalcemijom i niskim koncentracijama PTH može liječiti i samo sa preparatima kalcija. Na temelju ovog istraživanja, došli smo do sljedećih zaključaka:

1. Nužno je promijeniti referentne vrijednosti ioniziranoga kalcija u našem laboratoriju. Korištenjem donje referentne granice za iCa $< 1,12$ mmol/l dolazi do

„*overtreatment-a*„, asimptomatskih bolesnika (čak 52% ispitanika iz kontrolne skupine je 6 mjeseci iza operacije imalo $iCa < 1,12$, *tablica 5.2.2.*).

2. Nužno je odrediti polazne/ulazne vrijednosti iCa i $iPTH$ prije same operacije štitnjače. Ukoliko su one izvan referentnih vrijednosti (tj. $iPTH > 6$ pmol/l), potrebno je odrediti i koncentraciju vitamina D s ciljem isključivanja i liječenja njegovog deficita.

3. Samo prisustvo/odsustvo simptoma hipokalcemije ne isključuje nastup trajnog hipoparatiroidizma (*tablica 5.3.*), jer samo 19,3% bolesnika s prolaznom hipokalcemijom i 43,8% bolesnika s trajnim hipoparatiroidizmom je bilo simptomatsko. Nužno je postoperativno nadzirati i pratiti i biokemijski razvoj i oporavak kalcemije i PTH kod svih bolesnika nakon totalne tireoidektomije.

4. Praćenjem samo iCa podcjenjuje se udio hipokalcemičnih (*tablica 5.2.3.*) 3,8% vs. 14,1% bolesnika s $PTH < 1$ pmol/l (točka mjerenja **K2**, 6 mjeseci nakon operacije). Nužno je uz iCa , odrediti i $iPTH$ 6 mjeseci nakon operacije.

5. Intraoperativna kinetika iCa i $iPTH$ je prikazana na *slikama 5.3. i 5.6.* Vrijednosti $iPTH$ padaju do 3. mjerenja, nakon kojeg se linije razilaze i vrijednosti polako vraćaju na normalu, izuzev kod bolesnika s trajnom hipokalcemijom (slika 5.6.). Srednje iCa vrijednosti su relativno konstantne tijekom operacije, a najnižu vrijednost su dostigle 2.POD.

6. Neposredni dokaz osjetljivosti paratiroidnoide na kiruršku manipulaciju je i taj da je dinamika promjena vrijednosti iCa i $iPTH$ u kontrolnoj skupini statistički značajna (*tablica 5.6. i slike 5.4. i 5.5.*) kao i u ispitivanoj skupini. Prolazna laboratorijski verificirana hipokalcemija je moguća i u ovoj skupini te je iznimno važno uvijek educirati sve bolesnike o simptomima hipokalcemije i informirati ih da je potrebno uzeti kalcij odmah po pojavi simptoma te se uputiti u bolnicu.

7. $iCa < 1$ mmol/l ima najveću specifičnost za otkrivanje simptomatskih hipokalcemija, ali tek 2.POD, dok se s $iPTH$ esejom već na kraju operacije dobiva najbolji omjer osjetljivosti i specifičnosti, što omogućuje rano uvođenje terapije i sprječavanje nastupa simptoma hipokalcemije.

8. Statistički značajnu povezanost sa simptomima hipokalcemija na bivarijatnoj razini, dosegli su samo ženski spol i $PTH > 1$ u prvom mjerenju.

Određivanje PTH nakon totalne tireoidektomije bi trebalo biti dio rutinske prakse, jer može osigurati raniji otpust iz bolnice normokalcemičnih bolesnika i raniju identifikaciju bolesnika koji će trebati supstitucijsku terapiju.

Na temelju prikazanih rezultata može se zaključiti da je hipoteza postavljena na početku ovog istraživanja potvrđena, a opći cilj, kao i specifični ciljevi ispunjeni.

