



UiT Norges arktiske universitet

Det helsevitenskapelige fakultet

Hypoparathyroidisme etter total thyreoidektomi – har vi blitt bedre?

En case-serie for 2019 - t.o.m. juni 2021

August Drotninghaug Sæterstad Moe, MK-17

Masteroppgave profesjonsstudiet medisin MED 3950, juni 2022

Hovedveileder: Vegard Heimly Brun, IKM

Innholdsfortegnelse

1	Sammendrag	1
2	Innledning	2
2.1	Bakgrunn for valg av problemstilling	2
2.2	Teori om hypoparathyroidisme	4
2.3	Formål og problemstilling	6
3	Materiale og metode	8
3.1	Litteratursøk	8
3.2	Etiske overveielser	9
3.3	Datainnsamling	10
3.4	Studiepopulasjon	11
3.5	Analysekriterier for utvikling av persisterende hypoparathyroidisme	12
3.6	Variabler	13
3.6.1	Risikofaktorer knyttet til pasient- og pasientforløpsegenskaper	13
3.6.2	Blodprøver som prediktor for persisterende hypoparathyroidisme	15
3.7	Statistiske analyser i SPSS	16
3.8	Metodekritikk	17
4	Resultater	18
4.1	Persisterende hypoparathyroidisme	18
4.2	Mulige risikofaktorer for utvikling av postoperativ hypoparathyroidisme	20
4.2.1	Hovedanalysen	20
4.2.2	Risikofaktorer knyttet til pasient- og pasientforløpsegenskaper	22
4.2.3	Blodprøver som prediktor for persisterende hypoparathyroidisme	26
4.3	Oppsummering av funn	28
5	Diskusjon	29
6	Konklusjon	35
	Referanseliste	36

Veilederavtale.....	38
---------------------	----

Tabelliste

Tabell 1 Gjennomføring av litteratursøk i databasen PubMed.	8
Tabell 2 Oversikt over variabler og modellering av variablenes verdier.	14
Tabell 3 Inndeling av hypokalsemi og referanseverdi for P-PTH.	15
Tabell 4 Deskriptiv statistikk for utvikling av postoperativ persisterende hypoparathyroidisme (PHP) blant pasienter operert med total thyreoidektomi ved UNN fra og med januar 2019 til og med juni 2021.....	20
Tabell 5 Hovedanalysen. Logistisk regresjonsanalyse av uavhengige variabler inkludert i studien hver for seg, med utvikling av postoperativ persisterende hypoparathyroidisme (PHP) som avhengig variabel.....	21
Tabell 6 Logistisk regresjonsanalyse av uavhengige variabler med statistisk signifikans fra hovedanalysen sammen.	22
Tabell 7 Krysstabell tidligere thyreoideaoperasjon og utvikling av postoperativ persisterende hypoparathyroidisme (PHP) for pasienter operert med total thyreoidektomi ved UNN fra og med 2019 til og med juni 2021, justert for adekvat oppfølging.	23
Tabell 8 Logistisk regresjonsanalyse av preoperative variabler sammen.	24
Tabell 9 Krysstabell histologisk hoveddiagnose og utvikling av postoperativ persisterende hypoparathyroidisme (PHP) for pasienter operert med total thyreoidektomi ved UNN fra og med 2019 til og med juni 2021.....	24
Tabell 10 Logistisk regresjonsanalyse av de ulike tilleggsinngrepene sammen.	25
Tabell 11 Krysstabell kjønn og utvikling av postoperativ persisterende hypoparathyroidisme (PHP) for pasienter operert med total thyreoidektomi ved UNN fra og med 2019 til og med juni 2021, justert for adekvat oppfølging.	26
Tabell 12 Logistisk regresjonsanalyse av postoperative blodprøver sammen.	27
Tabell 13 Krysstabell P-PTH under referanseområde første morgen postoperativt og utvikling av postoperativ persisterende hypoparathyroidisme (PHP) for pasienter operert med total thyreoidektomi ved UNN fra og med 2019 til og med juni 2021, justert for adekvat oppfølging.	27

Figurliste

Figur 1 Anatomisk figur av parathyreoideakjertlene. Egen illustrasjon (2022).....	4
Figur 2 Fysiologisk fremstilling av stimuli og effekt av PTH. Egen illustrasjon (2022).....	5
Figur 3 Flowchart som illustrerer inkluderings- og ekskluderingsprosess av deltagere i studien.	12
Figur 4 Kjønn- og aldersfordeling for pasienter som gjennomgikk total thyreoidektomi fra og med januar 2019 til og med juni 2021.....	19

Forord

Denne studien er skrevet som obligatorisk masteroppgave ved profesjonsstudiet medisin ved Universitetet i Tromsø (UiT). Hensikten med studien er å gå i dybden på et faglig område innenfor klinisk medisin. Studien skal følge opp en studie fra 2017, og undersøke komplikasjonsraten etter total thyreoidektomi ved Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN). Studien sikter også på å identifisere mulige risikofaktorer for utvikling av persisterende hypoparathyroidisme (PHP) etter total thyreoidektomi. Å identifisere risikofaktorer er viktig for å jobbe mot å senke komplikasjonsraten. Å finne ut hvordan en kan unngå slike komplikasjoner av operasjoner i fremtiden er viktig av hensyn til pasienters livskvalitet og utsikt til overlevelse.

En sentral referanse for denne studien er en masteroppgave (Ingvild Halle Tomassen, 2017) som ble skrevet ved UiT. Etter å ha lest Tomassens masteroppgave fra 2017 ble en interesse vekket hos meg for denne problemstillingen. Jeg valgte å gå inn i dette temaet da Avdeling for Bryst- og Endokrinkirurgi ved UNN høsten 2020 sendte ut et tilbud om prosjekt til masteroppgave. De ønsket nye data og status på insidensen av PHP, og undersøkelser om det er mulig å identifisere risikofaktorer for utvikling av dette. Etter et inspirerende møte med min veileder, overlege Brun ved avdelingen for bryst- og endokrinkirurgi, ble arbeidet med prosjektbeskrivelse startet. Innsamlingsarbeidet av data har prospektivt blitt gjennomført ved avdelingen i en ny database, Eurocrine.

Det har ikke vært behov for finansiering av arbeidet med denne oppgaven.

En stor takk til Vegard Heimly Brun ved Bryst- og endokrinkirurgisk avdeling ved UNN Tromsø som har vært veileder under arbeidet med denne oppgaven.



August D. S. Moe

Tromsø, 2022

1 Sammendrag

Bakgrunn: En tidligere studie ved UNN i 2017 avdekte en høy insidens (13.1%) av persisterende hypoparathyroidisme (PHP) for pasienter operert med total thyreoidektomi ved UNN i perioden 2005-2010. Denne studien har som formål å følge opp dette insidenstallet, og undersøke om insidensen av PHP etter total thyreoidektomi ved UNN fremdeles er like høy som en fant i 2017. Et sentralt spørsmål er å identifisere eventuelle risikofaktorer, med mål om å senke komplikasjonsraten.

Materiale og metode: 108 pasienter ble registrert i Eurocrine-registeret med operasjonskode BAA60 total thyreoidektomi ved UNN i tidsrommet januar 2019 til og med juni 2021. 78 av disse oppfylte kriterier for å bli inkludert i studien. Predefinerte variabler har blitt undersøkt for å se etter mulig korrelasjon med utvikling av PHP. Alle analyser har blitt gjort i SPSS etter utforming av et datasett basert på innsamlet data fra Eurocrine og DIPS. Logistisk regresjonsanalyse med $p < 0.05$ som signifikansmål ble brukt for å undersøke korrelasjon.

Resultater: 9 av 78 pasienter utviklet PHP, tilsvarende insidens på 11.5%, en liten nedgang siden Tomassens studie fra 2017. Pasienter som tidligere har gjennomgått thyreoideaoperasjon ser ut til å ha en forhøyet risiko for utvikling av PHP. Av risikofaktorer for utvikling av PHP ble det funnet at P-PTH første morgen postoperativ < 1.1 pmol/L viser sterkeste relasjon til utvikling av PHP. Bruk av kalsiumtilskudd under innleggelse viste også statistisk signifikant assosiasjon til utvikling av PHP.

Konklusjon: Studien viser en liten nedgang i insidens av PHP etter total thyreoidektomi fra Tomassens studie, imidlertid kan ikke studien vise til konkrete tiltak som forklarer insidensnedgangen. Tidligere gjennomgått thyreoideaoperasjon og måling av P-PTH < 1.1 pmol/L første morgen postoperativt kan være av interesse for videre forskning. Mer forskning basert på større datagrunnlag er nødvendig for å finne korrelasjoner med større statistisk styrke.

2 Innledning

2.1 Bakgrunn for valg av problemstilling

Hypoparathyroidisme med påfølgende hypokalsemi er den vanligste komplikasjonen ved total thyreoidektomi (1). Persisterende hypoparathyroidisme (PHP) kan være en alvorlig komplikasjon hos en pasient, og kan også se ut til å være relatert til økt mortalitet (2). Den vanligste årsaken til hypoparathyroidisme er halskirurgi (3). Postoperativ hypoparathyroidisme utgjør de fleste og mest alvorlige tilfellene av hypoparathyroidisme (4, 5). De fleste kliniske manifestasjoner av hypoparathyroidisme kommer sekundært til påfølgende hypokalsemi (6), noe som vanligvis kan behandles med kalsium- og D-vitamintilskudd (7, 8). Hypokalsemi kan medføre milde symptomer som peroral nummenhet, parestesier i hender og føtter og lette muskelkramper, eller alvorlige symptomer som anfall og alvorlige muskelkramper som laryngospasme og tetani (9). Ubehandlet hypokalsemi over tid kan medføre plagsomme symptomer og andre sykdommer som blant annet tretthet, hukommelsesvansker, hjertearytmi, katarakt, tannanomalier, kronisk nyresykdom, nefrokalsinose og intracerebral kalsifisering (4-6).

