

LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS

Vitalijus Eismontas

**PO VISOS SKYDLIAUKĖS PAŠALINIMO
OPERACIJOS IŠSIVYSČIUSIO
HIOPARATIROIDIZMO RIZIKOS
VEIKSNIAI IR JŲ KLINIKINĖ VERTĖ**

Daktaro disertacija
Medicinos ir sveikatos mokslai,
medicina (M 001)

Kaunas, 2020

Disertacija ginama eksternu.

Mokslinis konsultantas

prof. dr. Žilvinas Dambrauskas (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Disertacija ginama Lietuvos sveikatos mokslų universiteto medicinos mokslo krypties taryboje:

Pirmininkė

prof. dr. Rasa Verkauskienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Nariai:

doc. dr. Jonas Čeponis (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

prof. dr. Rūta Pribuišienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

prof. dr. Gintautas Brimas (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

doc. habil. dr. Piotr Mysliwiec (Balstogės medicinos universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Disertacija bus ginama viešajame Lietuvos sveikatos mokslų universiteto medicinos mokslo krypties tarybos posėdyje 2020 m. gruodžio 21 d. 11 val. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Naujausių farmacijos ir sveikatos technologijų centro A-202 auditorijoje.

Adresas: Sukilėlių pr. 13, LT-50162 Kaunas, Lietuva.

LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Vitalijus Eismontas

**RISK FACTORS FOR THE
DEVELOPMENT OF
HYPOPARATHYROIDISM
AFTER TOTAL THYROIDECTOMY
AND THEIR CLINICAL VALUE**

Doctoral Dissertation
Medical and Health Sciences,
Medicine (M 001)

Kaunas, 2020

Dissertation is defended extramurally.

Scientific Consultant

Prof. Dr. Žilvinas Dambrauskas (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

Dissertation is defended at the Medical Research Council of the Lithuanian University of Health Sciences:

Chairperson

Prof. Dr. Rasa Verkauskienė (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

Members:

Assoc. Prof. Dr. Jonas Čeponis (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001);

Prof. Dr. Rūta Pribušienė (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001);

Prof. Dr. Gintautas Brimas (Vilnius University, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001);

Assoc. Prof. Habil. Dr. Piotr Mysliwiec (Medical University of Białystok, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

Dissertation will be defended at the open session of the Medical Research Council of the Lithuanian University of Health Sciences on the 21st December, 2020 at 11 a.m. at the A-202 auditorium of the Centre for the Latest Pharmaceutical and Health Technologies of Lithuanian University of Health Sciences.

Address: Sukilėlių 13, LT-50162 Kaunas, Lithuania.

TURINYS

SANTRUMPOS.....	7
ĮVADAS	8
DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI	9
1. LITERATŪROS APŽVALGA.....	11
1.1. Operacinė technika	11
1.2. Naujos vaizdinimo metodikos	13
1.3. Dažniausiai pasitaikančios operacinės komplikacijos	14
1.3.1. Grįžtamojo gerklų nervo pažeidimas.....	14
1.3.2. Kraujavimas.....	14
1.3.3. Trachėjos sužeidimas.....	15
1.3.4. Viršutinio gerklų nervo pažeidimas.....	16
1.3.5. Prieskydinių liaukų sužalojimas	16
1.4. Dažniausiai pasitaikančios pooperacinės komplikacijos	16
1.4.1. Balso klostės paralyžius.....	16
1.4.2. Kraujavimas.....	17
1.4.3. Hipoparatirozė	17
1.5. Biocheminiai rizikos veiksniai.....	18
1.6. Chirurginiai rizikos veiksniai.....	19
1.7. Su pacientu ir liga susiję rizikos veiksniai.....	20
2. METODIKA	22
2.1. Įtraukimo, neįtraukimo kriterijai.....	22
2.2. Priešoperaciniai ir pooperaciniai biocheminiai kraujo tyrimai	22
2.3. Operaciniai rodikliai	23
2.4. Pooperaciniai rodikliai	23
2.5. Normokalcemijos, hipokalcemijos grupės.....	24
2.6. Statistinė analizė	25
2.6.1. Tyrimo imtis	25
2.6.2. Duomenų analizė	26

3. REZULTATAI.....	28
3.1. Hipokalcemijos pasireiškimas iškart po totalinės tiroidektomijos ir jos rizikos veiksniai	28
3.2. Hipokalcemija ir su ja susiję simptomai praėjus 6–12 mėn. po totalinės tiroidektomijos tarp pacientų, kuriems buvo arba nebuvo pooperacinis kalcio kiekio sumažėjimas	36
4. DAŽNIAUSIAI PASITAIKANČIOS CHIRURGINĖS KOMPLIKACIJOS PO TOTALINĖS TIROIDEKTOMIJOS LIETUVOJE	41
5. REZULTATŲ APTARIMAS	42
TYRIMO TRŪKUMAI	50
IŠVADOS	51
PRAKTINĖS IR MOKSLINĖS REKOMENDACIJOS.....	52
SUMMARY	53
BIBLIOGRAFIJOS SĄRAŠAS	65
MOKSLINĖS PUBLIKACIJOS DISERTACIJOS TEMA	76
PRIEDAI	98
1 priedas	98
2 priedas	102
3 priedas	105
4 priedas	106
CURRICULUM VITAE	107

SANTRUMPOS

ANG	–	ausų, nosies ir gerklės gydytojas
Ca	–	kalcis
jCa	–	jonizuotas kalcis
GGN	–	grižtamasis gerklų nervas
IONM	–	intraoperacinis neuromonitoringas
KP	–	kvartilinis plotis
kg	–	kilogramai
Mg	–	magnis
n	–	atvejų skaičius
PI	–	pasikliautinasis intervalas
PL	–	prieskydinė liauka
PTH	–	paratiroidinis hormonas
TSH	–	skydliaukę stimuliuojantis hormonas
TT	–	totalinė tiroidektomija
T3	–	trijodtironinas
T4	–	tiroksinas
vit. D	–	vitaminas D

IVADAS

Skydliaukės operacijos šiuo metu yra vienos dažniausiai atliekamų operacijų [1]. Pasaulyje atliekamų tiroidektomijų nuolat daugėja. Nuo 2006 m. iki 2011 m. JAV operacijų dėl skydliaukės mazgų padaugėjo 30 proc., o tiroidektomijų padaugėjo 12 proc. [2]. Tai lėmė spartus chirurgijos mokslo progresas, naujų inovacijų taikymas ir pagerėjusi ligų diagnostika. Tačiau Lietuvoje atliekamų tiroidektomijų mažėja. Lietuvos higienos instituto duomenimis 2012 m. buvo atlikta 1038 tiroidektomijos, o 2018 m. – 587 tiroidektomijos. Kasmet mažėjantis atliekamų tiroidektomijų skaičius Lietuvoje galimai siejamas su gerėjančia diagnostika.

Indikacijų tiroidektomijai atlikti yra labai daug. Tačiau mokslinėje literatūroje išskiriamos trys pagrindinės indikacijos tiroidektomijai atlikti. Jos apima 90 proc. visų indikacijų šiai operacijai. Šiuo metu totalinė tiroidektomija (TT) yra auksinis standartas gydant įtariamą ar patvirtintą skydliaukės vėžį, didėjančius ir besikeičiančius skydliaukės mazgus bei esant hipertiroidizmui [5]. Vystantis skydliaukės chirurgijai ir didėjant chirurgų endokrinologų patirčiai, mažėjo komplikacijų po tiroidektomijų. XX amžiaus pradžioje mirštamumas po skydliaukės operacijų siekė 36 proc. [3]. Dažniausios komplikacijos buvo kraujavimas, infekcija, abipusis grįžtamųjų gerklių nervų (GGN) pažeidimas ir hipokalcemija – dažnai iki raumenų paralyžiaus. Šiuo metu mirštamumas po šių operacijų yra artimas 0 proc., o komplikacijų žymiai sumažėjo [3].

Nors ir įvyko didelis chirurgijos progresas, tačiau šiandien hipokalcemija po TT yra pakankamai dažna ir kai kada sunkiai koreguojama komplikacija. Tikras pooperacinės hipokalcemijos dažnis yra diskutuotinas dėl reikšmingo nevienalytiškumo atliekant tyrimus. Laikina hipokalcemija pasitaiko 0–65 proc. pacientų po TT [6, 7], o nuolatinė hipokalcemija – iki 3 proc. [8–10]. Įvairių autorių duomenimis laikina hipokalcemija dažniausiai apibūdinama kaip kalcio (Ca) sumažėjimas kraujyje po operacijos, trunkantis iki 6–12 mėnesių, o Ca sumažėjimas kraujyje, besitęsiantis daugiau kaip 12 mėnesių po TT, laikoma nuolatine hipokalcemija [11]. Hipokalcemija po TT priklauso nuo daugelio veiksnių: biocheminių kraujo rodiklių prieš ir po operacijos, klinikinių veiksnių, veiksnių, susijusių su operacija ir pačiu pacientu bei liga [12].

DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Darbo tikslas

Nustatyti rizikos veiksnius hipokalcemijai pasireikšti iškart po TT ir praėjus 6–12 mėn. po operacijos, įvertinti dažniausiai pasitaikančius simptomus bei jų klinikinę reikšmę per artimąjį ir tolimąjį pooperacinį laikotarpį bei įvertinti perioperacines komplikacijas po TT.

Darbo uždaviniai

1. Įvertinti hipokalcemijos pasireiškimo dažnį ir su ja susijusių simptomų pasireiškimo dažnį pacientams po TT.
2. Įvertinti hipokalcemijos pasireiškimo dažnį praėjus 6–12 mėnesių po TT.
3. Įvertinti galimus rizikos veiksnius hipokalcemijai pasireikšti po TT.
4. Nustatyti ir įvertinti perioperacines komplikacijas po TT.

Darbo aktualumas, mokslinis naujumas ir praktinė reikšmė

Išsivysčiusiose šalyse hipokalcemija po TT yra dažniausiai pasitaikanti komplikacija. Laikinos hipokalcemijos dažnis yra 0–65 proc. [6, 7]. Nuolatinės hipokalcemijos – iki 3 proc. [8–10]. Dažniausiai hipokalcemija po TT yra besimptomė, kliniškai nereikšminga ir lengvai koreguojama Ca ir vitamino D (vit. D) preparatais po operacijos. Šiuos pacientus galima greitai ir saugiai išrašyti iš stacionaro. Pacientams, kuriems hipokalcemija ryški, o po skydliaukės operacijos pradeda tirpti pirštai ar atsiranda Chvosteko ar Truousseau simptomų, reikalingas atidesnis stebėjimas ir gydymas stacionare, t. y. būtina ilgesnė gulėjimo trukmė, didesni tyrimų ir gydymo kaštai. Mokslinėje literatūroje pateikiami įvairūs veiksniai, kurie gali turėti įtakos hipokalcemijai po TT išsivystyti. Nors tema aktuali ir gan plačiai aprašoma mokslinėje literatūroje, tačiau nepavyko rasti duomenų apie hipokalcemiją po TT Lietuvoje. Šis daugiacentris perspektyvusis tyrimas yra pirmas Lietuvoje, nagrinėjantis ne tik hipokalcemijos po TT išsivystymą, bet ir analizuojantis laikotarpį iškart po operacijos bei hipokalcemijos pasireiškimo dažnį ir simptomų intensyvumą praėjus 6–12 mėn. po operacijos. Tyrimo metu nustatytos dažniausiai pasitaikančios perioperacinės komplikacijos po TT.

Iki šiol Lietuvoje tokių duomenų nebuvo. Svarbu prisiminti, kad daugumai Lietuvos gyventojų būdingas per mažas vit. D kiekis kraujyje. Mokslinės literatūros duomenimis vit. D yra vienas iš hipokalcemijos po TT rizikos veiksnių.

Tarptautinių publikacijų šia tema yra daug – *PubMed* per 10 metų buvo paskelbta apie 700 straipsnių, susijusių su hipokalcemijos ir hipoparatiroidizmo problemomis po TT. Publikacijos yra iš Azijos, Šiaurės ir Pietų Amerikos, Afrikos ir Europos. Jose nagrinėjamos operacijų technikos, naujų vaizdinimo priemonių ir kitų intraoperacinių veiksnių įtaka, aprašomi įvairūs prognostiniai modeliai ir gydymo schemos. Hipokalcemija yra susijusi su Ca apytaka, kuriai įtakos turi gyvenamojo regiono mitybos ypatumai, saulėtų dienų skaičius, vit. D kiekis prieš ir po operacijos. Atliktas darbas suteikia papildomos informacijos apie situaciją centrinėje ir rytų Europoje (Lietuvoje) bei padeda palyginti duomenis su kitų regionų patirtimi. Manome, kad šiuo darbu nustačius hipokalcemijos rizikos veiksnius ir įvertinus šių veiksnių reikšmę renkantis ligonio paruošimo operacijai taktiką, būtų galima prognozuoti galimą pooperacinę hipokalcemiją ir jos pasireiškimo lygį. Taip būtų galima sumažinti pooperacines išlaidas, sutrumpinti buvimo stacionare laiką ir pacientą saugiai išrašyti į namus.

1. LITERATŪROS APŽVALGA

Daugėjant sergančiųjų skydliaukės vėžiu, pasaulyje skydliaukės operacijos tampa vienos dažniausiai atliekamų operacijų. Žinoma, kad geriausi rezultatai pasiekiami, kai TT, ypač dėl skydliaukės vėžio, atliekamos dideliuose chirurgijos centruose. Sukaupta patirtis, daug operuojamų pacientų, naujos išstobulintos operavimo metodikos leidžia žymiai sumažinti komplikacijų dažnį. Chirurgų endokrinologų patirtis ir operacinė technika yra veiksniai, tiesiogiai susiję su galimu prieskydinių liaukų (PL) pažeidimu ir pooperacine hipokalcemija.

1.1. Operacinė technika

Skydliaukės chirurgijos pradininkas yra austrų chirurgas T. Bilrotas ir jo mokiniai – vokiečių chirurgas J. Mikuličius bei šveicaras chirurgas T. Koche-
ris. Atliekamos šio pobūdžio skydliaukės operacijos:

1. Šalinama visa skydliaukė.
2. Šalinama viena skydliaukės skiltis.
3. Šalinama dalis vienos skilties.
4. Šalinama visa viena skydliaukės skiltis ir dalis kitos skilties.
5. Atliekama abipusė skilčių subtotalinė rezekcija.
6. Išlukštenamas skydliaukės mazgas.
7. Šalinama skydliaukės sąsmauka ir piramidinė skiltis visais atvejais nepaisant operacijos apimties.

Skydliaukės operacijos atliekamos taikant bendrinę endotrachėjinę nejautrą. Pacientas guli ant nugaros, galva laikoma tiesiai, atremta į stalą viršugalviu. Kad būtų geresnė operacinio lauko ekspozicija, po pečiais pakišamas 6–8 cm aukščio volelis. Operuojant skydliaukę, daromas Kocherio 6–10 cm ilgio skersinis apykaklės pavidalo pjūvis priekinės kaklo srities apačioje, per 1,5–2 cm virš krūtinkaulio jungo įlankos, o jo išlenkimas turi atitikti odos raukšlę. Reikia stengtis išsaugoti priekines jungo venas, tada po operacijos bus išvengta veninės stazės. Odos–poodžio lopas kartu su poodiniu kaklo raumenu paruošiamas aukštyje iki skydinės kremzlės vidurio ir žemyn iki jungo įlankos. Perpjovus vidurinę kaklo liniją sudarančias fascijas, apatiniai poliežuviniai raumenys bukais kabliais praskiriami į šonus. Esant didelei strumai arba operuojant skydliaukės vėžį, apatiniai poliežuviniai raumenys perpjaujami skersai per 1–2 cm virš odos pjūvio ties žiedine kremzle. Vizualiai ir čiuopiant revizijuojamos abi liaukos skiltys.

Skydliaukės operacijų principai:

1. Visa pažeista skydliaukės dalis turi būti pašalinta, o sveika parenchima maksimaliai išsaugota ir palikta.
2. Skydliaukės skiltys išgliaudomos tarp IV kaklo fascijos visceralinio lapelio ir skaidulinės skydliaukės kapsulės.
3. Prieš imantis chirurginių veiksmų skydliaukės skiltyse, pašalinama piramidinė skiltis, išilgai perpjaunama sąsmauka ir atidengiama trachėja.
4. Mobilizuojant laterales skilčių dalis, parenchima persiuvama siūlais – laikikliais, kuriais skiltis, nustumus jos fasciją, laipsniškai keliama į priekį ir į medialinę pusę. Perrišus ir perkirpus visas apatinių ir vidurinių (Kocherio) skydliaukės venų šakas, skiltis išlukštenama iš guolio.
5. Perrišami ne skydliaukės arterijų kamienai, bet jų šakos tarp skydliaukės fascijos ir jos skaidulinės kapsulės.
6. Siekiant išvengti pooperacinės hipoparatirozės ir balso klosčių paralyžiaus, taikomi du skirtingi (A ir B) operacijų metodai.
 - A. Prieš pašalinant skydliaukę, surandamos visos keturios PL ir GGN; juos identifikuoti galima dviem būdais – vizualiai arba atlikus intraoperacinį nervų monitoravimą. Pirmu atveju išpreparuojami GGN ir vizualiai įsitikinama jų vientisumu. Esant didelei arba atsinaujinusiai strumai, ši metodika gana rizikinga – siekiant aštriu būdu apnuoginti nervą, kyla pavojus jį sužeisti. Tačiau nutrūkus plonasienei stambiajai vidurinei (Kocherio) skydliaukės venai, galimas staigus profuzinis kraujavimas. Antras GGN identifikavimo būdas – jų monitoravimas – yra saugesnis, nes nereikia tiesioginio kontakto su nervu. Stimuliuojant GGN pagal jo eigą, balso klosčių judrumas stebimas laringoskopu. Jeigu naudojami specialūs intubaciniai vamzdeliai su jų paviršiuje balso plyšio lygyje įmontuotais elektrodais – detektoriais, tada balso klosčių raumenų susitraukimai, kaip atsakas į trumpalaikius elektros srovės dirgiklius, užregistruojami elektromiogramoje.
 - B. Skydliaukę pašalinama arba rezekuojama paliekant užpakalinę dalį jos kapsulės arba kartu su 1–3 g parenchimos abipus dengiančios PL ir GGN. Ši rusų chirurgo O. V. Nikolajevo pasiūlyta subtotalinė intrakapsulinė skydliaukės rezekcija anksčiau buvo populiari esant toksinei strumai. Operuojant Nikolajevo metodu, perrišami ne skydliaukės arterijų kamienai, bet tik arterijų šakos, susijusios su ketvirtąja kaklo fascija. PL bei GGN nėra

identifikuojami, nes jie yra giliau, ekstrakapsuliariai, už chirurginių veiksmų ribos.

7. Visais atvejais atliekamas skubus pašalintų mazgų patohistologinis tyrimas. Jeigu tyrimai patvirtina skydliaukės vėžį, bet yra padaryta mažesnės apimties operacija (pvz., hemitiroidektomija), tada ji tęsiama ir atliekama tiroidektomija. Ištraukus iš po ligonio pečių volelį, operacinė žaizda pasluoksniui susiuvama. Jeigu buvo skersai perpjauti apatiniai poliežuviniai raumenys, jie susiuvami ir be interpozicijos padengiami fascija, kad raumenys nepatektų į randą ir nesuaugtų su oda. Oda susiuvama 3/0–4/0 monofilamentiniu siūlu intrakutanine siūle [13].

Siekiant išvengti dviejų didžiausių komplikacijų po TT – GGN pažeidimo ir hipokalcemijos – skydliaukės chirurgijoje be standartinės chirurginės taktikos taikomi ir nauji chirurginiai metodai.

1.2. Naujos vaizdinimo metodikos

GGN neurostimuliacijos technologiją sudaro du pagrindiniai komponentai:

1. Stimuliavimo komponentas, kurį sudaro stimuliacinis elektrodas, jį įžeminantis elektrodas ir stimuliuojančios srovės pulsinis generatorius.
2. Balso klosčių atsaką vertinantis komponentas, t. y. endotrachėjinio vamzdelio registruojantieji elektrodai, įžeminantis elektrodas bei sąsajos su jungiančiu įrenginiu ir monitorius. Stimuliacinė dalis yra visada vienoda – tai įvairūs periferiniai nervo stimulatoriai. Skiriasi tik balso klosčių atsaką vertinanti dalis. Išskiriamos šios metodų grupės:
 - 1) tiesioginis gerklų stebėjimas – laringoskopija,
 - 2) slėgio matavimas (gerklų palpacija arba gerklų slėgio matavimas),
 - 3) elektromiografija: a) endoskopiškai prijungti intraraumeniniai balso klosčių elektrodai; b) intraraumeniniai elektrodai, prijungti per žiedinį skydo raištį; c) elektrodai, įmontuoti endotrachėjiniame vamzdyje; d) už žiedinės kremzlės esantys paviršiniai elektrodai. Paskutiniu metu dažniausiai naudojami endotrachėjiniame vamzdyje esantys elektrodai. Mokslinėje literatūroje šis metodas aprašomas kaip intraoperacinis neuromonitoringas (IONM). Norint išvengti abipusio GGN pažeidimo atliekant TT, svarbu nustatyti GGN funkcinį vientisumą. Atliekant tokias

operacijas, IONM gali būti naudingiausias, nes pašalinus pirmąją skydliaukės skiltį ir žinant, kad GGN yra pažeistas, galima pasirinkti tinkamiausią operacijos taktiką – dviejų etapų tiroidektomiją arba apsiriboti vienos skilties pašalinimu [176].

Siekiant išvengti pooperacinės hipokalcemijos, pakankamai nauja intraoperacinė metodika yra indocianino žaliojo fluorescencinė angiografija. T. y. pašalinus skydliaukę, operacijos metu pacientui suleidžiama 3–4 ml indocianino žaliojo. Kadangi PL pasižymi gera kraujotaka, tai nepažeistos PL nudažo indocianino žalia spalva, o pažeistos PL, kurių kraujotaka sutrikusi, turi silpną fluorescenciją ar visai jos neturi. Tuomet iškart būtina atlikti PL autotransplantaciją. Atlikus indocianino žaliojo fluorescencijos angiografiją ir nustačius bent dvi gerą kraujotaką turinčias PL, bus užtikrinta tolesnė PL funkcija [177].

1.3. Dažniausiai pasitaikančios operacinės komplikacijos

1.3.1. Grįžtamojo gerklų nervo pažeidimas

Šios komplikacijos dažnis yra 0,9–6,4 proc. atvejų. Jeigu operacija daroma atvira metodika ir nervas identifikuojamas vizualiai, jo pažeidimai (nupjovimas, perrišimas, įtraukimas į mazgą ir kt.) pastebimi jau operacijos metu. Tuomet iš ligatūrų nervas išlaisvinamas, o jeigu buvo nupjautas, susiuvamas atskiromis 8/0 prolono siūlėmis. Tačiau gana dažnai nervo funkcija sutrinka ne nutraukus jo vientisumą, bet traumavus nervą. Nervas labai jautrus, dėl to jį lengva pertempti. Jeigu nervo ir apatinės skydliaukės arterijos tarpusavio santykis šiuo požiūriu nepalankus, t. y. nervas yra priekyje arterijos arba arterijos šakos persipynusios su nervu (40 proc. atvejų), tai skydliaukės skiltį keliant į priekį, tempiama apatinė skydliaukės arterija ir visada kyla pavojus kartu ištempti GGN bei sutrikdyti jo laidumą. Balso klostės paralyžiaus simptomatika išryškėja tik ekstubavus pacientą. Jeigu operacija daroma subfascijine metodika, neverifikuojant GGN, o jį paliekant už fascijinės skydliaukės kapsulės, tada nervo traumos simptomai išryškėja tik pabaigus operaciją ir ekstubavus pacientą. Balso klostės paralyžiaus priežastis gali būti nervo vientisumo pažeidimas arba kitokio pobūdžio trauma – nervo ištempimas, suspaudimas, aplinkinių audinių edema, kraujosruvos ir kt. [13].

1.3.2. Kraujavimas

Kraujavimo dažnis yra 0,5–6,4 proc. atvejų. Šiuo požiūriu pavojingiausia operuoti difuzinę tirotoksinę strumą (Bezедovo arba Greivso ligą), ypač ilgai gydytą tirostatiniais vaistais. Operacijos metu dažniausiai kyla veninis arba

parenchiminis kraujavimas. Jau preparuojant odos–poodžio lopus ar sužeidus vieną iš priekinių jungo venų, prasideda profuzinis kraujavimas. Pažeidus skydliaukės veninio rezginio venas, kraujavimas nesunkiai sustabdomas elektrokoaguliuojant. Tačiau skydliaukės mobilizacijos metu pažeidus skydliaukės venas, kraujavimas yra profuzinis ir sunkiai sustabdomas, kol skiltis dar nėra iškelta iš guolio. Viršutinė ir vidurinė (Kocherio) skydliaukės venos suteka į čia pat esančią vidinę jungo veną, kuri gali būti pažeista skubotais veiksmais siekiant kuo greičiau atlikti hemostazę. Ūminis kraujavimas, kilęs skydliaukės operacijos metu, turi būti laikinai sustabdytas užspaudus kraujuojančią vietą smiliumi. Kraujavimui stabdyti spaustukas neturi būti dedamas ant kraujuojančios vietos akiai, bet dedamas tik aiškiai matant kraujavimo šaltinį – veną arba arteriją. Jeigu buvo pažeista vidinė jungo vena, tuomet pažeidimo vieta užsiuvama. Kilus kraujavimui iš viršutinės skydliaukės arterijos šakų, smilius pakišamas po viršutiniu skilties galu, o skydliaukę pakeliama kartu prispaudžiant kraujuojančią arteriją. Po to uždedamas spaustukas ir arterija perrišama. Norint išvengti gausaus ūminio kraujavimo operacijos metu, o jam prasidėjus, tiksliai atlikti hemostazę, reikia: 1) operuoti pakankamo dydžio odos–poodžio pjūviais; 2) operacinį lauką sausinti siurbliu, bet ne marliniais tamponais ar skarelėmis; 3) atsargiai mobilizuoti skydliaukės skiltis perrišant kiekvieną kraujagyslę; 4) skydliaukę mazgus išversti į žaizdą tik atskyrus juos nuo fascijinės kapsulės; 5) perrišant skydliaukės venas ir arterijas, palikti pakankamo ilgio biges, kad nenuslystų ligatūra; 6) skydliaukės arterijų šakas perrišti dviem ligatūromis; 7) staiga prasidėjusį kraujavimą laikinai sustabdyti smiliumi; 8) kraujavimui stabdyti spaustukus uždėti tik matant kraujagyslę arba kraujavimo šaltinį [13].

1.3.3. Trachėjos sužeidimas

Trachėja dažniausiai sužalojama atidalijant skydliaukės sąsmauką nuo trachėjos, ypač esant tiroiditui arba skydliaukės vėžiui. Žaizda užsiuvama atrauminiu besirezorbuojančiu siūlu atskiromis siūlėmis. Trachėjos pažeidimo pavojus padidėja, kai dėl įsisenėjusios ligos ir didelių mazgų, sukėlusių ilgalaikę trachėjos kompresiją, yra išsivysčiusi tracheomaliacija. Be to, esant tracheomaliacijai, pašalinus ją sukėlusius mazgus ir po operacijos ištraukus intubacinį vamzdelį, trachėja gali subliūkšti. Ligoniiui pasukus galvą, trachėjos sienelės gali sulipti, o spindis visiškai susispausti ir ištikti asfiksija. Siekiant išvengti šios komplikacijos, visada reikia įvertinti trachėjos būklę. Nustačius tracheomaliaciją, 3–4 trachėjos pusšiedžiai persiuvami trachėjos šonuose aštuoniukės pavidalo siūlėmis, kurios įtempiamos ir surišamos trachėjos priekyje. Taip sukuriamas karkasas, neleidžiantis trachėjai subliūkšti.

Nepavykus šiais chirurginiais veiksmais išvengti trachėjos spindžio susiaurėjimo, atliekama tracheostomija [13].

1.3.4. Viršutinio gerklų nervo pažeidimas

Kai viršutinis skydliaukės skilties galas yra labai aukštai ir šalia skydinės kremzlės, ypač jei čia yra mazgų, tai perrišant viršutinės skydinės arterijos šakas, į mazgą gali patekti ir viršutinis gerklų nervas. Jo sužalojimo simptomai pasireiškia po operacijos. Tada po operacijos sutrinka rijimas, pasikeičia balso tembras [13].

1.3.5. Prieskydinių liaukų sužalojimas

Jų dažnis yra 0,5–4 proc. atvejų. Atliekant skydliaukės skilties mobilizaciją ir keliant skiltį iš guolio, kai nėra galutinai atskirta jos fascijinė kapsulė, kartu su skydliauke gali būti pašalintos ir PL. Ši komplikacija dažnesnė, kai PL išsidėsčiusios nebūdingose vietose. Tačiau pati PL paieška yra traumuojanti ir gali sutrikdyti jų kraujotaką. Norint šios komplikacijos išvengti, reikia gerai atskirti skydliaukės kapsulę ir palikti su ja visus darinius, panašius į PL, ypač labai į jas panašius smulkius riebalų gabalėlius. PL kraujotakos sutrikdymas kliniškai pasireiškia po 2–3 dienų Ca apykaitos sutrikimais ir pooperacine hipokalcemija [13].

1.4. Dažniausiai pasitaikančios pooperacinės komplikacijos

1.4.1. Balso klostės paralyžius

Balso klostės paralyžius atsiranda, kai pažeidžiamas GGN. Esant vienos balso klostės paralyžiui, atsiranda stridoras ir prikimsta balsas, bet žymesnio kvėpavimo nepakankamumo ir dusulio nėra. Jeigu nervas nebuvo nupjautas ir nepapuolė į ligatūrinį mazgą, o paralyžių sukėlė nervo trauma arba pooperacinė audinių edema, tai balsas po 3–12 savaitių vėl tampa normalus. Jeigu nervo vientisumas buvo pažeistas, tuomet siūloma po 5–7 dienų operuoti pakartotinai ir nervą susiūti arba išlaisvinti iš ligatūrinių mazgų. Jeigu yra abiejų balso klostių paralyžius, tai pašalinus endotrachėjinį vamzdelį, atsiranda asfiksija, nes abi balso klostės atsiduria centrinėje (medialioje) padėtyje ir uždaro balso plyšį. Tada reikia vėl įkišti intubacinį vamzdelį į trachėją, o vėliau gali tekti daryti tracheostomiją. Tracheostomijos galima išvengti ankstyvuoju pooperaciniu laikotarpiu atlikus balso klostės laterofiksaciją. Jeigu nervo vientisumas nebuvo pažeistas, tai balso klostės paraly-

žiaus požymiai išnyksta per 3–6 mėn. Laterofiksacijos operacija yra grįžtamojo pobūdžio: sunormalėjus gerklų inervavimui ir balso klosčių judrumui, balso klostę atitraukiančius siūlus galima pašalinti [13].

1.4.2. Kraujavimas

Kraujavimas dažniausiai prasideda pirmą pooperacinę parą, ypač per pirmąsias valandas po operacijos kartais dar esant ligoniui ant operacinio stalo. Staigus kraujavimas prasideda nusmukus ligatūrai nuo poodžio venų arba nuo skydliaukės kraujagyslių, o dažniau – nuo arterijų šakučių. Kraujavimas pavojingas dėl greitai didėjančios hematomos, kuri suspaudžia trachėją, sukelia gerklų edemą ir kyla asfiksijos grėsmė. Pacientą reikia skubiai operuoti pakartotinai, revizuoti operacinę žaizdą, surasti kraujavimo šaltinį ir sustabdyti kraujavimą. Jeigu kraujavimo šaltinis yra giliai operacinėje žaizdoje, tai dėl klajoklių nervų suspaudimo gali ištikti staigi refleksinė klinikinė mirtis: ligonis netenka sąmonės, pamėlynuoja, vyzdžiai išsiplečia, sustoja kvėpavimas ir kraujotaka. Tokiais atvejais operacinę žaizdą reikia skubiai atverti tiesiog palatoje, kraujavimą laikinai sustabdyti marliniais tamponais, o operacinių veiksmų imtis tik stabilizavus paciento būklę [13].

1.4.3. Hipoparatirozė

Hipoparatirozė išryškėja 2–3 pooperacinę parą. Dažniausiai ji būna praeinanti ir kyla dėl PL kraujotakos sutrikimų. Per keletą savaikių funkcija grįžta ir ligoniai pasveiksta. Pagrindinis hipoparatirozės požymis – hipokalcemija, kai sumažėja Ca, ypač jonizuoto (jCa), kiekis kraujo serume. Dėl padidėjusio nervų jaudrumo mechaniniams poveikiams iš pradžių atsiranda paslėptos paratiropprivinės (t. y. kylančios po PL traumos arba jų pašalinimo) tetanijos požymiai:

- 1) tirpsta rankos, ypač pirštai, veidas, rečiau – kojos;
- 2) atsiranda neramumas ir nervingumas;
- 3) teigiami Chvosteko ir Trousseau simptomai: stuksenant pirštu arba neurologiniu plaktuku per skruostą, 1,5–2 cm žemiau skruosto lanko (čia veidinis nervas yra paviršiuje, išsišakoja, sudarydamas „žąsies koją“), kyla veido raumenų toniniai traukuliai, o suspaudus rankos kraujagyslių nervų pluoštą ties vidine dvigalvio raumens vaga, kyla plaštakos raumenų spazmas (mėšlungis) ir plaštaka įgyja „akušerės rankos“ formą.

Sunkiais atvejais progresuojant hipokalcemijai, vystosi tetanija. Jai būdingi priepuoliniai toniniai daugiausia simetrinių raumenų traukuliai, karpopedinis spazmas (ranka per riešą sulenkta, pirštai per interfalanginius

sąnarius ištiesti, nykščiai sulenkti, pėdos kabančios, pirštai sulenkti), bronchospazmas, laringospazmas, gali būti psichozės požymių. Remiantis literatūros apžvalga ir metaanalizių duomenimis, visiems pacientams po TT rekomenduojama 2 savaites skirti Ca preparatų mažiausiai po 3 g/dieną. O esant didelei pooperacinės hipokalcemijos rizikai, papildomai skirti ir kalcitriolio preparatų po 1 µg/dieną. Kai kurie autoriai hipokalcemijos prevencijai keletą savaičių prieš operaciją siūlo vartoti Ca preparatus [13].

Pooperacinė hipokalcemija po TT ir ją sąlygojantys rizikos veiksniai yra pakankamai aktuali tema mokslinėje literatūroje. Įvairių šalių autoriai pateikia ganėtinai skirtingus duomenis.

Į literatūros apžvalgą įtraukėme publikacijas, paskelbtas 1990–2019 m. Publikacijų paieškai naudojome „PubMed“, „EMBASE“ ir „Cochrane Library“ duomenų bazes. Paieškai vartoti šie terminai ir trumpiniai: „low calcium“, „hypocalc“, „thyroid“.

Iš pasirinktų literatūros apžvalgai tyrimų buvo analizuoti tokie duomenys: studijų trukmė, tipas, dalyvių skaičius, įtraukimo ir atmetimo kriterijai, rizikos veiksniai, amžius, lytis.

Buvo atlikta duomenų sisteminė analizė ir apibendrinimas.

Visi rizikos veiksniai buvo suskirstyti į:

- 1) biocheminius,
- 2) chirurginius,
- 3) susijusius su pacientu, liga ir kitus.

1.5. Biocheminiai rizikos veiksniai

Kelių išanalizuotų tyrimų duomenimis pooperacinė laikina hipokalcemija dažniau išsivystė pacientams, kuriems buvo žymiai sumažėjęs Ca kiekis prieš operaciją [13, 28, 34, 54, 86, 140]. Tačiau Edefe O. ir bendraautorių atliktų šešių tyrimų metaanalizė su 2493 pacientais neparodė statistiškai patikimo skirtumo tarp priešoperacinio Ca kiekio ir laikinos hipokalcemijos dažnio [122].

Didelis Ca sumažėjimas po TT siejamas su laikina hipokalcemija [65, 106, 112]. Hallgrimsson P. ir bendraautorių daugiacentrių tyrimų su 1157 pacientais duomenimis pooperacinio Ca sumažėjimas 2–3 proc. lyginant su priešoperaciniu Ca kiekiu per 24 val. po operacijos, būdingas 94 proc. jautrumas laikinai hipokalcemijai išsivystyti [12].

Ca pakitimai pirmą parą po operacijos leidžia prognozuoti laikiną hipokalcemiją 19–91 proc. jautrumu [33, 42, 57, 68, 75, 77, 83, 99].

Ca koncentracija kraujyje 1,88 mmol/l ir mažiau per 24 val. po operacijos buvo siejama su nuolatine hipokalcemija [44]. Du tyrimai parodė, jeigu Ca kiekis kraujyje praėjus 1–3 savaitėms po operacijos išlieka 2 mmol/l ir mažiau, tai didėja nuolatinės hipokalcemijos išsivystymo rizika [100, 115].

Dviejų tyrimų duomenimis padidėjęs priešoperacinis paratiroidinio hormono (PTH) kiekis po TT dėl Greivso ligos siejamas su laikina hipokalcemija [86, 112]. Sumažėjęs intraoperacinis PTH kiekis bet kuriuo metu po operacijos siejamas su laikina hipokalcemija [11, 15, 37, 56, 63, 67, 68, 75, 78, 86, 87, 91, 99, 102, 104]. Greitas intraoperacinio PTH sumažėjimas praėjus 10–20 min. po operacijos, siejamas su laikina hipokalcemija, kai jautrumas yra 53–100 proc. [37, 56, 64, 67, 68, 73, 75, 78, 86, 87, 96, 102]. Daugumos tyrimų duomenimis po operacijos (intervalas 30 min.–5 dienos) sumažėjus PTH kiekiui, galimai vystysis laikina hipokalcemija [9, 15, 18, 27, 29, 33, 36, 42, 52–54, 56, 60, 67, 74, 75, 81, 83, 91, 97, 102].