8. SAŽETAK

Suvremena terapija i kirurgija štitnjače je uglavnom dobro definirana u stručnoj i znanstvenoj literaturi, a stopa postoperativnih komplikacija u opadanju. Postoperativna hipokalcemija je i dalje najčešća komplikacija nakon operacije štitnjače i najčešći je uzrok produžene hospitalizacije. Protokoli za njeno liječenje i praćenje nisu usuglašeni. Pitanje uloge PTH vrlo je proturječno te se u literaturi može naći široka lepeza preporučenih načina praćenja oporavka funkcije paratireoidea. Otkrivanje hipokalcemije nakon operacije štitnjače, prateći samo simptome i koncentraciju sCa/iCa, može odgoditi otpust iz bolnice bolesnika koji će ostati normokalcemični i odgoditi liječenje hipokalcemičnih bolesnika.

Iz tog razloga provedeno je prospektivno istraživanje na 119 ispitanika kojima je indicirana operacija štitnjače na Klinici za bolesti uha, nosa i grla te kirurgiju glave i vrata od siječnja 2010. do lipnja 2011. godine s ciljem definiranja uloge iPTH eseja kao ranog prediktora razvoja postoperativne disfunkcije paratireoidea nakon operacija štitnjače. Osim toga, cilj je bio i utvrditi prediktivnu vrijednost IRMA PTH eseja u ranoj postoperativnoj dijagnozi hipokalcemije kao i optimalan broj i vrijeme uzimanja uzorka krvi za mjerenje iPTH u odnosu na operativni zahvat te prediktivnu vrijednost u odnosu na preoperativni hormonski status štitnjače i druge demografske parametre (dob, spol itd.).

Na temelju dobivenih rezultata može se zaključiti da određivanje PTH nakon totalne tireoidektomije bi trebalo biti dio rutinske prakse, jer može osigurati raniji otpust iz bolnice normokalcemičnih bolesnika i raniju identifikaciju bolesnika koji će trebati supstitucijsku terapiju.

9. ABSTRACT

The role of parathyroid hormone measurement in early postoperative finding of hypocalcaemia after thyroid gland surgery, Renata Curić Radivojević, 2016.

Actual treatment of thyroid disease is well established in world community, with a acceptable rate of complications after the surgery. Still, postoperative hypocalcaemia is a major cornstone in one day surgery, and the protocols for the treatment and follow-up are not unique. The role of PTH is very controversial, and in the literature there are many ways of its use. Monitoring for hypocalcemia after thyroidectomy, using only symptoms and serum or ionized calcium levels, can delay the discharge of patients who will remain normocalcaemic and the treatment of hypocalcaemic patients.

For these reasons, a prospective study was designed that included 119 patients operated at University Clinical Centre Zagreb at the Department of otorhinolaryngology and Head and Neck surgery from January 2010. til June 2011. with the aim to determine the role of the PTH assay as an early predictor of postoperative dysfunction of parathyroids after thyroid surgery, and establish optimal time and number of blood samples for iPTH measurement.

According to the results of this study, routine use of this assay should be considered, because it may allow earlier discharge of the normocalcemic patient and earlier identification of patients requiring treatment for postthyroidectomy hypocalcaemia.