En stor metaanalyse publisert i 2014 viser median insidens av forbigående og persisterende hypoparathyroidisme etter total thyreoidektomi på henholdsvis 19-38% og 0-3% (10). Det finnes flere studier internasjonalt som støtter en lav insidens på mellom 0-3% for postoperativ PHP (3, 10-12). Likevel finner en også flere studier internasjonalt som viser forhøyet insidens i land som Spania, England, Sverige, USA, og Australia hvor det rapporteres om insidens av PHP etter total thyreoidektomi fra 6% helt opp til 14,5% (2, 13-16). Dette tyder på at det ikke er en internasjonal konsensus rundt forventet insidens av PHP etter total thyreoidektomi. Ifølge norsk nasjonalt handlingsprogram for thyroideakreft er det ikke uvanlig med lette hypokalsemisymptomer en kort periode etter total thyreoidektomi, da som følge av forbigående hypoparathyroidisme. Der oppgis det at insidensen av permanent postoperativ hypokalsemi som følge av PHP ligger på ca. 2% avhengig av kirurgens erfaring og tumorens utbredelse (17). Imidlertid viste en masteroppgave ved Universitetet i Tromsø (UiT) og Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN) i 2017 at hele 13,1% av de som ble operert ved UNN i perioden 2010-2011 utviklet PHP (18). Denne studien vil være avgrenset til å følge opp Tomassens studie fra Tromsø, og undersøke om det har skjedd endringer av insidensen ved UNN siden 2017.

Sentralt for denne studien er Tomassens studie fra 2017. Tomassens studie hadde som formål å identifisere tidlige risikofaktorer for utvikling av PHP med påfølgende hypokalsemi som postoperativ komplikasjon til total thyreoidektomi. Studiepopulasjonen var pasienter operert ved UNN fra og med 2005 til og med 2010, totalt 145 pasienter ble inkludert i studien. Kriteriene for utvikling av PHP i Tomassens studie var tegn til hypoparathyroidisme ett år etter operasjonen, noe som innebar at enten a) diagnosen hypoparathyroidisme ble registrert i diagnoseverktøyet i DIPS eller at diagnosen var nedtegnet i et journalnotat, eller b) at det ble beskrevet lave PTH-målinger med samtidig hypokalsemi, eller c) at pasienten stod på fast medikasjon med kalsiumtilskudd og D3-vitaminpreparat på grunn av lave kalsiumverdier. Samtlige data ble uthentet fra UNNs elektronisk journalsystem, DIPS. Variablene som ble brukt inkluderte alder, kjønn, operasjonsdato, starttidspunkt for operasjon, sluttidspunkt for operasjon, antall liggedøgn, diagnose, type inngrep, om pasienten fikk kalsiumtilskudd de dagene aktuelle blodprøver ble tatt, antall parathyreoideakjertler identifisert i histologisnitt, om pasienten sto på kalsiumtilskudd 1 år etter operasjon, kalsium og PTH målt 1 år etter operasjon, og om pasienten hadde hypoparathyroidisme 1 år etter operasjon. Blodprøver inkluderte kalsium og PTH før operasjon, samt til ulike tidspunkt på operasjonsdagen og de tre påfølgende dagene. Studien fant at 19 pasienter hadde utviklet persisterende hypoparathyroidisme, tilsvarende til 13,1% av pasientene. Den beste prediktoren for utvikling av PHP som ble funnet i Tomassens studie var kalsium målt under 2,0 mmol/L kl. 7.30 første postoperative dag, da denne hadde en svært god negativ prediktiv verdi på 96% og derfor kan brukes til å utelukke en risiko for langvarig hypoparathyroidisme ved negativ test. Tomassen nevner i sin konklusjon at for å styrke prediksjonen av langvarig hypoparathyroidisme kan det fra tidligere studier se ut som PTH kan brukes, men at det her trengs mer forskning, blant annet for å finne det beste tidspunktet for å måle PTH.

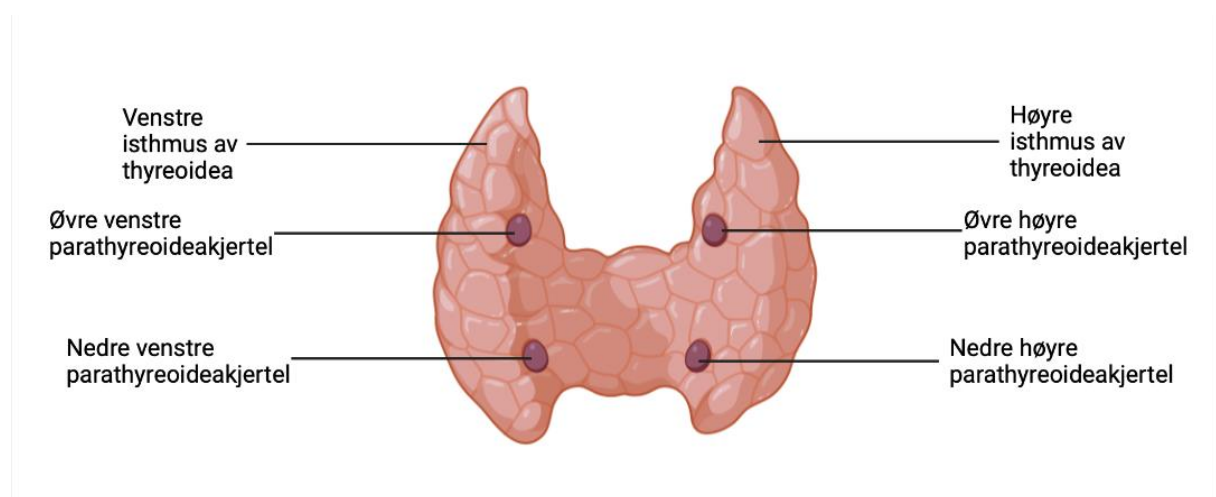
Avdeling for bryst- og endokrinkirurgi sendte høsten 2020 ut et tilbud om prosjekt til masteroppgave hvor de ønsket å undersøke om insidensen av PHP fremdeles er like høy, og om det er mulig å identifisere mulige risikofaktorer for utvikling av dette. I samtale med overleger ved Bryst- og endokrinkirurgisk avdeling ved UNN fremkommer det at det ikke blitt gjort konkrete tiltak i etterkant av Tomassens studie for å redusere insidensen av PHP ved UNN, dog har en følge av nevnte studie vært økt bevissthet rundt aktuelle problemstilling. Som en oppfølging av Tomassens studie har min studie undersøkt insidens av PHP som komplikasjon etter total thyreoidektomi, og sammenlignet denne insidensen med tall fra 2017. I min oppfølging har jeg gått utover Tomassens fokus, og også blitt jobbet mot å

identifisere eventuelle risikofaktorer for utvikling av PHP hos denne pasientgruppen, noe som er viktig i arbeidet med å senke komplikasjonsraten. Total thyreoidektomi gjøres både på grunn av cancer, godartede knuter, struma og ved thyreotoksikose. Inngrepet total thyreoidektomi innebærer fjerning av hele thyreoideakjertler (19).

For å oppsummere har komplikasjonen med PHP etter total thyreoidektomi fått mer fokus internasjonalt det siste tiåret, og en ser at hypoparathyroidisme ikke bare reduserer livskvalitet, men også kan være assosiert med økt dødelighet.