Pooperacinio PTH sumažėjimas 37,9–88 proc. lyginant su priešoperaciniu PTH, apibrėžiamas 70–100 proc. jautrumu laikinai hipokalcemijai išsivystyti [9, 10, 15, 22, 52, 56, 67, 75]. Pooperacinio PTH sumažėjimas iki 6–35 pg/ml praėjus 1 val.–1 dienai po operacijos, apibūdinamas 69–100 proc. jautrumu laikinai hipokalcemijai išsivystyti [9, 10, 25, 29, 33, 35, 36, 42, 52, 54, 56–58, 62, 67, 74, 75, 77–79, 81, 83, 91, 97]. Jeigu po operacijos PTH 12 pg/ml ar mažiau arba praėjus 1 mėn. PTH neaptinkama kraujyje, tai siejama su nuolatine hipokalcemija [34, 115].

Keletas tyrimų parodė, kad sumažėjęs priešoperacinis vit. D kiekis siejamas su laikina hipokalcemija [21, 27, 46, 60, 111].

1.6. Chirurginiai rizikos veiksniai

Thomusch O. ir bendraautorių daugiamatės 5846 pacientų analizės duomenimis, jei operacijos metu identifikuojama mažiau negu dvi PL, tai pooperacinė hipokalcemija gali būti siejama su nuolatine hipokalcemija [101]. Kita tyrėjų grupė teigia, kad didesnis operacijos metu rastų PL skaičius siejamas su laikina hipokalcemija [12, 41].

Keletas tyrimų nurodo, kad vienos ar daugiau PL autotransplantacija siejama su laikina hipokalcemija [12, 31, 48, 57, 73, 75, 147]. Edafe O. ir bendraautorių keturių tyrimų, tyrusių 823 pacientus, metaanalizė parodė, kad atlikus vienos ar daugiau PL autotransplantacijas, laikinos hipokalcemijos išsivystymo tikimybė yra žymiai didesnė [122]. Tačiau keletas tyrimų teigė, kad nėra sąsajų tarp PL autotransplantacijos ir nuolatinės hipokalcemijos [12, 31, 34, 44, 49].

Edafe O. ir bendraautorių keturių tyrimų (1482 pacientai) metaanalizė teigia, kad operacijos metu netyčia pašalinus PL, padidėja laikinos hipokalcemijos tikimybė [122].

Laikinos hipokalcemijos atvejų padaugėja dėl pooperacinės žaizdos infekcijos [48] ir pakartotinių operacijų dėl pooperacinio kraujavimo [12, 48].

1.7. Su pacientu ir liga susiję rizikos veiksniai

Kalbant apie pacientų amžiaus įtaką pooperacinei hipokalcemijai išsivystyti, įvairių tyrimų duomenys išsiskiria. Vienų teigimu laikina pooperacinė hipokalcemija dažnesnė jaunesnio amžiaus pacientams [12, 32, 54, 117], kitų – vyresnio amžiaus pacientams [39, 46, 60, 104]. Edafe O. ir bendraautorių penkių tyrimų su 2576 pacientais metaanalizė parodė, kad nėra reikšmingo paciento amžiaus skirtumo vystantis laikinai hipokalcemijai [34, 39, 60, 86, 117]. Daugelio tyrimų duomenimis moteriška lytis siejama su pooperacine laikina hipokalcemija [17, 21, 43, 46, 48, 94, 101, 110, 117]. Edafe O. ir bendraautorių metaanalizė su 3443 pacientais parodė, kad moterims daug dažniau išsivysto laikina pooperacinė hipokalcemija [122]. Thomusch O. ir bendraautorių tyrimo su 5846 pacientais duomenimis pacientams su Greivso ligos diagnoze prieš operaciją dažniau išsivysto laikina hipokalcemija po TT [101]. Edafe O. ir bendraautorių keturių tyrimų su 6681 pacientu metaanalizė parodė, kad pacientams su Greivso liga yra dažnesnė pooperacinė laikina hipokalcemija [20, 69, 80, 101]. Kai kurių tyrimų duomenimis vėlesnė skydliaukės vėžio stadija ir sunkesni skydliaukės ligų atvejai siejami su nuolatine hipokalcemija po TT [12, 116]. Pavienių tyrimų duomenimis tokie veiksniai kaip tiroidito gydymas medikamentais ir jų vartojimo trukmė, kūno masės indeksas ir pooperacinė balso stygų parėzė neturi ryšio su pooperacine hipokalcemija po TT [41, 86].

Ši sisteminė literatūros apžvalga nagrinėja rizikos veiksnius, sąlygojančius laikiną ar nuolatinę hipokalcemiją po TT [122]. Keleto tyrimų duomenimis sumažėjęs Ca kiekis prieš operaciją gali veikti laikiną pooperacinę hipokalcemiją [48, 117]. Tačiau Edafe O. ir bendraautorių atlikta šešių tyrimų metaanalizė nepatvirtino reikšmingo skirtumo tarp sumažėjusio priešoperacinio Ca kiekio ir pooperacinės laikinos hipokalcemijos [122]. Intraoperacinis PTH matavimas išlieka vienu tiksliausiu tyrimu nustatant galimą ankstyvą pooperacinę hipokalcemiją [10]. Pacientams su normaliu pooperaciniu PTH, kuriems diagnozuojama hipokalcemija, dažniausia jos priežastis yra vit. D deficitas, hemodiliucija ar antrinis hiperparatiroidizmas [11, 27, 41]. Kai kuriems pacientams po operacijos nustatomas normalus Ca kiekis, bet mažas PTH kiekis kraujyje. Tai gali būti susiję su padidėjusia Ca reabsorbcija

inkstuose [11, 112, 120]. Vit. D trūkumas prieš operaciją yra laikinos hipokalcemijos po TT rizikos veiksnys [21, 46, 60]. Vit. D tyrimas prieš operaciją dėl didelės kainos rekomenduojamas specifinėms pacientų grupėms: senyvo amžiaus žmonėms, nutukusiems, esant malabsorbcijos sutrikimui ir tam siaodžiams pacientams [121]. Du daugiacentriai tyrimai patvirtino, kad mažas per operaciją rastų PL skaičius arba jų nebuvimas yra susijęs su laikina ar nuolatine hipokalcemija. Todėl chirurgo tikslas operacijos metu – identifikuoti kuo daugiau PL [48, 101]. Edafe O. ir bendraautorių keturių tyrimų metaanalizė parodė, kad PL autotransplantacija yra susijusi su laikina pooperacine hipokalcemija [122]. Tačiau penkių tyrimų analizė patvirtino, kad nėra ryšio tarp PL autotransplantacijos ir nuolatinės hipokalcemijos [12, 31, 34, 44, 49].

Tyrimų duomenimis Greivso liga yra susijusi ir su laikina, ir su nuolatine hipokalcemija [101]. Tai gali būti siejama su padidėjusia Ca absorbcija kauluose ir sunkia operacija dėl labai padidėjusios skydliaukės ir jos kraujotakos [50].

Remiantis literatūros apžvalgos duomenimis, galima teigti, kad svarbiausi biocheminiai pooperacinės hipokalcemijos rizikos veiksniai yra tarpoperacinė PTH koncentracija ir priešoperacinis vit. D kiekis. Klinikiniai veiksniai, turintys įtakos laikinai hipokalcemijai yra: Greivso liga, PL autotransplantacija ir netyčinė PL ekscizija operacijos metu bei moteriška lytis.

Nors pooperacinės hipokalcemijos ir jos išsivystymą sąlygojančių veiksnių tema mokslinėje literatūroje plačiai nagrinėjama, tačiau paskelbtų tyrimų duomenys, ypač apie paciento amžiaus įtaką pooperacinei hipokalcemijai, gana prieštaringi. Be to, trūksta duomenų apie perioperacines komplikacijas po TT Lietuvoje.

2. METODIKA

Disertacinis darbas buvo suskirstytas į dvi dalis.

Pirmoje darbo dalyje nagrinėta nuo 2015 metų sausio mėnesio iki 2017 metų balandžio mėnesio Klaipėdos universitetinėje ligoninėje ($n = 335$) ir Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikose ($n = 65$) dėl įvairių skydliaukės ligų operuotų 400 pacientų duomenys.

Antroje tyrimo dalyje, praėjus 6–12 mėn. po TT, iš pirmos tyrimo dalies pacientų atsitiktinės atrankos būdu suformavome 2 pacientų grupes: 30 pacientų, kuriems prieš išrašant iš stacionaro buvo nustatytas normalus Ca kiekis kraujyje (normokalcemijos grupė), ir 30 pacientų, kuriems išrašant iš stacionaro nustatytas sumažėjęs Ca kiekis kraujyje (hipokalcemijos grupė).

Duomenys surinkti perspektyviai. Daugiacentriam perspektyviajam tyrimui buvo gautas Lietuvos bioetikos komiteto leidimas (2014-12-02. Nr. L-14-09/1 ir Nr. L-14-09/2, 1 priedas). Visi pacientai prieš operaciją pasirašė paciento informavimo formą (2 priedas). Visas operacijas atliko 3 patyrę chirurgai endokrinologai, kurių specializacija – skydliaukės chirurgija.

2.1. Įtraukimo, neįtraukimo kriterijai

Į tyrimą buvo įtraukti visi suaugę (18–90 m.) pacientai dėl įvairios skydliaukės patologijos, kuriems atlikta TT. Į tyrimą neįtraukti pacientai, kuriems atlikta mažesnės apimties nei TT operacija (hemitiroidektomija, lobektomija, skydliaukės rezekcija), turintys PL patologiją, nėščiosios ir vaikai.

2.2. Priešoperaciniai ir pooperaciniai biocheminiai kraujo tyrimai

Ruošiant pacientą skydliaukės operacijai, 2 savaites iki operacijos buvo tirta Ca, jCa, PTH, vit. D ir skydliaukės hormonai (TSH, FT3, FT4). Po operacijos ligoninėje pacientai praleisdavo 2 paras. Pirmą ir antrą parą po operacijos kraujo tyrimai buvo atliekami šeštą valandą ryto. Pirmą parą po operacijos buvo tirtas Ca, jCa ir PTH. Antrą parą po operacijos tirtas Ca ir jCa.

Visi kraujo mėginiai buvo imti iš periferinės venos. Vit. D ir PTH kiekis buvo nustatomas naudojant „Cobas e411“ (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) analizatorių. Vit. D norma kraujyje vyrams 75–106,75 nmol/l; moterims 75–124,75 nmol/l. PTH norma 15,00–65,00 pg/ml. Ca ir jCa kiekis kraujyje buvo nustatomas naudojant „Architect ci8200“ (Abbot, Wiesbaden, Germany) analizatorių. Ca norma kraujyje 2,10–2,55 mmol/l; jCa norma kraujyje 1,0–1,3 mmol/l.

Hipokalcemija buvo nustatoma, kai Ca kiekis kraujyje buvo $<2,10$ mmol/l.

2.3. Operaciniai rodikliai

Buvo tirti įvairūs operaciniai rodikliai, galintys sąlygoti hipokalcemiją po TT. Vienas iš jų – atlikta tiroidektomija be limfadenektomijos ar su limfadenektomija (vienpuse ar abipuse). Operuojant skydliaukės vėžį, apatinių PL pažeidimas yra daug dažnesnis, kadangi atliekant centrinę limfadenektomiją, šalinami limfmazgiai, kurių dauguma išsidėstę apačioje paratrachealiai.

Tyrimo protokole buvo fiksuojama operacijos metu matytų PL skaičius (0–4), operacijos pabaigoje dėl sutrikusios kraujotakos pakeitusių spalvą (patamsėjusių) PL skaičius (0–4), dėl sutrikusios kraujotakos ar netyčia operacijos metu pašalintų PL skaičius (0–4) bei PL hematoma.

Siekiant maksimaliai išsaugoti PL kraujotaką, buvo atliekama kruopšti kapsulinė skydliaukės disekcija nustumiant PL kartu su ją maitinančia kraujagysle distaliau.

Žinoma, kad apatinė skydliaukės arterija yra įprastai dominuojanti užtikrinant PL kraujotaką, todėl operacijos metu buvo fiksuojama, kuri apatinės skydliaukės arterijos šaka (apatinė ar viršutinė) ar kamienas buvo perrišti.

Operacijos metu dėl sutrikusios kraujotakos išemiškai pakitusios PL ir netyčia su skydliaukės preparatu pašalintos PL buvo susmulkinamos 1 mm juostelėmis ir panardinamos į atšaldytą hipertonišią druskos tirpalą. Operacijos pabaigoje jos buvo autotransplantuojamos į kaklo raumenis.

2.4. Pooperaciniai rodikliai

Pacientai, kuriems po operacijos buvo nustatytas sumažėjęs Ca kiekis kraujyje, tačiau nebuvo klinikinių simptomų, buvo priskirti kliniškai nereikšmingos (besimptomės) hipokalcemijos grupei. Tačiau pacientai su kliniškai reikšminga hipokalcemija skundėsi pirštų tirpimu, veido ir galūnių įvairaus stiprumo parestezijomis bei traukuliais.

Po operacijos išsivysčius hipokalcemijai, buvo numatytas gydymo planas. Nustačius besimptomę hipokalcemiją (Ca kiekis kraujyje $<2,10$ mmol/l ir nesant klinikinių simptomų), išrašant iš stacionaro pacientui buvo paskiriami Ca preparatai per os 1–3 g/d. Išsivysčius sunkiai hipokalcemijai (Ca kiekis kraujyje $<1,7$ mmol/l ir esant klinikiniams simptomams), pacientui buvo skiriama 1–2 g Ca gliukonato bolus intraveniškai, Ca preparatai per os 3–4 g/d ir kalcitriolio preparatai 0,25–1 μ g/d.

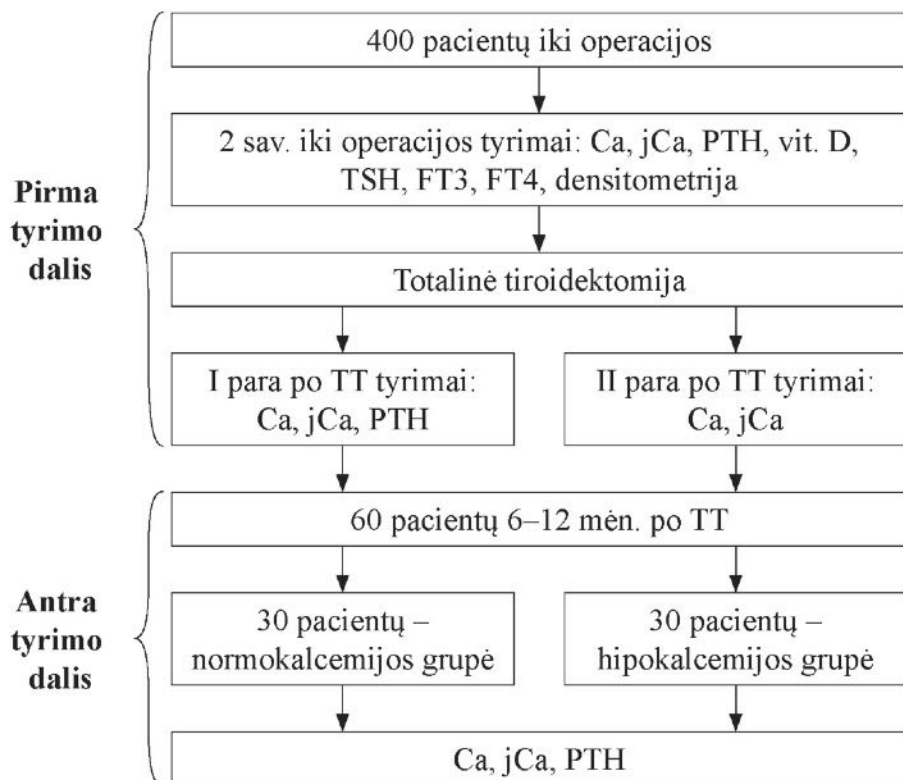
2.5. Normokalcemijos, hipokalcemijos grupės

Siekiant įvertinti ilgalaikės (nuolatinės) hipokalcemijos po TT dažnį, antroje tyrimo dalyje, praėjus 6–12 mėn. po TT, iš pirmos tyrimo dalies pacientų atsitiktinės atrankos būdu suformavome 2 pacientų grupes: 30 pacientų, kuriems prieš išrašant iš stacionaro buvo nustatytas normalus Ca kiekis kraujyje (normokalcemijos grupė), ir 30 pacientų, kuriems išrašant iš stacionaro nustatytas sumažėjęs Ca kiekis kraujyje (hipokalcemijos grupė). Abiejų grupių pacientams buvo tiriama: Ca, jCa, vit. D, PTH, klinikinis hipokalcemijos pasireiškimas, Ca ir vit. D preparatų vartojimas išrašant pacientą iš stacionaro bei praėjus 6–12 mėnesių po operacijos.

Visi tyrime dalyvaujančių pacientų duomenys buvo fiksuojami pacientų tyrimo protokole (3 priedas).

Kaulų tankio matavimai atlikti Horizon A Hologic DXA System aparatu (JAV). Buvo atliekami dviejų zonų kaulų tankio matavimai – šlaunikaulio kaklelio ir stuburo juosmeninės dalies (I–IV slanksteliai). Vertintas T lygmuo. Norma ($T \geq -1$), osteoporozė ($T \leq -2,5$), osteopenija ($-1 \geq T \geq -2,5$).

Pacientų tyrimo schema



2.6. Statistinė analizė

2.6.1. Tyrimo imtis

Imties reprezentatyvumui užtikrinti ir užtikrinant mažą imties paklaidą, bus naudojama tikimybinė, sisteminė atsitiktinė atranka. Imties dydis apspręs statistinį tikslumą, kuriuo bus vertinami populiacijos požymiai. Imties dydis nustatytas pagal Dattalo 2008 m. praktines rekomendacijas. Pateikiamu imties dydžiu priklausomai nuo populiacijos dydžio ir imties paklaidos, kuri šiuo atveju reiškia populiacijos proporcijų nustatymo paklaidą (pagal elektroninį išteklį (Israel, Glenn D. 1992. Sampling The Evidence Of Extension Program Impact Program Evaluation and Organizational Development, IFAS, University of Florida. PEOD-5. October), per metus yra atliekama vidutiniškai 210 operacijų. Mūsų tyrimo atveju per 2 metus imtį sudarys 400 tiriamųjų ir gauti rezultatai sieks 4–5 proc. tikslumą esant 0,95 proc. patikimumui. Nustatant veiksnus, lemiančius pooperacinės hipokalcemijos išsivystymą po visos skydliaukės pašalinimo, daroma prielaida, kad kliniškai reikšminga hipokalcemija bus fiksuojama, kai Ca kiekis kraujyje $<2,10$ mmol/l. Panaudojant *IBM SPSS SamplePower 3* programą, naudojant priklausomų grupių prieš ir po operacijos Ca kiekio kraujyje vidurkių palyginimą (vidurkių skirtumas $\Delta = 0,2$ mmol/l, SN = 1 mmol/l), esant pirmos rūšies $p < 0,05$ ir antros rūšies $\beta = 0,20$ klaidoms (galingumas $G = 80$ proc.), reikia ištirti 200 pacientų. Esant Ca kiekio kraujyje vidurkių skirtumui $\Delta = 0,14$ mmol/l, SN = 1 mmol/l prieš ir po operacijos, kai $p < 0,05$ ir $G = 80$ proc., reikia ištirti 400 pacientų. Darome prielaidą, kad tyrimo rezultatai bus reprezentatyvūs, pakankamai tikslūs ir reikšmingi.

Siekiant įvertinti rizikos veiksnus, lemiančius pooperacinės hipokalcemijos išsivystymą po visos skydliaukės pašalinimo praėjus 6–12 mėn. po operacijos, daroma prielaida, kad yra fiksuojama kliniškai reikšminga hipokalcemija. Esant nepriklausomų grupių prieš ir po operacijos Ca kiekio kraujyje vidurkių palyginimui (kiekybinių tolydžių kintamųjų vidurkių skirtumas $\Delta = 0,1$ mmol/l, SN = 0,07 mmol/l – pagal mūsų tyrimo rezultatus), esant pirmos rūšies $p < 0,05$ ir antros rūšies $\beta = 0,20$ klaidoms, turėtų užtekti tiriamųjų (po 30 tiriamųjų) abiejose grupėse.

Kadangi 30 ir daugiau tiriamųjų grupė laikoma didele, kai z-kriterijaus ir t-kriterijaus reikšmės praktiškai sutampa, tai minimaliai tokios normokalcemijos ir hipokalcemijos grupės būtų tinkamos pooperacinės hipokalcemijos išsivystymui palyginti.

2.6.2. Duomenų analizė

Duomenų analizė atlikta naudojant *SPSS 24.0* versiją ir *MS Excel 2016* skaičiuoklę.

Buvo tikrintas kintamųjų pasiskirstymas pagal normalųjį dėsnį. Reikšmių pasiskirstymo panašumas į normalųjį vertintas vizualiai (grafškai) ir naudojant Kolmogorovo–Smirnovio kriterijų ($K-S Z = 2,23$; $p < 0,05$).

Vienaveiksnė aprašomoji statistika buvo taikyta tolydiesiems kiekybiniam kintamiesiems. Tolydieji kiekybiniai kintamieji pateikti vidurkiu ir standartiniu nuokrypiu. Kategorinių kintamųjų dažniai pateikti atvejų skaičiumi ir proc. (n (proc.)).

Kintamųjų palyginimas tarp grupių be hipokalcemijos ir su hipokalcemija (ne (0), taip (1)) buvo atliktas lyginant dviejų nepriklausomų grupių kintamuosius vidurkius. Naudotas parametrisinis Stjudento *t* testo statistinis kriterijus (Student's *t* test), kai kintamieji atitiko normalumo sąlygas, ir neparametrisinis Mano–Vitnio (*Mann–Whitney U test*) kriterijus, kai skirstiniai tirtoje populiacijoje neatitiko normalumo sąlygų. Normokalcemija ir hipokalcemija antrą parą po operacijos lyginta su normokalcemija ir hipokalcemija praėjus 6–12 mėn. po operacijos taikant McNemar testą.

Siekiant nustatyti santykinę sociodemografinių ir sveikatos kintamųjų reikšmę hipokalcemijos prognozės vertinimui pooperaciniu periodu, buvo taikytas vienaveiksnės dvejetainės logistinės regresijos analizės metodas. Buvo vertinamas galimybių santykis (GS, angl. OR) ir jo 95 proc. pasikliautinieji intervalai. Vienaveiksnės analizės atveju kintamieji, susiję su pooperacine hipokalcemija, buvo įtraukti į daugiamatę logistinę regresiją siekiant nustatyti nepriklausomus rizikos veiksnius išsivystyti pooperacinei hipokalcemijai po skydliaukės operacijos. Siekiant pašalinti statistiškai nereikšmingas kovariantes, buvo pasirinktas $p > 0,1$. Atlikta daugiamatės logistinės regresijos analizė naudojant „žingsninį“ atgalinį LR (*backward Likelihood Ratio*) testą. Modelio atitikimui duomenims įvertinti naudotas modelio suderintumo chi-kvadrato kriterijus ir Hosmer-Lemeshov testas. Statistiškai reikšmingų kintamųjų galimybių santykio koeficientai (GS; angl. OR) pateikti su 95 proc. patikimumo intervalais.

Kategorinių kintamųjų skirtinių priklausomumo ir homogeniškumo dažnių statistinis reikšmingumas tikrintas pagal chi-kvadrato bei Fišerio tikslųjį kriterijų. Kategoriniai duomenys apibendrinti kaip dažniai ir procentai. Proporcijoms lyginti naudotas tikimybių lygybės *z*-kriterijus taikant arksinuso transformaciją.

Pasirinktas statistinio reikšmingumo lygmuo $\alpha = 0,05$; skirtumas buvo statistiškai reikšmingas, kai $p < 0,05$.

Naudoti statistinių hipotezių reikšmingumo lygmenys: kai $p > 0,05$ – statistiškai nereikšmingi (sn); kai $p < 0,05$ – reikšmingi (*p); kai $p < 0,01$ – labai reikšmingi (**p); kai $p < 0,001$ – itin reikšmingi (**p).

3. REZULTATAI

3.1. Hipokalcemijos pasireiškimas iškart po totalinės tiroidektomijos ir jos rizikos veiksniai

Nuo 2015 metų sausio mėnesio iki 2017 metų balandžio mėnesio Klaipėdos universitetinėje ligoninėje ir Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikose buvo operuota 400 pacientų dėl įvairių skydliaukės ligų. Visiems pacientams buvo atlikta TT. Demografiniai rodikliai pateikti 3.1.1 lentelėje.

3.1.1 lentelė. Pacientų demografiniai rodikliai

Kintamasis ^a	Reikšmė
Lytis, n (proc.)	400 (100)
Moteriška	349 (87,2)
Vyriška	51 (12,8)
Amžius metais, vidurkis (SD)	57,2 (13,4)
Svoris kg, vidurkis (SD)	79,2 (15,8)

^aTolydieji kiekybiniai kintamieji pateikti vidurkiu ir standartiniu nuokrypiu. Kategorinių kintamųjų dažniai pateikti atvejų skaičiumi ir proc. (n (proc.)).

Tirotoksikozė <10 metų iki operacijos nustatyta 105 (26,3 proc.), o ≥10 metų iki operacijos – 18 (4,5 proc.) pacientų. Tirotoksikozės nebuvo 277 (69,2 proc.) pacientams. Greivso liga sirgo 21 (5,3 proc.) pacientas. Autoimuninis tiroiditas nustatytas 37 (9,3 proc.) pacientams.

Prieš operaciją ištirtas tyrime dalyvavusių pacientų vit. D kiekis kraujyje ir skydliaukės hormonai. Vit. D vidurkis buvo 45,27 nmol/l, skydliaukę stimuliuojantis hormonas (TSH) – 0,94 mIU/l, laisvasis trijodtironinas (FT) – 4,87 pmol/l, laisvasis tiroksinas (FT4) – 13,31 pmol/l. Priešoperaciniai ir pooperaciniai biocheminiai kraujo rodikliai pateikti 3.1.2 lentelėje.

3.1.2 lentelė. Biocheminiai kraujo rodikliai

Kintamasis ^a	Priešoperacinis rodiklis	I paros rodiklis	II paros rodiklis
Ca, mmol/l, vidurkis (SD)	2,36 (0,10)	2,12 (0,14)	2,05 (0,16)
jCa mmol/l, vidurkis (SD)	1,06 (0,08)	0,99 (0,08)	0,98 (0,09)
PTH, ng/l (pg/ml), vidurkis (SD)	57,71 (22,27)	29,98 (19,46)	–

^aKiekybiniai kintamieji pateikti vidurkiu ir standartiniu nuokrypiu (SD). Paratiroidinis hormonas (PTH), kalcis (Ca), jonizuotas kalcis (jCa).

Mūsų tyrime 334 (83,5 proc.) pacientams buvo atlikta TT be kaklo limfadenektomijos, 56 (14,0 proc.) – vienaspusė kaklo limfadenektomija, 10 (2,2 proc.) – abipusė kaklo limfadenektomija.

Iš mūsų operuotų pacientų 66 (16,5 proc.) nustatyta adenomatoziniai mazgai, 270 (67,5 proc.) – koloidiniai mazgai, 80 (20 proc.) – papilinė karcinoma, 1 (0,3 proc.) – folikulinė karcinoma, 3 (0,8 proc.) – medulinė karcinoma. Sergančiųjų anaplastine karcinoma nebuvo nustatyta.

Tyrimo metu nustatyti su PL ir skydliaukės kraujagyslių perrišimu susiję rodikliai pateikti 3.1.3, 3.1.4 lentelėse.

3.1.3 lentelė. Su PL susiję veiksniai

Kintamasis	Reikšmė
Autotransplantuotų PL skaičius, n (proc.)	
0	332 (83,0)
1	54 (13,4)
2	11 (2,8)
3	3 (0,8)
4	0
Operacijos pabaigoje patamsėjusių PL skaičius, n (proc.)	
0	305 (76,2)
1	80 (20,0)
2	9 (2,3)
3	6 (1,5)
4	0
PL hematoma, n (proc.)	
Ne	379 (94,7)
Taip	21 (5,3)
Stebėtų PL skaičius, n (proc.)	
0	2 (0,5)
1	8 (2,0)
2	97 (24,2)
3	208 (52,0)
4	85 (21,3)

Kategorinių kintamųjų dažniai pateikti atvejų skaičiumi ir proc. (n (proc.)).
Prieskydinė liauka (PL).

3.1.4 lentelė. Su skydliaukės kraujagyslių perrišimu susiję veiksniai

Kintamasis ^a	Reikšmė
Kairės apatinės skydliaukės arterijos viršutinė šaka, n (proc.)	
Neperrišta	363 (90,7)
Perrišta	37 (9,3)
Kairės apatinės skydliaukės arterijos apatinė šaka, n (proc.)	
Neperrišta	366 (91,5)
Perrišta	34 (8,5)
Kairės apatinės skydliaukės arterijos kamienas, n (proc.)	
Neperrištas	90 (22,5)
Perrištas	310 (77,5)
Dešinės apatinės skydliaukės arterijos viršutinė šaka, n (proc.)	
Neperrišta	358 (89,5)
Perrišta	42 (10,5)
Dešinės apatinės skydliaukės arterijos apatinė šaka, n (proc.)	
Neperrišta	366 (91,5)
Perrišta	34 (8,5)
Dešinės apatinės skydliaukės arterijos kamienas, n (proc.)	
Neperrištas	91 (22,8)
Perrištas	309 (77,2)

^aKategorinių kintamųjų dažniai pateikti atvejų skaičiumi ir proc. (n (proc.)).

Tyrimo metu nustatėme po TT dažniausiai pasitaikančių komplikacijų dažnį. Revizija dėl pooperacinio kraujavimo atlikta 4 (1,0 proc.) pacientams, žaizdos hematoma nustatyta 11 (2,8 proc.) pacientų, balso užkimimas kliniškai – 16 (4 proc.), vienos pusės GGN paralyžius – 8 (2 proc.) pacientams. Mūsų tyrime nebuvo pacientų su abiejų pusių GGN paralyžiumi ir operacinės žaizdos infekcija po operacijos.

Tyrimo duomenimis pooperacinė hipokalcemija išsivystė 257 (64,2 proc.) pacientams. Iš jų 197 (76,7 proc.) buvo nustatyta besimptomė hipokalcemija, o 60 (23,3 proc.) pacientų buvo nustatyti klinikiniai simptomai. Pooperacinės hipokalcemijos pacientų grupėje vienas simptomas diagnozuotas 44 (17,1 proc.), du simptomai – 11 (4,3 proc.), trys simptomai – 5 pacientams (1,9 proc.). Su pooperacine hipokalcemija susiję rodikliai pateikti 3.1.5 lentelėje.

3.1.5 lentelė. Pooperacinės hipokalcemijos klinikinė išraiška

Kintamasis	Reikšmė
Hipokalcemija be klinikinės išraiškos, n (proc.)	
Ne	203 (50,7)
Taip	197 (49,3)
Hipokalcemija-Chvosteko simptomas, n (proc.)	
Ne	386 (96,5)
Taip	14 (3,5)
Hipokalcemija-Trousseau simptomas, n (proc.)	
Ne	392 (98,0)
Taip	8 (2,0)
Hipokalcemija-pirštų tirpimas, n (proc.)	
Ne	342 (85,5)
Taip	58 (14,5)
Hipokalcemija, n (proc.)	
Ne	143 (35,8)
Taip	257 (64,2)

Kategorinių kintamųjų dažniai pateikti atvejų skaičiumi ir proc. (n (proc.)).

Kalcis (Ca), vitaminas D (vit. D).

Mūsų tyrimo duomenimis lytis, amžius ir svoris neturėjo reikšmingos įtakos pooperacinei hipokalcemijai (3.1.6 lentelė). Buvo taikytas nepriklausomų grupių Stjudento t testas amžiui ir svoriui palyginti tarp grupės su hipokalcemija ir be hipokalcemijos.

3.1.6 lentelė. Demografiniai rodikliai

Kintamasis	Hipokalcemija		p reikšmė
	Taip	Ne	
Lytis, n (proc.) ^a	257	143	$\chi^2 = 1,02$; lls = 1; p = 0,351
Moteriška	221 (63,3)	128 (36,7)	
Vyriška	36 (70,6)	15 (29,4)	
Amžius metais, vidurkis (SD) ^b	57,8 (13,2)	56,0 (13,8)	0,207
Svoris kg, vidurkis (SD) ^b	79,0 (15,2)	79,5 (16,8)	0,721

^aKategorinių kintamųjų dažniai pateikti atvejų skaičiumi ir proc. (n (proc.)).

Taikytas chi-kvadrato, Fišerio tikslusis kriterijus.

^bTolydieji kiekybiniai kintamieji pateikti vidurkiu ir standartiniu nuokrypiu.

Taikydami chi-kvadrato ir Fišerio tikslųjį kriterijų, tyrime nenustatėme padidėjusios pooperacinės hipokalcemijos rizikos sergant tirotoksikoze ($p = 0,129$), Greivso liga ($p = 0,350$), autoimuniniu tiroiditu ($p = 0,857$), papilinė karcinoma ($p = 0,518$), folikulinė karcinoma ($p = 0,358$), medulinė karcinoma ($p = 0,556$), esant recidyvuojantiems ($p = 0,556$), retrosterniniams ($p = 0,53$), adenomatoziniais ($p = 0,399$), koloidiniams mazgams ($p = 0,579$). Duomenys pateikti 3.1.7 lentelėje.

3.1.7 lentelė. Su liga susiję rizikos veiksniai

Kintamasis	Hipokalcemija		χ^2 ; lls; p reikšmė
	Taip	Ne	
Tirotoksikozė iki operacijos, n (proc.)			
Ne	170 (66,1)	107 (74,8)	$\chi^2 = 4,10$; lls = 2; $p = 0,129$
<10 metų	76 (29,6)	29 (20,3)	
≥10 metų	11 (4,3)	7 (4,9)	
Greivso liga, n (proc.)			
Ne	241 (93,8)	138 (96,5)	$\chi^2 = 1,38$; lls = 1; $p = 0,350$
Taip	16 (6,2)	5 (3,5)	
Autoimuninis tiroiditas, n (proc.)			
Ne	234 (91,1)	129 (90,2)	$\chi^2 = 0,08$; lls = 1; $p = 0,857$
Taip	23 (8,9)	14 (9,8)	
Recidyvuojantys mazgai, n (proc.)			
Ne	254 (98,8)	143 (100)	$\chi^2 = 1,68$; lls = 1; $p = 0,556$
Taip	3 (1,2)	0	
Retrosterniniai mazgai, n (proc.)			
Ne	250 (97,3)	143 (100)	$\chi^2 = 3,96$; lls = 1; $p = 0,053$
Taip	7 (2,7)	0	
Adenomatoziniai mazgai, n (proc.)			
Ne	218 (84,8)	116 (81,1)	$\chi^2 = 0,92$; lls = 1; $p = 0,399$
Taip	39 (15,2)	27 (18,9)	
Koloidiniai mazgai, n (proc.)			
Ne	81 (31,5)	49 (34,3)	$\chi^2 = 0,32$; lls = 1; $p = 0,579$
Taip	176 (68,5)	94 (65,7)	
Papilinė karcinoma, n (proc.)			
Ne	203 (79,0)	142 (99,3)	$\chi^2 = 0,46$; lls = 1; $p = 0,518$
Taip	54 (21,0)	26 (18,2)	
Folikulinė karcinoma, n (proc.)			
Ne	257 (100)	399 (99,3)	$\chi^2 = 1,80$; lls = 1; $p = 0,358$
Taip	0	1 (0,7)	
Medulinė karcinoma, n (proc.)			
Ne	254 (98,8)	143 (100)	$\chi^2 = 1,68$; lls = 1; $p = 0,556$
Taip	3 (1,2)	0	

^aKategorinių kintamųjų dažniai pateikti atvejų skaičiumi ir proc. (n (proc.)).

Lygindami pacientų grupę, kuriai po operacijos nustatyta hipokalcemija, su grupe, kuriai nenustatyta hipokalcemija, nustatėme, kad statistiškai reikšmingi veiksniai hipokalcemijai išsivystyti yra: sumažėjęs Ca prieš operaciją ($p < 0,001$), sumažėjęs jCa prieš operaciją ($p < 0,001$) ir PTH pirmą parą po operacijos ($p < 0,001$). Tačiau nei skydliaukės hormonai, nei vit. D nebuvo statistiškai reikšmingi rodikliai hipokalcemijai išsivystyti. Kaulų masės tankis taip pat nebuvo reikšmingas hipokalcemijai po operacijos ($p = 0,671$). Tačiau kaulų masės tankis iki operacijos buvo tirtas tik 6 pacientams. Duomenų analizei naudotas Stjudento t testas ir Mano–Vitnio U testas. Duomenys pateikti 3.1.8 lentelėje.

3.1.8 lentelė. Biocheminiai rizikos veiksniai

Kintamasis	Hipokalcemija		p reikšmė
	Taip	Ne	
Ca prieš operaciją, mmol/l, vidurkis (SD) ^b	2,35 (0,09)	2,39 (0,11)	<0,001
jCa prieš operaciją, mmol/l, vidurkis (SD) ^b	1,04 (0,07)	1,08 (0,10)	<0,001
PTH prieš operaciją, ng/l (pg/ml), vidurkis (SD) ^b	57,86 (22,18)	57,43 (22,50)	0,855
Vit. D prieš operaciją, nmol/l, vidurkis (SD) ^c	44,22 (22,97)	47,16 (20,17)	0,053
TSH prieš operaciją, mIU/l, vidurkis (SD) ^c	1,12 (1,33)	0,96 (0,97)	0,355
FT3 prieš operaciją, pmol/l, vidurkis (SD) ^c	4,85 (2,73)	4,90 (1,50)	0,854
FT4 prieš operaciją, pmol/l, vidurkis (SD) ^b	13,53 (2,47)	13,67 (3,05)	0,626
Ca pirmą parą, mmol/l, vidurkis (SD) ^b	2,05 (0,12)	2,24 (0,11)	<0,001
jCa pirmą parą, mmol/l, vidurkis (SD) ^b	0,96 (0,07)	1,06 (0,07)	<0,001
PTH, ng/l (pg/ml), vidurkis (SD) ^b	24,42 (18,27)	39,97 (17,50)	<0,001
Ca antrą parą, mmol/l, vidurkis (SD) ^b	1,96 (0,12)	2,20 (0,08)	<0,001
jCa antrą parą, mmol/l, vidurkis (SD) ^b	0,94 (0,07)	1,06 (0,07)	<0,001

Kintamieji pateikti vidurkiu ir standartiniu nuokrypiu.