10. POPIS LITERATURE

1. Kostović I. Štitna žlijezda. U: Krmpotić-Nemanić J, ur. Anatomija čovjeka. Medicinska naklada-Zagreb; 1993, str. 876-9.
2. Sadler TW: Štitna žlijezda. U: Sadler TW,ur. Langmanova medicinska embriologija. Školska knjiga, Zagreb; 1996, str. 329-31.
3. Junqueira LC, i sur. Štitna žlijezda. U: Bradamante Ž, ur. Osnove histologije. Školska knjiga, Zagreb; 1999, str. 415-22.
4. Guyton AC. Metabolički hormoni štitnjače. U: Guyton AC, ur. Medicinska fiziologija. Medicinska naklada-Zagreb; 1999, str. 824-33.
5. Goyal N. Thyroidectomy. <http://emedicine.medscape.com/article/1891109-overview/5/15>
6. Giddings AE. The history of thyroidectomy. J R Soc Med 1998;91Suppl 33:3-6.
7. Lai SY, Mandel SJ, Weber RS. Management of Thyroid Neoplasms. U: Flint P, Haughey BH, Lund VJ, Niparko JK, i sur., ur. Cummings Otolaryngology: Head & Neck Surgery. 5. izd. Philadelphia, Pa: Elsevier Mosby; 2010, str. 1750-72.
8. Myers E. Thyroidectomy. U: Myers E, ur. Operative Otolaryngology: Head and Neck Surgery. 2. izd. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2008, str. 541-58.
9. Owen RP, Chou KJ, Silver CE, i sur. Thyroid and parathyroid surgery in pregnancy. Eur Arch Otorhinolaryngol Dec 2010;267(12):1825-35.
10. Kuy S, Roman SA, Desai R, Sosa JA. Outcomes following thyroid and parathyroid surgery in pregnant women. Arch Surg May 2009;144(5):399-406.
11. Miccoli P, Bellantone R, Mourad M, Walz M, Raffaelli M, Berti P. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy: multiinstitutional experience. World J Surg 2002. Aug; 26(8):972-5.
12. Tuggle CT, Roman SA, Wang TS, i sur. Pediatric endocrine surgery: who is operating on our children? Surgery 2008 Dec;144(6):869-77.
13. Sosa JA, Mehta PJ, Wang TS, i sur. A population-based study of outcomes from thyroidectomy in aging Americans: at what cost? J Am Coll Surg 2008 Jun;206(3):1097-105.
14. Boudourakis LD, Wang TS, Roman SA, i sur. Evolution of the surgeon-volume, patient-outcome relationship. Ann Surg 2009 Jul;250(1):159-65.

15. Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, i sur. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg* 1998 Sep;228(3):320-30.
16. Stavrakis AI, Ituarte PH, Ko CY, Yeh MW. Surgeon volume as a predictor of outcomes in inpatient and outpatient endocrine surgery. *Surgery* 2007 Dec;142(6):887-99.
17. Mitchell J, Milas M, Barbosa G, i sur. Avoidable reoperations for thyroid and parathyroid surgery: effect of hospital volume. *Surgery* 2008 Dec;144(6):899-906.
18. Rosato L, Avenia N, Bernante P, i sur. Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. *World J Surg* 2004 Mar;28(3):271-6.
19. Bononi M, Amore Bonapasta S, Vari A, i sur. Incidence and circumstances of cervical hematoma complicating thyroidectomy and its relationship to postoperative vomiting. *Head Neck* 2010 Sep;32(9):1173-7.
20. Harding J, Sebag F, Sierra M, i sur. Thyroid surgery: postoperative hematoma-prevention and treatment. *Langenbecks Arch Surg.* 2006 Jun;391(3):169-73.
21. Weiss A, Lee KC, Brumund KT, i sur. Risk factors for hematoma after thyroidectomy: results from the nationwide inpatient sample. *Surgery* 2014 Aug;156(2):399-404.
22. Campbell MJ, McCoy KL, Shen WT, i sur. A multi-institutional international study of risk factors for hematoma after thyroidectomy. *Surgery* 2013 Dec;154(6):1283-89.
23. Lee YS, Nam KH, Chung WY, i sur. Postoperative complications of thyroid cancer in a single center experience. *J Korean Med Sci* 2010 Apr;25(4):541-5.
24. Roh JL, Kim DH, Park CI. Prospective identification of chyle leakage in patients undergoing lateral neck dissection for metastatic thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 2008 Feb;15(2):424-9.
25. Chauhan A, Ganguly M, Saidha N, Gulia P. Tracheal necrosis with surgical emphysema following thyroidectomy. *J Postgrad Med* 2009 Jul-Sep;55(3):193-5.
26. Petric V, Bedeković V. Štitnjača. U: Katić V, Kekić B, ur. *Otorinolaringologija*. Zagreb: Naklada Ljevak; 2004, str. 232-45.