2.2 Teori om hypoparathyroidisme

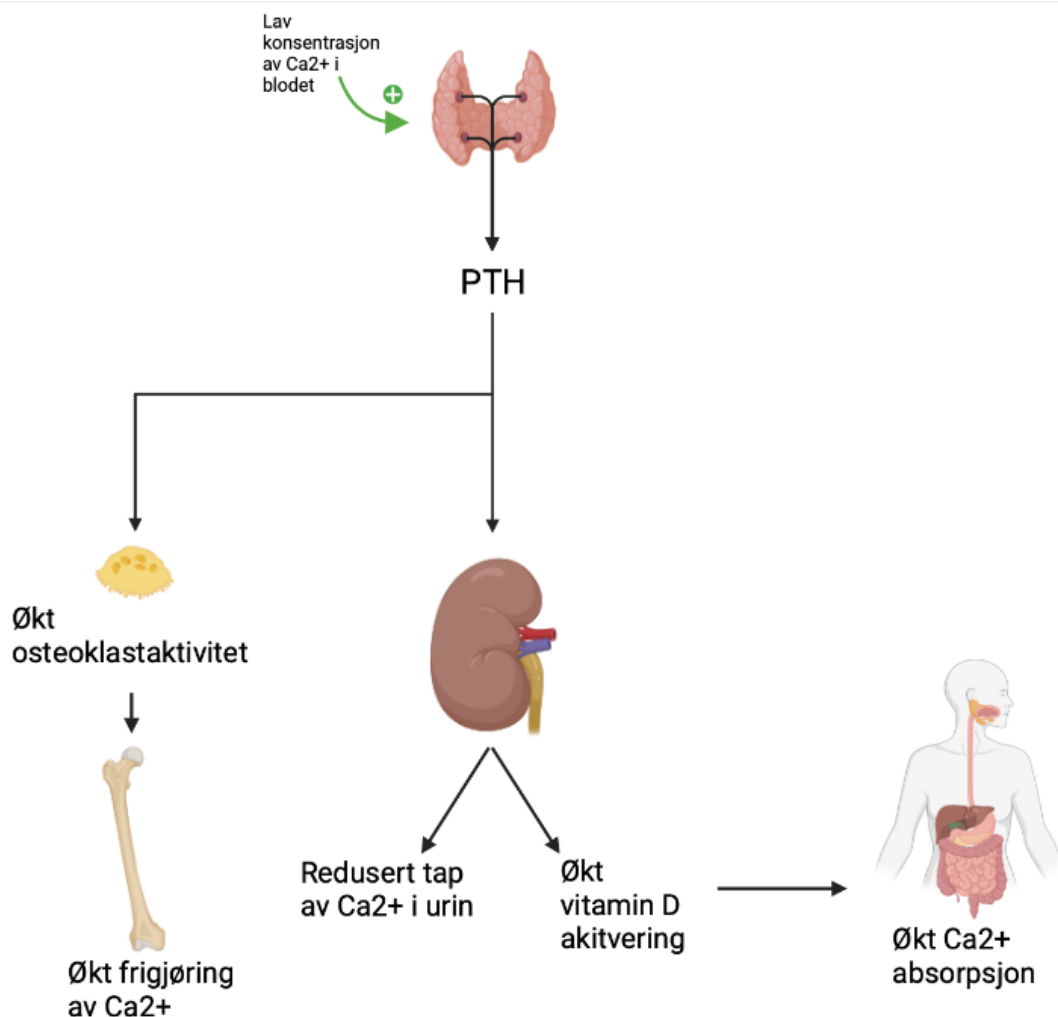
Sentralt for forståelsen av hypoparathyroidisme er forståelsen av parathyreoideakjertlenes anatomi og fysiologi. Parathyreoideakjertlene er små kjertler som ligger på baksiden av thyreoidea, eller skjoldbruskkjertelen. Normalt sett har mennesker fire parathyreoideakjertler og den nøyaktige lokaliseringen av kjertlene varierer noe. Hver kjertel er omtrent 6 mm lang, 3 mm bred og 2 mm tykk. Makroskopisk kan kjertlene være vanskelige å skille fra omkringliggende vev da de kan ligne på fettvev eller thyreoideavev (8). Figur 1 viser alle fire parathyreoideakjertlene og er ment for å illustrere kjertlenes anatomiske plassering.



Figur 1 Anatomisk figur av parathyreoideakjertlene. Egen illustrasjon (2022).

Parathyreoideakjertlenes funksjon er å regulere kalsiumhomeostasen i blodet. Dette gjøres via syntese og utslipp av parathyreoideahormon (PTH). PTH-utslipp stimuleres av lavt kalsiumnivå i blodet (S-Ca), og effekten av PTH er å øke kalsiumnivået i blodet igjen. I

beinvev vil PTH stimulere osteoclastaktivitet samtidig som osteoblastaktiviteten vil hemmes, noe som vil føre til økt nedbryting av beinvev med påfølgende utslipp av kalsium i blodbanen. I nyrene har PTH to roller. PTH fører til økt reabsorpsjon av kalsiumioner i nyretubuli, noe som medfører redusert tap av kalsium gjennom urinen. PTH vil også stimulere nyrene til å øke produksjonen av vitamin D, som i hovedsak medfører økt absorpsjon av kalsium og fosfat fra tarmen (8, 20). Ved hypoparathyreoidisme vil parathyreoideakjertlenes evne til å syntetisere og frigjøre PTH være redusert, og følgelig vil en ha redusert evne til å regulere kalsiumhomeostasen. Dette illustreres i figur 2.



Figur 2 Fysiologisk fremstilling av stimuli og effekt av PTH. Egen illustrasjon (2022).

Skadene som kan skje på parathyreoidea under total thyreoidektomi innebærer operasjonstraumet i seg selv med postoperativt ødem i området, midlertidig hypoperfusjon, devaskularisering, eller at parathyreoideakjertlene aksidentelt blir med i resektatet. Dersom en

kan identifisere parathyreoideakjertler i eksisjonspreparatet bør disse reimplanteres. Det er i nasjonalt handlingsprogram for thyreoideakreft beskrevet at disseksjonen i det sentrale kompartment bør gjøres forsiktig nettopp av hensyn til parathyreoideakjertlene, og at det er kontroversielt om kjertlene bør aktivt identifiseres (17).

Nasjonalt handlingsprogram for thyreoideakreft stiller blant annet følgende krav til operasjonsbeskrivelsen: *Operasjonsbeskrivelsen skal inneholde [...] parathyreoideakjertlene må beskrives. Når det gjelder parathyreoidea bør det gis informasjon om hvor mange som ble funnet/bevart/autotransplantert/merket/biopsert* (17). Slik nasjonalt handlingsprogram for thyreoideakreft fremstiller det ligger mye ansvar på kirurgens perioperative vurdering av parathyreoideakjertlene. Parathyreoideakjertlene er, som alt annet levende vev, avhengig av god perfusjon. I samtale med overleger ved Bryst- og endokrinkirurgisk avdeling ved UNN (oktober 2020) kan de fortelle at det foregår ingen objektive tester av parathyreoideakjertlenes viabilitet utover kirurgens subjektive vurdering basert på observasjon.

I en studie fra D'Orazi et al. ble det forsøkt å identifisere preoperativ prediktiv risiko for komplikasjoner av total thyreoidektomi. Resultatene deres forteller at tross oppdeling av lav- middels- og høyrisiko pasienter, ble postoperative komplikasjoner fordelt ganske homogent blant disse subgruppene (21). Peri- og postoperative indikatorer kan ha potensiale for å raskere identifisere og behandle risikopasienter.

2.3 Formål og problemstilling

Studien har som formål å undersøke insidens av PHP hos pasienter operert med total thyreoidektomi ved UNN Tromsø i tidsrommet januar 2019 til og med juni 2021. Det innebærer å avdekke om insidensen har endret seg siden Tomassens studie fra 2017. Studien har også som formål å undersøke om noen pasienter har høyere risiko for å utvikle hypoparathyreoidisme. En slik identifisering av risikofaktorer vil være viktig for å jobbe mot å senke komplikasjonsraten.

Studien skal svare på følgende forskningsspørsmål:

- 1) Er insidensen av PHP etter total thyreoidektomi ved UNN fremdeles like høy som en fant i Tomassens studie fra 2017?

- 2) Finner en økt risiko for utvikling av PHP etter total thyreoidektomi blant utvalgte predefinerte variabler?

Studien har følgende avgrensninger. Datagrunnlaget omfatter kun pasienter operert ved UNN Tromsø. Dette begrunnes i at studiet er knyttet til en masteroppgave og har et begrenset omfang, samt at studien er en oppfølging av en studie med samme nedslagsfelt fra 2017. Studien begrenser seg til å kun inkludere pasienter registrert i Eurocrine-registeret. Dette begrunnes at studien er skrevet etter et oppgavetilbud og oppdragsgiver utlyste en studie basert på Eurocrine-registeret. Som en følge av bruken av Eurocrine-registeret, er datagrunnlaget begrenset til pasienter operert innenfor tidsrommet fra og med januar 2019 til og med juni 2021. Dette som konsekvens av at UNN ble en del av Eurocrine-registeret i 2019.

3 Materiale og metode

I denne delen av studien skal det beskrives hvordan studien er gjennomført. Innledningsvis i metoddelen beskrives litteratursøket for å finne relevant litteratur og nøkkelartikler til studien. Videre presenteres forskningsetiske overveielser som er gjort, beskrivelse av metode for datainnsamling, redegjørelse av studiepopulasjonen, redegjørelse for kriterier som har blitt brukt for å vurdere om pasientene utviklet PHP eller ikke, en gjennomgang og redegjørelse av alle variablene som ble inkludert i studien og en beskrivelse av de statistiske analysene som ble gjennomført. Til sist diskuteres styrker og svakheter med metoden som ble valgt.

3.1 Litteratursøk

Det ble gjennomført et systematisk litteratursøk i databasen PubMed for utfyllende informasjon rundt aktuelle tema, bakgrunn og nøkkelartikler. PubMed er en database for vitenskapelig litteratur som eies av U.S. National Library of Medicine (22).

Inklusjonskriterier innebærer artikler som inneholder *alle* MeSH-termene «hypoparathyroidism», «thyroidectomy», «postoperative period», samt filter for fritt tilgjengelige artikler.

Eksklusjonskriterier innebærer a) ikke engelskspråklig, b) ikke fritt tilgjengelig, c) åpenbart ikke relevant basert på tittel og abstract og d) publisert før år 2012.

Tabell 1 viser hvordan litteratursøket ble gjennomført i databasen PubMed.

Søkenummer	Søkekriterier	Filter	Antall resultater
1	(hypoparathyroidism[MeSH Terms]) AND (thyroidectomy[MeSH Terms])		951
2	((hypoparathyroidism[MeSH Terms]) AND (thyroidectomy[MeSH Terms])) AND (postoperative[MeSH Terms])		52
3	((hypoparathyroidism[MeSH Terms]) AND (thyroidectomy[MeSH Terms])) AND (postoperative[MeSH Terms])	Free full text	13

Tabell 1 Gjennomføring av litteratursøk i databasen PubMed.

Også andre artikler har blitt brukt som referanse etter systematiske søk og gjennomgang av siterte artikler fra artikler funnet i databasen PubMed. Artikler publisert for mer enn ti år siden, altså før 2012, har blitt ekskludert. De eldste artiklene som har blitt inkludert ble publisert i 2012. Kun artikler med fri tilgang har blitt inkludert.