^bStjudento t testas, Mano–Vitnio U testas.

Paratiroidinis hormonas (PTH), kalcis (Ca), jonizuotas kalcis (jCa), vitaminas D (vit. D), skydliaukę stimuliuojantis hormonas (TSH), laisvasis trijodtironinas (FT3), laisvasis tiroksinas (FT4).

Nustatėme, kad operacijos tipas neturėjo įtakos pooperacinei hipokalcemijai. TT be limfadenektomijos ($p = 0,124$), TT su vienpuse limfadenektomija ($p = 0,175$) ir TT su abipuse limfadenektomija ($p = 1,000$) nebuvo statistiškai reikšmingi veiksniai pooperacinei hipokalcemijai išsivystyti.

Naudodami chi-kvadrato testą ir proporcijoms palyginti z testą, nustatėme, kad operacijos metu nustatytų PL skaičius ($p < 0,001$) ir autotransplantuotų PL skaičius ($p = 0,013$) buvo statistiškai reikšmingi veiksniai pooperacinei hipokalcemijai išsivystyti. Tačiau kiti PL rodikliai – operacijos pabaigoje patamsėjusių PL skaičius ($p = 0,303$) ir PL hematoma ($p = 0,818$) – nebuvo statistiškai reikšmingi (3.1.9 lentelė).

3.1.9 lentelė. Su PL susiję rizikos veiksniai

Kintamasis	Hipokalcemija		χ^2 ; lls; p reikšmė
	Taip	Ne	
Stebėtų PL skaičius, n (proc.)			
0	2 (0,8)	0	$\chi^2 = 35,23$; lls = 4; $p < 0,001$
1	3 (1,2)	5 (3,5)	
2	76 (29,6)**	21 (14,7)**	
3	142 (55,3)	66 (46,2)	
4	34 (13,2)***	51 (36,7)***	
Operacijos pabaigoje patamsėjusių PL skaičius, n (proc.)			
0	194 (75,5)	111 (77,6)	$\chi^2 = 3,64$; lls = 3; $p = 0,303$
1	54 (21,0)	26 (18,2)	
2	7 (2,7)	2 (1,4)	
3	2 (0,8)	4 (2,8)	
4	0	0	
PL hematoma, n (proc.)			
Ne	244 (94,9)	135 (94,4)	$\chi^2 = 0,05$; lls = 1; $p = 0,818$
Taip	13 (5,1)	8 (5,6)	
Autotransplantuotų PL skaičius, n (proc.)			
0	205 (79,8)*	127 (88,8)*	$\chi^2 = 6,32$; lls = 3; $p = 0,013$
1	40 (15,6)	14 (9,8)	
2	9 (3,5)	2 (1,4)	
3	3 (1,2)	0	
4	0	0	

Kategorinių kintamųjų dažniai pateikti atvejų skaičiumi ir proc. (n (proc.)).

Taikytas chi-kvadrato testas ir proporcijoms palyginti z testas, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Prieskydinė liauka (PL).

Nagrinėdami rizikos veiksnius, susijusius su operacijos metu atliekamu kraujagyslių perrišimu, nustatėme, kad statistiškai reikšmingas yra ir kairės apatinės skydliaukės arterijos kamieno perrišimas ($p = 0,003$), ir dešinės apatinės skydliaukės arterijos kamieno perrišimas ($p < 0,001$). Duomenys pateikti 3.1.10 lentelėje.

3.1.10 lentelė. Su skydliaukės kraujagyslių perrišimu susiję rizikos veiksniai

Kintamasis	Hipokalcemija		χ^2 ; lls; p reikšmė
	Taip	Ne	
Kairės apatinės skydliaukės arterijos viršutinė šaka, n (proc.)			
Neperrišta	231 (89,9)	132 (92,3)	$\chi^2 = 0,64$; lls = 1; p = 0,475
Perrišta	26 (10,1)	11 (7,7)	
Kairės apatinės skydliaukės arterijos apatinė šaka, n (proc.)			
Neperrišta	232 (90,3)	134 (93,7)	$\chi^2 = 1,39$; lls = 1; p = 0,267
Perrišta	25 (9,7)	9 (6,3)	
Kairės apatinės skydliaukės arterijos kamienas, n (proc.)			
Neperrištas	46 (17,9)	44 (30,8)	$\chi^2 = 8,73$; lls = 1; p = 0,003
Perrištas	211 (82,1)	99 (69,2)	
Dešinės apatinės skydliaukės arterijos viršutinė šaka, n (proc.)			
Neperrišta	232 (90,3)	126 (88,1)	$\chi^2 = 0,46$; lls = 1; p = 0,501
Perrišta	25 (9,7)	17 (11,9)	
Dešinės apatinės skydliaukės arterijos apatinė šaka, n (proc.)			
Neperrišta	231 (89,9)	135 (94,4)	$\chi^2 = 2,42$; lls = 1; p = 0,137
Perrišta	26 (10,1)	8 (5,6)	
Dešinės apatinės skydliaukės arterijos kamienas, n (proc.)			
Neperrištas	44 (17,1)	47 (32,9)	$\chi^2 = 12,96$; lls = 1; p<0,001
Perrištas	213 (82,9)	96 (67,1)	

Kintamųjų dažniai pateikti atvejų skaičiumi ir proc. (n (proc.)).

Taikytas chi-kvadrato ir Fišerio tikslusis kriterijus.

Vienmate analize nustatyta, kad statistškai reikšmingas hipokalcemiją predisponuojantis veiksnys yra tirotoksikozė <10 metų iki operacijos 1,65 (95 proc. PI 1,01–2,70, p = 0,046). Statistiškai reikšmingi veiksniai pooperacinei hipokalcemijai išsivystyti yra: kairės apatinės skydliaukės arterijos kamieno perrišimas 2,04 (95 proc. PI 1,27–3,29, p = 0,003), dešinės apatinės skydliaukės arterijos kamieno perrišimas 2,37 (95 proc. PI 1,47–3,82, p<0,001), operacijos metu autotransplantuotų PL skaičius 1,87 (95 proc. PI 1,12–2,97, p = 0,015), operacijos metu nustatytas PL skaičius 0,52 (95 proc. PI 0,38–0,70, p<0,001), Ca prieš operaciją 0,01 (95 proc. PI 0,01–0,57, p<0,001) ir PTH pirmą parą po operacijos 0,96 (95 proc. PI 0,94–0,97, p<0,001).

Daugiamate analize nustatėme, kad statistiškai reikšmingi veiksniai pooperacinei hipokalcemijai išsivystyti buvo vyresnis amžius (60 metų ir vyresni) 1,05 (95 proc. PI 1,01–1,09, $p = 0,029$) ir moteriška lytis 5,94 (95 proc. PI 1,13–31,26, $p = 0,035$); to nebuvo vienmatėje analizėje. Duomenys pateikti 3.1.11 lentelėje.

3.1.11 lentelė. *Ryšys tarp pacientų duomenų ir hipokalcemijos rizikos (daugiamatis modelis)*

Kintamasis	GS	95 proc. PI	p reikšmė
Amžius	1,05	1,01–1,09	0,029
Lytis	5,94	1,13–31,26	0,035

Galimybių santykis (GS), pasikliautiniai intervalai (PI), reikšmingumo lygmuo (p).
Kalcis (Ca).

3.2. Hipokalcemija ir su ja susiję simptomai praėjus 6–12 mėn. po totalinės tiroidektomijos tarp pacientų, kuriems buvo arba nebuvo pooperacinis kalcio kiekio sumažėjimas

Normokalcemijos grupėje buvo 8 moterys (26,7 proc.) ir 22 vyrai (73,3 proc.). Hipokalcemijos grupėje buvo 3 moterys (10 proc.) ir 27 vyrai (90,04 proc.). Pacientų amžiaus vidurkis buvo 56,7 metai normokalcemijos grupėje ir 61,1 metai hipokalcemijos grupėje ($p = 0,195$). Vidutinis svoris buvo atitinkamai 82,7 kg ir 83,4 kg normokalcemijos ir hipokalcemijos grupėse ($p = 0,867$). Praėjus 6–12 mėn. po TT, vertindami lytį, amžių ir svorį, statistiškai reikšmingų rizikos veiksnių nenustatėme.

Hipokalcemijos (257 pacientai) ir normokalcemijos (143 pacientai) grupės pagal amžių, lytį ir svorį reikšmingai nesiskyrė. Atrinktos pacientų grupės – hipokalcemijos (30 pacientų) ir normokalcemijos (30 pacientų) – praėjus 6–12 mėn. po TT, statistiškai reikšmingai tarpusavyje nesiskyrė pagal amžių, lytį ir svorį. Minėtos pacientų grupės lygiai taip pat nesiskyrė nuo visų tirtų pacientų grupės (400 pacientų).

Remiantis mūsų tyrimo duomenimis, lyginant pacientų grupes su normokalcemija ir hipokalcemija išrašant pacientus iš stacionaro ir praėjus 6–12 mėn. po operacijos, nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingų veiksnių pooperacinei hipokalcemijai išsivystyti. Apskritai nebuvo skirtumo tarp pacientų grupių praėjus 6–12 mėn. po operacijos. Išrašant iš stacionaro, hipokalcemijos grupėje visiems pacientams buvo nustatytas sumažėjęs Ca kiekis kraujyje. Tačiau praėjus 6–12 mėn. po operacijos, toje pačioje grupėje sumažėjęs Ca kiekis nustatytas tik 2 pacientams. Visų kitų šios grupės pacientų Ca kiekis kraujyje buvo normalus. Normokalcemijos grupėje Ca kiekis kraujyje

buvo normalus ir išrašant pacientus iš stacionaro, ir praėjus 6–12 mėn. po operacijos. Ilgalaikė hipokalcemija nustatyta tik 2 iš 30 pacientų su pooperacine hipokalcemija. Duomenų analizei naudotas McNemar testas (3.2.1 lentelė).

3.2.1 lentelė. *Kalcemija išrašant iš stacionaro (2 parą) ir praėjus 6–12 mėn.*

Kalcemija 2 parą po operacijos	Kalcemija 6–12 mėn. po operacijos		Iš viso
	Normokalcemija	Hipokalcemija	
Normokalcemija	30 (51,7)	0	30 (50,0)
Hipokalcemija	28 (48,3)	2 (100)	30 (50,0)
Iš viso	58 (100)	2 (100)	60 (100)

($\chi^2 = 2,1$; lls = 1; $p = 0,150$), $p < 0,01$. McNemar testas.

Mūsų tyrime Greivso liga buvo nustatyta 2 pacientams (6,7 proc.) hipokalcemijos grupėje, bet nebuvo Greivso liga sergančiųjų normokalcemijos grupėje. Recidyvuojantys daugybiniai skydliaukės mazgai buvo nustatyti vienam pacientui (3,3 proc.) normokalcemijos grupėje, tačiau nebuvo pacientų su recidyvuojančiais daugybiniais skydliaukės mazgais hipokalcemijos grupėje ($p = 0,313$). Retrosterniniai daugybiniai skydliaukės mazgai buvo nustatyti 2 pacientams (6,7 proc.) hipokalcemijos grupėje; normokalcemijos grupėje tokių pacientų nebuvo ($p = 0,150$). Tirotoksikozė iki operacijos <10 metų buvo nustatyta 7 pacientams (23,3 proc.) normokalcemijos grupėje ir 9 pacientams (30 proc.) hipokalcemijos grupėje ($p = 0,841$). Tirotoksikozė iki operacijos ≥ 10 metų diagnozuota vienam pacientui (3,3 proc.) normokalcemijos grupėje ir vienam pacientui (3,3 proc.) hipokalcemijos grupėje. Antrą dieną išrašant iš stacionaro, simptominė hipokalcemija nustatyta 7 pacientams (23,3 proc.) hipokalcemijos grupėje ($p = 0,019$). Besimptomė hipokalcemija nustatyta 23 pacientams (76,7 proc.). Pirštų tirpimas pasireiškė 7 pacientams (23,3 proc.). Chvosteko simptomas nustatytas vienam pacientui (3,3 proc.) hipokalcemijos grupėje ($p = 0,313$). Trousseau simptomo nebuvo nustatyta nė vienam pacientui. Praėjus 6–12 mėn. po operacijos, pirštų tirpimas nustatytas vienam pacientui hipokalcemijos grupėje. Praėjus 6–12 mėn. po TT, tiriamojoje 60 pacientų grupėje vertinant patohistologinius tyrimus, buvo 47 pacientai (78,3 proc.) su koloidiniais mazgais, 8 (13,3 proc.) – su adenomatoziniais mazgais, 3 (5 proc.) – su folikuline adenoma, 9 (15 proc.) – su papiline karcinoma, 6 pacientai (10 proc.) – su autoimuniniu tiroiditu. 7 pacientams dėl skydliaukės vėžio buvo atlikta TT su vienos pusės kaklo limfadenektomija. PL autotransplantacija atlikta 6 pacientams (10 proc.). Mūsų tyrime operacijos metu 2 PL nustatytos 20 pacientų (33,3 proc.), 3 PL –

28 pacientams (46,7 proc.), 4 PL – 12 pacientų (20 proc.). Keturiems pacientams (6,7 proc.) nustatyta PL hematoma.

Tyrimo metu nustatėme, kad skydliaukės ligos – tirotoksikoze ($p = 0,841$), Greivso liga ($p = 0,150$), autoimuninis tiroiditas ($p = 0,085$), recidyvuojantys ($p = 0,313$), retrosterniniai ($p = 0,150$), adenomatoziniai ($p = 0,129$), koloidiniai mazgai ($p = 0,754$), folikulinė adenoma ($p = 0,076$) ir papilinė karcinoma ($p = 0,718$) – nebuvo statistiškai reikšmingos pooperacinei hipokalcemijai.

Praėjus 6–12 mėn. po TT, biocheminiai kraujo rodikliai nebuvo statistiškai reikšmingi pooperacinei hipokalcemijai. Duomenų analizei naudotas Stjudento t testas ir Mano–Vitnio U testas. Duomenys pateikti 3.2.2 lentelėje.

3.2.2 lentelė. Biocheminiai rizikos veiksniai praėjus 6–12 mėn. po operacijos

Kintamasis ^a	Hipokalcemija		p reikšmė
	Normokalcemija	Hipokalcemija	
Ca prieš operaciją, mmol/l, vidurkis (SD) ^b	2,374 (0,076)	2,336 (0,083)	0,072
jCa prieš operaciją, mmol/l, vidurkis (SD) ^b	1,038 (0,042)	1,0124 (0,099)	0,027
PTH prieš operaciją, ng/l (pg/ml), vidurkis (SD) ^b	53, 23 (18,54)	56,22 (15,50)	0,501
Vit. D prieš operaciją, nmol/l, vidurkis (SD) ^c	45,03 (24,20)	43,44 (19,15)	0,779
TSH prieš operaciją, mIU/l, vidurkis (SD) ^c	0,897 (0,883)	0,959 (0,843)	0,782
FT3 prieš operaciją, pmol/l, vidurkis (SD) ^b	5,034 (1,227)	4,645 (0,480)	0,111
FT4 prieš operaciją, pmol/l, vidurkis (SD) ^b	13,14 (1,71)	13,665 (2,118)	0,615

^aKintamieji pateikti vidurkiu ir standartiniu nuokrypiu (SD).

^bStjudento t testas, Mano–Vitnio U testas, reikšmingumo lygmuo (p).

Paratiroidinis hormonas (PTH), skydliaukę stimuliuojantis hormonas (TSH), laisvasis trijodtironinas (FT3), laisvasis tiroksinas (FT4), kalcis (Ca), jonizuotas kalcis (jCa), vitaminas D (vit. D).

Nustatėme, kad praėjus 6–12 mėn. po TT, operacijos tipai – tiroidektomija be limfadenektomijos ($p = 0,688$) ir tiroidektomija su vienpuse limfadenektomija ($p = 0,688$) – nebuvo statistiškai reikšmingi hipokalcemijai. Per tyrimo periodą nebuvo pacientų, kuriems būtų atlikta tiroidektomija su abipuse limfadenektomija.

Visoje 60 tiriamų pacientų grupėje buvo tik vienas pacientas, kuriam buvo atliktas kaulų tankio tyrimas, todėl reikšmingumas pooperacinei hipokalcemijai nebuvo vertintas.

Praėjus 6–12 mėn. po operacijos, su PL susijusių rizikos veiksnių analizei taikytas chi-kvadrato ir Fišerio tikslusis kriterijus bei z testas proporcijoms palyginti (3.2.3 lentelė).

3.2.3 lentelė. Su PL susiję rizikos veiksniai praėjus 6–12 mėn. po operacijos

Kintamasis ^a	Hipokalcemija 1-ą, 2-ą parą po operacijos		χ^2 ; lls; p reikšmė
	Normokalcemija	Hipokalcemija	
PL hematoma, n (proc.)			
Ne	29 (96,7)	27 (90,0)	$\chi^2 = 1,07$; lls = 1; p = 0,818
Taip	1 (3,3)	3 (10,0)	
Autotransplantuotų PL skaičius, n (proc.)			
0	29 (96,7)	25 (83,3)	$\chi^2 = 2,96$; lls = 1; p = 0,085
1	1 (3,3)	5 (16,7)	
2	0	0	
3	0	0	
4	0	0	
Stebėtų PL skaičius, n (proc.)			
0	0	0	$\chi^2 = 10,48$; lls = 2; p = 0,005
1	0	0	
2	5 (16,7)*	15 (50,0)*	
3	15 (50,0)	13 (43,3)	
4	10 (33,3)*	2 (6,7)*	
Operacijos pabaigoje patamsėjusių PL skaičius, n (proc.)			
0	28 (93,4)*	22 (73,3)*	$\chi^2 = 7,16$; lls = 2; p = 0,028
1	1 (3,3)*	8 (26,7)*	
2	1 (3,3)	0	
3	0	0	
4	0	0	

^aKintamųjų dažniai pateikti atvejų skaičiumi ir proc. (n (proc.)). Taikytas chi-kvadrato ir Fišerio tikslusis kriterijus.

*p<0,05, z-testas, proporcijoms palyginti.
Prieskydinė liauka (PL).

Antrą parą po operacijos išrašant iš stacionaro, Ca ir kalcitriolio preparatai buvo paskirti 37 pacientams iš 60 pacientų grupės. Tyrimo pabaigoje (praėjus 6–12 mėn. po operacijos) 18 pacientų vartojo Ca ir kalcitriolio preparatus; 14 iš jų Ca ir kalcitriolio preparatus vartojo nereguliariai dėl osteoporozės, dėl to jų Ca kiekis kraujyje buvo normalus. 3 pacientai Ca ir kalcitriolio preparatus vartojo reguliariai dėl osteoporozės. Jų Ca kiekis

kraujyje taip pat buvo normalus. Praėjus 6–12 mėn. po operacijos, vienam iš dviejų pacientų hipokalcemijos grupėje nebuvo klinikinių simptomų. Pacientas nevartojo Ca ir kalcitriolio preparatų. Kitam pacientui nustatytas pirštų tirpimas. Jis vartojo Ca ir kalcitriolio preparatus. Duomenys pateikti 3.2.4 lentelėje.

3.2.4 lentelė. *Klinikiniai ir biocheminiai duomenys išrašant iš stacionaro (2-rą parą) ir praėjus 6–12 mėn. po operacijos*

Kintamieji ^a	Išrašant iš ligoninės (2 parą)			6–12 mėn. po operacijos		
	Normo-kalcemija (n=30)	Hipo-kalcemija (n=30)	p reikšmė	Normo-kalcemija (n=58)	Hipo-kalcemija (n=2)	p reikšmė*
PTH, ng/l (pg/ml), vidurkis (SD) ^b	42,67 (14,46)	27,31 (19,49)	0,001	58,89 (31,57)	24,96 (28,02)	0,163
Vit. D, nmol/l, vidurkis (SD) ^c	45,03 (24,20)	43,44 (19,15)	0,779	54,12 (27,88)	22,81 (15,05)	0,081
Ca, mmol/l, vidurkis (SD) ^b	2,159 (0,087)	1,933 (0,110)	<0,001	2,362 (0,091)	1,93 (0,142)	0,001
jCa, mmol/l, vidurkis (SD) ^b	1,019 (0,045)	0,917 (0,049)	<0,001	1,007 (0,045)	0,860 (0,113)	0,018

^aKiekybiniai kintamieji pateikti vidurkiu ir standartiniu nuokrypiu (SD). Kategorinių kintamųjų dažniai pateikti atvejų skaičiumi ir proc. (n (proc.)).

^aChi-kvadrato ir Fišerio testas, ^bStjudento t testas, Mano–Vitnio U testas.

Paratiroidinis hormonas (PTH), vitaminas D (vit. D), kalcis (Ca), jonizuotas kalcis (jCa).

4. DAŽNIAUSIAI PASITAIKANČIOS CHIRURGINĖS KOMPLIKACIJOS PO TOTALINĖS TIROIDEKTOMIJOS LIETUVOJE

Tyrimo metu nustatėme po TT dažniausiai pasitaikančių komplikacijų dažnį. Pooperacinė hipokalcemija nustatyta 257 (64,2 proc.) pacientams, revizija dėl pooperacinio kraujavimo atlikta 4 (1,0 proc.) pacientams, kraujavimas operacijos metu 1 (0,3 proc.) pacientui, žaizdos hematoma nustatyta 11 (2,8 proc.) pacientų, vienos pusės GGN paralyžius – 8 (2 proc.) pacientams. Mūsų tyrime nebuvo pacientų su abiejų pusių GGN paralyžiumi. Nebuvo nustatyta operacinės žaizdos infekcija po operacijos. Chirurginės komplikacijos nustatytos 70,3 proc. (281/400) pacientų po TT. Remiantis Clavien-Dindo klasifikacija (4 priedas), nustatėme 7 proc. I laipsnio, 61 proc. II laipsnio, 1 proc. IIIa laipsnio ir 2 proc. IIIb laipsnio komplikacijų. Mūsų tyrimo duomenimis su TT susijusios komplikacijos – revizija dėl kraujavimo, žaizdos infekcija, žaizdos hematoma, kraujavimas operacijos metu ir vienos pusės GGN paralyžius – nebuvo statistiškai reikšmingos hipokalcemijai po TT. Duomenų analizei taikytas chi-kvadrato ir Fišerio tikslusis kriterijus (4.1 lentelė).

4.1 lentelė. *Su komplikacijomis susiję rizikos veiksniai*

Kintamasis	Hipokalcemija		χ^2 ; IIs; p reikšmė
	Taip	Ne	
Revizija dėl kraujavimo, n (proc.)			
Ne	254 (98,8)	142 (99,3)	$\chi^2 = 0,20$; IIs = 1; p = 1,000
Taip	3 (1,2)	1 (0,7)	
Žaizdos infekcija, n (proc.)			
Ne	257 (100)	143 (100)	
Žaizdos hematoma, n (proc.)			
Ne	249 (96,9)	140 (97,9)	$\chi^2 = 0,35$; IIs = 1; p = 0,753
Taip	8 (3,1)	3 (2,1)	
Kraujavimas per operaciją, n (proc.)			
Ne	256 (99,6)	143 (100)	$\chi^2 = 0,56$; IIs = 1; p = 1,000
Taip	1 (0,4)	0	
Vienos pusės GGN paralyžius, ANG, n (proc.)			
Ne	252 (98,1)	140 (97,9)	$\chi^2 = 0,84$; IIs = 1; p = 0,434
Taip	5 (1,9)	3 (2,1)	
Abiejų pusių GGN paralyžius, ANG, n (proc.)			
Ne	257 (100)	143 (100)	

Kintamųjų dažniai pateikti atvejų skaičiumi ir proc. (n (proc.)).

Taikytas chi-kvadrato ir Fišerio tikslusis kriterijus.

Ausų, nosies ir gerklės gyd. (ANG), grįžtamasis gerklų nervas (GGN).

5. REZULTATŲ APTARIMAS

Hipokalcemija po TT yra viena dažniausių komplikacijų [1]. Literatūros duomenimis hipokalcemijos dažnis po TT yra 0–65 proc. [6, 7]. Mūsų tyrime pooperacinė hipokalcemija nustatyta 64,2 proc. pacientų. Literatūroje teigiama, kad daugumai pacientų hipokalcemija po TT yra besimptomė ir nereikalauja jokio gydymo arba sėkmingai koreguojama geriamaisiais Ca ir vit. D preparatais [107]. Šiuo tyrimu nustatėme, kad besimptomė hipokalcemija buvo diagnozuota 197 pacientams (t. y. 49,3 proc. visų studijos pacientų arba 76,7 proc. pacientų su pooperacine hipokalcemija). Mažiau nei pusei visų pacientų (161 arba 40,3 proc.) nebuvo skirta jokio gydymo po TT. Pacientams, kuriems reikėjo gydymo, buvo paskirti geriamieji ar intraveniniai Ca ar vit. D preparatai priklausomai nuo simptomų pasireiškimo laiko ir intensyvumo. 60 pacientų (t. y. 15 proc. visų tyrimo pacientų arba 23,3 proc. pacientų su pooperacine hipokalcemija) pasireiškė vienas, du ar trys klinikiniai hipokalcemijos požymiai. Daugiacentrio tyrimo su 14934 pacientais duomenimis Rosato L. ir bendraautoriai nustatė, kad simptominė hipokalcemija išsivystė 10 proc. pacientų [123]. Į jų tyrimą buvo įtraukti pacientai, kuriems atlikta TT (64,3 proc.) ir kuriems atlikta mažesnės apimties skydliaukės operacija (35,7 proc.) [123]. Mūsų tyrimo duomenimis sumažėjęs Ca ir jCa prieš operaciją buvo statistiškai reikšmingi veiksniai, turintys įtakos pooperacinei hipokalcemijai išsivystyti ($p < 0,001$). Keletas tyrimų nustatė, kad laikina pooperacinė hipokalcemija dažniau nustatoma pacientams, kurie turėjo labai sumažėjusį Ca kiekį kraujyje prieš operaciją [13, 28, 34, 54, 86, 117, 124, 140]. Tačiau Edale O. ir bendraautorių atliktų šešių tyrimų su 2493 pacientais metaanalizė nenustatė statistiškai reikšmingo ryšio tarp priešoperacinio Ca ir pooperacinės hipokalcemijos [122]. Staigus Ca sumažėjimas po TT yra susijęs su laikina hipokalcemija [65, 106, 112, 124]. Hallgrimsson P. ir bendraautoriai daugiacentriu tyrimu su 1157 pacientais nustatė, kad Ca kiekiui per 24 val. po operacijos sumažėjus 2–3 proc. lyginant su Ca kiekiu kraujyje prieš operaciją, laikinos hipokalcemijos pasireiškimo tikimybė yra 94 proc. [12]. Ca kiekio kraujyje pasikeitimai per pirmas 24 val. po operacijos leidžia prognozuoti laikiną pooperacinę hipokalcemiją 19–91 proc. jautrumu [33, 42, 68, 75, 77]. 1,88 mmol/l ar mažesnis Ca kiekis kraujyje per pirmas 24 val. po operacijos siejamas su nuolatine hipokalcemija [44]. Kiti du tyrimai parodė, kad Ca kiekiui kraujyje išliekant 2 mmol/l ar mažiau 1–3 sav. po operacijos, didėja nuolatinės hipokalcemijos rizika [100, 115]. Tartaglia F. ir bendraautoriai pažymėjo, kad jCa matavimai buvo patikimesni nei Ca kiekio matavimai kraujyje [125].

Mūsų tyrimo duomenimis per pirmas 24 val. po operacijos sumažėjęs PTH kiekis buvo statistiškai reikšmingas pooperacinei hipokalcemijai ($p < 0,001$). Daugelio kitų tyrimų duomenimis sumažėjęs PTH kiekis kraujyje po TT lėmė laikiną hipokalcemiją [9, 10, 15, 36, 124, 126]. Edafe O. ir bendraautorių sisteminė literatūros apžvalga ir metaanalizė įrodė, kad po operacijos praėjus 1 val.–1 dienai, jei PTH kiekis kraujyje išlieka 6–35 pg/ml, tai laikinos hipokalcemijos išsivystymo tikimybė yra 69–100 proc. [122].

Remiantis mūsų tyrimo duomenimis, operacijos metu nustatytų PL skaičius buvo statistiškai reikšmingas pooperacinės hipokalcemijos rizikos veiksnys. Operacijos metu suradus 2–3 PL, pooperacinės hipokalcemijos tikimybė bus didesnė negu radus 4 PL. Thomusch O. ir bendra autoriai teigia, kad operacijos metu verifikavus 2 ar mažiau PL, labiau tikėtina, kad vystysis nuolatinė pooperacinė hipokalcemija [101]. Tačiau kitų autorių duomenimis didesnis operacijos metu randamų PL skaičius siejamas su laikina hipokalcemija po operacijos [12, 25, 41].

Mūsų tyrimo duomenimis tirotoksikozė <10 metų iki operacijos buvo statistiškai reikšmingas pooperacinės hipokalcemijos rizikos veiksnys ($p = 0,046$). Bet tirotoksikozė >10 metų iki operacijos nebuvo statistiškai reikšmingas veiksnys hipokalcemijai išsivystyti ($p = 0,982$). Tačiau mūsų tyrime buvo tik 18 tokių pacientų (4,5 proc.). Remiantis mūsų tyrimo duomenimis, Greivso liga nebuvo statistiškai reikšmingas rizikos veiksnys hipokalcemijai po operacijos ($p = 0,247$), bet tokių pacientų buvo tik 21 (5,3 proc.). Thomusch O. ir bendraautorių daugiamatė analizė parodė, kad pacientams dėl Greivso ligos dažniau nustatoma ir laikina, ir nuolatinė pooperacinė hipokalcemija [101]. Tačiau Edafe O. ir bendraautorių keturių tyrimų su 6681 pacientu metaanalizė parodė didesnę laikinos pooperacinės hipokalcemijos dažnį sergant Greivso liga [122].

Mūsų duomenimis kairės apatinės skydliaukės arterijos kamieno perrišimas ($p = 0,003$) ir dešinės apatinės skydliaukės arterijos kamieno perrišimas ($p < 0,001$) buvo statistiškai reikšmingi veiksniai hipokalcemijai po TT. Daugelio autorių duomenimis skydliaukės kraujagyslių kamienų išsaugojimas operacijos metu sumažina laikinos ir nuolatinės hipokalcemijos atsiradimą [127, 155]. Lee DY. ir bendraautorių duomenimis skydliaukės abiejų pusių venų išsaugojimas operacijos metu gali sumažinti pooperacinės hipokalcemijos tikimybę [128].

Mūsų tyrime vienmatė analizė parodė, kad nei lytis ($p = 0,351$), nei amžius ($p = 0,207$) neturėjo statistiškai reikšmingo poveikio hipokalcemijai išsivystyti. Tačiau daugiamatėje analizėje moteriška lytis ($p = 0,035$) ir vyresnis amžius ($p = 0,029$) buvo statistiškai reikšmingi hipokalcemijos rizikos veiksniai. Literatūroje nėra jokių galutinių įrodymų apie amžiaus įtaką pooperacinei hipokalcemijai. Kai kurių tyrimų duomenimis laikina pooperacinė

hipokalcemija dažnesnė jaunesniems pacientams [12, 117], o kitų tyrėjų nuomone ji būdingesnė vyresniems pacientams [39, 60]. Edafe O. ir bendraautorių penkių tyrimų su 2576 pacientais metaanalizė parodė, kad nėra statistiškai reikšmingo skirtumo tarp paciento amžiaus ir laikinos hipokalcemijos [122]. Tačiau Edafe O. ir bendraautorių atliktų 10 tyrimų su 3443 pacientais metaanalizė įrodė, kad laikina hipokalcemija po TT dažniau pasireiškė moterims [122].

Antros mūsų tyrimo dalies duomenimis hipokalcemijos grupėje besimptomė hipokalcemija buvo nustatyta 23 pacientams (76,7 proc.) antrą parą išrašant iš stacionaro ir 28 pacientams (93,3 proc.) – praėjus 6–12 mėn. po operacijos. Hipokalcemijos grupėje pirštų tirpimas antrą parą išrašant iš stacionaro pasireiškė 7 pacientams (23,3 proc.). Tačiau praėjus 6–12 mėn. po operacijos, tik vienas pacientas skundėsi pirštų tirpimu. Literatūros duomenimis simptominė hipokalcemija būdinga 10 proc. pacientų [123].

Po TT sumažėjęs PTH kiekis kraujyje daugeliui pacientų vėl tampa normalus praėjus kelioms savaitėms ar 1 mėnesiui po operacijos [34, 131]. Kai kurių tyrimų duomenimis PL funkcija grįžta į normalų lygį, kai PTH kraujyje pasiekia 10 pg/ml arba daugiau ir nėra hipokalcemijos simptomų [131, 132]. Kitų tyrimų duomenimis PL funkcija visiškai atsistato, kai pacientams nebereikia vartoti Ca ir kalcitriolio preparatų [1, 133]. Daugelis autorių pažymi, kad po TT PL funkcija normalizuojasi, kai PTH kiekis kraujyje grįžta į normą ir pacientams nebereikia vartoti Ca ir kalcitriolio preparatų [101, 134, 156]. Lorente-Poch L. ir bendraautorių duomenimis apie 20 proc. pacientų po TT susilpnėjusi PL funkcija atsistato praėjus 6 mėn. po operacijos [135]. Mūsų tyrime hipokalcemijos grupėje sumažėjęs PTH kiekis kraujyje po operacijos per pirmas 24 val. buvo nustatytas 9 pacientams. Tačiau praėjus 6–12 mėn. po operacijos, tik vienam pacientui hipokalcemijos grupėje buvo sumažėjęs PTH kiekis kraujyje. Pacientas skundėsi pirštų tirpimu ir vartojo Ca ir kalcitriolio preparatus. Ritter K. ir bendraautorių atlikta retrospektyvi analizė su 1054 pacientais parodė, kad tik 1,9 proc. pacientų buvo nustatytas ilgalaikis hipoparatiroidizmas praėjus 1 metams po TT [136]. Remiantis mūsų tyrimo duomenimis, nuolatinė pooperacinė hipokalcemija tikėtina 2 pacientams hipokalcemijos grupėje. Iš minėtų 2 pacientų su hipokalcemija praėjus 6–12 mėn. po operacijos, vienam pacientui nebuvo jokių klinikinių hipokalcemijos požymių. Pacientas nevartojo Ca ir kalcitriolio preparatų. Kitam pacientui su hipokalcemija praėjus 6–12 mėn. po operacijos, PTH kiekis kraujyje buvo 5,14 pg/ml. Jis skundėsi pirštų tirpimu ir reguliariai vartojo Ca ir kalcitriolio preparatus. Ca kiekis kraujyje yra reikšmingas greitesniam PL funkcijos atsistatymui po TT. Kuo didesnis Ca kiekis kraujyje, tuo didesnė pažeistų PL atsistatymo tikimybė [135]. Išrašant iš stacionaro, Ca ir

kalcitriolio preparatai dažnai paskiriami pacientams, kuriems išsivysė ryškesnė hipokalcemija siekiant išvengti klinikinių simptomų. Daugelis autorių po TT siūlo visiems pacientams rutiniškai vartoti Ca ir kalcitriolio preparatus [137, 139, 146]. Kiti rekomenduoja Ca preparatus skirti pagal protokolus [74, 144]. Siekiant sumažinti hipokalcemijos išsivystymo tikimybę po TT, kai kurie autoriai siūlo didesnės rizikos pacientams vartoti Ca ir kalcitriolio preparatus rutiniškai prieš operaciją [141, 142, 148, 149, 150–154, 157].

Šiuo tyrimu nustatėme dažniausiai pasitaikančias perioperacines komplikacijas po TT.

Revizija dėl kraujavimo buvo atlikta 4 (1 proc.) pacientams, iš kurių 3 pacientai buvo hipokalcemijos grupėje. Nustatyta, kad ši komplikacija buvo statistiškai nereikšminga pooperacinei hipokalcemijai ($p = 1,000$). Literatūros duomenimis ši komplikacija pasitaiko apie 1,2 proc. pacientų [123].

Kraujavimas operacijos metu buvo diagnozuotas 1 (0,3 proc.) pacientui. Po operacijos pacientui buvo sumažėjęs Ca kiekis kraujyje. Ši komplikacija statistiškai nereikšminga hipokalcemijai po TT ($p = 1,000$). Literatūros duomenimis ši komplikacija išsivysto 1,2 proc. pacientų [123].

Mūsų tyrime nebuvo žaizdos infekcijos atvejų po operacijos. Literatūros duomenimis žaizdos infekcija išsivysto 0,3 proc. pacientų [123].

Žaizdos hematoma nustatyta 11 (2,8 proc.) pacientų. Iš jų 8 pacientai buvo su pooperacine hipokalcemija. Nustatėme, kad žaizdos hematoma nebuvo statistiškai reikšminga pooperacinei hipokalcemijai ($p = 0,753$). Literatūros duomenimis žaizdos hematoma pasitaiko iki 5–7 proc. pacientų [159].

Vienos balso klostės parėzė nustatyta 8 (2 proc.) pacientams. Iš jų 5 pacientai buvo su pooperacine hipokalcemija. Vienos pusės GGN paralyžius nebuvo statistiškai reikšmingas hipokalcemijai po TT ($p = 0,434$). Literatūros duomenimis ši komplikacija pasitaiko 0–2,1 proc. pacientų, kai operacijos metu identifikuojamas GGN, ir 4–6,6 proc. pacientų, kai šio nervo operacijos metu nerandama [160].