27. 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 May;34(5):987-92.
28. Martin KJ, González EA. Parathyroid hormone assay: problems and opportunities. *Pediatr Nephrol* 2007; 22(10):1651-54.
29. Grodski S, Serpell J. Evidence for the role of perioperative PTH measurement after total thyroidectomy as a predictor of hypocalcemia. *World J Surg* 2008 Jul; 32(7):1367-73.
30. Walker Harris V, Jan De Beur S. Postoperative hypoparathyroidism: medical and surgical therapeutic options. *Thyroid* 2009 Sep; 19(9):967-73.
31. Nomura K, Yamashita J, Ogawa M. Endothelin-1 is involved in the transient hypoparathyroidism seen in patients undergoing thyroid surgery. *J Endocrinol* Nov 1994;143(2):343-51.
32. Dionigi G, Bacuzzi A, Bertocchi V, i sur. Prospectives and surgical usefulness of perioperative parathyroid hormone assay in thyroid surgery. *Expert Rev Med Devices* 2008; 5(6):699-704.
33. Page C, Strunski V. Parathyroid risk in total thyroidectomy for bilateral, benign, multinodular goitre: report of 351 surgical cases. *J Laryngol Otol* 2007 Mar, 121(3),237-41.
34. Asari R, Passler C, Kaczirek K, Scheuba C, Niederle B. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a prospective study. *Arch Surg* 2008 Feb;143(2):132-7.
35. Pattou F, Combemale F, Fabre S, i sur. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome. *World J Surg* 1998;22:718–24.
36. Khan MI, Waguespack SG, Hu MI. Medical management of postsurgical hypoparathyroidism. *Endocr Pract* 2011 Mar-Apr;17(1):18-25.
37. Mehanna HM, Jain A, Randeve H, Watkinson J, Shaha A. Postoperative hypocalcemia -the difference a definition makes. *Head Neck* 2010;32(3):279-83.
38. Shaha A, Jaffe B. Parathyroid preservation during thyroid surgery. *Am J Otolaryngol* 1998;19:113-7.
39. Glinoe D, Andry G, Chantrain G, i sur. Clinical aspects of early and late hypocalcemia after thyroid surgery. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:571-7.

40. Rix TE, Sinha P. Inadvertent parathyroid excision during thyroid surgery. *Surgeon* 2006;4:339-42.
41. Abboud B, Sleilaty G, Braidy C, i sur. Careful examination of thyroid specimen intra-operatively to reduce incidence of inadvertent parathyroidectomy during thyroid surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133:1105-10.
42. Prim MP, Diego JID, Hardisson D, i sur. Factors related to nerve injury and hypocalcemia in thyroid gland surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;124:111-4.
43. Serpell JW, Phan D. Safety of total thyroidectomy. *ANZ J Surg* 2007 Jan-Feb;77(1-2):15-9.
44. Zedenius J, Wadstrom C, Delbridge L. Routine auto transplantation of at least one parathyroid gland during total thyroidectomy may reduce permanent hypoparathyroidism to zero. *ANZ J Surg* 1999;69:794-7.
45. Szubin L, Kacker A, Kakani R, i sur. The management of post thyroidectomy hypocalcemia. *Ear Nose Throat J* 1996;75:612-6.
46. British Association of Endocrine Surgeons. Guidelines for the surgical management of endocrine disease and training requirements for endocrine surgery. [http:// www.baes.info/pages/BAETS%20Guidelines.pdf](http://www.baes.info/pages/BAETS%20Guidelines.pdf)
47. Erbil Y, Bozboru A, Ozbey N, i sur. Predictive value of age and serum parathormone and vitamin D3 Levels for postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy for nontoxic multinodular goiter. *Arch Surg* 2007;142:1182-7.
48. Yamashita H, Murakami T, Noguchi S, i sur. Post operative tetany in Graves disease. Important role of vitamin D metabolites. *Ann Surg* 1999;229:237-45.
49. Michie W, Stowers JM, Duncan T, i sur. Mechanism for hypocalcemia after thyroidectomy for thyrotoxicosis. *Lancet* 1971;1:508-13.
50. Laitinen O. Hypocalcemia after thyroidectomy. *Lancet* 1976;1:859-60.
51. Jones RM, Davidson CM. Thyrotoxicosis and the hungry bone syndrome: a cause of post operative tetany. *J R Coll Surg Edinb* 1987;32:24-8.
52. Zambudio AR, Rodríguez J, Riquelme J, Soria T, Canteras M, Parrilla P. Prospective study of postoperative complications after total thyroidectomy for multinodular goiters by surgeons with experience in endocrine surgery. *Ann Surg* 2004 Jul;240(1):18-25.