3.2 Etiske overveielser

Personvernombudet (PVO) ved UNN Tromsø har vurdert prosjektet, da inkludert tilgang til elektronisk journal for pasientopplysninger, og finner at behandlingen av personopplysningene har hjemmel i Personvernforordningen artikkel 6.1 a) og e), artikkel 9.2 a) og h) og artikkel 9.3. Nasjonalt rettsgrunnlag er pasientjournalloven § 6 andre ledd og helsepersonelloven § 26. Prosjektet er definert som et kvalitetsprosjekt, gjennomført som studentoppgave, hvor Universitetssykehuset Nord-Norge HF er dataansvarlig. Selv om dette prosjektet er definert som et kvalitetsprosjekt vil det her omtales som en studie.

Tromsø har siden 2019 vært en del av Eurocrine (23). Pasientdata har prospektivt blitt innsamlet i Eurocrine-registeret. Dette prosjektet er i seg selv ikke samtykkebasert, imidlertid er registrering av data i Eurocrine-registeret basert på samtykke. Alle pasienter som har blitt innlemmet i Eurocrine-registeret har signert et skriftlig samtykkeskjema. Deltakelse i registeret er frivillig og pasientene opplyses om at de når som helst kan kreve at opplysningene slette uten å oppgi grunn. Unntaket fra dette er hvis opplysninger allerede har inngått i analyser og publikasjoner. Det er kun registrerte brukere av databasen som får tilgang til data, og kun til bruk i forskningsøyemed.

Eurocrine-registeret er en database som opprinnelig ble finansiert som et prosjekt innenfor EUs helseprogram 2013. Fra og med 2018 er databasen registrert som en ideell organisasjon organisert og registrert under Østerrikes lover (24).

Eurocrine har som formål å støtte forskning for å forbedre kirurgisk behandling av endokrine svulster og sykdommer. Det blir samlet inn data for å kunne analysere hvilke diagnostiske prosedyrer som brukes, hvilke årsaker som fører til kirurgisk behandling, hvilke kirurgiske metoder som blir benyttet, hvilke ressurser dette krever, samt hvilket utfall behandlingen har. Med utfall menes resultater og eventuelle bivirkninger og komplikasjoner. Formålet med

forskningen er å kartlegge hvilke behandlingsalternativer som er best egnet for de forskjellige sykdommene. I tillegg ønsker man å bruke registeret i forskning som kan føre til forbedret pasientbehandling. Data som samles i registeret, blir anonymisert og tildelt en pseudo-ID. Det vil si at all data lagres i Eurocrine-registeret under et serienummer. Informasjon om hvilken pasient som tilhører et serienummer lagres hos hver enkel lokale klinikk (25).

3.3 Datainnsamling

Studien er en observasjonell studie som baseres på data innsamlet ved UNN Tromsø. Tilgang til data har vært begrenset til data registrert i Eurocrine-registeret og data registrert i UNNs elektroniske pasientjournal, DIPS.

Bryst- og endokrinkirurgisk avdeling ved UNN Tromsø har prospektivt innsamlede registerdata i Eurocrine-registeret som ble brukt i prosjektet, dog er ikke disse innsamlet spesifikt for formålet med denne studien, og en bør derfor forstå studien som en retrospektiv case-serie.

Da Eurocrine er et nytt verktøy ved UNN har det i tillegg blitt utført systematisk gjennomgang av journalnotater i UNNs elektroniske journalsystem, DIPS for å utfylle manglende data. Fra Eurocrine og DIPS ble følgende informasjon hentet ut: kjønn, alder, operasjonsdato, operasjonstid (minutter), status for tidligere thyreoideaoperasjon, diagnose, inngrep, antall parathyreoideakjertler observert perioperativt, om parathyreoidea ble observert på eksisjonspreparatet, antall liggedøgn postoperativt (dager), bruk av midlertidig kalsiumtilskudd under innleggelse, bruk av kalsiumtilskudd ved utskrivelse, bruk av D-vitamintilskudd ved utskrivelse, bruk av kalsiumtilskudd ved første, andre og tredje oppfølging, bruk av D-vitamintilskudd ved første, andre og tredje oppfølging, preoperative måling av S-Ca, postoperative måling av S-Ca, postoperativ måling av P-PTH, S-Ca og P-PTH ved første, andre og tredje oppfølging.

Informasjon hentet fra Eurocrine-registeret og DIPS ble registrert i et datasett i dataprogrammet SPSS hvor hvert pasientforløp ble gjennomgått fra start til slutt for å vurdere om pasienten utviklet PHP eller ikke, basert på overnevnte uthentede informasjon.

3.4 Studiepopulasjon

Studiepopulasjonen består av pasienter som er registrert i Eurocrine-registeret med gjennomgått total thyreoidektomi ved Bryst- og endokrinkirurgisk avdeling ved UNN Tromsø.

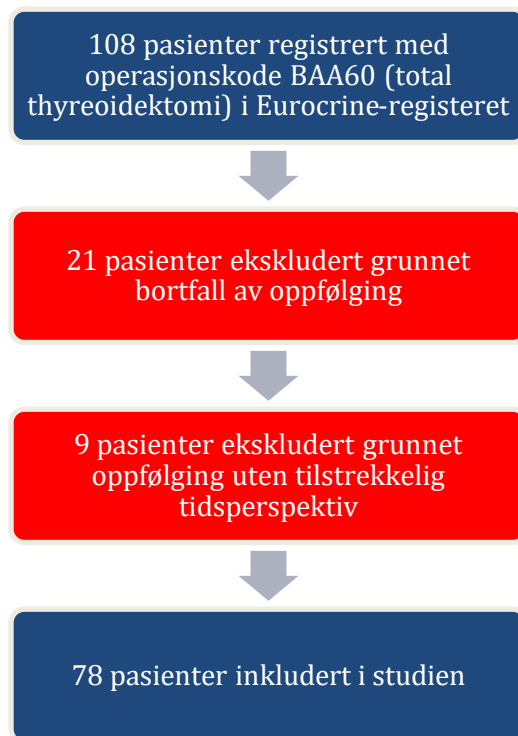
Inklusjonskriterier innebar a) gjennomgått total thyreoidektomi ved Bryst- og endokrinkirurgisk avd. ved UNN Tromsø i tidsperioden fra og med januar 2019 til og med juni 2021, og b) pasientens forløp må være registrert i Eurocrine-registeret med operasjonskode BAA60.

Eksklusjonskriterier innebar a) bortfall av oppfølging, b) oppfølging som ikke innebærer tilstrekkelig tidsperspektiv for vurdering av PHP. Minstekrav for oppfølging ble satt til seks måneder, nærmere bestemt 182 dager.

108 pasienter var registrert med operasjonskode BAA60 i Eurocrine-registeret. Etter gjennomgang av hvert pasientforløp måtte 30 pasienter ekskluderes fra studien grunnet mangelfull data. Av de ekskluderte pasientene ble 21 pasienter ekskludert grunnet bortfall av oppfølging og 9 pasienter grunnet oppfølging uten tilstrekkelig tidsperspektiv for å oppfylle studiens oppfølgingskriterier. Totalt 78 av pasientene hadde tilstrekkelig informasjon for å kunne vurdere utvikling av PHP, og ble inkludert i studien.

Fire pasienter var registrert med tidligere gjennomgått thyreoideaoperasjon i Eurocrine, og en fant derfor grunnlag for å videre undersøke om inngrepet som ble utført faktisk var total thyreoidektomi. Gjennomgang av operasjonsnotater for disse pasientene viser at alle har registrert operasjonskode BAA60 total thyreoidektomi. For to av pasientene ble det i operasjonsnotatets innledende tekst beskrevet at det aktuelle inngrepet er kompletterende total thyreoidektomi. Disse fire pasientene inngår i studiens 78 deltagere.

Figur 3 illustrerer prosessen med inkludering og ekskludering av deltagere i studien.



Figur 3 Flowchart som illustrerer inkluderings- og ekskluderingsprosess av deltagere i studien.

3.5 Analysekriterier for utvikling av persisterende hypoparathyroidisme

For å sikre best mulig sammenligningsgrunnlag med Tomassens studie fra UNN i 2017 om PHP etter total thyreoidektomi, ble oppfylingskrav for diagnose PHP basert på kriterier fra Tomassens studie. PHP som endepunkt har blitt vurdert etter systematisk gjennomgang av hvert pasientforløp. I denne studien ble det brukt seks måneders oppfølgingstid, ikke ett år slik som i Tomassens studie. Dette begrunnes med at den tradisjonelle definisjonen av permanent hypoparathyroidisme er vedvarende hypoparathyroidisme seks måneder postoperativt (26), samtidig som dette tillot at flere pasienter kunne inkluderes i studien som allerede hadde en tidsbegrensning bakover i tid.

For å bli klassifisert i gruppen med PHP krevdes det seks måneder etter operasjonen enten at a) diagnosen hypoparathyroidisme ble registrert/nedtegnet i et journalnotat, eller b) det ble beskrevet lavt nivå PTH i plasma (P-PTH) med samtidig hypokalsemi, eller c) pasienten stod på fast medikasjon med kalsiumtilskudd og D-vitamintilskudd på grunn av lave kalsiumverdier.

Opplysninger om fast kalsium- og/eller D-vitamintilskudd ble innhentet ved systematisk søk gjennom medikamentlister, senere innkomstjournaler, epikriser, henvisninger, polikliniske notater/epikriser og andre relevante journalnotater. Der det ikke forelå en medikamentliste som inneholdt kalsiumtilskudd minst seks måneder postoperativt, ble pasienten registrert som å ikke bruke dette fast.