Atliekant šį tyrimą, nebuvo pacientų su abiejų balso klosčių parėze. Literatūros duomenimis tokių pacientų pasitaiko iki 0,4 proc. [160].

Mirčių po totalinės tiroidektomijos nebuvo.

Mūsų komplikacijų pobūdis ir skaičius atitinka literatūros duomenis.

PL autotransplantacijos tikslas – sumažinti nuolatinės hipokalcemijos išsivystymo riziką po TT [158]. Mūsų tyrimo duomenimis operacijos metu autotransplantuotų PL skaičius buvo statistiškai reikšmingas veiksnys hipokalcemijai atsirasti po TT ($p = 0,015$). Keletas tyrimų parodė, kad autotransplantavus vieną ar daugiau PL, atsiranda kur kas didesnė pooperacinės hipokalcemijos tikimybė [12, 17, 18, 42, 145, 147]. Tačiau keletas kitų tyrimų neįrodė ryšio tarp autotransplantuotų PL ir nuolatinės hipokalcemijos [18, 25, 31, 43]. Didelis australų tyrimas įrodo, kad didesnis autotransplantuotų PL

skaičius statistiškai reikšmingai didina laikinos hipokalcemijos tikimybę ($p < 0,05$), bet nuolatinės hipokalcemijos skaičius išlieka panašus (< 1 proc.) [88].

Vienas svarbiausių veiksnių, lemiančių pooperacinę hipokalcemiją po TT, išlieka chirurgo patirtis ir operacinė technika [129, 130]. Tai tiesiogiai sąlygoja PL būklę. PL pažeidimas, netyčinis jų pašalinimas per operaciją ir kraujotakos sutrikdymas yra tiesioginės indikacijos PL autotransplantacijai. Tyrimo metu mes autotransplantavome vidutiniškai vieną PL. Didesnis autotransplantuotų PL skaičius operacijos metu sąlygoja didesnę hipokalcemijos tikimybę po operacijos. Tyrimo metu taikėme šviežio PL audinio autotransplantacijos metodiką. Tai pats populiariausias PL autotransplantacijos metodas. Pagrindinės šio metodo taikymo indikacijos yra: PL netyčinis pašalinimas, PL suradimas per operaciją skydliaukės preparate, kai nėra galimybių išsaugoti PL ir pažeidžiama jų kraujotaka. Yra keletas metodų operacijos metu PL gyvybingumui nustatyti. Tai PL stebėjimas dėl spalvos pasikeitimo ir vadinamasis incizijos testas perpjaujant PL kapsulę dėl kraujavimo [161, 162] bei intraoperacinio PTH nustatymas operacijos metu [163]. Siekdami sumažinti pooperacinį hipoparatiroidizmą, daugelis autorių siūlo atlikti rutininę reimplantaciją. Bent vienos PL rutininė reimplantacija sumažina nuolatinio hipoparatiroidizmo išsivystymo riziką, tačiau siejama su žymiai didesniu laikinu hipoparatiroidizmu. Rutininė bent vienos PL reimplantacija yra patikimesnė negu palikta PL net ir su nepakitusia kraujotaka, nes autotransplantatas turi didesnę potencialą duoti laukiamą rezultatą ir mažina nuolatinio hipoparatiroidizmo išsivystymo tikimybę [164]. Įrodyta, kad PL autotransplantacija veiksminga kliniškai ir biochemiškai. Funkcinis transplantato išgyvenamumas siekia 93 proc. [165]. Geriausiai šviežio PL audinio autotransplantacijos metodika aprašyta Wells ir bendraautorių [165]. Po pašalinimo PL laikoma atvėsintame iki 4°C druskos tirpale. Po 30 min. PL tampa tvirtos konsistencijos ir gali būti supjaustoma $1\text{ mm} \times 1\text{ mm}$ gabalėliais. Taip paruoštų 10–20 PL gabalėlių įterpiama tarp atskirų dažniausiai *m. sternocleidomastoideus* skaidulų. Gauger ir bendraautorių nuomone PL suspensijos druskos tirpale injekcija tarp *m. sternocleidomastoideus* skaidulų buvo tiek pat efektyvi kaip ir standartinė autotransplantacija [166]. Šio metodo reikia vengti pacientams esant I ir II tipo daugybinėms endokrininėms neoplazijoms ir sergantiesiems antriniu ir tretiniu hiperparatiroidizmu, kai yra inkstų funkcijos nepakankamumas.

Be šviežio PL audinio autotransplantacijos metodo dar yra keletas kitų, mažiau populiarių PL autotransplantacijos metodikų. Viena iš jų – PL konservavimas šalčiu. Kadangi daugumai pacientų hipoparatiroidizmas dėl PL pažeidimo yra laikinas, todėl ne visiems pacientams PL autotransplantacija

reikalinga tos pačios operacijos metu. Wells ir bendraautorių teigimu PL konservavimas šalčiu būtų alternatyvi priemonė kovojant su nuolatinio hipoparatiroidizmu [165]. Šis metodas leidžia išsaugoti PL ir jas transplantuoti vėliau, kai bus nustatytas nuolatinis hipoparatiroidizmas [167]. Pagrindinė indikacija PL konservavimui šalčiu – nuolatinis hipoparatiroidizmas po TT. Pakartotinės kaklo operacijos didina nuolatinio hipoparatiroidizmo tikimybę net iki 30 proc. Tokiais atvejais siūloma atlikti šalčiu konservuotų PL transplantaciją [167]. Operacijos metu pašalinta PL supjaustoma į 30–40 gabalėlių iki 1 mm × 1 mm. Jie sudedami po 8–12 į atskirus buteliukus su atšaldytu druskos tirpalu, o konteineriai dedami į šaldymo terpę. Šaldymo procedūros tikslas – išsaugoti ląstelių vientisumą ir funkciją laipsniškai mažinant temperatūrą. Atvėsinus mėgintuvėlius, jie dedami į skysto azoto šaldiklį ir laikomi 170–196 °C temperatūroje [168]. Atsiradus transplantacijos poreikiui, PL gabalėliai atšildomi iki kūno temperatūros, nuplaunami ir taikant vietinę nejautrą, transplantuojami į paciento dilbį [169]. Padarius nedidelę inciziją, 1–3 PL gabalėliai transplantuojami tarp atskirų dilbio raumenų skaidulų. Nustatyta, kad šaltai konservuotų PL transplantacija veiksminga apie 70 proc., tačiau šviežio PL audinio transplantacijos veiksmingumas yra apie 90 proc. [170]. Be to, šaltai konservuotos PL turi būti sunaudotos per 18 mėn. Kuo ilgesnis saugojimo periodas, tuo mažėja sėkmingos transplantacijos tikimybė [167].

Kitas, labiau teorinis nei praktinis PL transplantacijos metodas – PL alotransplantacija. Metodas taikytinas esant nuolatiniam hipoparatiroidizmui, kai negalima šalčiu konservuotų PL transplantacija. Taikant šį metodą, pacientui transplantuojamos išaugintos PL ląstelės vengiant imunosupresijos. Šis metodas dėl pakankamai mažo efektyvumo ir duomenų patikimumo dažnesnis mokslinėje literatūroje nei praktikoje [171].

Šiuo metu gydant nuolatinį hipoparatiroidizmą atsiranda naujų technologijų ir metodikų. Kamieninių ląstelių tyrimai davė daug žadančių rezultatų, susijusių su į PL panašių ląstelių generavimu. Ignotski, Bingham su bendraautoriais pademonstravo metodą, kaip iš dviejų skirtingų žmogaus embriono kamieninių ląstelių linijų, naudojant aktyviną A, gaminamas PL hormonas [172]. Tyrėjai pažymi, kad PL ląstelės yra optimalios ląstelių pakeitimui, nes kiekvienoje ląstelėje yra visa organo funkcija ir nereikia jokios architektūrinės struktūros, kad PL ląstelės atnaujintų savo funkciją. Buvo įrodyta, kad autotransplantacija atkuria normalią PL funkciją. Tačiau minėti tyrimai yra trumpalaikiai ir parodo ribotą išgyvenamumą. Todėl reikia atlikti daugiau tyrimų, kad kamieninės ląstelės, galinčios gaminti PL hormonus, būtų naudingos hipoparatiroidizmui po TT gydyti.

Kitas galimas hipoparatiroidizmo gydymo būdas yra rekombinantinis žmogaus PTH. III fazės klinikiniame tyrime poodinis rhPTH 1–84 buvo

veiksmingas palaikant bendrą Ca kiekį kraujyje ir sumažinant ar panaikinant geriamojo Ca ir vit. D poreikį [173]. Šiuo metu rekombinantinis PTH yra perspektyvus variantas gydant nuolatinį hipoparatiroidizmą, tačiau norint nustatyti tolesnį jų veiksmingumą ir saugumą, reikalingi ilgalaikiai tyrimai su pacientais.

Literatūroje pateikiama nemažai duomenų kaip gydyti hipokalcemiją po TT. Amerikos skydliaukės asociacija 2018 metais pateikė pooperacinio hipoparatiroidizmo gydymo gaires [158]. Jose teigiama, kad profilaktinis Ca preparatų vartojimas kartu su kalcitrioliu ar be jo prieš TT nematuoju PTH ir Ca kiekio kraujyje, yra pozityvus, daug darbo nereikalaujantis būdas siekiant išvengti hipokalcemijos, greitinantis pacientų išrašymą iš stacionaro ir taupantis ligoninės lėšas. Profilaktikai populiariausias ir nebrangus yra geriamasis Ca karbonatas nuo 500–625 mg iki 1000–1250 mg du tris kartus per dieną. Žinoma, kad rutininis geriamojo Ca vartojimas sumažina pooperacinę hipokalcemiją apie 10 proc. [174]. Papildomai paskyrus kalcitriolio 0,5–1,0 µg per dieną, padidėja gydymo kaštai, tačiau didesnis ir gydymo efektyvumas. Perspektyviojo randomizuoto klinikinio tyrimo duomenimis po TT vartojant geriamojo Ca 1500 mg su 1 µg kalcitriolio du kartus per dieną, gydymas buvo pažangesnis negu vartojant kalcitriolio 0,5 µg du kartus per dieną ar iš viso jo nevartojant [175]. Kita vertus, toks profilaktinis hipokalcemijos gydymas gali sukelti hiperkalcemiją ir inkstų pažeidimą. Todėl būtinas biocheminių kraujo rodiklių stebėjimas. Žiūrint iš finansinės pusės, profilaktinis Ca ir kalcitriolio preparatų skyrimas yra pigiau negu PTH monitoravimas kraujyje. Tačiau atlikti PTH tyrimus yra pigiau nei pacientą gydyti dėl hipokalcemijos stacionare.

Po TT pacientams, kuriems nustatoma PTH <15 pg/ml, Ca kraujyje <2,12 mmol/l, ar jCa <1,1 mmol/l, skiriami geriamieji Ca preparatai. Paprastai skiriamas Ca karbonatas 1–3 g per dieną arba Ca citratas 2–6 g per dieną. Geresniam Ca pasisavinimui reikalinga rūgšti terpė, todėl vyresniems pacientams esant achlorhidrijai, po skrandžio apylankos operacijų ar vartojantiems protonų pompos inhibitorius, rekomenduojama skirti Ca citratą. Geriamieji Ca preparatai vartojami atskirai nuo skydliaukės hormonų. Levotiroksinas geriamas vieną valandą anksčiau arba tris valandas vėliau po Ca preparatų. Atsiradus hipokalcemijos simptomams ir nustačius Ca kraujyje <1,75 mmol/l, papildomai paskiriama kalcitriolio 0,25–0,5 µg du kartus per dieną. Jei paciento su hipokalcemija magnio (Mg) kiekis kraujyje <1,6 mg/dl ir normali inkstų funkcija, tada papildomai paskiriama Mg oksido 400 mg vieną ar du kartus per dieną. Jei hipokalcemijos simptomai progresuoja ir nustatomas Ca kraujyje <1,75 mmol/l, tada turi būti matuojamas ir Mg kiekis kraujyje, atliekama elektrokardiograma ir pradedama intraveninė terapija. Skiriama bolus intraveniškai 1–2 g Ca gliukonato su 50 ml 5 proc. dekstrozės

tirpalu per 20 min. Jei nepaisant visų minėtų priemonių Ca kiekis sunkiai kontroliuojamas, galima skirti tiazidinius diuretikus, kurie pagerina Ca sulaukymą organizme ir sumažina jo išsiskyrimą su šlapimu. Tais atvejais skiriamas hidrochlortiazidas 12,5–50 mg per dieną kontroliuojant arterinę kraujo spaudimą. Kalbant apie ilgalaikį hipoparatiroidizmo gydymą ir siekiant išvengti reikšmingos hipokalcemijos bei hiperkalcemijos, tikslinga kraujyje palaikyti Ca normos apatinę ribą, o fosforo normos – viršutinę ribą. Tais atvejais pacientui skiriami geriamieji Ca preparatai, dažniausiai 1,5 g per dieną, o esant poreikiui – 3,5 g per dieną ir kalcitriolio 0,25 µg per dieną. Siekiant išvengti hiperkalciurijos, pacientui dėl ilgalaikio hipoparatiroidizmo paskiriama geriamojo hidrochlortiazido 12,5–50 mg per parą.

Apibendrinant galima teigti, kad hipokalcemija po TT išlieka rimta problema, labai veikianti pacientų gyvenimo kokybę. Tikimės, kad mūsų darbo rezultatai apie hipokalcemiją po TT Lietuvoje papildys literatūros duomenis ir prisidės prie šios aktualios problemos sprendimo.

TYRIMO TRŪKUMAI

Vienas iš mūsų atlikto tyrimo trūkumų yra tai, kad į tyrimą buvo įtraukti tik 2 centrai, nors skydliaukės operacijos atliekamos ir kitose didžiosiose Lietuvos ligoninėse. Į tyrimą buvo įtraukti pacientai nediferencijuojant mišrios skydliaukės patologijos (gūžys, tiroiditas, navikai). Antroje tyrimo dalyje analizuotų normokalcemijos ir hipokalcemijos grupių pacientų yra mažai. Atrenkant pacientus atsitiktine tvarka, atokiesiems rezultatams įvertinti nebuvo atliekama pasiskirstymo korekcija atsižvelgiant į lytį, todėl pirmoje tyrimo grupėje daugumą pacientų sudarė moterys, o antroje grupėje kontroliniams tyrimams atvyko daugiausia vyrai. Galbūt į minėtas grupes įtraukus daugiau pacientų, rezultatai galėtų būti išsamesni (ypač pasireiškę klinikiniai simptomai). Kaulų tankio matavimai buvo atlikti tik šešiams tyrime dalyvavusiems pacientams, todėl negalėjome ištirti, ar osteoporozė turi įtakos išsivystyti pooperacinei hipokalcemijai. Tačiau tai yra pirmas Lietuvoje atliktas perspektyvusis tyrimas, kuriame dalyvavo dvi universitetinės ligoninės, buvo įtrauktas didelis pacientų skaičius ir stebėti standartizuoti biocheminiai ir klinikiniai rodikliai.

IŠVADOS

1. Pooperacinė hipokalcemija po TT išsivystė 64,2 proc. pacientų. 23,3 proc. iš jų buvo nustatyti klinikiniai simptomai.
2. Nustatyta, kad pacientams su išsivysčiusia hipokalcemija po TT praėjus 6–12 mėn. po operacijos, hipokalcemija išnyko 93,3 proc. pacientų.
3. Nustatyta, jog hipokalcemiją po TT sąlygojantys rizikos veiksniai, atliekant vienmatę logistinės regresijos analizę, yra: tirotoksikozė <10 metų iki operacijos, operacijos metu rastos 2–3 PL, didesnis autotransplantuotų PL skaičius, sumažėjęs Ca, jCa kiekis iki operacijos bei PTH kiekis kraujyje pirmą parą po operacijos, kairės ir dešinės apatinių skydliaukės arterijų kamienų perrišimas; taikant daugiamatę logistinės regresijos analizę, rizikos veiksniai yra – vyresnis amžius (> 60 metų) ir moteriška lytis.
4. Buvo nustatytos šios perioperacinės komplikacijos po TT: revizija dėl kraujavimo, kraujavimas operacijos metu, žaizdos infekcija, žaizdos hematoma, vienos ir abiejų balso klosčių parėzė. Chirurginės komplikacijos (be išsivysčiusios hipokalcemijos po operacijos) nustatytos 6,3 proc. pacientų po TT. Pagal Clavein-Dindo klasifikaciją buvo 98,2 proc. mažųjų ir 1,8 proc. didžiųjų komplikacijų. Mūsų nustatytos komplikacijos nebuvo statistiškai reikšmingos pooperacinei hipokalcemijai.

PRAKTINĖS IR MOKSLINĖS REKOMENDACIJOS

Remiantis mūsų tyrimo bei literatūros duomenimis ir siekiant sumažinti pooperacinės hipokalcemijos tikimybę, siūloma perrišti ne dešinės ir kairės apatinių skydliaukės arterijų kamienus, bet smulkesnes šakas [127, 128]. Siūlome operacijos metu identifikuoti kuo daugiau PL. Daugumos autorių nuomone jų turėtų būti dvi ir daugiau [40]. Operacijos metu sutrikus PL kraujotakai arba kartu su skydliaukės preparatu netyčia pašalinus vieną ar kelias PL, siūloma jas transplantuoti į kaklo raumenį [12, 17, 18, 42]. Mūsų tyrimo ir literatūros duomenimis informatyviausi pooperacinės hipokalcemijos rodikliai yra PTH pirmą parą po operacijos ir Ca kiekis kraujyje.

SUMMARY

1. INTRODUCTION

Thyroid operations are one of the common surgical procedures across the world [1]. Worldwide, the number of thyroidectomies is constantly increasing. From 2006 to 2011 in the United States, the numbers of thyroid operations performed for thyroid nodules and thyroidectomies increased by 30% and 12%, respectively [2]. This is attributable to rapid progress in surgery, introduction of innovations, and advances in diagnostic techniques. In Lithuania, the number of thyroidectomies is decreasing. According to the data of the Institute of Hygiene, 1038 thyroidectomies were performed in Lithuania in 2012 and 587, in 2018. Such a downward trend toward the annual number of thyroidectomies performed in Lithuania most probably is related to improving diagnostics.

There are numerous indications for thyroidectomy; however, 3 main indications for thyroidectomy are distinguished in the scientific literature. They account for 90% of all indications for this intervention. Currently, total thyroidectomy (TT) is considered a golden standard in treating suspected or confirmed thyroid cancer, enlarging and changing thyroid nodules, and hyperthyroidism [5]. With advancements in thyroid surgery and gained endocrine surgeons' experience, complication rates after thyroidectomies were also decreasing. At the beginning of the 20th century, the mortality rate after thyroid surgery reached 36%. The most common complications were bleeding, infections, bilateral recurrent laryngeal nerve injury and severe hypocalcemia often resulting in tetany. Recently, mortality after these operations is close to 0%, and complication rates have reduced considerably [3].

Despite progress in surgery, hypocalcemia after TT is rather common and remains to be difficult to correct in some cases even today. The true prevalence of postoperative hypocalcemia is disputable due to considerable heterogeneity in conducting research. Transient hypocalcemia occurs in 0%–65% of patients after TT [6, 7], and permanent hypocalcemia, up to 3% [8–10]. According to various authors, transient hypocalcemia is defined as a decline in the serum calcium (Ca) level after surgery lasting up to 6–12 months, and permanent hypocalcemia, as a decline in the serum Ca level lasting more than 12 months after TT [11]. Hypocalcemia after TT depends on many factors: biochemical blood parameters before and after surgery, clinical factors, and factors related to surgery, patient, and disease [12].

2. AIM AND OBJECTIVES

The aim of the study

To determine risk factors for the development of hypocalcemia immediately after TT and at 6–12 months following surgery, to evaluate the most common symptoms and their clinical value in the short-term and the long-term postoperative period, and to assess perioperative complications after TT.

Objectives and tasks of the study

1. To evaluate the incidence of hypocalcemia and symptoms related to it after TT.
2. To evaluate the incidence of hypocalcemia at 6–12 months following TT.
3. To identify possible risk factors the development of hypocalcemia after TT.
4. To determine and evaluate perioperative complications after TT.

Relevance, scientific novelty and practical value

In the developed countries, hypocalcemia after TT is the most common complication. The incidence of transient is 0%–65%, and permanent hypocalcemia, up to 3% [8–10]. In majority of cases, hypocalcemia after TT is asymptomatic and clinically insignificant, which is easily corrected with Ca and vitamin D (vit. D) supplements after surgery. These patients can be quickly and safely discharged from the hospital. Patients with more pronounced hypocalcemia and postoperative symptoms such as numbness of the fingers, positive Chvostek's and Trousseau's sign need more careful follow-up and in-patient treatment, longer duration of hospital stay, and greater examination and treatment costs. Various factors that might have an impact on the development of hypocalcemia after TT have been reported in scientific literature. Despite the topic is relevant and quite widely discussed in scientific literature, we have failed in finding any data on hypocalcemia after TT in Lithuania. To our knowledge, this multicenter prospective study is the first study on the development of hypocalcemia after TT in Lithuania, where not only the period immediately after surgery, but also the incidence of hypocalcemia and severity of symptoms at 6–12 months postoperatively were analyzed. During research, the most common perioperative complications after TT have been determined.

Up to date, there have been no such data in Lithuania. It is worth noting that the majority of the Lithuanian population has too low serum vit. D levels. Based on literature sources, vit. D is one of the risk factors for hypocalcemia after TT.

There is an abundant number of international publications on this topic: during the 10-year period around 700 articles related to the issues of hypocalcemia and hypoparathyroidism after TT have appeared to be accessed via PubMed. The publications cover such regions as Asia, North and South America, Africa. In these publications, operative techniques and impact of new imaging modalities and other intraoperative factors on outcomes are discussed as well as various prognostic models and treatment regimens are described. This work adds additional information about situation in Central and Eastern Europe (Lithuania) as well as helps to compare the data with the experience of other regions and to adapt the recommendations of other countries, which are most suitable for Lithuania. We truly believe that the identification of risk factors for hypocalcemia during this study and evaluation of the value of these factors in choosing the strategy of patient's preparation to surgery would allow predicting possible postoperative hypocalcemia and manifestation of its severity. This would lead to reduced postoperative costs, shorter hospital stay, and safe patient's discharge from the hospital.

3. METHODS

This doctoral thesis is composed of two parts.

In the first part of this study, the data of 400 patients who underwent surgery due to various thyroid diseases in Klaipėda University Hospital and Vilnius University Hospital Santaros Klinikos from January 2015 to April 2017 were analyzed. A total of 335 patients underwent surgery in Klaipėda University Hospital and 65, in Vilnius University Hospital Santaros Klinikos. Data were collected prospectively. The Lithuanian Bioethics Committee granted the permission to conduct this prospective multicenter study (dated December 2, 2014, No.: L-14-09/1 and No.: L-14-09/2, Annex 1). All patients signed an informed consent form before surgery (Annex 2). All the operations were performed by 3 highly skilled endocrine surgeons specializing in thyroid surgery.

3.1. Inclusion and exclusion criteria

This study enrolled 18–90-year-old patients with various thyroid pathologies, who underwent TT. Patients who underwent the surgery of a smaller extent than TT (hemithyroidectomy, lobectomy, and resection of the thyroid

gland), those having pathology of the parathyroid glands (PGs), pregnant women, and children were excluded from the study.

3.2. Preoperative and postoperative biochemical blood testing

Before surgery, Ca, ionized calcium (iCa), parathyroid hormone (PTH), vit. D, and thyroid hormones such as thyroid stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (FT3), and free thyroxine (FT4) were analyzed. After surgery, patients stayed in the hospital for 2 days. On the first and second postoperative days, blood testing was done at 6 a.m. On the first postoperative day, Ca, iCa, and PTH levels were recorded. On the second postoperative day, Ca and iCa levels were measured.

All blood samples were drawn from a peripheral vein. Vit.D and PTH levels were assayed with a Cobas e411 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) analyzer. The reference ranges for vit. D in serum for men and women were defined as 75–106.75 and 75–124.75 nmol/L, respectively. The reference range for PTH was defined as 15.00–65.00 pg/mL. Serum Ca and iCa levels were measured by an Architect ci8200 (Abbot, Wiesbaden, Germany) analyzer. The reference ranges for serum Ca and iCa were defined as 2.10–2.55 and 1.0–1.3 mmol/L, respectively.

Hypocalcemia was defined if the Ca level in serum was <2.10 mmol/L.

3.3. Operative parameters

Various operative parameters that might have an impact on the development of postoperative hypocalcemia after TT were evaluated. One of them is thyroidectomy without or with lymphadenectomy (unilateral or bilateral). In thyroid cancer surgery, the inferior PGs are at greatest risk to be damaged as during central lymphadenectomy, the inferior paratracheal lymph nodes are removed most commonly.

The number of the PGs identified during surgery (0–4), number of the discolored PGs that appeared darkened at the end of surgery (0–4), number of the PGs removed during surgery due to disturbed blood flow or inadvertently (0–4), and presence of PG hematoma were recorded in the study protocol.

Aiming at maximal preservation of blood supply to the PGs, meticulous capsular dissection, dividing vasculature distal to the parathyroid glands, was performed.

As it is known that the inferior thyroid artery is typically the dominant blood vessel that supplies the PGs, information on what branch (inferior or superior) or trunk of the inferior thyroid artery was ligated during surgery was documented.

PGs removed due to disturbed blood flow and PGs inadvertently dissected together with the specimen of the thyroid during surgery were sliced into 1-mm pieces and placed in cold hypertonic saline. At the end of surgery, the pieces were implanted into the sternocleidomastoid muscle.

3.4. Postoperative parameters

The patients who had a reduced serum Ca level after surgery, but did not have clinical symptoms, were assigned to the group of clinically insignificant (asymptomatic) hypocalcemia. Meanwhile the patients with clinically significant hypocalcemia complained of symptoms such as numbness of the fingers, parasthesias of the face and extremities of various severity, and generalized seizures.

If hypocalcemia manifested after surgery, a treatment schedule was developed. When asymptomatic hypocalcemia was diagnosed (serum Ca level <2.10 mmol/L without clinical symptoms), perioral Ca supplements at a dose of 3 g/day were administered to patients at discharge from hospital. If severe hypocalcemia developed (serum Ca level <1.7 mmol/L with clinical symptoms), intravenous bolus of Ca gluconate at a dose of 1–2 g, perioral Ca supplements at a dose of 3–4 g/day, and calcitriol supplements at a dose of 0.25–1 $\mu\text{g/day}$ were administered to patients.

3.5. Normocalcemia and hypocalcemia groups

In the second part of the study, on 6–12 months after TT, 2 groups of patients were formed by a random sampling approach: 30 patients who had a serum Ca level within the reference range at the time of hospital discharge (normocalcemia group) and 30 patients who had a reduced serum Ca level at the time of hospital discharge (hypocalcemia group). In both the groups, Ca, iCa, vit. D, PTH, clinical manifestation of hypocalcemia, intake of Ca and vit.D supplementation at discharge from the hospital and at 6–12 months after surgery were documented.

All data of the patients studied were recorded in the patient's study protocol (Annex 3).

Measurements of bone mineral density were done with the Horizon A Hologic DXA System (USA). Bone mineral density was measured at the following 2 sites: femoral neck and lumbar spine (vertebrae I–IV). Bone mineral density results were transformed to T-scores. A T-score of ≥ -1 was referred to as a reference range; a T-score of ≤ -2.5 , as osteoporosis; and a T-score between -1 and -2.5 , as osteopenia.

3.6. Statistical analysis

Data analysis was performed using *SPSS version 24.0* and *MS Excel 2016*.

The normality of data distribution was checked. Similarity of data distribution to normal was evaluated visually and by using the Kolmogorov-Smirnov test ($K-S Z = 2.23$; $P < 0.05$).

Univariate descriptive statistics was used to describe continuous qualitative variables. Continuous normally distributed data were expressed as mean with standard deviation. Categorical data were expressed as numbers and percentages.

Normally distributed data were compared with the parametric Student's *t* test, and the non-parametric Mann-Whitney *U* test was applied when data were non-normally distributed. The McNemar test was used to compare the data on normocalcemia and hypocalcemia on the second postoperative day with the corresponding data at 6–12 months after surgery.

In order to determine the impact of sociodemographic and health variables on the development of hypocalcemia after thyroid surgery, univariate binary logistic regression analysis was performed. Odds ratios (ORs) with their 95% confidence intervals (CIs) were calculated. In univariate analysis, variables associated with postoperative hypocalcemia were entered in multiple logistic regression models with the aim to determine independent risk factors for postoperative hypocalcemia after thyroid surgery. In order to eliminate statistically non-significant covariates, the level of $P > 0.1$ was chosen. Multivariate logistic regression analysis was carried out by using the backward likelihood ratio test. Goodness of fit was evaluated with the Hosmer-Lemeshow test.

The chi-square test and the Fisher's exact test were used to estimate the associations between categorical variables. For comparison of proportions, z-test was used.

The level of $\alpha = 0.05$ was chosen for statistical significance; the difference was statistically significant when $P < 0.05$.

4. RESULTS

4.1. Manifestation of hypocalcemia after total thyroidectomy and its risk factors

A total of 400 patients underwent surgery due to various thyroid diseases in Klaipėda University Hospital and Vilnius University Hospital Santaros Klinikos from January 2015 to April 2017. In all cases, TT was performed. There were 349 (87.2%) women and 51 (12.8%) men. The mean age and weight of the study population were 57.2 years and 79.2 kg, respectively.

Overall, 105 patients (26.3%) had a <10-year history of thyrotoxicosis and 18 patients (4.5%) had a $\geq$ 10-year history of thyrotoxicosis before surgery; 277 patients (69.2%) had no signs of thyrotoxicosis before surgery. Graves' disease was diagnosed in 21 patients (5.3%); 37 patients (9.3%) had autoimmune thyroiditis.

Before surgery, the levels of vit. D and thyroid hormones were measured. The mean vitamin D level was 45.27 nmol/L; TSH, 0.94 mIU/L; FT3, 4.87 pmol/L; and FT4, 13.31 pmol/L.

In our study, 334 patients (83.5%) underwent TT without cervical lymphadenectomy; 56 (14.0%), unilateral cervical lymphadenectomy; and 10 (2.2%), bilateral cervical lymphadenectomy.

Of the operated patients, 66 patients (16.5%) were diagnosed with adenomatous nodules; 270 (67.5%), with colloidal nodules; 80 (20%), papillary carcinoma; 1 (0.3%), follicular adenoma; and 3 (0.8%), medullary carcinoma. There were no patients with anaplastic carcinoma.

During this study, the most common complications after TT were identified. Revision for postoperative bleeding was needed by 4 patients (1.0%), meanwhile wound hematoma occurred in 11 patients (2.8%); hoarseness, in 16 patients (4%); and unilateral recurrent laryngeal nerve (RLN) paralysis, in 8 patients (2.0%). There were no patients with bilateral RLN paralysis and postoperative wound infections in our study.

Based on the results of our study, 257 patients (64.2%) developed postoperative hypocalcemia. Of them, 197 patients (76.7%) had asymptomatic hypocalcemia and 60 (23.3%) showed clinical symptoms. In the postoperative hypocalcemia group, 1 symptom was diagnosed in 44 patients (17.1%); 2 symptoms, in 11 (4.3%); and 3 symptoms, in 5 patients (1.9%).

Based on the results of our study, gender, age, and body weight did not have a significant impact on the development of postoperative hypocalcemia.

By applying the chi-square and Fisher's exact tests, no increased risk of postoperative hypocalcemia was found in the patients diagnosed with thyrotoxicosis ($P = 0.129$), Graves' disease ($P = 0.350$), autoimmune thyroiditis ($P = 0.857$), papillary carcinoma ($P = 0.518$), follicular adenoma ($P = 0.358$), medullary carcinoma ($P = 0.556$), recurrent multinodular goiter ($P = 0.556$), retrosternal multinodular goiter ($P = 0.53$), adenomatous nodules ($P = 0.399$), and colloidal nodules ($P = 0.579$).

Comparison of the patients who developed and did not develop hypocalcemia after surgery revealed a significant association between postoperative hypocalcemia and reduced preoperative Ca level ($P < 0.001$), reduced preoperative iCa level ($P < 0.001$), and PTH level on the first postoperative day ($P < 0.001$). Meanwhile, neither thyroid hormone nor vit. D levels had a statistically significant impact on the development of hypocalcemia. Bone

mineral density was not also a significant predictor for the development of postoperative hypocalcemia ($P = 0.671$); however, it is worth mentioning that only 6 patients underwent bone mineral density testing before surgery.

There was no significant association between the type of surgery and postoperative hypocalcemia. TT without lymphadenectomy ($P = 0.124$), TT with unilateral lymphadenectomy ($P = 0.175$), TT with bilateral lymphadenectomy ($P = 1.000$) were not found to be significant risk factors for the development of postoperative hypocalcemia.

The chi-square and z tests showed the number of the PGs identified at surgery and number of the autotransplanted PGs to be a significant factors for the development of postoperative hypocalcemia. Meanwhile other PG-related factors such as the number of the discolored PGs that appeared darkened at the end of surgery ($P = 0.303$), PG hematoma ($P = 0.818$), were not statistically significant.

Analysis of risk factors associated with the ligation of blood vessels showed that both truncal ligation of the left inferior thyroid artery ($P = 0.003$) and truncal ligation of the right inferior thyroid artery ($P < 0.001$) were statistically significant factors for the development of hypocalcemia after TT.

Univariate logistic regression analysis revealed that < 10 -year history of thyrotoxicosis before surgery (OR = 1.65, 95% CI 1.01–2.70, $P = 0.046$) was a significant predisposing factor for the development of postoperative hypocalcemia. Truncal ligation of the left inferior thyroid artery (OR = 2.04, 95% CI 1.27–3.29, $P = 0.003$), truncal ligation of the right inferior thyroid artery (OR = 2.37, 95% CI 1.47–3.82, $P < 0.001$), number of the PGs autotransplanted during surgery (OR = 1.87, 95% CI 1.12–2.97, $P = 0.015$), number of the PGs identified at surgery (OR = 0.52, 95% CI 0.38–0.70, $P < 0.001$), Ca before surgery (OR = 0.01, 95% CI 0.01–0.57, $P < 0.001$), PTH level on the first postoperative day (OR = 0.96, 95% CI 0.94–0.97, $P < 0.001$) were also found to be significant risk factors for postoperative hypocalcemia.

In univariate analysis, neither sex ($P = 0.351$) nor age ($P = 0.207$) had any significant impact on the development of postoperative hypocalcemia. However, multivariate logistic regression analysis revealed that being older (OR = 1.05, 95% CI 1.01–1.09, $P = 0.029$) and being a female (OR = 5.94, 95% CI 1.13–31.26, $P = 0.035$) were associated with a greater risk of postoperative hypocalcemia.

4.2. Hypocalcemia and symptoms associated with it at 6–12 months after total thyroidectomy between patients with reduced and not reduced postoperative calcium levels

There were 8 women (26.7%) and 22 men (73.3%) in the normocalcemia group. In the hypocalcemia group, the corresponding numbers were 3 (10%) and 27 (90.04%), respectively. The mean age and body weight of patients in the normocalcemia and hypocalcemia groups were 56.7 years vs. 61.1 years ($P = 0.195$) and 82.7 kg vs. 83.4 kg ($P = 0.867$), respectively. After 6–12 months following TT, evaluation of gender, age, and body weight showed no statistically significant risk factors.

Patients in the normocalcemia and hypocalcemia groups (257 vs. 143 patients) were matched for age, gender, and body weight. At 6–12 months after TT, the selected patients groups – normocalcemia (30 patients) and hypocalcemia (30 patients) – were also matched for age, gender, and body weight. The above-mentioned patients' groups were also matched to the overall study population (400 patients).

Based on our results, comparison of patients with normocalcemia and hypocalcemia at hospital discharge and 6–12 months following surgery showed no significant predictors for postoperative hypocalcemia. In general, there were no differences between the groups at postoperative 6–12 months. At discharge from the hospital, all patients in the hypocalcemia groups had lowered serum Ca levels. Meanwhile, after 6–12 months postoperatively, there were only 2 patients with reduced serum Ca levels in the same group. Serum Ca levels of all other patients in this group were within a reference range. In the normocalcemia group, serum Ca levels were within a reference range both at hospital discharge and 6–12 months following surgery. Long-term hypocalcemia was documented only in 2 of the 30 patients with postoperative hypocalcemia.

In our study, Graves' disease was diagnosed in 2 patients (6.7%) from the hypocalcemia group, while no patient had Graves' disease in the normocalcemia group ($P = 0.150$). Recurrent multinodular goiter was documented in 1 patient (3.3%) from the normocalcemia group. There were no patients with recurrent multinodular goiter in the hypocalcemia group ($P = 0.313$). Retrosternal multinodular goiter was present in 2 patients (6.7%) in the hypocalcemia group, while in the normocalcemia group, there were no such patients ($P = 0.150$). The number of patients with a <10-year history of thyrotoxicosis before surgery was 7 (23.3%) and 9 (30%) in the normocalcemia and hypocalcemia groups, respectively ($P = 0.841$). A ≥ 10 -year history of thyrotoxicosis before surgery was documented in 1 patient (3.3%) of both groups. On the second day at discharge from the hospital, 7 patients (23.3%)

from the hypocalcemia group had symptomatic hypocalcemia ($P = 0.019$). Numbness of the fingers manifested in 7 patients (23.3%). Chvostek's sign was documented in 1 patient (3.3%) in the hypocalcemia group ($P = 0.313$). There was no single patient with Trousseau's sign. After 6–12 months following surgery, 1 patient in the hypocalcemia group reported numbness of the fingers. Pathohistological analysis showed colloidal nodules in 47 patients (78.3%), adenomatous nodules in 8 (13.3%), follicular adenoma in 3 (5%), papillary carcinoma in 9 patients (15%), and autoimmune thyroiditis, in 6 patients (10%). Seven patients with thyroid cancer underwent TT with unilateral cervical lymphadenectomy. PG autotransplantation was performed in 6 patients (10%). In our study, 2 PGs at surgery were observed in 20 patients (33.3%); 3 PGs, in 28 patients (46.7%); and 4 PGs, in 12 patients (20%). Four patients (6.7%) had PG hematoma.