53. McHenry CR, Piotrowski JJ. Thyroidectomy in patients with marked thyroid enlargement: airway management, morbidity, and outcome. *Am Surg* 1994;60:586–91.
54. Karabeyoglu M, Unal B, Dirican A, i sur. The relation between preoperative ultrasonographic thyroid volume analysis and thyroidectomy complications. *Endocr Regul* 2009;43:83-7.
55. Rajinikanth J, Paul MJ, Abraham DT, Ben Selvan CK, Nair A. Surgical audit of inadvertent parathyroidectomy during total thyroidectomy: incidence, risk factors, and outcome. *Medscape J Med.* 2009;11(1):29.
56. Melck AL, Wiseman SM. Harmonic scalpel compared to conventional hemostasis in thyroid surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Surg Oncol* 2010;2010:396079.
57. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Brauckhoff M, Dralle H. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients. *Surgery* 2003 Feb;133:180-5.
58. Oussoultzoglou E, Panaro F, Rosso E, i sur. Use of BiClamp decreased the severity of hypocalcemia after total thyroidectomy compared with LigaSure: a prospective study. *World J Surg* 2008 Sep;32(9):1968–73.
59. Koh YW, Park JH, Lee SW, Choi EC. The harmonic scalpel technique without supplementary ligation in total thyroidectomy with central neck dissection: a prospective randomized study. *Ann Surg* 2008 Jun;247(6):945–49.
60. Roh JL, Park JY, Park CI. Total thyroidectomy plus neck dissection in differentiated papillary thyroid carcinoma patients pattern of nodal metastasis, morbidity, recurrence, and postoperative levels of serum parathyroid hormone. *Ann Surg* 2007 Apr;245(4):604-10.
61. Prgomet D, Janjanin S, Bura M, Bilić M, Prstačić R, Katić V. The use of harmonic scalpel in head and neck surgery: a report on 161 patients. *Liječ Vjesn* 2008 Jul-Aug;130(7-8):178–82.
62. Shen WT, Ogawa L, Ruan D, i sur. Central neck lymph node dissection for papillary thyroid cancer: comparison of complication and recurrence rates in 295 initial dissections and reoperations. *Arch Surg* 2010 Mar;145(3):272-5.

63. Bergenfelz A, Jansson S, Kristoffersson A, i sur. Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients. *Langenbecks Arch Surg* 2008 Sep;393(5):667-73.
64. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, i sur. Multivariate analysis of risk factors for postoperative complications in benign goiter surgery: prospective multicenter study in Germany. *World J Surg* 2000;24:1335-41.
65. Wodarz N, Becker T, Deckert J. Musical hallucinations associated with post-thyroidectomy hypoparathyroidism and symmetric basal ganglia calcifications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995 Jun;58(6):763-4.
66. Tambyah PA, Ong BK, Lee KO. Reversible parkinsonism and asymptomatic hypocalcemia with basal ganglia calcification from hypoparathyroidism 26 years after thyroid surgery. *Am J Med* 1993 Apr;94(4):444-5.
67. Cooper MS, Gittoes NJ. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ* 2008 Jun 7;336(7656):1298-302.
68. Hermann M, Ott J, Promberger R, Kober F, Karik M, Freissmuth M. Kinetics of serum parathyroid hormone during and after thyroid surgery. *Br J Surg* 2008 Dec;95(12):1480-7.
69. Gao P, Scheibel S, D'Amour P, i sur. Development of a novel immunoradiometric assay exclusively for biologically active whole parathyroid hormone 1–84: implications for improvement of accurate assessment of parathyroid function. *J Bone Miner Res* 2001;16:605-14.
70. Inaba M, Nakatsuka K, Imanishi Y, i sur. Technical and clinical characterization of the bio-PTH (1-84) immunochemiluminometric assay and comparison with a second-generation assay for parathyroid hormone. *Clin Chem* 2004;50:385-90.
71. Ljungdahl N, Haarhaus M, Linder C, Magnusson P. Comparison of 3 Third-generation assays for Bio-intact parathyroid hormone. *Clin Chem* 2006 May; 52:903-4.
72. Boudou P, Ibrahim F, Cormier C, Chabas A, Sarfati E, Souberbielle J-C. Third- or second generation parathyroid hormone assays: a remaining debate in the diagnosis of primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:6370–2.