Dersom pasienten brukte faste doser kalsiumtilskudd ble det undersøkt etter annen indikasjon for dette, f.eks. osteoporose. Dersom det ikke ble funnet behandling med kalsiumtilskudd, og hypoparathyreoidisme eller hypokalsemi som følge av operasjonen ikke ble nedtegnet i et journalnotat, og pasienten hadde normale kalsiumverdier minst seks måneder postoperativt, ble pasienten registrert som å ikke ha utviklet PHP.

3.6 Variabler

3.6.1 Risikofaktorer knyttet til pasient- og pasientforløpsegenskaper

På forhånd ble det valgt ut hvilke variabler som skulle inkluderes i studien. Disse variablene ble valgt ut på bakgrunn av erfaring fra andre studier, variabler brukt i Tomassens studie og hvilke data som var registrert i Eurocrine.

Avhengig variabel i studien er utvikling av PHP. Alle andre variabler som inkluderes i analyser er uavhengige variabler. En ønsker å undersøke hvordan den avhengige variabelen endres som følge av endringer av uavhengige variabler. Følgende uavhengige variabler ble inkludert i analysene: alder, kjønn, diagnose, inngrep, antall parathyreoideakjertler identifisert perioperativt, parathyreoideakjertler på eksisjonspreparat, tidligere thyreoideaoperasjon, operasjonstid, blodprøver og behov av kalsiumtilskudd under innleggelse. Tabell 2 viser en oversikt over hvordan disse variablene ble modellert.

Avhengig variabel	Modellering av verdier
Utvikling av persisterende hypoparathyroidisme	Ja
	Nei

Uavhengig variabel	Modellering av verdier	
Alder	År	
Kjønn	Kvinne	
	Mann	
Diagnose	Struma	
	Graves	
	Cancer	
	Annen thyreoiditt	
	Andre	
Operasjonstid	Minutter	
Inngrep	Kun total thyreoidektomi uten tilleggsinngrep	Ja
		Nei
	I tillegg til total thyreoidektomi, eksisjon av parathyreoideakjertler (BBA30)	Ja
		Nei
	I tillegg til total thyreoidektomi, implantasjon eller transplantasjon av parathyreoidea (BBA70)	Ja
		Nei
I tillegg til total thyreoidektomi, eksisjon av lymfeknute på hals (PJD41)	Ja	
	Nei	
I tillegg til total thyreoidektomi, blokkdisseksjon av lymfeknuter på hals (PJD51)	Ja	
	Nei	
Antall parathyreoideakjertler observert perioperativt	Numerisk antall kjertler observert	
Parathyreoideakjertler på eksisjonspreparat	Ja	
	Nei	
Tidligere thyreoideaoperasjon	Ja	
	Nei	
Kalsiumtilskudd under innleggelse	Ja	
	Nei	

Tabell 2 Oversikt over variabler og modellering av variabelenes verdier.

Kvinnelig kjønn ble valgt som referanse i datasettet, det vil si at resultater som odds ratio (OR) vil vise odds for utvikling av sykdom for mannlig kjønn sammenlignet med kvinnelig kjønn. Diagnosene ble noe forenklet delt opp i kategoriene struma, Graves, cancer, annen thyreoiditt og andre. Inngrep som ble gjennomført og tatt med i studiet er total thyreoidektomi (BAA60), samt tilleggsinngrepene eksisjon av parathyreoideakjertler (BBA30), implantasjon eller transplantasjon av parathyreoidea (BBA70), eksisjon av lymfeknute på hals (PJD41) og

blokkdisseksjon av lymfeknuter på hals (PJD51). Flere pasienter gjennomgikk ingen tilleggsinngrep og ble følgelig registrert med «kun total thyreoidektomi». Enkelte pasienter gjennomgikk mer enn ett tilleggsinngrep og ble registrert med «ja» på flere av inngrepsvariablene. Det har ved alle operasjoner blitt gjort en vurdering av antall parathyreoideakjertler som har blitt observert under inngrepet. Dette har blitt beskrevet i kirurgens operasjonsnotat samt blitt registrert i Eurocrine. Etter histologisk gjennomgang av eksisjonspreparatet har det blitt registrert om en har identifisert parathyreoideakjertelvev eller ikke, denne variabelen er registrert som en ja/nei-variabel, og ikke kvantitetsvurdert.

3.6.2 Blodprøver som prediktor for persisterende hypoparathyroidisme

Pasientenes blodprøvesvar ble fordelt i ulike grupper i SPSS-datasettet. Gruppene for totalt serum-kalsium (S-Ca) ble satt opp som forenklede oppdelinger basert på elektrolyttveilederens inndelinger (27): lett hypokalsemi: totalt S-Ca: 1,90 - 2,14 mmol/L; og moderat/alvorlig hypokalsemi: totalt S-Ca < 1,90 mmol/L. Også måling av P-PTH ble inkludert i datasettet. P-PTH ble målt seks timer postoperativt og første morgen postoperativt. Dette ble registrert som en binær variabel hvor pasienten enten registreres med P-PTH under referanseområde eller ikke ved respektive tidspunkt. P-PTH har ingen nasjonalt fastsatt referanseverdi, i denne studien har en hentet referanseverdier fra laboratoriehåndboka UNN (28). Der oppgis referanseområde P-PTH 1,1 - 6,8 pmol/L for pasienter < 50 år, og 1,1 - 7,5 pmol/L for pasienter > 50 år, følgende registreres P-PTH under referanseområde ved verdier under 1,1 pmol/L. Tabell 3 viser en oversikt over denne inndelingen.

	Ja	Nei
Lett hypokalsemi	S-Ca 1,90 - 2,14 mmol/L	S-Ca > 2,15 mmol/L < 1,90 mmol/L
Moderat/alvorlig hypokalsemi	S-Ca < 1,90 mmol/L	S-Ca > 1,90 mmol/L
P-PTH under referanseområdet	P-PTH < 1,1 pmol/L	P-PTH > 1,1 pmol/L

Tabell 3 Inndeling av hypokalsemi og referanseverdi for P-PTH.

3.7 Statistiske analyser i SPSS

For å besvare studiens forskningsspørsmål ble det gjennomført ulike statistiske analyser. Deskriptiv statistikk ble brukt for å finne insidens av PHP etter total thyreoidektomi. For å undersøke om noen predefinerte variabler kan være risikofaktorer for utvikling av PHP ble det gjennomført statistiske regresjonsanalyser med utvikling av PHP som avhengig variabel.

Alle analyser har blitt gjort i SPSS etter utforming av tidligere nevnte datasett. Logistiske regresjonsanalyser med signifikansmål $p < 0.05$ ble brukt for å undersøke eventuelle korrelasjoner. På grunn av lite datamateriale og lav homogenitet i studiepopulasjonen har statistiske regresjonsanalyser lav statistisk styrke, og risikoen for tilfeldige funn med statistisk signifikans er høy. Likevel har det blitt gjennomført slike statistiske analyser med hensikt å identifisere variabler som kan være risikofaktorer for PHP, og som kan danne grunnlag for videre forskning.

Variablene ble klassifisert som i pre-, peri- og postoperative variabler, inngrep og postoperative blodprøver. Denne inndelingen ble gjort av hensyn til årsakssammenhenger mellom variablene og endepunkt, med hensikt å unngå at for mange variabler som sier noe det samme skal inngå i samme analyse.

Det ble først utført logistiske regresjonsanalyser for hver enkelt av de uavhengige variablene, med utvikling av PHP som avhengig variabel. Denne analysen anses som hovedanalysen da en leter etter hver enkelt variablers korrelasjon til utvikling av PHP. Resultatet fra disse analysene ble ført inn i en overordnet tabell.

Det ble deretter gjort en logistisk regresjonsanalyse av de statistisk signifikante preoperative variablene fra hovedanalysen sammen. Det samme ble så gjort for de statistisk signifikante perioperative variablene sammen, deretter de statistisk signifikante postoperative variablene sammen og til sist en egen logistisk regresjonsanalyse av postoperative blodprøver sammen.

Også krysstabeller og deskriptiv statistikk har blitt brukt for å skape oversikt over statistiske funn.

3.8 Metodekritikk

Etter gjennomføring av studien finner man grunnlag for diskusjon rundt studiens metode, og hvordan en kunne forbedret studiens design. I dette avsnittet diskuteres styrker og svakheter med studiens metode og gjennomføring.

En styrke ved denne studien at pasientdata er relevante, da eldste data inkludert er tre år gamle. En annen styrke er at det er en observasjonell studie. Fra en artikkel publisert i Tidsskrift for Den norske legeforening fremkommer det at en observasjonell studie er egnet dersom en er interessert i sammenhengen mellom én eller flere risikofaktorer og utvikling av sykdom, noe som er ett av denne studiens forskningsspørsmål. Dog medfører observasjonelle studier en svakhet hvor den observerte sammenhengen mellom eksponering og utfall kan være forstyrret av konfunderende faktorer. En utfordring er da å identifisere og registrere alle faktorer av betydning (29), noe en ikke kan garantere for.