The results of our study showed that thyroid diseases such as thyrotoxicosis ($P = 0.841$), Graves' disease ($P = 0.150$), autoimmune thyroiditis ($P = 0.085$), recurrent goiter ($P = 0.313$), retrosternal goiter ($P = 0.150$), adenomatous nodules ($P = 0.129$), colloidal nodules ($P = 0.754$), follicular adenoma ($P = 0.076$), and papillary carcinoma ($P = 0.718$) were not statistically significant.

After 6–12 months following TT, there were no significant associations between biochemical blood parameters and postoperative hypocalcemia. Moreover, no significant associations were found between the type of surgery – thyroidectomy without lymphadenectomy ($P = 0.688$) and thyroidectomy with unilateral cervical lymphadenectomy ($P = 0.688$) – and development of hypocalcemia. At that time, there were no patients who had undergone thyroidectomy with bilateral cervical lymphadenectomy. Bone mineral density was not associated with the development of hypocalcemia at 6–12 months after surgery as well ($P = 0.313$). However, it is worth mentioning that only one patient in the overall study group of 60 patients underwent bone mineral density testing.

On the second day after surgery at hospital discharge, Ca and calcitriol supplements were prescribed to 37 of the 60 patients. At the end of the study (6–12 months after surgery), 18 patients used Ca and calcitriol supplements. Of them, 14 patients used Ca and calcitriol supplements irregularly due to osteoporosis. They had serum Ca levels within a reference range. Three patients used Ca and calcitriol supplements regularly due to osteoporosis, and their serum Ca levels were also within a reference range. At 6–12 months following surgery, 1 of the 2 patients with hypocalcemia had no clinical symptoms. The patient did not use Ca and calcitriol supplements. Another patient complained of numbness of the fingers and used Ca and calcitriol supplements.

5. THE MOST COMMON SURGICAL COMPLICATIONS AFTER TOTAL THYROIDECTOMY IN LITHUANIA

During this study, the most common complications after TT were identified. Postoperative hypocalcemia occurred in 257 patients (64.2%); operative bleeding, in 1 patient (0.3%); wound hematoma, in 11 patients (2.8%); and unilateral RLN paralysis, in 8 patients (2.0%); revision for postoperative bleeding was needed by 4 patients (1.0%). There were no patients with bilateral RLN paralysis in our study.

No postoperative wound infections were documented as well. Surgical complications occurred in 70.3% (281/400) of the patients after TT. Based on the Clavien-Dindo classification, grade I complications accounted for 7%; grade II, for 61%; grade IIIa, for 1%; and grade IIIb, for 2%. Our study revealed that TT-related complications such as revision for bleeding, wound infections, wound hematoma, operative bleeding, unilateral RLN paralysis were not statistically significantly associated with the development of hypocalcemia after TT.

CONCLUSIONS

1. Nearly two-thirds (64.2%) of the patients developed postoperative hypocalcemia after TT. Of them, 23.3% developed clinical symptoms.
2. At 6–12 months after TT, the overwhelming majority (93.3%) of the patients had no hypocalcemia.
3. In univariate logistic regression analysis, <10-year history of thyrotoxicosis before surgery, 2 or 3 PGs identified at surgery, greater number of the PGs autotransplanted at surgery, reduced preoperative Ca and iCa levels, reduced serum PTH level on the first postoperative day, and truncal ligation of the left and right inferior thyroid arteries were found to be significantly associated with the risk of hypocalcemia after TT. Multivariate logistic regression analysis showed the age of more than 60 years and the female gender to be significant risk factors for the development of hypocalcemia after TT.
4. The following perioperative complications after TT were identified: revision for bleeding, operative bleeding, wound infections, wound hematoma, unilateral and bilateral RLN paralysis. As much as 6.3% of the patients without postoperative hypocalcemia developed surgical complications after TT. Based on the Clavien-Dindo classification, minor complications accounted for 98.2% and major complications, for 1.8%. The complications identified by us had no significant impact on the development of postoperative hypocalcemia.

PRACTICAL AND SCIENTIFIC RECOMMENDATIONS

Based on the results of our and other studies, in order to reduce the likelihood of postoperative hypocalcemia, we recommend not truncal ligation of the right and left inferior thyroid arteries, but ligation of smaller branches [127, 128]. Moreover, we suggest identifying as many PGs as possible at surgery. In opinion of many authors, the number of PGs should be two and more [40]. If one or several PGs are removed together with the specimen of the thyroid by accident, their autotransplantation into the neck muscle is recommended [12, 17, 18, 42]. According to the findings of our and other studies, the PTH level on the first postoperative day and serum Ca level are the most informative parameters of postoperative hypocalcemia.

BIBLIOGRAFIJOS SĄRAŠAS

1. Karamanakos SN, Markuo KB, Panagopoulos K, Karavias D, Vagianos CE, Scopa CD, et al. Complications and risk factors related to the extent of surgery in thyroidectomy. Results from 2,043 procedures. *Hormones* 2010;9(4):318-25.
2. Sosa JA, Hanna JW, Robinson KA, Lanman RB. Increases in Thyroid Nodule Fine-Needle Aspirations, Operations, and Diagnoses of Thyroid Cancer in the United States. *Surgery* 2013;154(6):1420-26.
3. Fortuny JV, Guigard S, Karenovics W, Triponez F. Surgery of the thyroid: recent developments and perspective. *Swiss Med Wkly* 2015;145:w14144. DOI: 10.4414/smw.2015.14144. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26218498>
4. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006;295:2164-67.
5. Ho TW, Shaheen AA, Dixon E, Harvey A. Utilization of thyroidectomy for benign disease in the United States: A 15-year population-based study. *Am J Surg* 2011;201(5):570-74.
6. McHenry CR, Sperrof T, Wentworth D, Murphy T. Risk factors for postthyroidectomy hypocalcemia. *Surgery* 1994;116(4):641-47.
7. Mehanna HM, Jain A, Randeve H, Watkinson J, Shaha A. Postoperative hypocalcemia-the difference a definition makes. *Head Neck* 2010;32(3):279-83.
8. Lazard DS, Godiris-Petit G, Wagner I, Sarfati E, Chabolle F. Early detection of hypocalcemia after total/completion thyroidectomy: routinely usable algorithm based on serum calcium level. *World J Surg* 2012;36:2590-97.
9. Vanderlei FA, Vieira JG, Hojaij FC, Cervantes O, Kunii IS, Ohe MN, et al. Parathyroid hormone: an early predictor of symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2012;56:168-72.
10. Lecerf P, Orry D, Perrodeau E, Lhomme C, Charretier C, Mor C, et al. Parathyroid hormone decline 4 hours after total thyroidectomy accurately predicts hypocalcemia. *Surgery* 2012;152:863-68.
11. Huang SM. Do we overtreat post-thyroidectomy hypocalcemia? *World J Surg* 2012;36:1503-08.
12. Hallgrímsson P, Nordenström E, Almquist M, Bergenfelz AO. Risk factors for medically treated hypocalcemia after surgery for Graves' disease: a Swedish multicenter study of 1157 patients. *World J Surg* 2012;36:1933-42.
13. Pundzius J, Valius L. Chirurgija šeimos gydytoji. Kaunas; 2014.
14. Tredici P, Grosso E, Gibelli B, Massaro MA, Arrigoni C, Tradati N. Identification of patients at high risk for hypocalcemia after total thyroidectomy. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2011;31:144-48.
15. Chapman DB, French CC, Leng X, Browne JD, Waltonen JD, Sullivan CA. Parathyroid hormone early percent change: an individualized approach to predict postthyroidectomy hypocalcemia. *Am J Otolaryngol* 2012;33:216-20.
16. Chiapponi C, Stocker U, Mussack T, Gallwas J, Hallfeldt K, Ladurner R. The surgical treatment of Graves' disease in children and adolescents. *World J Surg* 2011;35:2428-31.
17. Sands NB, Payne RJ, Cote V, Hier MP, Black MJ, Tamilia M. Female gender as a risk factor for transient post-thyroidectomy hypocalcemia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;145:561-64.

18. Kim JH, Chung MK, Son YI. Reliable early prediction for different types of post-thyroidectomy hypocalcemia. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2011;4:95–100.
19. Hughes OR, Scott-Coombes DM. Hypocalcaemia following thyroidectomy for treatment of Graves' disease: implications for patient management and cost-effectiveness. *J Laryngol Otol* 2011;125:849–52.
20. Welch KC, McHenry CR. Total thyroidectomy: is morbidity higher for Graves' disease than nontoxic goiter? *J Surg Res* 2011;170:96–99.
21. Erbil Y, Ozbey NC, Sari S, Unalp HR, Agcaoglu O, Ersoz F, et al. Determinants of postoperative hypocalcemia in vitamin D-deficient Graves' patients after total thyroidectomy. *Am J Surg* 2011;201:685–91.
22. Sands N, Young J, MacNamara E, Black MJ, Tamlia M, Hier MP, et al. Preoperative parathyroid hormone levels as a predictor of postthyroidectomy hypocalcemia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;144:518–21.
23. Del Rio P, Iapichino G, De Simone B, Bezer L, Arcuri M, Sianesi M. Is it possible to identify a risk factor condition of hypocalcemia in patients candidates to thyroidectomy for benign disease? *Ann Ital Chir* 2010;81:397–01.
24. Testini M, Gurrado A, Avenia N, Bellantone R, Biondi A, Brazzarola P, et al. Does mediastinal extension of the goiter increase morbidity of total thyroidectomy? A multicenter study of 19 662 patients. *Ann Surg Oncol* 2011;18:2251–59.
25. Costanzo M, Marziani A, Condorelli F, Migliore M, Cannizzaro MA. Post-thyroidectomy hypocalcemic syndrome: predictive value of early PTH. Preliminary results. *Ann Ital Chir* 2010;81:301–05.
26. Wu SD, Gao L. Is routine calcium supplementation necessary in patients undergoing total thyroidectomy plus neck dissection? *Surg Today* 2011;41:183–88.
27. Kirkby-Bott J, Markogiannakis H, Skandarajah A, Cowan M, Fleming B, Palazzo F. Preoperative vitamin D deficiency predicts postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy. *World J Surg* 2011;35:324–30.
28. Amir A, Sands NB, Tamlia M, Hier MP, Black MJ, Payne RJ. Preoperative serum calcium levels as an indicator of postthyroidectomy hypocalcemia. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;39:654–58.
29. Sam AH, Dhillo WS, Donaldson M, Moolla A, Meeran K, Tolley NS, et al. Serum phosphate predicts temporary hypocalcaemia following thyroidectomy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;74:388–93.
30. Fernando R, Chandrasinghie PC, Bandara M, Renuka MBS, Athulugama NS. Hypocalcemia and hoarseness following total thyroidectomy for benign disease: relationship of incidence to the size of the gland. *World J Endocrinol Surg* 2011;3:7–9.
31. Promberger R, Ott J, Kober F, Mikola B, Karik M, Freissmuth M, et al. Intra- and postoperative parathyroid hormone-kinetics do not advocate for autotransplantation of discolored parathyroid glands during thyroidectomy. *Thyroid* 2010;20:1371–75.
32. Pesce CE, Shiue Z, Tsai HL, Umbricht CB, Tufano RP, Dackiw AP, et al. Postoperative hypocalcemia after thyroidectomy for Graves' disease. *Thyroid* 2010;20:1279–83.
33. Graff AT, Miller FR, Roehm CE, Prihoda TJ. Predicting hypocalcemia after total thyroidectomy: parathyroid hormone level vs. serial calcium levels. *Ear Nose Throat J* 2010;89:462–65.
34. Sitges-Serra A, Ruiz S, Girvent M, Manjón H, Dueñas JP, Sancho JJ. Outcome of protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Br J Surg* 2010;97:1687–95.
35. Fahad Al-Dhahri S, Al-Ghonaim YA, Sulieman Terkawi A. Accuracy of postthyroidectomy parathyroid hormone and corrected calcium levels as early predictors of clinical hypocalcemia. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;39:342–48.

36. Proczko-Markuszevska M, Kobiela J, Stefaniak T, Lachiński AJ, Sledziński Z. Postoperative PTH measurement as a predictor of hypocalcaemia after thyroidectomy. *Acta Chir Belg* 2010;110:40–44.
37. Kara M, Tellioglu G, Krando O, Fersahoglu T, Berber I, Erdogan E, et al. Predictors of hypocalcemia occurring after a total/near total thyroidectomy. *Surg Today* 2009;39:752–57.
38. Raval MV, Browne M, Chin AC, Zimmerman D, Angelos P, Reynolds M. Total thyroidectomy for benign disease in the pediatric patient – feasible and safe. *J Pediatr Surg* 2009;44:1529–33.
39. Kamer E, Unalp HR, Erbil Y, Akguner T, Issever H, Tarcan E. Early prediction of hypocalcemia after thyroidectomy by parathormone measurement in surgical site irrigation fluid. *Int J Surg* 2009;7:466–71.
40. Ebrahimi H, Edhouse P, Lundgren CI, McMullen T, Sidhu S, Sywak M, et al. Does autoimmune thyroid disease affect parathyroid autotransplantation and survival? *ANZ J Surg* 2009;79:383–85.
41. Pfleiderer AG, Ahmad N, Draper MR, Vrotsou K, Smith WK. The timing of calcium measurements in helping to predict temporary and permanent hypocalcaemia in patients having completion and total thyroidectomies. *Ann R Coll Surg Engl* 2009;91:140–46.
42. Díez Alonso M, Sánchez López JD, Sánchez-Seco Peña MI, Ratia Jiménez T, Arribas Gómez I, Rodríguez Pascual A, et al. Serum PTH levels as a predictive factor of hypocalcaemia after total thyroidectomy. *Cir Esp* 2009;85:96–02.
43. Del Rio P, Lapichino G, Arcuri FM, Sara T, Sianesi M. Is the number of parathyroid glands identified during total thyroidectomy a real predictive factor of postoperative hypocalcemia? *Endocrinologist* 2009;19:60–1.
44. Aluffi P, Aina E, Bagnati T, Toso A, Pia F. Prognostic factors for definitive hypoparathyroidism following total thyroidectomy. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2008;59:321–24.
45. Cappellani A, Di Vita M, Zanghi A, Lo Menzo E, Cavallaro A, Alfano G, et al. The recurrent goiter: prevention and management. *Ann Ital Chir* 2008;79:247–53.
46. Erbil Y, Barbaros U, Temel B, Turkoglu U, Issever H, Bozboru A, et al. The impact of age, vitamin D(3) level, and incidental parathyroidectomy on. *Am J Surg* 2009;197:439–46.
47. 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;11:29. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2654678/>.
48. Bergenfelz A, Jansson S, Kristoffersson A, Mårtensson H, Reihner E, Wallin G, et al. Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3660 patients. *Langenbecks Arch Surg* 2008;393:667–73.
49. Canbaz H, Dirlik M, Colak T, Ocal K, Akca T, Bilgin O, et al. Total thyroidectomy is safer with identification of recurrent laryngeal nerve. *J Zhejiang Univ Sci B* 2008;9:482–88.
50. Hassan I, Danila R, Aljabri H, Hoffmann S, Wunderlich A, Karakas E, et al. Is rapid preparation for thyroidectomy in severe Graves' disease beneficial? The relationship between clinical and immunohistochemical aspects. *Endocrine* 2008;33:189–95.
51. Hassan I, Danila R, Maurer E, Osei-Agyemang T, Zielke A. Severe Graves' ophthalmopathy may be a risk factor for the development of postthyroidectomy hypocalcaemia. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008;116:614–18.

52. Toniato A, Boschini IM, Piotto A, Pelizzo M, Sartori P. Thyroidectomy and parathyroid hormone: tracing hypocalcemia-prone patients. *Am J Surg* 2008;196:285–88.
53. 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;95:1480–87.
54. Gentileschi P, Gacek IA, Manzelli A, Coscarella G, Sileri P, Lirosi F, et al. Early (1 hour) post-operative parathyroid hormone (PTH) measurement predicts hypocalcaemia after thyroidectomy: a prospective case–control single-institution study. *Chir Ital* 2008; 60:519–28.
55. Yano Y, Nagahama M, Sugino K, Ito K. Long-term changes in parathyroid function after subtotal thyroidectomy for Graves' disease. *World J Surg* 2008;32:2612–16.
56. Cavicchi O, Piccin O, Caliceti U, Fernandez IJ, Bordonaro C, Saggese D, et al. Accuracy of PTH assay and corrected calcium in early prediction of hypoparathyroidism after thyroid surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;138:594–600.
57. Asari R, Passler C, Kaczirek K, Scheuba C, Niederle B. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a prospective study. *Arch Surg* 2008;143:132–37.
58. Cote V, Sands N, Hier MP, Black MJ, Tamila M, MacNamara E, et al. Cost savings associated with post-thyroidectomy parathyroid hormone levels. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;138:204–08.
59. Manouras A, Markogiannakis H, Lagoudianakis E, Antonakis P, Genetzakis M, Papadima A, et al. Unintentional parathyroidectomy during total thyroidectomy. *Head Neck* 2008;30:497–02.
60. Erbil Y, Bozboru A, Ozbey N, Issever H, Aral F, Ozarmagan S, et al. Predictive value of age and serum parathormone and vitamin D3 levels for postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy for nontoxic multinodular goiter. *Arch Surg* 2007;142:1182–87.
61. Miccoli P, Minuto MN, Panicucci E, Cetani F, D'Agostino J, Vignali E, et al. The impact of thyroidectomy on parathyroid glands: a biochemical and clinical profile. *J Endocrinol Invest* 2007;30:666–71.
62. Sywak MS, Palazzo FF, Yeh M, Wilkinson M, Snook K, Sidhu SB, et al. Parathyroid hormone assay predicts hypocalcaemia after total thyroidectomy. *ANZ J Surg* 2007;77:667–70.
63. Chindavijak S. Prediction of hypocalcemia in postoperative total thyroidectomy using single measurement of intra-operative parathyroid hormone level. *J Med Assoc Thai* 2007;90:1167–71.
64. Lewandowicz M, Kuzdak K, Pasiaka Z. Intraoperative parathyroid hormone measurement in thyroidectomized patients: preliminary report. *Endocr Regul* 2007;41:29–4.
65. Walsh SR, Kumar B, Coveney EC. Serum calcium slope predicts hypocalcaemia following thyroid surgery. *Int J Surg* 2007;5:41–4.
66. Cranshaw IM, Moss D, Whineray-Kelly E, Harman CR. Intraoperative parathormone measurement from the internal jugular vein predicts post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Langenbecks Arch Surg* 2007;392:699–02.
67. Barczyński M, Cichoń S, Konturek A. Which criterion of intraoperative iPTH assay is the most accurate in prediction of true serum calcium levels after thyroid surgery? *Langenbecks Arch Surg* 2007;392:693–98.
68. Alia P, Moreno P, Rigo R, Francos JM, Navarro MA. Postresection parathyroid hormone and parathyroid hormone decline accurately predict hypocalcemia after thyroidectomy. *Am J Clin Pathol* 2007;127:592–97.
69. Serpell JW, Phan D. Safety of total thyroidectomy. *ANZ J Surg* 2007;77:15–9.

70. Boostrom S, Richards ML. Total thyroidectomy is the preferred treatment for patients with Graves' disease and a thyroid nodule. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:278–81.
71. Page C, Strunski V. Parathyroid risk in total thyroidectomy for bilateral, benign, multinodular goitre: report of 351 surgical cases. *J Laryngol Otol* 2007;121:237–41.
72. Hassan I, Koller M, Kluge C, Hoffmann S, Zielke A, Rothmund M. Supervised surgical trainees perform thyroid surgery for Graves' disease safely. *Langenbecks Arch Surg* 2006;391:597–02.
73. Di Fabio F, Casella C, Bugari G, Iacobello C, Salerni B. Identification of patients at low risk for thyroidectomy-related hypocalcemia by intraoperative quick PTH. *World J Surg* 2006;30:1428–33.
74. Lombardi CP, Raffaelli M, Princi P, Dobrinja C, Carrozza C, Di Stasio E, et al. Parathyroid hormone levels 4 hours after surgery do not accurately predict post-thyroidectomy hypocalcemia. *Surgery* 2006;140:1016–23.
75. Roh JL, Park CI. Intraoperative parathyroid hormone assay for management of patients undergoing total thyroidectomy. *Head Neck* 2006;28:990–97.
76. Nahas ZS, Farrag TY, Lin FR, Belin RM, Tufano RP. A safe and cost-effective short hospital stay protocol to identify patients at low risk for the development of significant hypocalcemia after total thyroidectomy. *Laryngoscope* 2006;116:906–10.
77. Wong C, Price S, Scott-Coombes D. Hypocalcaemia and parathyroid hormone assay following total thyroidectomy: predicting the future. *World J Surg* 2006;30:825–32.
78. McLeod IK, Arciero C, Noordzij JP, Stojadinovic A, Peoples G, Melder PC, et al. The use of rapid parathyroid hormone assay in predicting postoperative hypocalcemia after total or completion thyroidectomy. *Thyroid* 2006;16:259–65.
79. Chia SH, Weisman RA, Tieu D, Kelly C, DillmannWH, Orloff LA. Prospective study of perioperative factors predicting hypocalcemia after thyroid and parathyroid surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:41–5.
80. Chiang FY, Lin JC, Wu CW, Lee KW, Lu SP, KuoWR, et al. Morbidity after total thyroidectomy for benign thyroid disease: comparison of Graves' disease and non-Graves' disease. *Kaohsiung J Med Sci* 2006;22:554–59.
81. Vescan A, Witterick I, Freeman J. Parathyroid hormone as a predictor of hypocalcemia after thyroidectomy. *Laryngoscope* 2005;115:2105–08.
82. Pereira JA, Jimeno J, Miquel J, Iglesias M, Munn'e A, Sancho JJ, et al. Nodal yield, morbidity, and recurrence after central neck dissection for papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 2005;138:1095–100.
83. Soon PS, Magarey CJ, Campbell P, Jalaludin B. Serum intact parathyroid hormone as a predictor of hypocalcaemia after total thyroidectomy. *ANZ J Surg* 2005;75:977–80.
84. Sakorafas GH, Stafyla V, Bramis C, Kotsifopoulos N, Kolettis T, Kassaras G. Incidental parathyroidectomy during thyroid surgery: an underappreciated complication of thyroidectomy. *World J Surg* 2005;29:1539–43.
85. Güllüoğlu BM, Manukyan MN, Cingi A, Yeğen C, Yalin R, Aktan AO. Early prediction of normocalcemia after thyroid surgery. *World J Surg* 2005;29:1288–93.
86. Moriyama T, Yamashita H, Noguchi S, Takamatsu Y, Ogawa T, Watanabe S, et al. Intraoperative parathyroid hormone assay in patients with Graves' disease for prediction of postoperative tetany. *World J Surg* 2005;29:1282–87.
87. Scurry WC Jr, Beus KS, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. Perioperative parathyroid hormone assay for diagnosis and management of postthyroidectomy hypocalcemia. *Laryngoscope* 2005;115:1362–66.

88. Palazzo FF, Sywak MS, Sidhu SB, Barraclough BH, Delbridge LW. Parathyroid autotransplantation during total thyroidectomy – does the number of glands transplanted affect outcome? *World J Surg* 2005;29:629–31.
89. Del Rio P, Arcuri MF, Ferreri G, Sommaruga L, Sianesi M. The utility of serum PTH assessment 24 hours after total thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132:584–86.
90. Goncalves Filho J, Kowalski LP. Surgical complications after thyroid surgery performed in a cancer hospital. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132:490–94.
91. Lombardi CP, Raffaelli M, Princi P, Santini S, Boscherini M, De Crea C, et al. Early prediction of postthyroidectomy hypocalcemia by one single iPTH measurement. *Surgery* 2004;136:1236–41.
92. Payne RJ, Hier MP, Tamilia M, Mac Namara E, Young J, Black MJ. Same-day discharge after total thyroidectomy: the value of 6-hour serum parathyroid hormone and calcium levels. *Head Neck* 2005;27:1–7.
93. Warren FM, Andersen PE, Wax MK, Cohen JI. Perioperative parathyroid hormone levels in thyroid surgery: preliminary report. *Laryngoscope* 2004;114:689–93.
94. Bove A, Bongarzoni G, Dragani G, Serafini F, Di Iorio A, Palone G, et al. Should female patients undergoing parathyroid-sparing total thyroidectomy receive routine prophylaxis for transient hypocalcemia? *Am Surg* 2004;70:533–36.
95. Payne RJ, Hier MP, Tamilia M, Young J, MacNamara E, Black MJ. Postoperative parathyroid hormone level as a predictor of post-thyroidectomy hypocalcemia. *J Otolaryngol* 2003;32:362–67.
96. Higgins KM, Mandell DL, Govindaraj S, Genden EM, Mechanick JI, Bergman DA, et al. The role of intraoperative rapid parathyroid hormone monitoring for predicting thyroidectomy-related hypocalcemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:63–7.
97. Lam A, Kerr PD. Parathyroid hormone: an early predictor of postthyroidectomy hypocalcemia. *Laryngoscope* 2003;113:2196–200.
98. Kotan C, Kösem M, Algün E, Ayakta H, Sönmez R, Söylemez O. Influence of the refinement of surgical technique and surgeon's experience on the rate of complications after total thyroidectomy for benign thyroid disease. *Acta Chir Belg* 2003;103:278–81.
99. Richards ML, Bingener-Casey J, Pierce D, Strodel WE, Sirinek KR. Intraoperative parathyroid hormone assay: an accurate predictor of symptomatic hypocalcemia following thyroidectomy. *Arch Surg* 2003;138:632–35.
100. Pisanu A, Cois A, Piu S, Altana ML, Uccheddu A. Factors predicting outcome of hypocalcaemia following total thyroidectomy. *Chir Ital* 2003;55:35–40.
101. 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;133:180–85.
102. Lo CY, Luk JM, Tam SC. Applicability of intraoperative parathyroid hormone assay during thyroidectomy. *Ann Surg* 2002;236:564–69.
103. Husein M, Hier MP, Al-Abdulhadi K, Black M. Predicting calcium status post thyroidectomy with early calcium levels. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;127:289–93.
104. Lindblom P, Westerdahl J, Bergenfelz A. Low parathyroid hormone levels after thyroid surgery: a feasible predictor of hypocalcemia. *Surgery* 2002;131:515–20.
105. Bhattacharyya N, Fried MP. Assessment of the morbidity and complications of total thyroidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:389–92.
106. Luu Q, Andersen PE, Adams J, Wax MK, Cohen JI. The predictive value of perioperative calcium levels after thyroid/parathyroid surgery. *Head Neck* 2002;24:63–7.

107. Lemaire FX, Debruyne F, Delaere P, Vander Poorten V. Parathyroid function in the early postoperative period after thyroidectomy. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2001;55:187–98.
108. Sasson AR, Pingpank JF Jr, Wetherington RW, Hanlon AL, Ridge JA. Incidental parathyroidectomy during thyroid surgery does not cause transient symptomatic hypocalcemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127:304–08.
109. Glinioer D, Andry G, Chantrain G, Samil N. Clinical aspects of early and late hypocalcaemia after thyroid surgery. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:571–77.
110. Wilson RB, Erskine C, Crowe PJ. Hypomagnesemia and hypocalcemia after thyroidectomy: prospective study. *World J Surg* 2000;24:722–26.
111. Yamashita H, Noguchi S, Murakami T, Uchino S, Watanabe S, Ohshima A, et al. Calcium and its regulating hormones in patients with Graves disease: sex differences and relation to postoperative tetany. *Eur J Surg* 2000;166:924–28.
112. Yamashita H, Murakami T, Noguchi S, Shiiba M, Watanabe S, Uchino S, et al. Postoperative tetany in Graves disease: important role of vitamin D metabolites. *Ann Surg* 1999;229:237–45.
113. Mishra A, Agarwal G, Agarwal A, Mishra SK. Safety and efficacy of total thyroidectomy in hands of endocrine surgery trainees. *Am J Surg* 1999;178:377–80.
114. Adams J, Andersen P, Everts E, Cohen J. Early postoperative calcium levels as predictors of hypocalcemia. *Laryngoscope* 1998;108:1829–31.
115. Pattou F, Combemale F, Fabre S, Carnaille B, Decoulx M, Wemeau JL, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome. *World J Surg* 1998;22:718–24.
116. Burge MR, Zeise TM, Johnsen MW, Conway MJ, Qualls CR. Risks of complication following thyroidectomy. *J Gen Intern Med* 1998;13:24–1.
117. Yamashita H, Noguchi S, Tahara K, Watanabe S, Uchino S, Kawamoto H, et al. Postoperative tetany in patients with Graves' disease: a risk factor analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47:71–7.
118. See AC, Soo KC. Hypocalcaemia following thyroidectomy for thyrotoxicosis. *Br J Surg* 1997;84:95–7.
119. Cakmakli S, Cavusoglu T, Bumin C, Torun N. Post-thyroidectomy hypocalcemia: the role of calcitonin, parathormone and serum albumin. *Tokai J Exp Clin Med* 1996;21:97–01.
120. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2008;359:391–03.
121. Pearce SH, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ* 2010;340:b5664. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20064851>.
122. Edafe O, Antakis R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian S.P. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg* 2014;101(4):307–20.
123. Rosato L, Avenia N, Bernante P, De Palma M, Gulino G, Nasi PG, et al. Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. *World J Surg* 2004;28:271–76.
124. Lang BH, Yih PC, Ng KK. A prospective evaluation of quick intraoperative parathyroid hormone assay at the time of skin closure in predicting clinically relevant hypocalcemia after thyroidectomy. *World J Surg* 2012;36:1300–06.
125. Tartaglia F, Giuliani A, Sgueglia M, Patrizi G, Di Rocco G, Blasi S, et al. Is ionized calcium a reliable predictor of hypocalcemia after total thyroidectomy? A before and after study. *G Chir* 2014;35(1/2):27–35.

126. Kovacevic B, Ignjatovic M, Cuk V, Zivalievic V, Paunovic I. Early prediction of symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy. *Acta Chir Belg* 2011;111:303-07.
127. Park I, Rhu J, Woo J-W, Choi JH, Kim JS, Kim JH. Preserving parathyroid gland vasculature to reduce post-thyroidectomy hypocalcemia. *World J Surg* 2016;40:1382-89.
128. Lee DY, Cha W, Jeong WJ, Ahn SH. Preservation of the inferior thyroidal vein reduces post-thyroidectomy hypocalcemia. *Laryngoscope* 2014;124:1272-77.
129. Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman R. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg* 1998;228(3):320-30.
130. Kandil E, Noureldine SI, Abbas A, Tufano RP. The impact of surgical volume on patient outcomes following thyroid surgery. *Surgery* 2013;154(6):1346-53.
131. Youngwirth L, Benavidez J, Sippel R, Chen H. Parathyroid hormone deficiency after total thyroidectomy: incidence and time. *J Surg Res* 2010;163:69-71.
132. Al-Dhahri SF, Mubasher M, Mufarji K, Allam OS, Terkawi AS. Factors predicting post-thyroidectomy hypoparathyroidism recovery. *World J Surg* 2014;38(9):2304-10.
133. Almquist M, Hallgrimsson P, Nordenström E, Bergenfelz A. Prediction of permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *World J Surg* 2014;38(10):2613-20.
134. Nawrot I, Pragacz A, Pragacz K, Grzesiuk W, Barczyński M. Total thyroidectomy is associated with increased prevalence of permanent hypoparathyroidism. *Med Sci Monit* 2014;20:1675-81.
135. Lorente-Poch L, Sancho JJ, Munoz-Nova JL, Sanchez-Velazquez P, Sitges-Serra A. Defining the syndromes of parathyroid failure after total thyroidectomy. *Gland Surgery* 2015;4(1):82-90.
136. Ritter K, Elfenbein D, Schneider D, Chen H, Sippel RS. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: incidence and resolution. *J Surg Res* 2015;197(2):348-53.
137. Roh JL, Park CI. Routine oral calcium and vitamin D supplements for prevention of hypocalcemia after total thyroidectomy. *Am J Surg* 2006;192:675-78.
138. Alhefdhi A, Mazeh H, Chen H. Role of Postoperative Vitamin D and/or Calcium Routine Supplementation in Preventing Hypocalcemia After Thyroidectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncologist* 2013;18(5):533-42.
139. Edafe O, Mech CE, Balasubramanian SP. Calcium, vitamin D or recombinant parathyroid hormone for managing post-thyroidectomy hypoparathyroidism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 May 22;5:CD012845. doi: 10.1002/14651858.CD012845.pub2.
140. Philips R, Nulty P, Seim N, Tan Y, Brock G, Essig G. Predicting transient hypocalcemia in patients with unplanned parathyroidectomy after thyroidectomy. *Am J Otolaryngol* 2019;40(4):504-508. doi: 10.1016/j.amjoto.2019.04.006.
141. Santosh M, Thavarool SB, Vijay S, Anand A, Sahu GC, Balasubramanian S. Early Calcium Supplementation After Total Thyroidectomy Can Prevent Symptomatic Hypocalcemia – Findings from a Retrospective Study. *Gulf J Oncolog* 2019;1(29):60-5.
142. Xing T, Hu Y, Wang B, Zhu J. Role of oral calcium supplementation alone or with vitamin D in preventing post-thyroidectomy hypocalcaemia: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(8):e14455. doi: 10.1097/MD.00000000000014455.
143. Bin Saleem R, Bin Saleem M, Bin Saleem N. Impact of completion thyroidectomy timing on post-operative complications: a systematic review and meta-analysis. *Gland Surg* 2018;7(5):458-65. doi: 10.21037/gs.2018.09.03.
144. Reinhart HA, Snyder SK, Stafford SV, Wagner VE, Graham CW, Bortz MD, et al. Same day discharge after thyroidectomy is safe and effective. *Surgery* 2018;164(4):887-94. doi: 10.1016/j.surg.2018.06.019.

145. Eismontas V, Slepavicius A, Janusonis V, Zeromskas P, Beisa V, Strupas K, et al. Predictors of postoperative hypocalcemia occurring after a total thyroidectomy: results of prospective multicenter study. *BMC Surg* 2018;18(1):55. doi: 10.1186/s12893-018-0387-2.
146. Orloff LA, Wiseman SM, Bernet VJ, Fahey TJ 3rd, Shaha AR, Shindo ML, et al. American Thyroid Association Statement on Postoperative Hypoparathyroidism: Diagnosis, Prevention, and Management in Adults. *Thyroid* 2018;28(7):830-841. doi: 10.1089/thy.2017.0309.
147. Hicks G, George R, Sywak M. Short and long-term impact of parathyroid autotransplantation on parathyroid function after total thyroidectomy. *Gland Surg* 2017; 6(Suppl 1):S75-S85. doi: 10.21037/gs.2017.09.15. Review.
148. Chadwick DR. Hypocalcaemia and permanent hypoparathyroidism after total/bilateral thyroidectomy in the BAETS Registry. *Gland Surg* 2017;6(Suppl 1):S69-S74. doi: 10.21037/gs.2017.09.14. Review.
149. Jaan S, Sehgal A, Wani RA, Wani MA, Wani KA, Laway BA. Usefulness of pre- and post-operative calcium and Vitamin D supplementation in prevention of hypocalcemia after total thyroidectomy: A randomized controlled trial. *Indian J Endocrinol Metab* 2017;21(1):51-55. doi: 10.4103/2230-8210.195997.
150. Arer IM, Kus M, Akkapulu N, Aytac HO, Yabanoglu H, Caliskan K, et al. Prophylactic oral calcium supplementation therapy to prevent early post thyroidectomy hypocalcemia and evaluation of postoperative parathyroid hormone levels to detect hypocalcemia: A prospective randomized study. *Int J Surg* 2017 Feb;38:9-14. doi: 10.1016/j.ijssu.2016.12.041.
151. Cho JN, Park WS, Min SY. Predictors and risk factors of hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Int J Surg* 2016;34:47-52. doi: 10.1016/j.ijssu.2016.08.019.
152. Palermo A, Mangiameli G, Tabacco G, Longo F, Pedone C, Briganti SI, et al. PTH(1-34) for the Primary Prevention of Postthyroidectomy Hypocalcemia: The THYPOS Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(11):4039-45.
153. Wolak S, Scheunichen M, Holzer K, Busch M, Trumpf E, Zielke A. Impact of preoperative Vitamin D3 administration on postoperative hypocalcaemia in patients undergoing total thyroidectomy (HypoCalViD): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2016;17(1):101. doi: 10.1186/s13063-016-1216-5.
154. Cheng H, Soleas I, Ferko NC, Clymer JW, Amaral JF. A systematic review and meta-analysis of Harmonic Focus in thyroidectomy compared to conventional techniques. *Thyroid Res* 2015;8:15. doi: 10.1186/s13044-015-0027-1.
155. Kebsch A, Settmacher U, Lesser T. Bilateral Truncal Ligation of the Inferior Thyroid Artery during Bilateral Subtotal Thyroidectomy Causes a Decrease in Parathormone without Clinically Manifest Hypoparathyroidism: A Randomized Clinical Trial. *Eur Surg Res* 2015;55(3):141-50. doi: 10.1159/000437094.
156. Seo ST, Chang JW, Jin J, Lim YC, Rha KS, Koo BS. Transient and permanent hypocalcemia after total thyroidectomy: Early predictive factors and long-term follow-up results. *Surgery*. 2015;158(6):1492-99. doi: 10.1016/j.surg.2015.04.041.
157. Antakia R, Edafe O, Uttley L, Balasubramanian SP. Effectiveness of preventative and other surgical measures on hypocalcemia following bilateral thyroid surgery: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2015;25(1):95-06. doi: 10.1089/thy.2014.0101. Review.
158. Orloff LA, Wiseman SM, Bernet VJ, Fahey TJ, Shaha AR, Shindo ML, et al. American Thyroid Association Statement on Postoperative Hypoparathyroidism: Diagnosis,

- Prevention, and Management in Adults. *Thyroid*. 2018;7(28):830-41. doi: 10.1089/thy.2017.0309.
159. Schoretsanitis G, Melissas J, Sanidas E, Christodoulakis M, Vlachonikolis JG, Tsiftsis DD. Does draining the neck affect morbidity following thyroid surgery? *Am Surg*. 1998;64(8):778-80.
 160. Sharma PK. Complications of Thyroid Surgery. Medscape. 2017.
 161. Kuhel WI, Carew JF. Parathyroid biopsy to facilitate the preservation of functional parathyroid tissue during thyroidectomy. *Head Neck*. 1999;21:442-46.
 162. Katz AD. Parathyroid autotransplantation in patients with parathyroid disease and total thyroidectomy. *Am J Surg*. 1981;142:490-93.
 163. Barczynski M, Cichon S, Konturek A, Cichon W. Applicability of intraoperative parathyroid hormone assay during total thyroidectomy as a guide for the surgeon to selective parathyroid tissue autotransplantation. *World J Surg*. 2008;32:822-28.
 164. Zedenius J, Wadstrom C, Delbridge L. Routine autotransplantation of at least one parathyroid gland during total thyroidectomy may reduce permanent hypoparathyroidism to zero. *Aust N Z J Surg*. 1999;69:794-97.
 165. Wells SA Jr, Gunnells JC, Shelburne JD, Schneider AB, Sherwood LM. Transplantation of the parathyroid glands in man: clinical indications and results. *Surgery*. 1975;78:34-44.
 166. Gauger PG, Reeve TS, Wilkinson M, Delbridge LW. Routine parathyroid autotransplantation during total thyroidectomy: the influence of technique. *Eur J Surg*. 2000;166:605-09.
 167. Chadwick D, Kinsman R, Walton P. The British association of endocrine and thyroid surgeon. Fifth National Audit Report. 2012.
 168. Herrera M, Grant C, van Heerden JA, Fitzpatrick LA. Parathyroid autotransplantation. *Arch Surg*. 1992;127:825-29.
 169. Saxe AW, Spiegel AM, Marx SJ, Brennan MF. Deferred parathyroid autografts with cryopreserved tissue after reoperative parathyroid surgery. *Arch Surg*. 1982;117:538-43.
 170. Cohen MS, Dilley WG, Wells SA Jr, Moley JF, Doherty GM, Sicard GA, et al. Long-term functionality of cryopreserved parathyroid autografts: a 13-year prospective analysis. *Surgery*. 2005;138:1033-40.
 171. Nawrot I, Wozniwicz B, Tolloczko T, Sawicki A, Gorski A, Chudzinski W, et al. Allotransplantation of cultured parathyroid progenitor cells without immunosuppression: clinical results. *Transplantation*. 2007;83:734-40.
 172. Woods Ignatoski KM, Bingham EL, Frome LK, Doherty GM. Differentiation of precursors into parathyroid-like cells for treatment of hypoparathyroidism. *Surgery*. 2010;148:1186-89.
 173. Kim ES, Keating GM. Recombinant human parathyroid hormone (1-84): A Review in Hypoparathyroidism. *Drugs*. 2015;75:1293-303.
 174. Roh JL, Park JY, Park CI. Prevention of postoperative hypocalcemia with routine oral calcium and vitamin D supplements in patients with differentiated papillary thyroid carcinoma undergoing total thyroidectomy with central neck dissection. *Cancer*. 2009;115:251-58.
 175. Tartaglia F, Giuliani A, Squeglia M, Biancari F, Juvonen T, Campana FP. Randomized study on oral administration of calcitriol to prevent symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy. *Am J Surg*. 2005;190:424-29.