73. Kai M, Yamashita H, Cantor T, i sur. Intraoperative parathyroid hormone levels measured by intact and whole parathyroid hormone assays in patients with Graves' disease. *Surg Today* 2008;38(3):214-21.
74. Skugor M, Gupta M, Navaneethan SD. Evolution of current state of assays for measuring parathyroid hormone. *Biochemia Medica* 2010;20(2):221-8.
75. Shoback D: Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2008;359:391-403.
76. Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, i sur. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1–34) versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Sep;88(9):4214-20.
77. Lo C, Lam K. Parathyroid autotransplantation during thyroidectomy: Is frozen section necessary? *Arch Surg* 1999;134(3):258-260.
78. Potts JT, Jr. Diseases of the parathyroid gland and other hyper- and hypocalcemic disorders. U: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, ur. *Harrison's Principles Of Internal Medicine*. 16.izd. McGraw-Hill Medical publishing division; 2005, str. 2249-68.
79. Hendrix RA. Diseases of the thyroid and parathyroid glands. U: Snow Jr JB, Ballenger JJ, ur. *Ballenger's otorhinolaryngology head and neck surgery*. 16.izd. BC Decker Inc; 2003, str. 1455-84.
80. Wang C-A. A clinical and pathological study of 112 cases. *Ann Surg* 1977; 186:140-5.
81. Bringhurst FR , Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and disorders of mineral metabolism. U: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, ur. *Williams Textbook of Endocrinology*, 12. izd. Saunders Elsevier; 2011, str. 1237-87.
82. Roh JL, Park CI. Routine oral calcium and vitamin D supplements for prevention of hypocalcemia after total thyroidectomy. *Am J Surg* 2006 Nov;192(5):675-8.
83. <https://www.beckmancoulter.com/wsrportal/wsr/diagnostics/tests-by-discipline/bone-metabolism/index.htm>
84. Slatopolsky E, Finch J, Clay P, i sur. A novel mechanism for skeletal resistance in uremia. *Kidney Int* 2000 Aug;58(2):753-61.

85. <http://www.instrumentationlaboratory.com>
86. Vukelić N, Papić Futač D, Topić E. Analytical properties of the GEM premier 3000 analyzer evaluated. *Biochemia Medica* 2007;17(2):139-270.
87. [http:// www.statsoft.com](http://www.statsoft.com)
88. Lorente-Poch L, Sancho JJ, Muñoz-Nova JL, Sánchez-Velázquez P, Sitges-Serra A. Defining the syndromes of parathyroid failure after total thyroidectomy. *Gland Surg* 2015;4(1):82-90.
89. Hadker N, Egan J, Sanders J, Lagast H, Clarke BL. Understanding the burden of illness associated with hypoparathyroidism reported among patients in the Paradox study. *Endo Pract* 2014;20:671-9.
90. Guven A, Salman S, Boztepe H, i sur. Parathyroid changes after high dose radioactive iodine in patients with thyroid cancer. *Ann Nucl Med* 2009 Jul;23(5):437-41.
91. Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, i sur. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the United States during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. *Cancer* 2000;89:202-17.
92. Hallgrímsson P, Nordenström E, Almquist M, i sur. Risk factors for medically treated hypocalcemia after surgery for Graves' disease: a Swedish multicenter study of 1,157 patients. *World J Surg* 2012;36:1933-42.
93. <http://www.baets.org.uk/>
94. Duclos A, Peix JL, Colin C, i sur. Influence of experience on performance of individual surgeons in thyroid surgery: prospective cross sectional multicentre study. *BMJ* 2012 Jan 10;344:d8041.
95. Sofronescu AG. Serum Calcium.
<http://emedicine.medscape.com/article/2087447-overview#a1>
96. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266-81.
97. Pradeep PV, Ramalingam K. Postoperative PTH measurement is not a reliable predictor for hypocalcemia after total thyroidectomy in vitamin D deficiency: prospective study of 203 cases. *World J Surg* 2014;38:564-67.