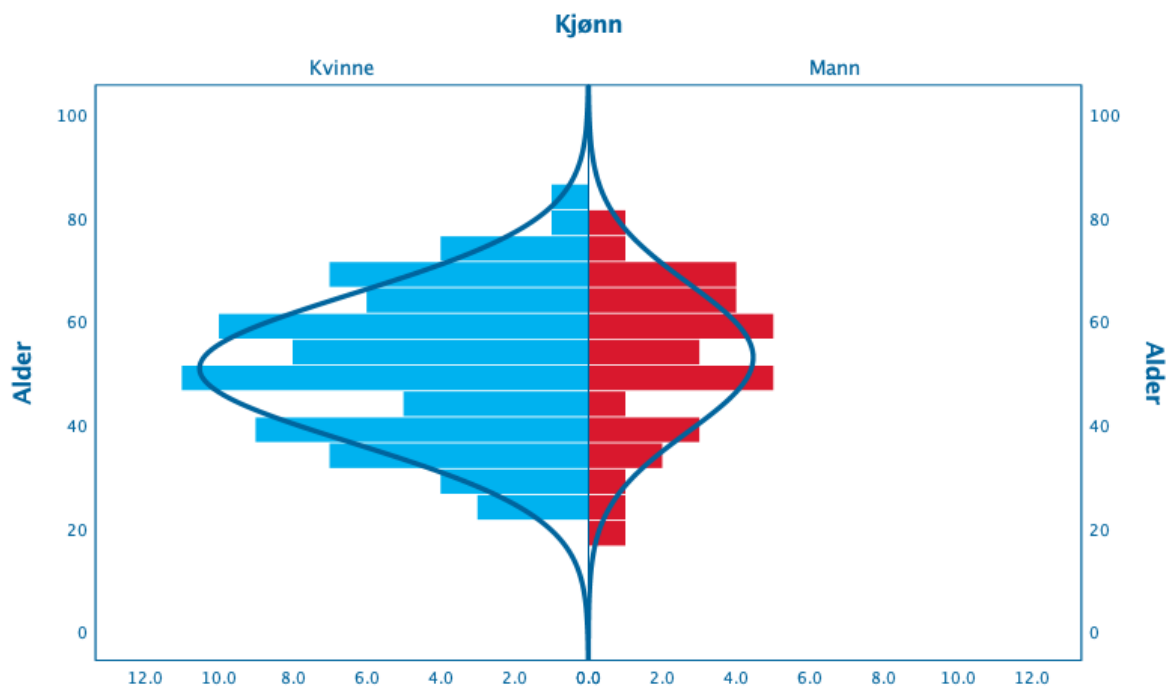
En svakhet med studiens metode er at den er avgrenset til pasienter registrert i Eurocrine-registeret, og har dermed tidsbegrensning bakover i tid til 2019, og følgende begrenset studiepopulasjon. Da antallet pasienter operert med total thyreoidektomi ved UNN er begrenset i seg selv, burde en vurdert å også inkludere pasienter lenger tilbake i tid som ikke er registrert i Eurocrine-registeret for å øke denne studiens datagrunnlag, og følgende øke studiens statistiske styrke. Tomassens studie, som denne studien bruker som sammenligningsgrunnlag for insidens av PHP, baserer seg på data over en lengre periode, fra og med 2005 til og med 2010. For eksempel kunne denne studien hatt en tidsbegrensning fem år bak i tid for å fremdeles sikre relevante data. En annen svakhet med at studien er basert på data fra Eurocrine-registeret er at det tidvis ble observert mangelfull utfylling av data i Eurocrine, mens mye av denne informasjonen kunne finnes i DIPS. Dog er et systematisk søk i DIPS utsatt for personlige feil og overseelse av viktig data, sammenlignet med kontinuerlig registrering i et register med et predefinert formål. En kan se fordelene med å ha tilgang til et slikt register til fremtidig forskning når en har utviklet større datagrunnlag og bedre rutiner for registrering av data i registeret.

4 Resultater

I denne delen presenteres resultatene fra studiens statistiske analyser. Resultatene skal svare på studiens to forskningsspørsmål. Først presenteres resultater som skal svare på første forskningsspørsmål hvor en har undersøkt om insidensen av PHP etter total thyreoidektomi fremdeles er like høy som en fant i Tomassens studie fra 2017. Deretter presenteres resultater som skal svare på andre forskningsspørsmål, hvor en leter etter mulige risikofaktorer for utvikling av PHP blant utvalgte predefinerte variabler. Til sist oppsummeres alle funn.

4.1 Persisterende hypoparathyroidisme

Av 108 pasienter som var registrert med operasjonskode BAA60 i Eurocrine-registeret ble det vurdert at 78 (72,2%) av pasientene hadde tilstrekkelig informasjon for å kunne vurdere utvikling av PHP, og dermed ble 78 deltagere inkludert i studien. To personer døde under oppfølgingsperioden, hhv. 209 og 427 dager postoperativt. Begge har oppfølging som oppfyller krav for inkludering i studien, og har dermed blitt inkludert i studiens 78 deltagere. Av de opererte pasientene var 56 (71,8%) kvinner og 22 (28,2%) menn. Gjennomsnittlig alder for operasjon var 51.48 år, med ytterpunkter 19 til 83 år (figur 4). Figur 4 illustrerer fordelingen av kjønn og alder.



Figur 4 Kjønn- og aldersfordeling for pasienter som gjennomgikk total thyreoidektomi fra og med januar 2019 til og med juni 2021.

Første forskningsspørsmål spør om insidensen har endret seg siden Tomassens studie fra 2017. 10 av 78 pasienter ble i første omgang vurdert til å oppfylle kriterier for å klassifiseres i gruppen med mulig utvikling av PHP. Etter utdypende gjennomgang av disse pasientforløpene ble én av disse pasientene vurdert til å ha ikke utviklet PHP da pasienten brukte fast kalsiumtilskudd på grunn av osteoporose, og en finner da at totalt 9 av 78 pasienter utviklet PHP (11.5%).

Ingen utvikling av PHP ses hos de resterende 88.5% (n = 69) av studiepopulasjonen. Totalt 27.8% (n = 30) av pasientene som var registrert i Eurocrine-registeret med total thyreoidektomi (n = 108) oppfylte ikke krav for vurdering av utvikling av PHP (tabell 4). Tabell 4 viser en oversikt over deskriptiv statistikk for utvikling av PHP.

	Frekvens	%	% justert for oppfølging
Ja	9	63,9 %	11,5 %
Nei	69	8,3 %	88,5 %
Ikke tilstrekkelig data	30	27,8 %	
Total	108	100,0 %	100,0 %

Tabell 4 Deskriptiv statistikk for utvikling av postoperativ persisterende hypoparathyroidisme (PHP) blant pasienter operert med total thyreoidektomi ved UNN fra og med januar 2019 til og med juni 2021.

Data viser at insidensen av PHP etter total thyreoidektomi er lavere i denne studien enn i 2017, hvor den nå har sunket med 1,6 prosentpoeng fra 13,1% til 11,5%. Dette svarer på første forskningsspørsmål og regnes som et hovedfunn i studien. Videre vil studien fokusere på andre forskningsspørsmål.

4.2 Mulige risikofaktorer for utvikling av postoperativ hypoparathyroidisme

Andre forskningsspørsmål spør om det er mulig å identifisere faktorer som gir økt risiko for utvikling av PHP etter total thyreoidektomi. Det har på forhånd blitt valgt ut hvilke variabler som skal inngå i analysen. I denne delen av studien vil først resultatene fra hovedanalysen presenteres, etterfulgt av resultater fra påfølgende analyser som ble satt sammen basert på funn fra hovedanalysen. Deretter vil resultater presenteres i en rekkefølge hvor en har vektlagt funn med statistisk signifikans, før presentasjon av resultater hvor en ikke fant statistisk signifikant korrelasjon til utvikling av PHP. Alle resultater fra statistiske analyser av blodprøver beskrives under eget avsnitt. Dette gjøres av hensyn til oversiktligheten i presentasjonen av funn.

4.2.1 Hovedanalysen

I tabell 5 beskrives funn fra hovedanalysen. Hovedanalysens formål er å undersøke hver enkel uavhengig variabels påvirkning på utvikling av PHP.

		OR	KI	Sig. (p-verdi)	n
Preoperative variabler	Kjønn (mann)	1,316	0,299 - 5,798	0,717	78
	Alder (år)	1,037	0,983 - 1,094	0,184	78
	Tidligere thyreoideaoperasjon	9,571	1,162 - 78,863	0,036	78
Inngrep	Kun total thyreoidektomi (sammenlignet med pasienter som også gjennomførte tilleggsinngrep)	0,536	0,103 - 2,783	0,458	78
	I tillegg til total thyreoidektomi, BBA30	0,000	0,000 - .	0,999	78
	I tillegg til total thyreoidektomi, BBA70	1,000	0,299 - 4,365	1,000	78
	I tillegg til total thyreoidektomi, PJD41	0,571	0,110 - 2,973	0,506	78
	I tillegg til total thyreoidektomi, PJD51	1,068	0,244 - 4,671	0,930	78
Perioperative variabler	Operasjonstid (min.)	1,000	0,922 - 1,008	0,969	78
	Antall parathyreoideakjertler identifisert perioperativt	0,591	0,302 - 1,155	0,124	78
	Parathyreoideakjertler på eksisjonspreparat	1,565	0,383 - 6,395	0,533	77
Postoperative blodprøver	P-PTH <1,1 pmol/L ca. 6 timer postoperativt	7,159	1,372 - 37,356	0,02	76
	P-PTH <1,1 pmol/L første dag postoperativt	13,250	2,474 - 70,966	0,003	76
	Lett hypokalsemi postoperativt	4,550	0,881 - 23,502	0,071	78
	Moderat/alvorlig hypokalsemi postoperativt	4,187	0,340 - 51,523	0,263	78
Postoperative variabler	Liggedøgn postoperativt (dager)	1,661	1,140 - 2,419	0,008	78
	Kalsiumtilskudd under innleggelse	9,500	2,079 - 43,405	0,004	78

Tabell 5 Hovedanalysen. Logistisk regresjonsanalyse av uavhengige variabler inkludert i studien hver for seg, med utvikling av postoperativ persisterende hypoparathyroidisme (PHP) som avhengig variabel.