176. Goretzki PE, Schwarz K, Brinkmann J, Wirowski D, Lammers BJ. The impact of intraoperative neuromonitoring (IONM) on surgical strategy in bilateral thyroid diseases: is it worth the effort? *World J Surg.* 2010;34(6):1274–84.
177. Rudin AV, McKenzie TJ, Thompson GB, Farley DR, Lyden ML. Evaluation of Parathyroid Glands with Indocyanine Green Fluorescence Angiography After Thyroidectomy. *World J Surg.* 2019;43:1538-43.

MOKSLINĖS PUBLIKACIJOS DISERTACIJOS TEMA

Leidiniuose, referuojamuose mokslinės informacijos instituto duomenų bazėje Clarivate Analytics Web of Science ir turinčiuose cituojamumo rodiklį:

1. Eismontas V, Slepavicius A, Janusonis V, Zeromskas P, Beisa V, Strupas K, Dambrauskas Z, Gulbinas A, Martinkenas A. Predictors of postoperative hypocalcemia occurring after a total thyroidectomy: results of prospective multicenter study. *BMC Surg* 2018;18:55. doi: 10.1186/s12893-018-0387-2.
2. Eismontas V, Slepavicius A, Janusonis V, Zeromskas P, Beisa V, Martinkenas A, Dambrauskas Z, Gulbinas A, Strupas K. Occurrence of clinically significant hypocalcemia 6–12 months following total thyroidectomy could be overrated: results of a prospective multicenter study. *Int Surg* 2019;103(7-8):344-50. doi.org/10.9738/INTSURG-D-18-00024.1.

Kituose recenzuojamuose mokslo leidiniuose:

1. Eismontas V, Ajauskaitė K, Šlepavičius A, Žeromskas P, Beiša V, Strupas K. Predictors of hypocalcemia occurring after a total thyroidectomy. A systemic review. *Health Sciences* 2016;26(5):120-30. ISSN:1392-6373.

Konferencijų, kuriose skelbti disertacijos rezultatai, sąrašas:

1. Eismontas Vitalijus, Šlepavicius Algirdas, Janušonis Vinsas, Žeromskas Paulius, Beiša Virgilijus, Strupas Kęstutis, Dambrauskas Žilvinas, Gulbinas Antanas, Martinkėnas Arvydas. Predictors of postoperative hypocalcemia occurring after a total thyroidectomy: Results of a prospective multicenter study // Lietuvos chirurgija : 9-asis Baltijos šalių chirurgų asociacijos kongresas : tezės = Lithuanian surgery : 9th Congress of Baltic Association of Surgeons : abstracts : 10–12 May 2018, Klaipėda, Lithuania. Vilnius : Lietuvos chirurgų asociacija. ISSN 1392-0995. 2018, t. 17, Nr. 1-2, 80, p. 140–141. Prieiga per internetą: <<http://www.zurnalai.vu.lt/lietuvos-chirurgija/article/view/11744/10399>>.
2. Eismontas Vitalijus, Šlepavicius Algirdas, Janušonis Vinsas, Žeromskas Paulius, Beiša Virgilijus, Strupas Kęstutis, Dambrauskas Žilvinas, Gulbinas Antanas, Martinkėnas Arvydas. Hypocalcemia 6-12 months following total thyroidectomy: Results of a prospective multicenter study

//Lietuvos chirurgija : 9-asis Baltijos šalių chirurgų asociacijos kongresas : tezės = Lithuanian surgery : 9th Congress of Baltic Association of Surgeons : abstracts : 10-12 May 2018, Klaipėda, Lithuania. Vilnius: Lietuvos chirurgų asociacija. ISSN 1392-0995. 2018, t. 17, Nr. 1-2, 81, p. 141-142. Prieiga per internetą: <<http://www.zurnalai.vu.lt/lietuvos-chirurgija/article/view/11744/10399>>.

3. Eismontas Vitalijus, Slepavicius Algirdas, Janusonis Vinsas, Beisa Virgilijus, Strupas Kestutis, Dambrauskas Zilvinas, Gulbinas Antanas, Martinkenas Arvydas. Predictors of postoperative hypocalcemia occurring after a total thyroidectomy: Results of a prospective multicenter study // 5th International Breast Cancer Conference “Breast preserving treatment”: abstracts : 13 September 2019, Klaipėda, Lithuania, p. 9-10. Prieiga per internetą: <http://www.creativa.lt/user/_files/844/Breast%20Oncologic%20.pdf>.

Kitos publikacijos:

1. Eismontas V, Klimasauskiene V, Dulskas A, Samalavicius N. E. Laparoscopic excision of a cystic vascular malformation of the sigmoid colon mesentery presenting as a retroperitoneal tumour-a video vignette. *Colorectal Dis* 2020 Jul. doi.org/10.1111/codi.15230. Accepted Article online 3 July 2020.
2. Safety of hospital discharge before return of bowel function after elective colorectal surgery. *Br J Surg* 2020 Apr;107(5):552-559. doi: 10.1002/bjs.11422.
3. Safety and efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs to reduce ileus after colorectal surgery. *Br J Surg* 2020 Jan;107(2):e161-e169. doi: 10.1002/bjs.11326.
4. Association of mechanical bowel preparation with oral antibiotics and anastomotic leak following left sided colorectal resection: an international, multi-centre, prospective audit. 2017 European Society of Coloproctology (ESCP) collaborating group. *Colorectal Dis* 2018;6:15-32. doi: 10.1111/codi.14362.
5. The impact of conversion on the risk of major complication following laparoscopic colonic surgery: an international, multicentre prospective audit. 2017 and 2015 European Society of Coloproctology (ESCP) collaborating groups. *Colorectal Dis* 2018;6:69-89. doi: 10.1111/codi.14371.
6. An international multicentre prospective audit of elective rectal cancer surgery; operative approach versus outcome, including transanal total

- mesorectal excision (TaTME). 2017 European Society of Coloproctology (ESCP) collaborating group. *Colorectal Dis* 2018;6:33-46. doi: 10.1111/codi.14376.
7. Evaluating the incidence of pathological complete response in current international rectal cancer practice: the barriers to widespread safe deferral of surgery. 2017 European Society of Coloproctology (ESCP) collaborating group. *Colorectal Dis*. 2018;6:58-68. doi: 10.1111/codi.14361.
 8. Šlepavičius A, Turskis V, Nutautienė V, Eismontas V. Early data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Health Sciences* 2016;26(5):88-92. ISSN:1392-6373.
 9. Eismontas V, Turskis V, Česas A, Šlepavičius A. Hipec ir citoredukcinių operacijų patirtis. *Sveikatos mokslai* 2013;23(3):73-78. ISSN:1392-6373. doi:10.5200/sm-hs.2013.079.
 10. Turskis V, Eismontas V, Česas A, Šeinin D, Šlepavičius A. Kepenų epitelioidinė hemangioendotelioma. Dviejų klinikinių atvejų pristatymas. *Sveikatos mokslai* 2013;23(3):27–31.
 11. Beiša V, Šileikis A, Eismontas V, Strupas K. Video-assisted loboisthmectomy by the subclavicular approach. A case report. *Videosurgery and other miniinvasive techniques* 2012;7 (3):206-09. doi: 10.5114/wiitm.2011.27579.
 12. Eismontas V, Šlepavičius A. Sunkaus ūminio pankreatito gydymas Klaipėdos universitetinėje ligoninėje. *Sveikatos mokslai* 2011;21(4):94-96. ISSN:1392-6373.
 13. Eismontas V, Šlepavičius A, Kuprys G. Hepatoceliulinės karcinomos radiodažnuminė termodestrukcija laparoskopinės echoskopijos kontrolėje. Pirmoji patirtis. *Sveikatos mokslai* 2008;18(4):1743-45.

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Predictors of postoperative hypocalcemia occurring after a total thyroidectomy: results of prospective multicenter study

Vitalijus Eismontas^{1*}, Algirdas Slepavicius¹, Vinsas Janusonis¹, Paulius Zeromskas¹, Virgilijus Beisa², Kestutis Strupas², Zilvinas Dambras³, Antanas Gulbinas³ and Arvydas Martinkenas⁴

Abstract

Background: Thyroid surgeries are among the most common operations performed in the world. Hypocalcemia following total thyroidectomy is a common complication that is sometimes difficult to correct. The aim of this study is to determine the risk factors for hypocalcemia following total thyroidectomy and their clinical value.

Methods: From January 2015 through to April 2017, 400 patients were included in this prospective multicenter study. All patients underwent total thyroidectomy due to various thyroid diseases. The following risk factors were analyzed: pre-operative and post-operative biochemical blood parameters, clinical effects and factors related to surgery, the patient, and the disease.

Results: Post-operative hypocalcemia developed in 257 patients (64.2%). Of them, 197 patients (76.7%) were diagnosed with asymptomatic hypocalcemia. Clinical symptoms were present in 60 of the 257 patients with hypocalcemia (23.3%). The statistically significant predictors of hypocalcemia were decreased calcium and ionized calcium pre-operatively ($p < 0.001$), parathyroid hormone on day one following surgery ($p < 0.001$), thyrotoxicosis <10 years before surgery (odds ratio 1.65, 95% CI 1.01–2.70, $p = 0.046$), the number of parathyroid glands found during surgery (odds ratio 0.52, 95% CI 0.38–0.70, $p < 0.001$), ligation of the trunk of the left inferior thyroid artery (odds ratio 2.04, 95% CI 1.27–3.29, $p = 0.003$), ligation of the trunk of the right inferior thyroid artery (odds ratio 2.37, 95% CI 1.47–3.81, $p < 0.001$), and the number of transplanted parathyroid glands (odds ratio 1.87, 95% CI 1.12–2.97, $p = 0.015$). In the multivariate analysis, age (odds ratio 1.05, 95% CI 1.01–1.09, $p = 0.029$) and gender (odds ratio 5.94, 95% CI 1.13–31.26, $p = 0.035$) were statistically significant predictors.

Conclusions: This study demonstrates that there is a number of different patient (gender, age, and duration of thyrotoxicosis <10 years before surgery) and surgical (number of parathyroid glands found during surgery, decreased calcium and ionized calcium before surgery, parathyroid hormone on day one following surgery, and ligation of the trunk of the left and right inferior thyroid artery) risk factors predictive of hypocalcemia following total thyroidectomy. Optimization of the surgical technique could possibly prevent the occurrence of hypocalcemia after total thyroidectomy in some cases; in other cases, identification of known risk factors post-operatively could permit early detection and effective treatment of these patients.

Keywords: Total thyroidectomy, Hypocalcemia, Thyroid surgery, Predictors

* Correspondence: eismontas@yahoo.com

¹Department of Abdominal and Endocrine Surgery, Klaipeda University Hospital, Liepojos St. 41, 92288 Klaipeda, Lithuania
Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2018 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Background

Thyroid surgeries are among the most common in the world [1]. Thyroid surgery is the definitive management option for thyroid malignancies, and also for benign diseases such as multinodular goiter with compression symptoms [2]. Hypocalcemia following total thyroidectomy (TT) is a relatively frequent complication, which is sometimes difficult to correct. Temporary hypocalcemia occurs in 50–68% of post-TT patients [3, 4], while permanent hypocalcemia occurs in 3% of post-TT patients [5–7]. Temporary hypocalcemia is defined by various authors as a post-surgery decrease in calcium (Ca), lasting for 6 to 12 months; permanent hypocalcemia is a post-TT decrease in Ca lasting for more than 12 months [8]. Post-TT hypocalcemia depends on a number of factors, including biochemical blood parameters before and after surgery, clinical effects and factors related to surgery, surgical technique, surgeon's experience, the patient, and the disease [9].

The aim of this study was to determine the risk factors for postoperative hypocalcemia following TT and their clinical value.

Methods

From January 2015 to April 2017, 400 patients underwent surgeries for various thyroid diseases at Klaipėda University Hospital, Lithuania and Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Lithuania. Permission from the Lithuanian Bioethics Committee was obtained for this prospective multicenter research (2014-12-02, No.: L-14-09/1, No.: L-14-09/2). All patients signed a consent form before surgery. The inclusion criteria for this study were thyroid nodules in 361 patients (90.3%), thyroid carcinoma in 84 patients (21%), thyroiditis in 37 patients (9.3%). Some patients had more than one indication for surgery. The exclusion criteria for this study were previous hemithyroidectomy, lobectomy, resection of thyroid gland, and diagnosed pathology of parathyroid glands (PGs). In this study all operations were performed by a three high-volume thyroid surgeons. Various factors that may influence post-TT hypocalcemia were investigated, including pre-operative and post-operative biochemical blood parameters, clinical effects and factors related to surgery, the patient, and the disease. Postoperative hypocalcemia was diagnosed when the level of Ca in the blood was <2.10 mmol/L. Before surgery, Ca, ionized calcium (iCa), parathyroid hormone (PTH), 25-hydroxyvitamin D (25-hydroxy Vit D), and thyroid hormones were measured. Length of stay in hospital for patients following the surgery was 2 days. Measurements following TT on the first and second day at six o'clock in the morning were performed. On day one following the surgery, Ca, iCa, and PTH were measured. On day two following the surgery, Ca, iCa were measured.

Clinical expression of post-operative hypocalcemia, and the time when the disease manifested, were assessed. The impact of surgery-related factors on post-operative hypocalcemia was analyzed, including the number of PGs observed during the surgery, number of autotransplanted PGs, and ligation of vessels supplying blood to the thyroid gland. Oral Ca with/without calcitriol were not routinely given unless patients had symptoms or serum Ca < 2 mmol/L. Oral Ca 1500–3000 mg with/without calcitriol 0.25 mcg twice daily were appointed for 2 weeks following the surgery. Calcitriol should be given in case a higher risk of postoperative hypocalcemia, including recurrent neck surgery, central neck dissection, intraoperative PG injury, autotransplanted PGs, also for patients with low postoperative PTH and 25-hydroxy Vit D deficiency.

All blood samples were taken from a peripheral vein. 25-hydroxy Vit D and PTH were measured with Cobas e411 analyzer (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). The normal range of 25-hydroxy Vit D in the blood is 75.00–106.75 nmol/L for men and 75.00–124.75 nmol/L for women. The normal PTH range is 15.00–65.00 pg/mL. The level of Ca and iCa was determined with Architect ci8200 analyzer (Abbot, Wiesbaden, Germany).

The normal range of Ca in the blood is 2.10–2.55 mmol/L and the normal range of iCa in the blood is 1.00–1.30 mmol/L.

Statistical analysis

Data analysis was performed using SPSS version 24.0 and MS Excel 2016. Univariate descriptive statistics were performed for the continuous data. Categorical data were summarized as frequencies and percentages. The chi-square test or the Fishers exact test was used to estimate the associations between categorical variables. Comparison of proportions between the groups was performed using the z test. After testing for normality, parametric or non-parametric tests were performed, as required. Comparison of health variables between hypocalcemia (no (0), yes (1)) groups was performed using the Students *t* test and the Mann–Whitney test. ANOVA and the Kruskal–Wallis test was employed for comparison of two or more groups. Univariate binary logistic regression analysis was used to determine the relative significance of sociodemographic and perceived health variables as predictors of hypocalcemia. Variables associated with post-operative hypocalcemia in univariate analyses were incorporated into a multivariate logistic regression to identify independent risk factors for post-operative hypocalcemia following thyroidectomy. Multivariate logistic regression analysis, using the backward LR (Likelihood Ratio) test, was employed to remove variables with $p > 0.1$. Odds ratios (ORs) of statistically significant predictors are presented with 95%

confidence intervals (CIs). A p value of less than 0.05 was taken to indicate statistical significance.

Results

From January 2015 to April 2017, 400 patients underwent TT's. There were 349 women (87.2%) and 51 men (12.8%). The mean age was 57.2 years and the mean weight was 79.2 kg. According to the data, post-operative hypocalcemia developed in 257 patients (64.2%). Of them, 197 patients (76.7%) were diagnosed with asymptomatic hypocalcemia. Clinical symptoms were observed in 60 patients (23.3%) of the 257 patients with hypocalcemia. Numbness of fingers was observed in 58 patients (22.6% of the patients with post-operative hypocalcemia). Chvostek's signs were present in 14 patients (5.4% of the patients with post-operative hypocalcemia). Trousseau's signs were present in eight patients (3.1% of the patients with post-operative hypocalcemia). In the group of patients with post-operative hypocalcemia, one symptom was present in 44 patients (17.1%), two symptoms were present in 11 patients (4.3%), and three symptoms were observed in five patients (1.9%). See Tables 1 and 2 for details.

Comparison of the patients with diagnosed hypocalcemia following surgery and the patients without diagnosis of hypocalcemia showed that the following variables were significantly related to the development of hypocalcemia: decreased pre-operative Ca ($p < 0.001$), and decreased pre-operative iCa ($p < 0.001$). Our study did not show an increased risk of postoperative hypocalcemia in the case of malignancy: papillary carcinoma ($p = 0.518$), follicular carcinoma ($p = 0.358$), medullary carcinoma ($p = 0.556$), and bilateral central neck dissection ($p = 1.000$), wound hematoma ($p = 0.753$), bleeding during surgery ($p = 1.000$), revision for bleeding ($p = 1.000$). These data are presented in Table 2.

Univariate analysis revealed that thyrotoxicosis <10 years before surgery was a predisposing factor for hypocalcemia (OR 1.65, 95% CI 1.01–2.70, $p = 0.046$). The number of PGs observed during surgery was also statistically associated with post-operative hypocalcemia (OR 0.52, 95% CI 0.38–0.70, $p < 0.001$). Ligation of the trunk of the left inferior thyroid artery (OR 2.04, 95% CI 1.27–3.29, $p = 0.003$) and the trunk of the right inferior thyroid artery (OR 2.37, 95% CI 1.47–3.82, $p < 0.001$) were statistically significant factors related to post-operative hypocalcemia. The number of PGs auto-transplanted during surgery was also significantly associated with post-TT hypocalcemia (OR 1.87, 95% CI 1.12–2.97, $p = 0.015$). Finally, PTH on day one following the surgery was a statistically significant predictor of post-operative hypocalcemia (OR 0.96, 95% CI 0.94–0.97, $p < 0.001$). This data is presented in Table 3.

Table 1 Patient demographics and clinical characteristics

Variable ^a	Value
Gender, n (%)	400 (100)
Female	349 (87.2)
Male	51 (12.8)
Age in years, mean (SD)	57.2 (13.4)
Weight in kg, mean (SD)	79.2 (15.8)
Thyrotoxicosis before surgery, n (%)	
No	277 (69.2)
<10 years	105 (26.3)
≥10 years	18 (4.5)
Graves' disease, n (%)	
No	379 (94.7)
Yes	21 (5.3)
Recurrent goiter, n (%)	
No	397 (99.2)
Yes	3 (0.8)
Retrosternal goiter, n (%)	
No	393 (98.2)
Yes	7 (1.8)
Bone mass density, T level, n (%)	
No	394 (98.5)
Yes	6 (1.5)
Preoperative calcium, mmol/L, mean (SD)	2.36 (0.10)
MD (IQR)	2.36 (0.12)
Preoperative ionized calcium, mmol/L, mean (SD)	1.06 (0.08)
MD (IQR)	1.04 (0.07)
Preoperative PTH, ng/L (pg/mL), mean (SD)	57.71 (22.27)
MD (IQR)	53.90 (26.63)
Preoperative 25-hydroxyvitamin D, nmol/L, mean (SD)	45.27 (22.03)
MD (IQR)	41.78 (29.72)
Preoperative TSH, mIU/L, mean (SD)	0.94 (1.22)
MD (IQR)	0.75 (1.22)
Preoperative FT3, pmol/L, mean (SD)	4.87 (2.36)
MD (IQR)	4.66 (0.84)
Preoperative FT4, pmol/L, mean (SD)	13.31 (2.69)
MD (IQR)	13.43 (2.71)
Thyroidectomy without lymphadenectomy, n (%)	400 (100)
No	66 (16.5)
Yes	334 (83.5)
Thyroidectomy with one sided central lymphadenectomy, n (%)	
No	344 (86.0)
Yes	56 (14.0)
Thyroidectomy with central lymphadenectomy on both sides, n (%)	
No	390 (97.5)
Yes	10 (2.5)

Table 1 Patient demographics and clinical characteristics (Continued)

Variable ^a	Value
Number of observed parathyroid glands, <i>n</i> (%)	
0	2 (0.5)
1	8 (2.0)
2	97 (24.2)
3	208 (52.0)
4	85 (21.3)
Upper branch of left inferior thyroid artery, <i>n</i> (%)	
Non-ligation	363 (90.7)
Ligation	37 (9.3)
Lower branch of left inferior thyroid artery, <i>n</i> (%)	
Non-ligation	366 (91.5)
Ligation	34 (8.5)
Trunk of left inferior thyroid artery, <i>n</i> (%)	
Non-ligation	90 (22.5)
Ligation	310 (77.5)
Upper branch of right inferior thyroid artery, <i>n</i> (%)	
Non-ligation	358 (89.5)
Ligation	42 (10.5)
Lower branch of right inferior thyroid artery, <i>n</i> (%)	
Non-ligation	366 (91.5)
Ligation	34 (8.5)
Trunk of right inferior thyroid artery, <i>n</i> (%)	
Non-ligation	91 (22.8)
Ligation	309 (77.2)
Number of darkened parathyroid glands at the end of surgery, <i>n</i> (%)	
0	305 (76.2)
1	80 (20.0)
2	9 (2.3)
3	6 (1.5)
Parathyroid gland hematoma, <i>n</i> (%)	
No	379 (94.7)
Yes	21 (5.3)
Number of autotransplanted parathyroid glands, <i>n</i> (%)	
0	332 (83.0)
1	54 (13.4)
2	11 (2.8)
3	3 (0.8)
Adenomatous nodules, <i>n</i> (%)	
No	334 (83.5)
Yes	66 (16.5)
Colloidal nodules, <i>n</i> (%)	
No	130 (32.5)
Yes	270 (67.5)

Table 1 Patient demographics and clinical characteristics (Continued)

Variable ^a	Value
Papillary carcinoma, <i>n</i> (%)	
No	320 (80.0)
Yes	80 (20.0)
Follicular carcinoma, <i>n</i> (%)	
No	399 (99.7)
Yes	1 (0.3)
Medullary carcinoma, <i>n</i> (%)	
No	397 (99.3)
Yes	3 (0.8)
Anaplastic carcinoma, <i>n</i> (%)	
No	400 (100)
Autoimmune thyroiditis, <i>n</i> (%)	
No	363 (90.7)
Yes	37 (9.3)
Calcium day one, mmol/L, mean (SD)	2.12 (0.14)
MD (IQR)	2.11 (0.20)
Ionized calcium day one, mmol/L, mean (SD)	0.99 (0.08)
MD (IQR)	0.99 (0.10)
PTH day one, ng/L (pg/mL), mean (SD)	29.98 (19.46)
MD (IQR)	29.06 (27.61)
Calcium day two, mmol/L, mean (SD)	2.05 (0.16)
MD (IQR)	2.06 (0.22)
Ionized calcium day two, mmol/L, mean (SD)	0.98 (0.09)
MD (IQR)	0.98 (0.11)
Revision for bleeding, <i>n</i> (%)	
No	396 (99.0)
Yes	4 (1.0)
Wound infection, <i>n</i> (%)	
No	400 (100)
Wound hematoma, <i>n</i> (%)	
No	389 (97.2)
Yes	11 (2.8)
Bleeding during surgery, <i>n</i> (%)	
No	399 (99.7)
Yes	1 (0.3)
Clinical voice hoarseness, <i>n</i> (%)	
No	384 (96.0)
Yes	16 (4.0)
Recurrent laryngeal nerve paralysis on one side, ORL, <i>n</i> (%)	
No	392 (98.0)
Yes	8 (2.0)
Recurrent laryngeal nerve paralysis on both sides, ORL, <i>n</i> (%)	
No	400 (100)

Table 1 Patient demographics and clinical characteristics (Continued)

Variable ^a	Value
Clinical manifestation of hypocalcemia, n (%)	
None	340 (85.0)
Day one	14 (3.5)
Day two	46 (11.5)
Hypocalcemia without clinical manifestation, n (%)	
No	203 (50.7)
Yes	197 (49.3)
Hypocalcemia - Chvostek's symptoms, n (%)	
No	386 (96.5)
Yes	14 (3.5)
Hypocalcemia - Trousseau's symptoms, n (%)	
No	392 (98.0)
Yes	8 (2.0)
Hypocalcemia - Numbness of fingers, n (%)	
No	342 (85.5)
Yes	58 (14.5)
Hypocalcemia, n (%)	
No	143 (35.8)
Yes	257 (64.2)
Treatment commenced in hospital with calcium and vitamin D preparations after surgery, n (%)	
None	161 (40.3)
Day 1	15 (3.8)
Day 2	33 (8.3)
Day 3	5 (1.3)
On discharge	186 (46.5)

^aContinuous variables are presented as means and standard deviations (SD) & medians (MD) and interquartile ranges (IQR); categorical variables are presented as n (%). PTH Parathyroid hormone, TSH thyroid stimulating hormone; FT3 free triiodothyronine, FT4 free thyroxine, ORL otorhinolaryngologist

Unlike the univariate analysis, multivariate analysis revealed that older age (OR 1.05, 95% CI 1.01–1.09, $p = 0.029$) and female gender (OR 5.94, 95% CI 1.13–31.26, $p = 0.035$) were statistically significant independent predictors of post-operative hypocalcemia. See Table 4.

Discussion

Post-TT hypocalcemia is one of the most common complications [10]. According to the literature, post-TT hypocalcemia occurs in 50–68% of patients [3, 4]. In our study, post-TT hypocalcemia developed in 64.2% of the patients. In the literature, the majority of patients exhibit asymptomatic hypocalcemia and need no treatment, or only oral administration of Ca and vitamin D preparations [11]. In our study, 197 patients had asymptomatic hypocalcemia (49.3% of all the patients who participated

in the study, or 76.7% of the patients with post-operative hypocalcemia). Less than half of the patients received no treatment after TT (161; 40.3%). The patients who received treatments were prescribed oral or intravenous preparations of Ca and vitamin D, depending on the time of expression and intensity of clinical symptoms (Table 2). Overall, 60 patients (15% of all the patients who participated in the study, or 23.3% of the patients with post-operative hypocalcemia) had one, two, or three clinical symptoms of hypocalcemia. In a multicenter study with 14,934 patients, Rosato et al. found that 10% of patients had symptomatic hypocalcemia [3]. However, that study included patients who had TT (64.3%) and smaller-scale surgeries on the thyroid (35.7%) [3]. In our study, decreased pre-operative Ca and iCa were statistically significant predictors of post-operative hypocalcemia ($p < 0.001$). Several studies have found that temporary post-operative hypocalcemia develops more often in patients who have a markedly decreased level of Ca before surgery [12–18]. However, a meta-analysis of six studies with 2493 patients did not reveal a statistically reliable association between pre-operative Ca and the frequency of temporary hypocalcemia [17–21]. A sharp decrease in Ca after TT is associated with temporary hypocalcemia [12, 22–24]. In a multicenter study with 1157 patients, Hallgrímsson et al. found that patients who experienced a 2–3% decrease in post-operative Ca in the 24 h following surgery, in comparison with the pre-operative level of Ca, had a 94% chance of developing temporary hypocalcemia [25]. Changes in the levels of Ca in the blood during the first 24 h following surgery allow prediction of temporary hypocalcemia with 19–91% sensitivity [26–30]. A blood Ca concentration of 1.88 mmol/L or less during the first 24 h after surgery has been associated with permanent hypocalcemia [31]. Two other studies have demonstrated that there is an increased risk of developing permanent hypocalcemia if the level of Ca in the blood remains at 2 mmol/L or less, 1–3 weeks after surgery [32, 33]. Tartaglia et al. revealed that measurement of iCa was more reliable than measurement of Ca in post-TT patients, in the immediate and long-term follow-up [34].

Based on our data, decreased PTH during the first 24 h after surgery was a statistically reliable predictor of post-operative hypocalcemia ($p < 0.001$). In many other studies, a decrease in blood PTH following TT was found to result in possible development of temporary hypocalcemia [12, 35–39]. The systematic overview and meta-analysis conducted by Edeff et al. showed that patients with a decrease in post-operative PTH, to a level of 6–35 pg/mL, 1 h to 1 day following surgery, had a 69–100% chance of developing temporary hypocalcemia [9].

According to our data, the number of PGs identified during the surgery was a statistically significant predictor

Table 2 Patient characteristics

Variables ^a	Hypocalcemia		<i>p</i> value
	Yes	No	
Gender, <i>n</i> (%)	257	143	
Female	221 (63.3)	128 (36.7)	$\chi^2 = 1.02$, <i>df</i> = 1, <i>p</i> = 0.351
Male	36 (70.6)	15 (29.4)	
Age in years, mean (SD)	57.8 (13.2)	56.0 (13.8)	0.207
Weight, kg., mean (SD)	79.0 (15.2)	79.5 (16.8)	0.721
Thyrotoxicosis before surgery, <i>n</i> (%)			
No	170 (66.1)	107 (74.8)	$\chi^2 = 4.10$, <i>df</i> = 2, <i>p</i> = 0.129
<10 years	76 (29.6)	29 (20.3)	
≥10 years	11 (4.3)	7 (4.9)	
Graves' disease, <i>n</i> (%)			
No	241 (93.8)	138 (96.5)	$\chi^2 = 1.38$, <i>df</i> = 1, <i>p</i> = 0.350
Yes	16 (6.2)	5 (3.5)	
Recurrent goiter, <i>n</i> (%)			
No	254 (98.8)	143 (100)	$\chi^2 = 1.68$, <i>df</i> = 1, <i>p</i> = 0.556
Yes	3 (1.2)	0	
Retrosternal goiter, <i>n</i> (%)			
No	250 (97.3)	143 (100)	$\chi^2 = 3.96$, <i>df</i> = 1, <i>p</i> = 0.053
Yes	7 (2.7)	0	
Bone mass density, T level, <i>n</i> (%)			
No	394 (98.5)	394 (98.5)	$\chi^2 = 0.54$, <i>df</i> = 1, <i>p</i> = 0.671
Yes	6 (1.5)	6 (1.5)	
Preoperative calcium, mmol/L, mean (SD) ^b	2.35 (0.09)	2.39 (0.11)	< 0.001
MD (IQR)	2.35 (0.11)	2.39 (0.12)	
Preoperative ionized calcium, mmol/L, mean (SD) ^b	1.04 (0.07)	1.08 (0.10)	< 0.001
MD (IQR)	1.03 (0.07)	1.07 (0.09)	
Preoperative PTH, ng/L (pg/mL), mean (SD) ^b	57.86 (22.18)	57.43 (22.50)	0.855
MD (IQR)	54.17 (26.38)	53.65 (26.05)	
Preoperative 25-hydroxyvitamin D, nmol/L, mean (SD) ^c	44.22 (22.97)	47.16 (20.17)	0.053
MD (IQR)	40.35 (30.47)	46.40 (26.69)	
Preoperative TSH, mIU/L, mean (SD) ^c	1.12 (1.33)	0.96 (0.97)	0.355
MD (IQR)	0.80 (1.20)	0.70 (1.17)	
Preoperative FT3, pmol/L, mean (SD) ^b	4.85 (2.73)	4.90 (1.50)	0.854
MD (IQR)	4.60 (0.83)	4.71 (0.93)	
Preoperative FT4, pmol/L, mean (SD) ^b	13.53 (2.47)	13.67 (3.05)	0.626
MD (IQR)	13.45 (2.92)	13.40 (2.36)	
Thyroidectomy without lymphadenectomy, <i>n</i> (%)			
No	48 (18.7)	18 (12.6)	$\chi^2 = 2.47$, <i>df</i> = 1, <i>p</i> = 0.124
Yes	209 (81.3)	125 (87.4)	
Thyroidectomy with one sided central lymphadenectomy, <i>n</i> (%)			
No	216 (84.0)	128 (89.5)	$\chi^2 = 2.28$, <i>df</i> = 1, <i>p</i> = 0.175
Yes	41 (16.0)	15 (10.5)	
Thyroidectomy with central lymphadenectomy on both sides, <i>n</i> (%)			
No	250 (97.3)	140 (97.9)	$\chi^2 = 0.15$, <i>df</i> = 1, <i>p</i> = 1.000

Table 2 Patient characteristics (Continued)

Variables ^a	Hypocalcemia		<i>p</i> value
	Yes	No	
Yes	7 (2.7)	3 (2.1)	
Number of observed parathyroid glands, <i>n</i> (%)			
0	2 (0.8)	0	$\chi^2 = 35.23$, <i>df</i> = 4, <i>p</i> < 0.001
1	3 (1.2)	5 (3.5)	
2	76 (29.6)**	21 (14.7)**	
3	142 (55.3)	66 (46.2)	
4	34 (13.2)***	51 (36.7)***	
Upper branch of left inferior thyroid artery, <i>n</i> (%)			
Non-ligation	231 (89.9)	132 (92.3)	$\chi^2 = 0.64$, <i>df</i> = 1, <i>p</i> = 0.475
Ligation	26 (10.1)	11 (7.7)	
Lower branch of left inferior thyroid artery, <i>n</i> (%)			
Non-ligation	232 (90.3)	134 (93.7)	$\chi^2 = 1.39$, <i>df</i> = 1, <i>p</i> = 0.267
Ligation	25 (9.7)	9 (6.3)	
Trunk of left inferior thyroid artery, <i>n</i> (%)			
Non-ligation	46 (17.9)	44 (30.8)	$\chi^2 = 8.73$, <i>df</i> = 1, <i>p</i> = 0.003
Ligation	211 (82.1)	99 (69.2)	
Upper branch of right inferior thyroid artery, <i>n</i> (%)			
Non-ligation	232 (90.3)	126 (88.1)	$\chi^2 = 0.46$, <i>df</i> = 1, <i>p</i> = 0.501
Ligation	25 (9.7)	17 (11.9)	
Lower branch of right inferior thyroid artery, <i>n</i> (%)			
Non-ligation	231 (89.9)	135 (94.4)	$\chi^2 = 2.42$, <i>df</i> = 1, <i>p</i> = 0.137
Ligation	26 (10.1)	8 (5.6)	
Trunk of right inferior thyroid artery, <i>n</i> (%)			
Non-ligation	44 (17.1)	47 (32.9)	$\chi^2 = 12.96$, <i>df</i> = 1, <i>p</i> < 0.001
Ligation	213 (82.9)	96 (67.1)	
Number of darkened parathyroid glands at the end of surgery, <i>n</i> (%)			
0	194 (75.5)	111 (77.6)	$\chi^2 = 3.64$, <i>df</i> = 3, <i>p</i> = 0.303
1	54 (21.0)	26 (18.2)	
2	7 (2.7)	2 (1.4)	
3	2 (0.8)	4 (2.8)	
Parathyroid gland hematoma, <i>n</i> (%)			
No	244 (94.9)	135 (94.4)	$\chi^2 = 0.05$, <i>df</i> = 1, <i>p</i> = 0.818
Yes	13 (5.1)	8 (5.6)	
Number of autotransplanted parathyroid glands, <i>n</i> (%)			
0	205 (79.8)*	127 (88.8)*	$\chi^2 = 6.32$, <i>df</i> = 3, <i>p</i> = 0.097
1	40 (15.6)	14 (9.8)	
2	9 (3.5)	2 (1.4)	
3	3 (1.2)	0	
Adenomatous nodules, <i>n</i> (%)			
No	218 (84.8)	116 (81.1)	$\chi^2 = 0.92$, <i>df</i> = 1, <i>p</i> = 0.399
Yes	39 (15.2)	27 (18.9)	
Colloidal nodules, <i>n</i> (%)			
No	81 (31.5)	49 (34.3)	$\chi^2 = 0.32$, <i>df</i> = 1, <i>p</i> = 0.579