98. Lips P, Wiersinga A, van Ginkel FC, i sur. The effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and parathyroid function in elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;67:644-50.
99. Sai AJ, Walters W, Fang X, i sur. Relationship between vitamin D, parathyroid hormone and bone health. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:436-46.
100. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001;22:477-501.
101. Velasco PJ, Manshadi M, Breen K, Lippmann S. Psychiatric aspects of parathyroid disease. *Psychosomatics* 1999;40:486-90.
102. Ayuk J, Matthews T, Tayebjee M, Gittoes NJ. A blind panic. *Lancet* 2001 Apr 21;357:1262.
103. Australian Endocrine Surgeons Guidelines AES06/01. Postoperative parathyroid hormone measurement and early discharge after total thyroidectomy: analysis of Australian data and management recommendations. *ANZ J Surg* 2007 Apr;77(4):199-202.
104. Almquist M, Hallgrimsson P, Nordenström E, i sur. Prediction of permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *World J Surg* 2014;38:2613-20.
105. Sands NB, Payne RJ, Côté V, Hier MP, Black MJ, Tamilia M. Female gender as a risk factor for transient post-thyroidectomy hypocalcemia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011 Oct;145(4):561-4.
106. Lorente-Poch L, Sancho JJ, Ruiz S, i sur. Importance of in situ preservation of parathyroid glands during total thyroidectomy. *Br J Surg* 2015 Mar;102(4):359-67.

11. KRATKI ŽIVOTOPIS

Rodila se u Novoj Gradišci 25. siječnja 1980. godine. Udana je i majka trogodišnje kćerkice. S obitelji živi i radi u Zagrebu.

Osnovnu školu završila je u Cerniku 1994. godine, a Opću gimnaziju u Novoj Gradišci 1998. godine. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala je 1998. godine. Tijekom studija bila je demonstrator na Katedri za histologiju i embriologiju te Katedri za unutarnje bolesti iz internističke propedeutike. Medicinski fakultet u Zagrebu završila je u lipnju 2004. godine.

Liječnički staž provela je u KB „Sestre Milosrdnice“ u Zagrebu i položila pripravnički ispit 2005. godine. Od 2005.-2007. godine radi u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u Zagrebu. Specijalizaciju iz anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja započela je u ožujku 2007. godine, a specijalistički ispit položila u travnju 2011. godine od kada radi kao liječnik specijalist na Odjelu za anesteziju otorinolaringoloških i oftalmoloških bolesnika, Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC-a Zagreb. Od rujna 2013. godine je i voditelj istog odjela. Od ožujka 2014. započela je subspecijalizaciju iz intenzivne medicine. Dobitnik je stipendije Njujorškog anesteziološkog društva (NYSSA) za 69. PostGraduate Assembly in Anesthesiology, NYC/USA 2015. godine.

Član je Europskog anesteziološkog udruženje (ESA), Hrvatskog društva za anesteziologiju i intenzivno liječenje (HDAIL), Hrvatskog društava za reanimatologiju (CRORC) te Difficult airway society (DAS).

Do sada je objavila 2 znanstvena rada u časopisima indeksiranim u relevantnim bazama podataka, više kongresnih sažetaka i predavanja.

Doktorski studij „Biomedicina i zdravstvo“ na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu upisala je 2006. godine. Vanjski suradnik je na dodiplomskoj nastavi na Katedri za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Medicinskog fakulteta, Sveučilišta u Zagrebu za predmete Prva pomoć za hrvatski i engleski studij te Anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje. Instruktor je naprednog pedijatrijskog tečaja reanimacije (EPLS) pri CRORC-u.