Av denne analysen finner en at tidligere thyreoideaoperasjon (OR 9,6; $p = 0,036$), P-PTH under referanseområde ca. 6 timer postoperativt (OR 7,2; $p = 0,02$), P-PTH under referanseområde første morgen postoperativt (OR 13,3; $p = 0,003$), postoperative liggedøgn (OR 1,7; $p = 0,008$) og behov for kalsiumtilskudd under innleggelsen (OR 9,5; $p = 0,004$) er de uavhengige variablene som alene viser statistisk signifikant korrelasjon med utvikling av PHP (tabell 5). Dette tyder på at tidligere thyreoideaoperasjon, måling av P-PTH under referanseområde seks timer postoperativt samt første postoperative morgen, økende antall liggedøgn og behov for kalsiumtilskudd under innleggelse alle har en korrelasjon til utvikling av PHP.

Videre ble alle statistisk signifikante funn fra hovedanalysen inkludert i en egen logistisk regresjonsanalyse sammen. Denne vises i tabell 6. De statistisk signifikante funnene fra hovedanalysen inngår i analysen som uavhengige variabler, med utvikling av PHP som avhengig variabel.

	OR	KI	Sig. (p-verdi)
Tidligere thyreoideaoperasjon	15,769	0,660 - 376,584	0,088
P-PTH <1,1 pmol/L ca. 6 timer postoperativt	2,898	0,228 - 36,881	0,412
P-PTH <1,1 pmol/L første morgen postoperativt	4,715	0,491 - 45,273	0,179
Liggedøgn postoperativt (dager)	1,649	0,920 - 2,956	0,093
Peroralt kalsiumtilskudd under innleggelse	3,144	0,429 - 23,041	0,260

Tabell 6 Logistisk regresjonsanalyse av uavhengige variabler med statistisk signifikans fra hovedanalysen sammen.

Ved denne analysen fant en ingen statistisk signifikant korrelasjon til utvikling av PHP for noen av variablene. En fant at tidligere thyreoideaoperasjon har høy odds ratio (OR), dog bredt konfidensintervall (KI) og ikke-signifikant p-verdi (OR 15,8; $p = 0,088$). P-PTH under referanseområde både seks timer og første morgen postoperative viser lett forhøyet OR, dog heller ingen statistisk signifikans (OR hhv. 2,9 og 4,7; p-verdi hhv. 0,412 og 0,179). Økende antall liggedøgn postoperativt og bruk av kalsiumtilskudd under innleggelse viser ved denne analysen heller ingen statistisk signifikant korrelasjon til utvikling av PHP (hhv. OR 1,6 med $p = 0,093$ og OR 3,1 med $p = 0,260$) (tabell 6).

4.2.2 Risikofaktorer knyttet til pasient- og pasientforløpsegenskaper

Fra hovedanalysen fant en at tidligere thyreoideaoperasjon har en statistisk signifikant korrelasjon til utvikling av PHP. Dette er eneste preoperative variabel som alene viser

statistisk signifikant relasjon til utvikling av PHP. Tabell 7 er en krysstabell som illustrerer samvariasjon mellom tidligere thyreoideaoperasjon og utvikling av PHP.

			Utvikling av PHP	Ingen utvikling av PHP	Total
Tidligere thyreoideaoperasjon	Ja	Frekvens	2	2	4
		%	22,2 %	2,9 %	
	Nei	Frekvens	7	67	74
		%	77,8 %	97,1 %	
Total		Frekvens	9	69	78
		%	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Tabell 7 Krysstabell tidligere thyreoideaoperasjon og utvikling av postoperativ persisterende hypoparathyroidisme (PHP) for pasienter operert med total thyreoidektomi ved UNN fra og med 2019 til og med juni 2021, justert for adekvat oppfølging.

Av de 78 pasientene inkludert i studien hadde 5.1% (n = 4) gjennomgått tidligere thyreoideaoperasjon. Av de som utviklet PHP hadde 22.2% (n = 2) gjennomgått tidligere thyreoideaoperasjon. Dette gir en positiv prediktiv verdi (PPV) for tidligere gjennomgått thyreoideaoperasjon på 50%, og en negativ prediktiv verdi (NPV) for ikke tidligere gjennomgått thyreoideaoperasjon på 90.5% (tabell 7). Forenklet kan dette tyde på at sannsynligheten for at pasienten ikke utvikler PHP er 90,5% dersom pasienten ikke har gjennomgått tidligere thyreoideaoperasjon.

I hovedanalysen (tabell 5) finner en ingen statistisk signifikant korrelasjon mellom antall parathyreoideakjertler observert perioperativt og utvikling av PHP. Gjennomsnittlig antall parathyreoideakjertler identifisert perioperativt var 2.94. Minste beskrevet antall var 0, og høyeste beskrevet antall var 5. Logistisk regresjonsanalyse viser statistisk ikke-signifikant beskyttende faktor av økt antall parathyreoideakjertler observert perioperativt (OR 0,59; p = 0,124). En finner heller ikke statistisk signifikant korrelasjon mellom parathyreoideakjertler identifisert i eksisjonspreparat og utvikling av PHP. Logistisk regresjonsanalyse viser en statistisk ikke-signifikant økt risiko for utvikling av PHP dersom parathyreoideakjertler ble identifisert i eksisjonspreparatet (OR 1,6; p = 0,53).

Tabell 8 presenterer resultatet fra en logistisk regresjonsanalyse som inneholder alle preoperative variabler (kjønn, alder og tidligere thyreoideaoperasjon) som uavhengige variabler med utvikling av PHP som avhengig variabel.

	OR	KI	Sig. (p-verdi)
Kjønn (mann)	0,904	0,180 - 4,533	0,902
Alder (år)	1,029	0,973 - 1,088	0,318
Tidligere thyreoideaoperasjon	7,194	0,802 - 64,569	0,078

Tabell 8 Logistisk regresjonsanalyse av preoperative variabler sammen.

Justert for andre preoperative variabler finner en ingen statistisk signifikant korrelasjon til utvikling av PHP for tidligere thyreoideaoperasjon (OR 7,2; p = 0,078) (tabell 8).

Tabell 9 er en krysstabell som illustrerer utvikling av PHP hos de ulike diagnosegruppene.

		Nei	Ja	Ikke tilstrekkelig data	Total
Struma	Frekvens	7	1	6	14
	%	50,0 %	7,1 %	42,9 %	100,0 %
Graves	Frekvens	17	2	14	33
	%	51,5 %	6,1 %	42,4 %	100,0 %
Cancer	Frekvens	39	5	6	50
	%	78,0 %	10,0 %	12,0 %	100,0 %
Annen thyreoiditt	Frekvens	3	1	3	7
	%	42,9 %	14,3 %	42,9 %	100,0 %
Andre	Frekvens	3	0	1	4
	%	75,0 %	0,0 %	25,0 %	100,0 %
Total	Frekvens	69	9	30	108
	%	63,9 %	8,3 %	27,8 %	100,0 %

Tabell 9 Krysstabell histologisk hoveddiagnose og utvikling av postoperativ persisterende hypoparathyroidisme (PHP) for pasienter operert med total thyreoidektomi ved UNN fra og med 2019 til og med juni 2021.

Av diagnosefordelingen kan en se at cancer var hyppigste årsak til operasjon, etterfulgt, i synkende rekkefølge, av Graves, struma, annen thyreoiditt og andre årsaker. Insidensen av PHP var i denne studien høyest hos pasienter som ble operert med annen thyreoiditt, etterfulgt av pasienter med cancer, igjen etterfulgt av struma og til sist Graves. Grunnet stor andel av opererte pasienter som ikke oppfylte krav til oppfølging kan ikke konkludere med sammenheng mellom diagnoser og utvikling av PHP.

Fra hovedanalysen finner en at pasienter som kun gjennomgikk total thyreoidektomi, satt opp mot pasientene som også fikk gjennomført tilleggsinngrep, hadde en statistisk ikke-signifikant beskyttende effekt (OR 0,54; p=0,458) (tabell 5). 26 av 78 pasienter gjennomgikk kun total

thyreoidektomi uten tilleggsinngrep. I tabell 10 presenteres resultatene fra en logistisk regresjonsanalyse av alle tilleggsinngrepene sammen (altså inngrep gjort i tillegg til total thyreoidektomi).

	OR	KI	Sig. (p-verdi)
I tillegg til total thyreoidektomi, eksisjon av parathyreoideakjertler (BBA30)	0,000	0,00 - .	0,999
I tillegg til total thyreoidektomi, implantasjon eller transplantasjon av parathyreoidea (BBA70)	0,706	0,146 - 3,408	0,664
I tillegg til total thyreoidektomi, eksisjon av lymfeknute på hals (PJD41)	0,510	0,088 - 2,962	0,453
I tillegg til total thyreoidektomi, blokkdisseksjon av lymfeknuter på hals (PJD51).	1,555	0,306 - 7,899	0,549

Tabell 10 Logistisk regresjonsanalyse av de ulike tilleggsinngrepene sammen.

Ingen tilleggsinngrep viste statistisk signifikant korrelasjon til utvikling av PHP. En finner en statistisk ikke-signifikant økt risiko for utvikling av PHP kun for blokkdisseksjon av lymfeknuter (PJD51) (OR 1,6; p = 0,549) (tabell 10). Vedrørende de statistiske verdiene for eksisjon av parathyreoideakjertler (BBA30), kan en ikke uthente relevant informasjon fra denne regresjonsanalysen. Deskriptiv statistikk viser at totalt 7 av pasientene i studiepopulasjonen er registrert som å ha gjennomført BBA30, ingen av disse har utviklet PHP.