Table 2 Patient characteristics (Continued)

Variables ^a	Hypocalcemia		p value
	Yes	No	
Yes	176 (68.5)	94 (65.7)	
Papillary carcinoma, n (%)			
No	203 (79.0)	142 (99.3)	$\chi^2 = 0.46$, df = 1, $p = 0.518$
Yes	54 (21.0)	26 (18.2)	
Follicular carcinoma, n (%)			
No	257 (100)	399 (99.3)	$\chi^2 = 1.80$, df = 1, $p = 0.358$
Yes	0	1 (0.7)	
Medullary carcinoma, n (%)			
No	254 (98.8)	143 (100)	$\chi^2 = 1.68$, df = 1, $p = 0.556$
Yes	3 (1.2)	0	
Anaplastic carcinoma, n (%)			
No	257 (100)	143 (100)	
Autoimmune thyroiditis, n (%)			
No	234 (91.1)	129 (90.2)	$\chi^2 = 0.08$, df = 1, $p = 0.857$
Yes	23 (8.9)	14 (9.8)	
Calcium day one, mmol/L, mean (SD)	2.05 (0.12)	2.24 (0.11)	< 0.001
MD (IQR)	2.05 (0.16)	2.25 (0.13)	
Ionized calcium day one, mmol/L, mean (SD)	0.96 (0.07)	1.06 (0.07)	< 0.001
MD (IQR)	0.96 (0.08)	1.05 (0.09)	
PTH, ng/L (pg/mL), mean (SD)	24.42 (18.27)	39.97 (17.50)	< 0.001
MD (IQR)	21.47 (29.24)	38.09 (20.86)	
Calcium day two, mmol/L, mean (SD)	1.96 (0.12)	2.20 (0.08)	< 0.001
MD (IQR)	1.89 (0.18)	2.19 (0.11)	
Ionized calcium day two, mmol/L, mean (SD)	0.94 (0.07)	1.06 (0.07)	< 0.001
MD (IQR)	0.94 (0.09)	1.05 (0.08)	
Revision for bleeding, n (%)			
No	254 (98.8)	142 (99.3)	$\chi^2 = 0.20$, df = 1, $p = 1.000$
Yes	3 (1.2)	1 (0.7)	
Wound infection, n (%)			
No	257 (100)	143 (100)	
Wound hematoma, n (%)			
No	249 (96.9)	140 (97.9)	$\chi^2 = 0.35$, df = 1, $p = 0.753$
Yes	8 (3.1)	3 (2.1)	
Bleeding during surgery, n (%)			
No	256 (99.6)	143 (100)	$\chi^2 = 0.56$, df = 1, $p = 1.000$
Yes	1 (0.4)	0	
Clinical voice hoarseness, n (%)			
No	245 (95.3)	139 (97.2)	$\chi^2 = 0.84$, df = 1, $p = 0.434$
Yes	12 (4.7)	4 (2.8)	
Recurrent laryngeal nerve paralysis on one side, ORL, n (%)			
No	252 (98.1)	140 (97.9)	$\chi^2 = 0.84$, df = 1, $p = 0.434$
Yes	5 (1.9)	3 (2.1)	
Recurrent laryngeal nerve paralysis on both sides, ORL, n (%)			

Table 2 Patient characteristics (Continued)

Variables ^a	Hypocalcemia		<i>p</i> value
	Yes	No	
No	257 (100)	143 (100)	
Clinical manifestation of hypocalcemia, <i>n</i> (%)			
None	197 (76.7)	143 (100)	$\chi^2 = 39.27$, <i>df</i> = 2, <i>p</i> < 0.001
Day 1	14 (3.5)	0	
Day 2	46 (17.9)	0	
Hypocalcemia without clinical manifestation, <i>n</i> (%)			
No	60 (23.3)	143 (100)	$\chi^2 = 215.99$, <i>df</i> = 1, <i>p</i> < 0.001
Yes	197 (76.7)	0	
Hypocalcemia - Chvostek's symptoms, <i>n</i> (%)			
No	243 (94.6)	143 (100)	$\chi^2 = 8.07$, <i>df</i> = 1, <i>p</i> = 0.004
Yes	14 (5.4)	0	
Hypocalcemia - Trousseau's symptoms, <i>n</i> (%)			
No	249 (96.9)	143 (100)	$\chi^2 = 4.54$, <i>df</i> = 1, <i>p</i> = 0.033
Yes	8 (2.0)	0	
Hypocalcemia - Numbness of fingers, <i>n</i> (%)			
No	199 (77.4)	143 (100)	$\chi^2 = 37.75$, <i>df</i> = 1, <i>p</i> < 0.001
Yes	58 (22.6)	0	
Treatment commenced in hospital with calcium and vitamin D preparations after surgery, <i>n</i> (%)			
None	23 (8.9)	139 (97.2)	$\chi^2 = 297.04$, <i>df</i> = 4, <i>p</i> < 0.001
Day 1	15 (5.8)	0	
Day 2	33 (12.8)	0	
Day 3	5 (1.9)	0	
On discharge	181 (70.3)	4 (2.8)	

^aContinuous variables are presented as means and standard deviations (SD) & medians and interquartile ranges (IQR); categorical variables are presented as *n* (%).

^bStudent *t* test; ^cMann-Whitney *U* test. **p* < 0.05, ^d*z* test, ^e*p* < 0.01, ^f*p* < 0.001. PTH Parathyroid hormone, ORL otorhinolaryngologist

of the development of hypocalcemia. The greater the number of PGs found during surgery, the lower the chance of hypocalcemia. The study by Thomusch et al. determined that permanent post-operative hypocalcemia was more likely to develop if less than two PGs were found during surgery [40]. On the other hand, other studies have found that more PGs found during surgery may be associated with temporary hypocalcemia [12, 25, 41].

In our study, the number of PGs autotransplanted during surgery was a statistically reliable predictor of the development of post-TT hypocalcemia (*p* = 0.015). The greater the number of autotransplanted PGs, the higher the chance of hypocalcemia. Several studies have shown that autotransplantation of one or more PGs results in a far higher chance of hypocalcemia [12, 17, 18, 42]. However, several other studies showed no association between autotransplantation of PGs and permanent hypocalcemia [18, 25, 31, 43].

In our study, thyrotoxicosis <10 years before surgery was found to be a statistically reliable predictor of post-TT

hypocalcemia (*p* = 0.046). Thyrotoxicosis >10 years before surgery was not significantly associated with post-TT hypocalcemia (*p* = 0.982); however, there were only 18 such patients (4.5%) in our study. Based on our data, Graves' disease was not a statistically significant predictor of post-TT hypocalcemia (*p* = 0.247), but again, it was only diagnosed in 21 patients (5.3%). The multivariate analysis by Thomusch et al. demonstrated that, in patients with Graves' disease, both temporary and permanent hypocalcemia developed more often following TT [40]. Further, a meta-analysis of four studies with 6681 patients showed a greater frequency of post-operative temporary hypocalcemia in patients with Graves' disease [40, 44–46].

Ligation of the trunk of the left inferior thyroid artery (*p* = 0.003) and the trunk of the right inferior thyroid artery (*p* < 0.001) were found to be statistically reliable predictors of hypocalcemia in our study. In a study of 1411 patients, Park et al. found that saving vessels supplying blood to the thyroid gland during surgery reduced the frequency of both temporary and permanent hypocalcemia in univariate (*p* = 0.01) and multivariate

Table 3 Associations between patient characteristics and risk of hypocalcemia - Univariate model

Variable	OR	95% CI	p
Thyrotoxicosis before surgery: no	1		0.132
<10 years	1.65	1.01–2.70	0.046
>10 years	0.99	0.37–2.63	0.982
Thyroidectomy without lymphadenectomy	0.63	0.35–1.13	0.118
Thyroidectomy with one sided central lymphadenectomy	1.62	0.86–3.04	0.134
Thyroidectomy with central lymphadenectomy on both sides	1.31	0.33–5.13	0.702
Upper branch of left inferior thyroid artery, ligation	0.74	0.35–1.55	0.424
Lower branch of left inferior thyroid artery, ligation	0.62	0.28–1.38	0.241
Trunk of left inferior thyroid artery, ligation	2.04	1.27–3.29	0.003
Upper branch of right inferior thyroid artery, ligation	1.25	0.65–2.41	0.500
Lower branch of right inferior thyroid artery, ligation	1.90	0.84–4.31	0.125
Trunk of right inferior thyroid artery, ligation	2.37	1.47–3.82	<0.001
Number of darkened parathyroid glands at the end of surgery	0.98	0.69–1.39	0.925
Parathyroid gland hematoma	0.90	0.36–2.22	0.818
Adenomatous nodules	0.77	0.45–1.32	0.339
Colloidal nodules	1.13	0.73–1.75	0.574
Papillary carcinoma	1.20	0.71–2.01	0.498
Autoimmune thyroiditis	0.91	0.45–1.82	0.781
Graves' disease	0.55	0.20–1.52	0.247
Calcium before surgery	0.01	1.01–0.57	<0.001
Calcium, day 1 after surgery	0.00	0.00–0.00	<0.001
Calcium, day 2 after surgery	0.00	0.00–0.00	<0.001
Ionized calcium before surgery	0.001	0.000–0.013	<0.001
Ionized calcium, day 1 after surgery	0.00	0.00–0.00	<0.001
Ionized calcium, day 2 after surgery	0.00	0.00–0.00	<0.001
PTH before surgery	1.00	0.99–1.01	0.854
PTH, day 1 after surgery	0.96	0.94–0.97	<0.001
25-hydroxyvitamin D before surgery	0.99	0.99–1.00	0.201
TSH before surgery	1.13	0.94–1.36	0.197
FT4 before surgery	0.98	0.91–1.06	0.625
FT3 before surgery	0.99	0.91–1.08	0.854

PTH Parathyroid hormone, TSH thyroid stimulating hormone, FT3 free triiodothyronine, FT4 free thyroxine

($p = 0.02$) analyses [47]. According to Lee et al., saving veins on both sides of the thyroid may reduce post-TT hypocalcemia [48]. It has long been accepted that post-TT hypocalcemia depends on the experience of the surgeon and the surgical technique

used [49, 50]. Our study identified some risk factors related to the surgical technique; hence, it is important not only to identify important factors following surgery that may influence development of hypocalcemia, but also to reconsider the surgical technique in order to minimize this risk, if possible.

In our study, the frequency analysis showed that neither gender ($p = 0.351$) nor age ($p = 0.207$) had a significant impact on development of hypocalcemia. However, in the multivariate analysis, female gender ($p = 0.035$) and older age ($p = 0.029$) were statistically significant predictors. There is no definitive evidence on the impact of age on the development of post-operative hypocalcemia in the literature. Some studies suggest that

Table 4 Associations between patient characteristics and risk of hypocalcemia - Multivariate model

Variable	OR	95% CI	p
Age	1.05	1.01–1.09	0.029
Gender	5.94	1.13–31.26	0.035
Calcium, second day after surgery	0.00	0.00–0.00	<0.001

OR Odds ratio, CI confidence interval

temporary post-operative hypocalcemia is more common in younger patients [15, 25], while others suggest it is more common in older patients [19, 21]. A meta-analysis of five studies with 2576 patients revealed no significant association between patient age and temporary hypocalcemia [15, 17–19, 21]. While a meta-analysis of 10 studies involving 3443 patients showed that temporary post-operative hypocalcemia was more common in women [12, 15, 17–21, 23, 41, 51].

Conclusions

This study demonstrates that there is a number of different patient (gender, age, and thyrotoxicosis <10 years before surgery) and surgical (number of PGs found observed surgery, decreased Ca and iCa before surgery, PTH on day one following surgery, and ligation of the trunk of the left and right inferior thyroid artery) risk factors predictive of the development of hypocalcemia following TT. Our study suggests that it is important not only to identify factors following surgery that may predict development of hypocalcemia, but also to reconsider the surgical technique, in order to minimize this risk, if possible. Identification of known risk factors post-operatively could allow for early detection and effective treatment of these patients.

Abbreviations

25-hydroxy Vit D: 25-hydroxyvitamin D; Ca: Calcium; CI: Confidence Intervals; iCa: ionized Calcium; LR: Likelihood Ratio; ORs: Odds Ratios; PGs: Parathyroid Glands; PTH: Parathyroid Hormone; TT: Total Thyroidectomy

Availability of data and materials

The datasets generated and analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Authors' contributions

Conceived of the study, designed study, collected data, wrote article, revised article, interpreted of data, participated in coordination: VB. Designed study, collected data, revised article, interpreted of data, participated in coordination: VB. Designed study, collected data, revised article, interpreted of data, participated in coordination: AS. Made substantial contributions to conception and design, interpreted of data, revised the manuscript critically for important intellectual content: VJ, KS, ZD, AG, PZ. Made substantial contributions to conception and design, analyzed data, interpreted of data: AM. All authors read and approved the final manuscript.

Ethics approval and consent to participate

This study was approved by Lithuanian Bioethics Committee (2014-12-02 No.: L-14-09/1, No.: L-14-09/2). Informed consent was obtained from all individual participants included in the study. The informed consent was in written.

Consent for publication

Consent for publication was obtained from all individual participants included in the study. Consent for publication was in written.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details

¹Department of Abdominal and Endocrine Surgery, Klaipėda University Hospital, Liepojos St. 41, 92288 Klaipėda, Lithuania. ²Centre of Abdominal Surgery, Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Vilnius, Lithuania. ³Department of Surgery, Hospital of Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania. ⁴Department of Medical Technologies, Faculty of Health Sciences, Klaipėda University, Klaipėda, Lithuania.

Received: 15 April 2018 Accepted: 30 July 2018

Published online: 09 August 2018

References

- Karamanakis SN, Markou KB, Panagopoulos K, Karavias D, Vagianos CE, Scopa CD, et al. Complications and risk factors related to the extent of surgery in thyroidectomy—results from 2,043 procedures. *Hormones*. 2010;9:318–25.
- Ho TW, Shaheen AA, Dixon E, Harvey A. Utilization of thyroidectomy for benign disease in the United States: a 15-year population-based study. *Am J Surg*. 2011;201(5):70–4.
- Rosato L, Avenia N, Bernante P, De Palma M, Gulino G, Nasi PG, et al. Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. *World J Surg*. 2004;28:271–6.
- Wilson RB, Erskine C, Crowe PJ. Hypomagnesemia and hypocalcemia after thyroidectomy: a prospective study. *World J Surg*. 2000;24:722–6.
- Jacobs JK, Aland JW Jr, Ballinger JF. Total thyroidectomy. A review of 213 patients. *Ann Surg*. 1983;197:542–9.
- Reeve T, Thompson NW. Complications of thyroid surgery: how to avoid them, how to manage them, and observations on their possible effect on the whole patient. *World J Surg*. 2000;24:971–5.
- D'Ajello F, Cirocchi R, Docimo G, Catania A, Ardito G, Rosato L, et al. Thyroidectomy with ultrasonic dissector: a multicentric experience. *G Chir*. 2010;31(6–7):289–92.
- Stack BC, Birmston DN, Bodenner DL, Brett EM, Dralle H, Orloff LA, et al. AACE/ACE disease state clinical review: postoperative hypoparathyroidism - definitions and management. *Endocr Pract*. 2015;21(6):674–85.
- Edeife O, Antakis R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg*. 2014;101(4):307–20.
- Demeester-Mirkin N, Hooghe L, Van Geertruyden J, De Maetelaer V. Hypocalcemia after thyroidectomy. *Arch Surg*. 1992;127:854–8.
- Lemaire FX, Debruyne F, Delaere P, Vander Porten V. Parathyroid function in the early postoperative period after thyroidectomy. *Acta Otorinolaryngol Belg*. 2001;55:167–97.
- Lang BH, Yih PC, Ng KK. A prospective evaluation of quick intraoperative parathyroid hormone assay at the time of skin closure in predicting clinically relevant hypocalcemia after thyroidectomy. *World J Surg*. 2012;36:1300–6.
- Ali S, Yu C, Palmer FL, Ganly L, Shah A, Shah JP, et al. Normogram to aid selection of patients for short-stay thyroidectomy based on risk of postoperative hypocalcemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;137:1154–60.
- Amir A, Sands NB, Tamilla M, Hiler MP, Black MJ, Payne RJ. Preoperative serum calcium levels as an indicator of postthyroidectomy hypocalcemia. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;39:654–8.
- Yamashita H, Noguchi S, Tahara K, Watanabe S, Uchino S, Kawamoto H, et al. Postoperative tetany in patients with graves' disease: a risk factor analysis. *Clin Endocrinol*. 1997;47:71–7.
- Gentilechi P, Gacek JA, Manzelli A, Cascarella G, Sileri P, Liroli F, et al. Early (1 hour) post-operative parathyroid hormone (PTH) measurement predicts hypocalcaemia after thyroidectomy: a prospective case-control single-institution study. *Chir Ital*. 2008;60:519–28.
- Moriyama T, Yamashita H, Noguchi S, Takamatsu Y, Ogawa T, Watanabe S, et al. Intraoperative parathyroid hormone assay in patients with graves' disease for prediction of postoperative tetany. *World J Surg*. 2005;29:1282–7.
- Sitges-Serra A, Ruiz S, Girvent M, Manjón H, Dueñas JP, Sancho JJ. Outcome of protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Br J Surg*. 2010;97:1687–95.
- Kamer E, Unalol HR, Erbil Y, Akguner T, Issever H, Tarcan E. Early prediction of hypocalcemia after thyroidectomy by parathormone measurement in surgical site irrigation fluid. *Int J Surg*. 2009;7:466–71.

20. Erbil Y, Barbaros U, Temel B, Turkoglu U, Issever H, Bozboru A, et al. The impact of age, vitamin D(3) level, and incidental parathyroidectomy on. *Ann J Surg.* 2009;197:439–46.
21. Erbil Y, Bozboru A, Ozbey N, Issever H, Aral F, Ozarmagan S, et al. 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.
22. Walsh SR, Kumar B, Coveney EC. Serum calcium slope predicts hypocalcaemia following thyroid surgery. *Int J Surg.* 2007;5:41–4.
23. Yamashita H, Murakami T, Noguchi S, Shiiba M, Watanabe S, Uchino S, et al. Postoperative tetany in graves disease: Important role of vitamin D metabolites. *Ann Surg.* 1999;229:237–45.
24. Lu Q, Andersen PE, Adams J, Wax MK, Cohen JI. The predictive value of perioperative calcium levels after thyroid/parathyroid surgery. *Head Neck.* 2002;24:63–7.
25. Hallgrímsson P, Nordenström E, Almqvist M, Bergenfelz AO. 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.
26. Díez Alonso M, Sánchez López JD, Sánchez-Seco Peña MI, Patia Jimenez T, Arribas Gomez I, Rodríguez Pascual A, et al. Serum PTH levels as a predictive factor of hypocalcaemia after total thyroidectomy. *Cir Esp.* 2009;85:96–102.
27. Graff AT, Miller FR, Roehm CE, Prihoda TJ. Predicting hypocalcemia after total thyroidectomy: parathyroid hormone level vs. serial calcium levels. *Ear Nose Throat J.* 2010;89:462–5.
28. Alla P, Moreno P, Rigo R, Francos JM, Navarro MA. Postresection parathyroid hormone and parathyroid hormone decline accurately predict hypocalcemia after thyroidectomy. *Am J Clin Pathol.* 2007;127:592–7.
29. Wong C, Price S, Scott-Coombs D. Hypocalcaemia and parathyroid hormone assay following total thyroidectomy: predicting the future. *World J Surg.* 2006;30:325–32.
30. Roh JL, Park CI. Intraoperative parathyroid hormone assay for management of patients undergoing total thyroidectomy. *Head Neck.* 2006;28:990–7.
31. Alufi P, Aina E, Bagnati T, Toso A, Pia F. Prognostic factors for definitive hypoparathyroidism following total thyroidectomy. *Acta Otorinolaringol Esp.* 2008;59:321–4.
32. Pisanu A, Cois A, Piu S, Altana ML, Ucheddu A. Factors predicting outcome of hypocalcaemia following total thyroidectomy. *Chir Ital.* 2003;55:35–40.
33. Pattou F, Combemale F, Fabre S, Camille B, Decoux M, Wemeau JL, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome. *World J Surg.* 1998;22:718–24.
34. Tartaglia F, Giuliani A, Sgueglia M, Patrizi G, Di Rocco G, Biasi S, et al. Is ionized calcium a reliable predictor of hypocalcemia after total thyroidectomy? A before and after study. *G Chir.* 2014;35(1/2):27–35.
35. Chapman DB, French CC, Leng X, Browne JD, Waltonen JD, Sullivan CA. Parathyroid hormone early percent change: an individualized approach to predict postthyroidectomy hypocalcemia. *Am J Otolaryngol.* 2012;33:216–20.
36. Kovacevic B, Ignjatovic M, Cuk V, Zivaljevic V, Paunovic I. Early prediction of symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy. *Acta Chir Belg.* 2011;111:303–7.
37. Proczko-Markuszevska M, Kobiela J, Stefaniak T, Lachinski AJ, Sledziński Z. Postoperative PTH measurement as a predictor of hypocalcaemia after thyroidectomy. *Acta Chir Belg.* 2010;110:40–4.
38. Vanderlei FA, Vieira JG, Hojaj FC, Cervantes O, Kunil IS, Ohe MN, et al. Parathyroid hormone: an early predictor of symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2012;56:168–72.
39. Lecarf P, Orty D, Perrodeau E, Lhommet C, Charretier C, Mor C, et al. Parathyroid hormone decline 4 hours after total thyroidectomy accurately predicts hypocalcemia. *Surgery.* 2012;152:863–8.
40. Thormush O, Mächens 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;133:180–5.
41. Pfeleiderer AG, Ahmad N, Draper MR, Vrotsou K, Smith WK. The timing of calcium measurements in helping to predict temporary and permanent hypocalcaemia in patients having completion and total thyroidectomies. *Ann R Coll Surg Engl.* 2009;91:140–6.
42. Asari R, Passler C, Kaczirek K, Scheuba C, Niederle B. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a prospective study. *Arch Surg.* 2008;143:132–7.
43. Promberger R, Ott J, Kober F, Mikola B, Karik M, Freissmuth M, et al. Intra- and postoperative parathyroid hormone-kinetics do not advocate for autotransplantation of discolored parathyroid glands during thyroidectomy. *Thyroid.* 2010;20:1371–5.
44. Serpell JW, Phan D. Safety of total thyroidectomy. *ANZ J Surg.* 2007;77:15–9.
45. Welch KC, McHenry CR. Total thyroidectomy: is morbidity higher for graves' disease than nontoxic goiter? *J Surg Res.* 2011;170:96–9.
46. Chiang FY, Lin JC, Wu CW, Lee KW, Lu SP, Kuo WR, et al. Morbidity after total thyroidectomy for benign thyroid disease: comparison of graves' disease and non-graves' disease. *Kaohsiung J Med Sci.* 2006;22:554–9.
47. Park I, Rhu J, Woo J-W, Choi JH, Kim JS, Kim JH. Preserving parathyroid gland vasculature to reduce post-thyroidectomy hypocalcemia. *World J Surg.* 2016;40:1382–9.
48. Lee DY, Cha W, Jeong WJ, Ahn SH. Preservation of the inferior thyroidal vein reduces post thyroidectomy hypocalcemia. *Laryngoscope.* 2014;124:1272–7.
49. Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman R. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg.* 1998;228(3):320–30.
50. Kandil E, Noureldine SI, Abbas A, Tufano RP. The impact of surgical volume on patient outcomes following thyroid surgery. *Surgery.* 2013;154(6):1346–53.
51. Sands NB, Payne RJ, Cote V, Hier MP, Black MJ, Tamilla M. Female gender as a risk factor for transient post thyroidectomy hypocalcemia. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;145:561–4.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



Occurrence of Clinically Significant Hypocalcemia 6 to 12 Months After Total Thyroidectomy Could Be Overrated: Results of a Prospective Multicenter Study

Vitalijus Eismontas¹, Algirdas Slepavicius¹, Vinsas Janusonis¹, Paulius Zeromskas¹, Arvydas Martinkenas², Zilvinas Dambrauskas³, Antanas Gulbinas³, Virgilijus Beisa⁴, Kestutis Strupas⁴

¹Department of Abdominal and Endocrine Surgery, Klaipeda University Hospital, Klaipeda, Lithuania

²Department of Medical Technologies, Faculty of Health Sciences, Klaipeda University, Klaipeda, Lithuania

³Department of Surgery, Hospital of Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania

⁴Centre of Abdominal Surgery, Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Vilnius, Lithuania

Objective: The aim of this study was to compare 2 groups of patients, normocalcemic and hypocalcemic, 6 to 12 months after total thyroidectomy and to determine the clinical value of the calcium levels on hospital discharge.

Summary of background data: Thyroid surgeries are among the most common operations performed in the world. Hypocalcemia after total thyroidectomy is a common complication that is sometimes difficult to correct.

Methods: From January 2015 through April 2017, 400 patients were included in this prospective multicenter study. All the patients underwent total thyroidectomy. By way of random of selection, 2 groups of patients were formed: 30 patients who had a normal level of calcium detected in the blood on discharge from the hospital after total thyroidectomy (normocalcemia group), and 30 patients who had a reduced level of calcium in the blood on discharge from the hospital (hypocalcemia group). In these groups of patients, various parameters were determined.

Corresponding author: Eismontas Vitalijus, MD, Department of Abdominal and Endocrine Surgery, Klaipeda University Hospital, Liepojos St. 41, 92288 Klaipeda, Lithuania.
Tel.: +370 4639 6500; Fax: +370 4639 6625; Email: eismontasv@yahoo.com

Results: The comparison of patient groups with normocalcemia and hypocalcemia on discharge from the hospital and 6 to 12 months after surgery demonstrated that there were no statistically significant factors for postoperative hypocalcemia. Generally, there were no differences between the groups 6 to 12 months after surgery.

Conclusions: Treatment with calcium and 25-hydroxyvitamin D preparations after surgery leads to disappearance of both biochemical and clinical expression of hypocalcemia in most cases. On discharge from the hospital, patients with more pronounced hypocalcemia should be administered calcium and calcitriol preparations, even in the absence of clinical symptoms.

Key words: Total thyroidectomy – Hypocalcemia – Thyroid – Predictors

Thyroid surgeries are among the most common operations in the world.¹ Thyroid surgery is the definitive management option for thyroid malignancies and for benign diseases such as multinodular goiter with compression symptoms.² Hypocalcemia following total thyroidectomy (TT) is a relatively frequent complication, which is sometimes difficult to correct. Temporary hypocalcemia occurs in 50%–68% of post-TT patients,^{3,4} whereas permanent hypocalcemia occurs in 3% of post-TT patients.^{5–7} Temporary hypocalcemia is defined by various authors as a postsurgery decrease in calcium (Ca), lasting for 6 to 12 months; permanent hypocalcemia is a post-TT decrease in Ca lasting for more than 12 months.⁸ Post-TT hypocalcemia depends on a number of factors including biochemical blood parameters before and after surgery, clinical effects and factors related to surgery, surgical technique, surgeon's experience, the patient, and the disease.⁹

The aim of this study was to compare 2 patient groups: those with normocalcemia and those with post-TT hypocalcemia on discharge from the hospital and to assess the frequency of hypocalcemia and risk factors for its development in the long term (6–12 months) after surgery.

Materials and Methods

From January 2015 to April 2017, 400 patients underwent surgeries for various thyroid diseases at Klaipėda University Hospital, Lithuania, and Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Lithuania. Permission from the Lithuanian Bioethics Committee was obtained for this prospective multicenter research (02/12/2014, No. L-14-09/1, No. L-14-09/2). All patients signed a consent form before surgery. The inclusion criteria for this study were

age >18 years and thyroid nodules, thyroid carcinoma, or thyroiditis. Some patients had more than 1 indication for surgery. The exclusion criteria for this study were previous hemithyroidectomy, lobectomy, resection of the thyroid gland, and diagnosed pathology of parathyroid glands (PGs).

Various factors that may influence post-TT hypocalcemia were investigated, including preoperative and postoperative biochemical blood parameters, clinical effects and factors related to surgery, the patient, and the disease. Postoperative hypocalcemia was diagnosed when the level of Ca in the blood was <2.10 mmol/L. Before surgery, Ca, ionized calcium (iCa), parathyroid hormone (PTH), 25-hydroxyvitamin D (25-hydroxy Vit D), and thyroid hormones were measured. Length of stay in hospital for patients after surgery was 2 days. Measurements following TT on hospital days 1 and 2 at 6:00 AM in the morning were performed. On hospital day 1 after surgery, Ca, iCa, and PTH were measured. On hospital day 2 after surgery, Ca and iCa were measured. Clinical expression of postoperative hypocalcemia and the time when the disease manifested were assessed. The impact of surgery-related factors on postoperative hypocalcemia was analyzed, including the number of PGs observed during the surgery, number of autotransplanted PGs, and ligation of vessels supplying blood to the thyroid gland.

By way of random selection, 2 groups of patients were formed: 30 patients who had a normal level of Ca detected in the blood on discharge from the hospital following TT (normocalcemia group) and 30 patients who had a reduced level of Ca in the blood on discharge from the hospital (hypocalcemia group). In these groups of patients, the following parameters were determined: Ca, iCa, 25-hydroxy Vit D, PTH, clinical expression of hypocalcemia, and the use of Ca and calcitriol preparations on

discharge from the hospital and 6 to 12 months after surgery.

All blood samples were taken from a peripheral vein. PTH and 25-hydroxy Vit D were measured with a Cobas e411 analyzer (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). The normal range of 25-hydroxy Vit D in the blood is 75.00 to 106.75 nmol/L for men and 75.00 to 124.75 nmol/L for women. The normal PTH range is 15.00 to 65.00 pg/mL. The levels of Ca and iCa were determined with an Architect ci8200 analyzer (Abbot, Wiesbaden, Germany).

The normal range of Ca in the blood is 2.10 to 2.55 mmol/L, and the normal range of iCa in the blood is 1.00 to 1.30 mmol/L.

Statistical analysis

Comparison of health variables between hypocalcaemia [no (0), yes (1)] groups was performed using Student *t*-tests and Mann-Whitney *U* tests. The χ^2 test or Fisher's exact test was used to estimate association between categorical variables. The comparison of proportions between categories was performed using the z-test. After testing for normality, we used parametric or nonparametric tests. $P < 0.05$ was assumed to indicate significance. Computation was performed using SPSS v24.0 statistical software (SPSS, Chicago, Illinois).

Results

The inclusion criteria for this study were thyroid nodules in 361 patients (90.3%), thyroid carcinoma in 84 patients (21%), and thyroiditis in 37 patients (9.3%). Some patients had a few pathologies. By way of random selection, 2 groups of patients were formed: 30 patients who had a normal postoperative level of Ca (normocalcemia group) and 30 patients who had a reduced level of Ca (hypocalcemia group). There were 8 women (26.7%) and 22 men (73.3%) in the normocalcemia group and 3 women (10%) and 27 men (90.04%) in the hypocalcemia group ($P = 0.095$). The mean age of the subjects was 56.7 years in the normocalcemia group and 61.1 years in the hypocalcemia group ($P = 0.195$). The mean weight was 82.7 and 83.4 kg in the normocalcemia and hypocalcemia groups, respectively ($P = 0.867$).

In our study, Graves' disease was present in 2 patients (6.7%) in the hypocalcemia group. We did not observe any patients with Graves' disease in the normocalcemia group ($P = 0.150$). Recurrent multi-

nodular goiter was diagnosed in 1 case (3.3%) in the normocalcemia group. We did not observe any patients with recurrent multinodular goiter from the hypocalcemia group ($P = 0.313$). Retrosternal multinodular goiter was present in 2 patients (6.7%) in the hypocalcemia group, but there were no patients with this condition in the normocalcemia group ($P = 0.150$). Thyrotoxicosis before surgery for <10 years was present in 7 patients (23.3%) in the normocalcemia group and in 9 patients (30%) in the hypocalcemia group ($P = 0.841$). Thyrotoxicosis before surgery for ≥ 10 years was diagnosed in 1 case (3.3%) in the normocalcemia group and in the hypocalcemia group (3.3%).

On discharge from the hospital (day 2), symptomatic hypocalcemia developed in 7 patients (23.3%) of the patients from the hypocalcemia group ($P = 0.019$). Numbness of the fingers was present in 7 patients (23.3%). Chvostek's symptoms were detected in 1 patient (3.3%) from the hypocalcemia group ($P = 0.313$). We did not observe any patients with Trousseau's symptoms. Six and 12 months after surgery, numbness of fingers was present in 1 patient from the hypocalcemia group.

Histopathologic analysis revealed colloidal nodules in 47 patients (78.3%), adenomatous nodules in 8 patients (13.3%), follicular adenoma in 3 patients (5%), papillary carcinoma in 9 patients (15%), and autoimmune thyroiditis in 6 patients (10%).

Thyroidectomy with 1-sided central lymphadenectomy was performed in 7 cases of cancer.

During the surgery, the surgeon tried to preserve PGs, and PG autotransplantations were performed in 6 patients (10%). In our study, 2 PGs were observed in 20 patients (33.3%), 3 PGs were observed in 28 patients (46.7%), and 4 PGs were observed in 12 patients (20%). Four patients (6.7%) developed PG hematoma.

To preserve the blood supply of each identifiable PG, careful extracapsular dissection was performed. The upper branch of left inferior thyroid artery, lower branch of left inferior thyroid artery, upper branch of right inferior thyroid artery, and lower branch of right inferior thyroid artery were not ligated in all 60 patients (normocalcemia and hypocalcemia groups). The trunk of the left inferior thyroid artery and the trunk of the right inferior thyroid artery were ligated in all 60 patients (normocalcemia and hypocalcemia groups). The demographic data of the subjects are presented in Table 1.

On discharge from the hospital (day 2), Ca and calcitriol preparations were administered in 37 of

Table 1 Patients demographics and clinical characteristics

Variables ^a	Normocalcemia	Hypocalcemia	P
Preoperative calcium, mmol/L			
Mean (SD) ^b	2.374 (0.076)	2.336 (0.083)	0.072
MD (IQR)	2.38 (0.11)	2.36 (0.08)	
Preoperative ionized calcium, mmol/L			
Mean (SD) ^b	1.038 (0.042)	1.0124 (0.099)	0.027
MD (IQR)	1.03 (0.07)	1.02 (0.06)	
Preoperative PTH, ng/L(pg/mL)			
Mean (SD) ^b	53.23 (18.54)	56.22 (15.50)	0.501
MD (IQR)	51.09 (19.57)	54.62 (25.035)	
Preoperative 25-hydroxyvitamin D, nmol/L			
Mean (SD) ^c	45.03 (24.20)	43.44 (19.15)	0.779
MD (IQR)	42.63 (30.44)	40.32 (29.75)	
Preoperative TSH, mIU/L			
Mean (SD) ^c	0.897 (0.883)	0.959 (0.843)	0.782
MD (IQR)	0.76 (0.77)	0.67 (1.34)	
Preoperative FT3, pmol/L			
Mean (SD) ^b	5.034 (1.227)	4.645 (.480)	0.111
MD (IQR)	4.84 (0.75)	4.71 (0.67)	
Preoperative FT4, pmol/L			
Mean (SD) ^b	13.14 (1.71)	13.665 (2.118)	0.615
MD (IQR)	13.11 (2.46)	13.52 (3.35)	
Thyroidectomy without lymphadenectomy, n (%)	30	30	$\chi^2 = 0.16$, $\delta\phi = 1$, $\pi = 0.688$
No	3 (10.0)	4 (13.3)	
Yes	27 (90.0)	26 (86.7)	
Thyroidectomy with bilateral central lymphadenectomy, n (%)			
No	30 (100)	30 (100)	
Number of darkened parathyroid glands at the end of surgery, n (%)			$\chi^2 = 7.16$, $\delta\phi = 2$, $\pi = 0.028$
0	28 (93.4)*	22 (73.3)*	
1	1 (3.3)*	8 (26.7)*	
3	1 (3.3)	0	

FT3, free triiodothyronine; FT4, free thyroxine; IQR, interquartile ratio; TSH, thyroid stimulating hormone.

^aContinuous variables are presented as mean (SD) and median (IQR); categorical variables are presented as n (%).

^bStudent *t*-test.

^cMann-Whitney *U* test.

**P* < 0.05, z-test.

the 60 patients. At the end of the study (6–12 months after surgery), 18 patients received Ca and calcitriol preparations. Of them, 14 patients used Ca and calcitriol preparations irregularly due to osteoporosis. They had a normal range of Ca in the blood. Three patients used Ca and calcitriol preparations regularly due to osteoporosis. They had a normal range of Ca in the blood also. No clinical symptoms were observed 6 to 12 months after surgery in 1 of the 2 patients with hypocalcemia. The patient did not take Ca and calcitriol preparations. The other patient complained of numbness of fingers and was taking Ca and calcitriol preparations. These data are presented in Table 2.

Based on the data of our study, the comparison of patient groups with normocalcemia and hypocalcemia on discharge from the hospital and 6 to 12 months after surgery demonstrated that there were

no statistically significant factors for postoperative hypocalcemia. Generally, there were no differences between the groups 6 to 12 months after surgery.

A reduced level of Ca in the blood was determined in the group of patients with hypocalcemia on discharge from the hospital; meanwhile, 6 to 12 months after surgery, reduced Ca in the same group was determined only in 2 subjects. Other subjects in this group had normal Ca levels in the blood. In the normocalcemia group, Ca remained normal both on discharge from the hospital and 6 to 12 months after surgery. We used McNemar's test and found that, in the group with postoperative normocalcemia, there were no patients with hypocalcemia after 6 to 12 months, and long-term hypocalcemia was determined only in 2 of 30 patients in the group with postoperative hypocalcemia. These data are presented in Table 3.

Table 2 Clinical and biochemical data on discharge from the hospital (day 2) and after 6 to 12 months

Variables ^a	On discharge from the hospital (day 2)			6 to 12 months after surgery		
	Normocalcemia (n = 30)	Hypocalcemia (n = 30)	P	Normocalcemia (n = 58)	Hypocalcemia (n = 2)	P
PTH, ng/L(pg/mL)						
Mean (SD)	42.67 (14.460)	27.31 (19.491)	0.001	58.89 (31.57)	24.96 (28.02)	0.163
MD (IQR)	38.67 (17.21)	27.26 (27.41)		50.89 (29.34)	24.96	
25-hydroxyvitamin D, nmol/L						
Mean (SD)	45.03 (24.20)	43.44 (19.15)	0.779	54.12 (27.88)	22.81 (15.05)	0.081
MD (IQR) ^c	42.63 (30.44)	40.32 (29.75)		49.33 (37.03)	22.81	
Calcium, mmol/L						
Mean (SD)	2.159 (0.087)	1.933 (0.110)	<0.001	2.362 (0.091)	1.93 (0.142)	0.001
MD (IQR)	2.15 (0.11)	1.94 (0.18)		2.37 (0.13)	1.93	
Ionized calcium, mol/L						
Mean (SD)	1.019 (0.045)	0.917 (0.049)	<0.001	1.007 (0.045)	0.860 (0.113)	0.018
MD (IQR)	1.016 (0.04)	0.920 (0.08)		1.005 (0.06)	0.86	
Treatment administered upon discharge						
n (%)	23 (76.7)	0	$\chi^2 = 34.13$, $\delta\phi = 1$, $\pi < 0.001$			
No	7 (23.3)	30 (100)				
Yes						
Have been taking calcium and calcitriol preparations, n (%)						
No				41 (70.7)	1 (50.0)	$\chi^2 = 13.98$, $\delta\phi = 2$, $\pi = 0.066$
Irregularly				14 (24.1)	0	
Regularly				3 (5.2)	1 (50.0)	

Association between categorical variables estimated using χ^2 test or Fisher's exact test.

^aContinuous variables are presented as mean (SD) and median (IQR); categorical variables are presented as n (%).

^bStudent *t*-test.

^cMann-Whitney *U* test.

Discussion

Post-TT hypocalcemia is one of the most common complications of surgery.¹⁰ In the literature, most patients exhibit asymptomatic hypocalcemia and need no treatment or only oral administration of Ca and calcitriol preparations.¹¹ Based on the data from our study, 23 patients (76.7%) in the hypocalcemia group had asymptomatic hypocalcemia on hospital day 2, and 28 patients (93.3%) had it 6 to 12 months

after surgery. Numbness of fingers on hospital day 2 after surgery was observed in 7 patients (23.3%) in the hypocalcemia group. However, 6 to 12 months after surgery, only 1 patient complained about numbness of fingers. In a multicenter study with 14,934 patients, Rosato *et al*³ found that 10% of patients had symptomatic hypocalcemia. However, that study included patients who had TT (64.3%) and smaller-scale surgeries on the thyroid (35.7%).³

Post-TT-reduced PTH recovers in many patients within several weeks to 1 month after surgery.^{12,13} According to the data of some studies, the function of PGs after TT normally recovers when PTH in the blood is 10 pg/mL or more and no hypocalcemia symptoms are present.^{13,14} In other studies, the function of PGs returns to normal when patients do not need to take Ca and calcitriol preparations.^{1,15} Many authors claim that post-TT function of PGs becomes normal when a normal PTH value is determined in the blood, and patients do not need to take Ca and calcitriol preparations.^{16–19} Lorente-Poch *et al*²⁰ reported that approximately 20% of

Table 3 Calcemia on discharge from the hospital (day 2) and after 6 to 12 months (McNemar's test)

Calcemia on day 2 after surgery	Calcemia 6 to 12 months after surgery		Total
	Normocalcemia	Hypocalcemia	
Normocalcemia	30 (51.7)	0	30 (50.0)
Hypocalcemia	28 (48.3)	2 (100)	30 (50.0)
Total	58 (100)	2 (100)	60 (100)

($\chi^2 = 2.1$, $df = 1$, $P = 0.150$); $P < 0.01$.

patients who recover from protracted hypoparathyroidism do so after 6 months. In our study, reduced PTH in the blood was determined in 9 patients during the first 24 hours after surgery in the hypocalcemia group. However, after 6 to 12 months, only 1 patient had reduced PTH in this group. The patient complained about numbness of fingers and was taking Ca and calcitriol preparations.

A retrospective analysis with 1054 patients conducted by Ritter *et al*¹⁹ demonstrated that only 1.9% of patients developed long-term hypoparathyroidism 1 year after surgery and needed Ca and calcitriol preparations. According to the data of our study, persistent hypocalcemia could be anticipated in 2 patients from the postoperative hypocalcemia group. Of the 2 mentioned patients with hypocalcemia, no clinical symptoms were observed in 1 patient 6 to 12 months after surgery. The patient did not take Ca and calcitriol preparations. The other patient, with remaining numbness of fingers, PTH of 5.14 pg/mL, and Ca of 1.77 mmol/L in the blood 6 to 12 months after TT, regularly takes Ca and calcitriol preparations.

The amount of Ca in the blood is significant for faster functional recovery of the PGs after TT. The greater the Ca, the higher the probability of recovery of affected PGs.²⁰ Therefore, Ca and calcitriol preparations are frequently administered on discharge from the hospital to patients with more pronounced hypocalcemia, even in the absence of clinical symptoms.

Many authors suggested routine administration of Ca and calcitriol preparations to all patients undergoing TT.²¹ Others recommended postoperative Ca measurements as the standard protocol of care.²²

Conclusions

Hypocalcemia is a frequent post-TT complication; however, in most cases, it regresses after 6 to 12 months (especially if Ca and calcitriol preparations are taken) and does not cause any long-term negative effects. Based on the data of our study, there were no statistically significant factors for postoperative hypocalcemia 6 to 12 months after thyroid surgery. Generally, there were no differences between the groups 6 to 12 months after surgery.

References

- Karamanakos SN, Markuo KB, Panagopoulos K, Karavias D, Vagianos CE, Scopa CD *et al*. Complications and risk factors related to the extent of surgery in thyroidectomy. Results from 2,043 procedures. *Hormones (Athens)* 2010;9(4):318-325
- Ho TW, Shaheen AA, Dixon E, Harvey A. Utilization of thyroidectomy for benign disease in the United States: a 15-year population-based study. *Am J Surg* 2011;201(5):570-574
- Rosato L, Avenia N, Bernante P, De Palma M, Gulino G, Nasi PG *et al*. Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. *World J Surg* 2004;28(3):271-276
- Wilson RB, Erskine C, Crowe PJ. Hypomagnesemia and hypocalcemia after thyroidectomy: a prospective study. *World J Surg* 2000;24(6):722-726
- Jacobs JK, Aland JW Jr, Ballinger JF. Total thyroidectomy. A review of 213 patients. *Ann Surg* 1983;197(5):542-549
- Reeve T, Thompson NW. Complications of thyroid surgery: how to avoid them, how to manage them, and observations on their possible effect on the whole patient. *World J Surg* 2000;24(8):971-975
- DAjello F, Cirocchi R, Docimo G, Catania A, Ardito G, Rosato L *et al*. Thyroidectomy with ultrasonic dissector: a multicentric experience. *G Chir* 2010;31(6-7):289-292
- Stack BC, Binston DN, Bodenner DL, Brett EM, Dralle H, Orloff LA *et al*. AACE/ACE Disease State Clinical Review: postoperative hypoparathyroidism- definitions and management. *Endocr Pract* 2015;21(6):674-685
- Edafe O, Antakis R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian S.P. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg* 2014;101(4):307-320
- Demeester-Mirkin N, Hooghe L, Van Geertruyden J, De Maetelaer V. Hypocalcemia after thyroidectomy. *Arch Surg* 1992;127:854-858
- Lemaire FX, Debruyne F, Delaere P, Vander Porten V. Parathyroid function in the early postoperative period after thyroidectomy. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2001;55(2):187-197
- Sitges-Serra A, Ruiz S, Girvent M, Manjon H, Duenas JP, Sancho JJ. Outcome of protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Br J Surg* 2010;97(11):1687-1695
- Youngwirth L, Benavidez J, Sippel R, Chen H. Parathyroid hormone deficiency after total thyroidectomy: incidence and time. *J Surg Res* 2010;163(1):69-71
- Al-Dahri SF, Mubasher M, Mufarji K, Allam OS, Terkawi AS. Factors predicting post-thyroidectomy hypoparathyroidism recovery. *World J Surg* 2014;38(9):2304-2310
- Almqvist M, Hallgrímsson P, Nordenström E, Bergenfelz A. Prediction of permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *World J Surg* 2014;38(10):2613-2620
- 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;133(2):180-185
- Chow TL, Choi CY, Chiu AN. Postoperative PTH monitoring of hypocalcemia expedites discharge after thyroidectomy. *Am J Otolaryngol* 2014;35(6):736-740

18. Nawrot I, Pragacz A, Pragacz K, Grzesiuk W, Barczyński M. Total thyroidectomy is associated with increased prevalence of permanent hypoparathyroidism. *Med Sci Monit* 2014;20(9): 1675–1681
19. Ritter K, Elfenbein D, Schneider D, Chen H, Sippel RS. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: incidence and resolution. *J Surg Res* 2015;197(2):348–353
20. Lorente-Poch L, Sancho JJ, Munoz-Nova JL, Sanchez-Velazquez P, Sitges-Serra A. Defining the syndromes of parathyroid failure after total thyroidectomy. *Gland Surg* 2015;4(1): 82–90
21. Roh JL, Park CI. Routine oral calcium and vitamin D supplements for prevention of hypocalcemia after total thyroidectomy. *Am J Surg* 2006;192(5):675–678
22. Lombardi CP, Raffaelli M, Trinci P, Dobrinja C, Carrozza C, Di Stasio E *et al.* Parathyroid hormone levels 4 hours after surgery do not accurately predict post-thyroidectomy hypocalcemia. *Surgery* 2006;140(6):1016–1025

PRIEDAI

1 priedas

LEIDIMAI ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

PATVIRTINTA
Lietuvos bioetikos komiteto direktoriaus
2011 m. kovo 14 d. įsakymu Nr. V-10
(kartu su 2012 m. vasario 10 d.
įsakymo Nr. V-3 pakeitimu)



LIETUVOS BIOETIKOS KOMITETAS

Budžetinė įstaiga, Vilniaus g. 16, LT-01402 Vilnius, tel. (8 5) 212 4565,
faks. (8 5) 260 8640, el. p. lbek@sam.lt, http://bioetika.sam.lt
Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 188710595

LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2014-12-02 Nr.: L-14-09/2

Tyrimo pavadinimas: „Po visos skydliaukės pašalinimo operacijos išsivysčiusios hipokalcemijos rizikos veiksniai ir jų klinikinė vertė“	
Protokolo Nr.: PH-01 Versija Nr.: 01 Data: 2014 m. spalio 01 d.	
Asmens informavimo ir Informuoto asmens sutikimo forma (lietuvių kalba): Versija: 01 Data: 2014 m. spalio 01 d.	
Pagrindinis tyrėjas: Gyd. Vitalijus Eismontas	
Biomedicininio tyrimo vieta: Įstaigos pavadinimas: Klaipėdos universitetinė ligoninė Adresas: Liepojos 41, LT-92288, Klaipėda, Lietuva	

Leidimo būdinimas išduotas Lietuvos bioetikos komiteto Biomedicininių tyrimų ekspertų grupės posėdyje, įvykusio 2014 m. lapkričio 18 d., sprendimu.

Direktorius



Eugenijus Gefenas



**LIETUVOS BIOETIKOS KOMITETAS
LITHUANIAN BIOETHICS COMMITTEE**

State budget institution, Vilniaus str. 16, LT-01402 Vilnius, Lithuania, tel. (+370 5) 212 4565, fax (+370 5) 260 8640

E-mail: lbek@sam.lt, <http://bioetika.sam.lt>

Data is collected and stored at the Register of Legal Entities, code 188710595

APPROVAL TO CONDUCT BIOMEDICAL RESEARCH

2014-12-02 No.: L-14-09/2

Title: "Clinical value of risk factors influencing postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy"
Protocol No.: PH-01 Version No.: 01 Date: 01 October, 2014
Subject Information and Informed Consent Form (in Lithuanian): Version: 01 Date: 01 October, 2014
Principal Investigator: Vitalijus Eismontas, MD
Biomedical research site: Name of institution: Klaipeda University Hospital Address of institution: Liepojos 41, Klaipeda, LT-92288

Approval has been issued following the decision of the Lithuanian Bioethics Committee meeting of 18 November, 2014.

Director



Eugenijus Gefenas

PATVIRTINTA
Lietuvos bioetikos komiteto direktoriaus
2011 m. kovo 14 d. įsakymu Nr. V-10
(kartu su 2012 m. vasario 10 d.
įsakymo Nr. V-3 pakeitimu)



LIETUVOS BIOETIKOS KOMITETAS

Biudžetinė įstaiga, Vilniaus g. 16, LT-01402 Vilnius, tel. (8 5) 212 4565,
faks. (8 5) 260 8640, el. p. lbek@sam.lt, <http://bioetika.sam.lt>
Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 188710595

LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2014-12-02 Nr.: L-14-09/1

Tyrimo pavadinimas: „Po visos skydliaukės pašalinimo operacijos išsivysčiusios hipokalcemijos rizikos veiksniai ir jų klinikinė vertė“	
Protokolo Nr.:	PH-01
Versija Nr.:	01
Data:	2014 m. spalio 01 d.
Asmens informavimo ir Informuoto asmens sutikimo forma (lietuvių kalba):	
Versija:	01
Data:	2014 m. spalio 01 d.
Pagrindinis tyrėjas:	med. m. dr. Virgilijus Beiša
Biomedicininio tyrimo vieta:	
Ištaigos pavadinimas:	Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos
Adresas:	Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius, Lietuva

Leidimo liudijimas išduotas Lietuvos bioetikos komiteto Biomedicininių tyrimų ekspertų grupės posėdyje, vykusio 2014 m. lapkričio 18 d., sprendimu.

Direktorius



Eugenijus Gefenas



**LIETUVOS BIOETIKOS KOMITETAS
LITHUANIAN BIOETHICS COMMITTEE**

State budget institution, Vilniaus str. 16, LT-01402 Vilnius, Lithuania, tel. (+370 5) 212 4565, fax (+370 5) 260 8640

E-mail: lbek@sam.lt, <http://bioetika.sam.lt>

Data is collected and stored at the Register of Legal Entities, code 188710595

APPROVAL TO CONDUCT BIOMEDICAL RESEARCH

2014-12-02 No.: L-14-09/1

Title: "Clinical value of risk factors influencing postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy"	
Protocol No.: PH-01 Version No.: 01 Date: 01 October, 2014	
Subject Information and Informed Consent Form (in Lithuanian): Version: 01 Date: 01 October, 2014	
Principal Investigator: Virgilijus Beisa, M.D., Ph. D.	
Biomedical research site: Name of institution: Vilnius University Hospital Santariskiu Clinics Address of institution: Santariskiu str. 2, LT-08661 Vilnius, Lithuania	

Approval has been issued following the decision of the Lithuanian Bioethics Committee meeting of 18 November, 2014.

Director



Eugenijus Gefenas

ASMENS, DALYVAUJANČIO KLINIKINIAME TYRIME, INFORMAVIMO FORMA

VU mokslinių tyrimų kryptis – biomedicinos mokslai (medicina); 2014-10-01
Žmogaus biomedicininis ir psichologinis pažinimas bei gydymo metodų plėtra; Nr. PH-01
Ligų etiopatogenezė, diagnostika, gydymas, reabilitacija ir prevencija;
fundamentiniai ir klinikiniai tyrimai; Versija 01
Taikomasis tyrimas „Po visos skydliaukės pašalinimo operacijos išsivysčiusios
hipokalcemijos rizikos veiksniai ir jų klinikinė vertė“

Gerbiamasis/Gerbiamoji,

Šioje formoje pateikta Jums skirta informacija apie biomedicininį tyrimą. Pasirašydami ją Jūs sutinkate dalyvauti moksliniame tyrime. Šioje formoje aptariamos tyrimo atlikimo priežastys, mokslinio tyrimo procedūros, nauda, rizika, galimi nepatogumai ir kita svarbi informacija. Jei nuspręsite dalyvauti, paprašysime Jūsų pasirašyti šią sutikimo formą. Pasirašydami, Jūs sutinkate tyrimo metu vykdyti gydytojo tyrėjo bei tyrimo komandos nurodymus. Neskubėkite ir atidžiai perskaitykite šį dokumentą, jei nesupratote kokio nors žodžio ar teiginio, būtinai užduokite visus iškilusius klausimus tyrimo gydytojui ar kitiems tyrimo komandos nariams. Prieš priimdami sprendimą, galite pasitarti su šeimos nariais ar draugais.

Kviečiame Jus dalyvauti tęstiniame, klinikiniam tyrime „Po visos skydliaukės pašalinimo operacijos išsivysčiusios hipokalcemijos rizikos veiksniai ir jų klinikinė vertė“. Tyrimo užsakovas – Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas. Užsakovo atstovas – prof. (HP) dr. Algirdas Utkus. Tyrimo trukmė – 2014-11-24–2019-11-24. Tiriamųjų skaičius – 400. Tyrimas vykdomas Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikoje ir Klaipėdos universitetinėje ligoninėje. Tyrimo dalyvauja 18–90 metų amžiaus pacientai, kuriems buvo atliktas visiškas skydinės liaukos pašalinimas.

Jums nustatyta skydliaukės liga dėl kurios gydytojas Jums rekomenduoja atlikti visos skydliaukės pašalinimo operaciją. Po šios operacijos daliai pacientų sumažėja kalcio koncentracija kraujyje. Taip atsitinka dėl to, kad prie skydliaukės glaudžiasi 4 mažytės liaukutės, vadinamos prieskydinėmis liaukomis. Jos gamina kalcio koncentraciją kraujyje reguliuojantį paratiroidinį hormoną. Atliekant operaciją, šios liaukutės yra išsaugomos, tačiau šalinant skydliaukę jos neretai neišvengiamai traumuojamos dėl jų individualaus išsidėstymo. Kalcio koncentracijos sumažėjimas gali būti laikinas (pasitaiko 10–25 % atvejų) arba nuolatinis (trunkantis ilgiau, nei 6 mėnesius; išsivysto 2–4 % atvejų). Kalcis žmogaus organizme atlieka daug funkcijų, tarp jų būtinas nervų bei raumenų tinkamai veiklai palaikyti. Todėl esant mažai kalcio koncentracijai kraujyje, gali atsirasti nemalonūs pojūčiai veide, rankose bei kojose („tirpsta“, „bado adatėlė“, raumenų mėšlungiai, nuotaikos pablogėjimas. Retais atvejais – traukuliai. Sumažėjus kalcio kiekiui kraujyje po visos skydliaukės pašalinimo operacijos ir išryškėjus klinikiniam hipokalcemijos reiškiniams įprastai skiriami kalcio ir vitamino D preparatai. Remiantis ankstesnių mokslinių tyrimų duomenimis ir nustatius šio tyrimo pacientų rizikos veiksnius hipokalcemijos išsivystymui, galimai kai kuriais atvejais jau prieš operaciją būtų nustatoma didesnė pacientų pooperacinės hipokalcemijos išsivystymo rizika nei įprastai, dėl ko būtų išvengiama ryškių pooperacinių hipokalcemijų. Šio tyrimo duomenys ir rezultatai leistų ateityje jau prieš operaciją įtarti padidintą pooperacinės hipokalcemijos išsivystymo riziką ir imtis atitinkamų priemonių jai sumažinti ar išvengti.

Tyrimo tikslas – nustatyti, kokie veiksniai lemia kalcio koncentracijos sumažėjimą kraujyje po visiško skydliaukės pašalinimo operacijos, ir ateityje pateikti rekomendacijas kaip sumažinti šios komplikacijos dažnį.

Dalyvaudami tyrime, papildomų pavojų ar procedūrų Jūs nepatirsite – reikalingi duomenys bus paimti iš įprastai prieš tokias operacijas ir jų metu atliekamų tyrimų rezultatų. Nebus papildomai sugaištas Jūsų laikas. Jūs nepatirsite papildomo skausmo ar kitų nemalonių pojūčių. Įprastinis gydymo planas dėl šio tyrimo nebus keičiamas.

Prašome leisti naudotis Jūsų mediciniais dokumentais: ambulatorine kortele, ligos istorijomis, išrašais bei tyrimų duomenimis. Informacija apie Jūsų operaciją ir tyrimų rezultatus nustatyta tvarka bus pateikta Jūsų šeimos gydytojui. Šeimos gydytojas taip pat bus informuotas apie atliekamą tyrimą. Informacija, gauta atliekant biomedicininį tyrimą, apie Jūsų sveikatos būklę, diagnozę, prognozę, gydymą ir kitus su Jūsų sveikata susijusius asmeninio pobūdžio faktus yra konfidenciali. Viešinant tyrimo medžiagą Jūsų atpažinti nebus įmanoma (nebus naudojamas nei Jūsų vardas ar pavardė, nei identifikacinis kodas).

Iš medicininių dokumentų bus naudojami prieš operaciją atliktų Jūsų kraujo kalcio, vitamino D, skydliaukę stimuliuojančio hormono ir tiroksino lygio tyrimų rezultatai ir po operacijos išmatuoto kalcio koncentracijos kraujyje rezultatai. Taip pat duomenys apie chirurginės operacijos tipą, jos metu rastų prieskydinių liaukų skaičių ir būklę operacijos pabaigoje.

Kompensacija už Jūsų dalyvavimą tyrime nėra numatyta. Papildoma rizika, lyginant su standartiniu ištyrimu ir gydymu nėra nustatyta. Jūs turite teisę atsisakyti dalyvauti tyrime arba bet kuriuo metu pasitraukti iš tyrimo nepatiriant jokios neigiamos įtakos sveikatos priežiūros kokybei ir prieinamumui.

Tyrėjai skirs pakankamai laiko atsakyti į visus Jums kilusius klausimus ar neaiškumus. Jeigu Jums iškiltų neaiškumų, bet kada galite kreiptis į Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos pilvo chirurgijos centro vadovą prof. Virgilijų Beišą tel. 8 682 40200 ir Klaipėdos universitetinės ligoninės pilvo ir endokrininės chirurgijos skyriaus gydytoją abdominalinę chirurgą Vitalijų Eismontą tel. 8 612 70764.

Leidimas vykdyti šį klinikinį tyrimą yra išduotas Lietuvos bioetikos komitete

Lietuvos bioetikos komitetas
Vilniaus g. 16, LT-01402 Vilnius
Tel.: 8 5 2124565, faks. 8 5 2608640
El. paštas: lbek@sam.lt
<http://bioetika.sam.lt>

Vilniaus regioninio biomedicininių tyrimų etikos komitetas
M. K. Čiurlionio 21/27, 228 kab., LT-03101 Vilnius
Tel./faksas: 8 5 2686998
El. paštas: rbtek@mf.vu.lt

Kauno regioninis biomedicininių tyrimų etikos komitetas
Lietuvos sveikatos mokslų universitetas
A. Mickevičiaus g. 9, LT 44307 Kaunas
Tel. 8 37 326889
El. paštas: kaunorbtek@ismuni.lt

ASMENS, DALYVAUJANČIO KLINIKINIAME TYRIME, INFORMUOTO SUTIKIMO FORMA

Aš,....., buvau supažindintas su tyrimo „Po visos skydliaukės pašalinimo operacijos išsivysčiusios hipokalcemijos rizikos veiksniai ir jų klinikinė vertė“ tikslais ir uždaviniais, tyrimo eiga bei procedūromis. Man buvo aiškiai ir suprantamai paaiškintos dalyvavimo tyrime sąlygos. Savanoriškai sutinku dalyvauti tyrime.

Asmens vardas ir pavardė, parašas, data.....
.....

Taip pat sutinku, kad tyrėjai naudotųsi mano medicininiais dokumentais, laikantis nustatytų konfidencialumo reikalavimų.

Asmens vardas ir pavardė, parašas, data.....
.....

Informavusio gydytojo vardas ir pavardė, parašas, data.....
.....

PACIENTO TYRIMO PROTOKOLAS

Demografiniai rodikliai				Priešoperaciniai rodikliai									
Paciento Nr.	Amžius, metai	Lytis, v/m	Svoris, kg	Naudojo papildus ar vitamino D preparatus per paskutinius 6 mėn., taip/ne	Tirotoksikozė iki operacijos, ne/ < 10 metų / > 10 metų	Bendras Ca, mmol/l	Jonizuotas Ca, mmol/l	PTH, ng/l (pg/ml)	Vit. D, nmol/l	TSH, mU/l	FT ₄ , pmol/l	FT ₃ , pmol/l	Densitometrija kaulų masės tankis (KMT) T lygmuo, μg/l (ng/ml), taip/ne
Operaciniai rodikliai													
Tiroidiektomija be limfonodektomijos, taip/ne	Tiroidiektomija su vienuose centrinėje limfonodektomija, taip/ne	Tiroidiektomija su abipuse centrinėje limfonodektomija, taip/ne	Stebėtų prieskydinių liaukų skaičius	Kairės apatinės skydliaukės arterijos viršutinė šaka perrišta/neperrišta	Kairės apatinės skydliaukės arterijos apatinė šaka perrišta/neperrišta	Kairės apatinės skydliaukės arterijos viršutinė šaka perrišta/neperrišta	Kairės apatinės skydliaukės arterijos viršutinė šaka perrišta/neperrišta	Dešinės apatinės skydliaukės arterijos viršutinė šaka perrišta/neperrišta					
Operaciniai rodikliai													
Dešinės apatinės skydliaukės arterijos apatinė šaka perrišta/neperrišta	Dešinės apatinės skydliaukės arterijos kamienas perrištas/neperrištas	Patamsėjusių prieskydinių liaukų skaičius operacijos pabaigoje	Prieskydinių liaukų hematoma, taip/ne	Autotransplantuotų prieskydinių liaukų skaičius	Folikulinė adenoma, taip/ne	Adenoma toziniui mazgai, taip/ne	Koloidinė mazginė struma, taip/ne	Papilinė karcinoma, taip/ne	Folikulinė karcinoma, taip/ne	Medulinė karcinoma, taip/ne	Anaplastinė karcinoma, taip/ne	Autoimuninis tiroiditas, taip/ne	
Pooperaciniai rodikliai													
PTH, ng/l (pg/ml) pirma para	Bendras Ca, mmol/l pirma para	Jonizuotas Ca, mmol/l pirma para	Bendras Ca, mmol/l antra para	Jonizuotas Ca, mmol/l antra para	Revizija dėl kraujavimo, taip/ne	Žaizdos infekcija, taip/ne	Žaizdos hematoma, taip/ne	Balso prikimimas, taip/ne	Vienos balso klostės parėžė, taip/ne	Abiejų balso klostės parėžė, taip/ne			
Pooperacinė hipokalcemija													
Hipokalcemijos klinikinė išraiška: nėra / I para / II para	Hipokalcemija be klinikinės išraiškos, taip/ne	Hipokalcemija	Chvosteko simptomai, taip/ne	Hipokalcemija	Trucoseau simptomai, taip/ne	Hipokalcemija	Pirštų tirpimas, taip/ne	Pooperacinis gydymas					
								Gydymas stacionare Ca ir vit. D paratais po operacijos pradetas: I para / II para / III para / išrašant / neskirtas					

CLAVIEN–DINDO KLASIFIKACIJA

Clavien-Dindo Classification System for Surgical Complications.

Grade	Definition
I	Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment or surgical, endoscopic, or radiological interventions (Permitted therapeutic regimens are: drugs such as antiemetics, antipyretics, analgesics, diuretics, and electrolytes; and physiotherapy. The grade also includes wound infections opened at the bedside)
II	Requiring pharmacological treatment with drugs other than those permitted for grade I complication (would include blood transfusions and total parenteral nutrition)
III	Requiring surgical, endoscopic, or radiological intervention
IIIa	Intervention not under general anesthesia
IIIb	Intervention under general anesthesia
IV	Life-threatening complication (including complications of the central nervous system) that requires management in a high dependency or intensive therapy unit
IVa	Single organ dysfunction (including dialysis)
IVb	Multiorgan dysfunction
V	Death

CURRICULUM VITAE

Name, Surname: Vitalijus Eismontas
Address: Abdominal and Endocrine Surgical Department, Klaipeda University Hospital, Liepojos 41, LT-92288 Klaipėda, Lithuania
Phone: +370 612 70764
E-mail: eismontasv@yahoo.com

Education:

2000 Masters qualification degree in Health Sciences, Medical doctor, Medical Academy of Medicine (KMU)
2001 Internship in Telšiai City Hospital
2006 Professional qualification of general surgeon, Medical Academy of Medicine (KMU)
2010–2011 Professional qualification of abdominal surgeon, Vilnius University

Job positions:

2001–2003 Kėdainiai Primary Medical Center, doctor
2001–2004 Medical Academy of Medicine (KMU), Pediatric Department, doctor on duty
2003–2006 Kaunas Oncology Hospital, doctor on duty
2006–present Klaipėda University Hospital, abdominal surgeon

Training Courses:

2006 Interventional ultrasound, Vilnius University
1st International Bipolar Radiofrequency-Ablation-Workshop, Innsbruck, Austria
2007 Radioablative thermodestruction of liver, using ultrasound navigation system, Torino, Milano, Genova, Italy
2008 Pancreas tumors diagnostic and complex treatment, Kaunas Medical University
2008 Laparoscopic liver surgery with Harmonic, Ljubljana, Slovenia
2009 Laparoscopic Gastric Bypass Course, Kaunas Medical University
2011 02 05 Good Clinical Practice (ICH/GCP) training courses Amber CRO Marupe, Daugavas 38/1, Latvia (8h)
2011 Cytoreductive surgery + HIPEC, Bergamo, Italy
2012 Liver disease, Vilnius University
2012 8th International World Congress on Peritoneal Surface Malignancies, Berlin, Germany
2012 Endoscopic TEPP- Hernia Workshop, Wipperfurth, Germany
2013 Laparoscopic Gastric Bypass Course, Lithuanian University of Health Sciences
2013 Surgical treatment for tumors of the digestive system, Lithuanian University of Health Sciences
2015 10 17 Good Clinical Practice (GCP) training courses BETIS Nr. 2015-47, Vilnius, Lithuania (4 h)

2017 09 01–09 03	Laparoscopic Gastric at Seoul National University Bundang Hospital, Korea
2018 09 28–09 29	International Workchop on Laparoscopic Liver Surgery, Cordoba, Spain
2019 02 26–02 28	TransEnterix Senhance Surgical Robot Training, Milan, Italy
2019 06 13–06 14	EMEA Bariatric and Metabolic Surgery Symposium, Hamburg, Germany
2019 09 17	Laparoscopic Bariatric Surgery Workshop at the European School of Laparoscopic Surgery, Brussel, Belgium

Study:

1. TP- 434-025, A Phase 3, Randomized, Double- Blind, Double- Dummy, Multicenter, Prospective Study to Assess the Efficacy and Safety of Eravacycline Compared with Meropenem in Complicated Intra- abdominal Infection 2016- 2017.
2. TP- 434-008, A Phase 3, Randomized, Double- Blind, Double- Dummy, Multicenter, Prospective Study to Assess the Efficacy and Safety of Eravacycline Compared with Ertapenem in Complicated Intra- abdominal Infection 2013- 2014.
3. D4280C00005, A Phase 3, Randomized, Multicenter, Double- Blind, Double- Dummy, Parallel- Group, Comparative Study to Determine the Efficacy, Safety, and Tolerability of Ceftazidime- Avibactam (CAZ- AVI) Plus Metronidazole Versus Meropenem in the Treatment of Complicated Intra- Abdominal Infections (cIAIs) in Hospitalized Adults 2013- 2014.
4. Multicenter, Double- Blind, Randomized, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Intravenous CXA-201 with that of Meropenem in Complicated Intraabdominal Infections 2012 – 2013.
5. TP-434-P2-cIAI-1, A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Multicenter, Prospective Study to Assess the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of 2 Dose Regimens of TP 434 compared with Ertapenem in Adult Community Acquired Complicated Intra-abdominal Infections 2011–2012.
6. Observational Study of hepatic metastasis of colorectal origin – the first international registry www.livermetsurvey.org Administrator 2007–present.

Articles:

1. Eismontas V, Klimasauskiene V, Dulskas A, Samalavicius N.E. Laparoscopic excision of a cystic vascular malformation of the sigmoid colon mesentery presenting as a retroperitoneal tumour-a video vignette. *Colorectal Dis* 2020 Jul. doi.org/10.1111/codi.15230. Accepted Article online 3 July 2020.
2. Safety of hospital discharge before return of bowel function after elective colorectal surgery. *Br J Surg* 2020 Apr;107(5):552-559. doi: 10.1002/bjs.11422.
3. Safety and efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs to reduce ileus after colorectal surgery. *Br J Surg* 2020 Jan;107(2):e161-e169. doi: 10.1002/bjs.11326.
4. Eismontas V, Slepavicius A, Janusonis V, Zeromskas P, Beisa V, Martinkenas A, Dambrasuskas Z, Gulbinas A, Strupas K. Occurrence of clinically significant hypocalcemia 6–12 months following total thyroidectomy could be overrated: results of a prospective multicenter study. *Int Surg* 2019;103(7-8):344-50. doi.org/10.9738/INTSURG-D-18-00024.1.

5. Association of mechanical bowel preparation with oral antibiotics and anastomotic leak following left sided colorectal resection: an international, multi-centre, prospective audit. 2017 European Society of Coloproctology (ESCP) collaborating group. *Colorectal Dis.* 2018 Sep;20 Suppl 6:15-32. doi: 10.1111/codi.14362.
6. The impact of conversion on the risk of major complication following laparoscopic colonic surgery: an international, multicentre prospective audit. 2017 and 2015 European Society of Coloproctology (ESCP) collaborating groups. *Colorectal Dis.* 2018 Sep;20 Suppl 6:69-89. doi: 10.1111/codi.14371.
7. An international multicentre prospective audit of elective rectal cancer surgery; operative approach versus outcome, including transanal total mesorectal excision (TaTME). 2017 European Society of Coloproctology (ESCP) collaborating group. *Colorectal Dis.* 2018 Sep;20 Suppl 6:33-46. doi: 10.1111/codi.14376.
8. Evaluating the incidence of pathological complete response in current international rectal cancer practice: the barriers to widespread safe deferral of surgery. 2017 European Society of Coloproctology (ESCP) collaborating group. *Colorectal Dis.* 2018 Sep;20 Suppl 6:58-68. doi: 10.1111/codi.14361.
9. Eismontas V, Slepavičius A, Janusonis V, Zeromskas P, Beisa V, Strupas K, Dambrauskas Z, Gulbinas A, Martinkenas A. Predictors of postoperative hypocalcemia occurring after a total thyroidectomy: results of prospective multicenter study. *BMC Surgery.* 2018 18:55. doi: 10.1186/s12893-018-0387-2.
10. Eismontas V, Ajauskaitė K, Šlepavičius A, Žeromskas P, Beiša V, Strupas K. Predictors of hypocalcemia occurring after a total thyroidectomy. A systemic review. *Health Sciences.* 2016; 26 (5), ISSN: 1392-6373, 120-130.
11. Šlepavičius A, Turskis V, Nutautienė V, Eismontas V. Early data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. 2016; 26 (5), ISSN:1392-6373, 88-92.
12. Eismontas V, Turskis V, Česas A, Šlepavičius A. Experience of hipec and cytoreductive surgery in Klaipėda university hospital . *Health Sciences.* 2013; 23(3(88)) 73–78.
13. Turskis V, Eismontas V, Česas A, Seinins D, Slepavičius A. Hepatic Epithelioid Haemangioendothelioma. Presentation of Two Clinical Cases. *Health Sciences.* 2013; 23(3(88)) 27–31.
14. Beiša V, Šileikis A, Eismontas V, Strupas K. Video-assisted laparoscopic lobectomy by the subclavicular approach. A case report. *Videosurgery and other minimally-invasive techniques.* 2012; vol. 7 (3), ISSN: 1895-4588, 206-209.
15. Eismontas V, Turskis V, Slepavičius A. Treatment of severe acute pancreatitis in Klaipėda University hospital. *Health Sciences.* 2011, vol. 21 (4), ISSN: 1392-6373, 94-96.
16. Eismontas V., Slepavičius A., Kuprys G. Laparoscopic radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma by using laparoscopic ultrasound. First experience. *Health Sciences.* 2008; 18; 1743-1745.

Fields of interest: laparoscopic gastric, hepatobiliary, bariatric surgery.

Languages: lithuanian – native, russian – good, english – good.