Tabell 11 er en krysstabell som illustrerer utvikling av PHP hos de ulike kjønnene.

		Nei	Ja	Total
Mann	Frekvens	19	3	22
	%	86,4 %	13,6 %	100,0 %
Kvinne	Frekvens	50	6	56
	%	89,3 %	10,7 %	100,0 %
Total	Frekvens	69	9	78
	%	88,5 %	11,5 %	100,0 %

Tabell 11 Krysstabell kjønn og utvikling av postoperativ persisterende hypoparathyroidisme (PHP) for pasienter operert med total thyreoidektomi ved UNN fra og med 2019 til og med juni 2021, justert for adekvat oppfølging.

13.6% av menn (n = 3) og 10.7% av kvinnene (n = 6) utviklet PHP (tabell 11). En fant ingen statistisk signifikant korrelasjon mellom kjønn og utvikling av PHP. Med kvinnelig kjønn som indikator viste logistisk regresjonsanalyse en statistisk ikke-signifikant økt risiko for utvikling av PHP ved mannlig kjønn (OR på 1,3; p=0,717) (tabell 5).

En finner ingen statistisk signifikant korrelasjon til utvikling av PHP for økende alder eller ved økt operasjonstid (tabell 5).

4.2.3 Blodprøver som prediktor for persisterende hypoparathyroidisme

I hovedanalysen ble det gjort en logistisk regresjonsanalyse av postoperative blodprøver hver for seg: S-Ca postoperativt, P-PTH ca. 6t postoperativt og P-PTH første postoperative morgen. Fra disse analysene finner en at P-PTH målt første postoperative morgen og P-PTH under referanseområdet ca. 6 timer postoperativt har statistisk signifikant korrelasjon til økt risiko for utvikling av PHP (hhv. OR 13,3; p = 0,003 og OR 7,2; p = 0,02). Det finns ingen statistisk signifikant relasjon til utvikling av PHP for hverken mild eller moderat/alvorlig hypokalsemi postoperativt alene (hhv. OR 4,5; p = 0,071 og OR 4,2; p = 0,263) (tabell 5).

I tabell 12 presenteres resultatene fra en logistisk regresjonsanalyse hvor alle postoperative blodprøver (postoperativ S-Ca og P-PTH seks timer postoperativt, samt først postoperative morgen) ble inkludert som uavhengige variabler med utvikling av PHP som avhengig variabel.

	OR	KI	Sig. (p-verdi)
P-PTH <1,1 pmol/L ca. 6 timer postoperativt	1,301	0,143 - 11,840	0,816
P-PTH <1,1 pmol/L første dag postoperativt	8,373	0,997 - 70,314	0,050
Mild hypokalsemi postoperativt (S-Ca total 1,90 - 2,14 mmol/L)	4,213	0,423 - 41,958	0,220
Moderat/alvorlig hypokalsemi postoperativt (S-Ca total <1,90 mmol/L)	13,587	0,423 - 436,313	0,140

Tabell 12 Logistisk regresjonsanalyse av postoperative blodprøver sammen.

En finner ved denne analysen en korrelasjon som grenser til statistisk signifikans for P-PTH under referansenivå første postoperative morgen (OR 8,4; $p = 0,05$). Ved denne analysen finner en ingen statistisk signifikant korrelasjon mellom de andre blodprøvene og utvikling av PHP (tabell 12).

Tabell 13 er en krysstabell som illustrerer samvariasjon mellom måling av P-PTH første postoperative dag og utvikling av PHP.

		Utvikling av PHP	Ingen utvikling av PHP	Total
P-PTH <1,1 pmol/L første postoperative dag	Ja	7	14	21
	Nei	2	53	55
Total		9	67	76

Tabell 13 Krysstabell P-PTH under referanseområde første morgen postoperativt og utvikling av postoperativ persisterende hypoparathyroidisme (PHP) for pasienter operert med total thyreoidektomi ved UNN fra og med 2019 til og med juni 2021, justert for adekvat oppfølging.

Av denne krysstabellen finner en at P-PTH under referansenivå første morgen postoperativt har en sensitivitet på 77,8%, spesifisitet på 79,1%, PPV på 33,3% og NPV 96,4% (tabell 13). Enkelt forklart betyr dette at sannsynligheten for at pasienten ikke utvikler PHP er 96,4% dersom måling av P-PTH $\geq 1,1$ pmol/L.

4.3 Oppsummering av funn

- For pasienter operert ved UNN i tidsrommet tidsperioden januar 2019 t.o.m. juni 2021 finner en at 11,5% av pasientene utviklet PHP. Dette er en liten nedgang fra funn som ble gjort i 2017 hvor en fant at 13,1% av pasientene utviklet PHP etter total thyreoidektomi.
- Pasienter som tidligere har gjennomgått thyreoideaoperasjon hadde i denne studien statistisk signifikant økt risiko for utvikling av PHP.
- I studien finner en at pasienter som *ikke* har gjennomgått tidligere thyreoideaoperasjon har en 90,5% sjanse for å *ikke* utvikle PHP.
- Høyere antall postoperative liggedøgn viste i denne studien en statistisk signifikant korrelasjon til utvikling av PHP.
- Behov for kalsiumtilskudd under innleggelsen viste i denne studien statistisk signifikant korrelasjon til utvikling av PHP.
- Måling av P-PTH $< 1,1$ pmol/L seks timer postoperativt viste i denne studien statistisk signifikant korrelasjon til utvikling av PHP.
- Måling av P-PTH $< 1,1$ pmol/L første postoperative dag viste i denne studien statistisk signifikant korrelasjon til utvikling av PHP. Måling av P-PTH $< 1,1$ pmol/L viser sammenlignet med P-PTH målt seks timer postoperativ en sterkere korrelasjon, og er derfor best egnede blodprøve for å tidlig vurdere risikopasienter for utvikling av PHP.
- Måling av P-PTH over referanseområde første morgen postoperativt viser 96,4% sjanse for å *ikke* utvikle PHP.
- Resultatene i studien er basert på et begrenset datagrunnlag ($n = 78$), og følgelig er sjansen for tilfeldige funn av statistisk signifikans høy. En kan derfor ikke trekke konklusjoner som gjelder risikofaktorer for utvikling av PHP utfra resultatene i denne studien.

5 Diskusjon

I denne delen skal resultater fra studien diskuteres. Funnene skal forstås i forhold til formålet med studien, og settes i sammenheng med tidligere forskning. Det vurderes også mulige konsekvenser av funnene. Først vil de viktigste funnene i studien diskuteres, deretter diskusjon rundt resultater hvor en ikke fant statistisk signifikante korrelasjoner. Til sist vil studiens styrker og svakheter vurderes.

Innledningsvis må det likevel understrekes at med et så lite pasientgrunnlag er det stor sannsynlighet for tilfeldige funn med statistisk signifikans, og det vurderes dithen at funn i studien mangler statistisk styrke i form av stort nok pasientgrunnlag. Dette vurderes å være studiens største svakhet. Likevel kan en finne mulige korrelasjoner som kan gi verdifull innsikt for fremtidig forskning. Det å samle inn data fra et bredere utvalg ved fremtidig forskning kan være med på å sikre statistisk styrke og dermed finne sikrere sammenhenger. Dette kan for eksempel gjennomføres ved å utvide datagrunnlaget til nasjonalt, eller internasjonalt, nivå. Totalt oppfylte 27.8% av de registrerte i Eurocrine-registeret ikke krav for vurdering som gjelder utvikling av PHP. Dette ytterligere minimerte en allerede liten studiepopulasjon. Med mer fastsatte rammer for postoperativ oppfølging ville studien muligens kunne vært enda mer representativ for denne pasientgruppen, dog fremdeles vært av en såpass begrenset størrelse at studien ville manglet statistisk styrke likevel.

11.5% av pasientene utviklet PHP. Dette viser lavere insidens enn en fant i Tomassens studie ved UNN fra 2017, hvor det ble konkludert med en insidens på 13.1% (18). Denne nedgangen kan ikke forklares av en klar intervensjon ved UNN da det ikke har blitt gjennomført prosedyreendringer, og kan dermed være tilfeldig. Tross svak nedgang i insidensen ser en samme tendens til forhøyet insidens sammenlignet med generell faglitteratur (2, 5, 12-14, 16, 30). Imidlertid finnes det også internasjonale studier hvor en finner forhøyet insidens på lik linje som i denne studien (2, 13-16).

Denne studien finner at pasienter som tidligere har gjennomgått thyreoideaoperasjon har en forhøyet risiko for utvikling av PHP. Populasjonsgrunnlaget for denne analysen er lite da kun 5.1% (n = 4) av pasientene hadde gjennomgått tidligere thyreoideaoperasjon, og grunnlaget for å trekke klar konklusjon er følgende lite selv om en finner statistisk signifikans ved denne analysen alene. Basert på dette svært lille datagrunnlaget finner en i denne studien NPV for ikke-gjennomgått tidligere thyreoideaoperasjon på 90.5%. NPV forteller om sannsynligheten

for at pasienten er frisk gitt et negativt testresultat, altså finner en av denne studien en 90,5% sannsynlighet for å *ikke* utvikle PHP gitt at pasienten *ikke* har gjennomgått tidligere thyreoideaoperasjon. Grunnlag for prediktive og diagnostiske tester bør baseres på mye større datagrunnlag enn denne studien representerer, og en kan derfor ikke legge stor vekt på dette funnet. Likevel er dette et interessant funn da en muligens allerede preoperativt kan si noe om en pasientgruppe som er særlig utsatt for utvikling av PHP. Tidligere gjennomgått thyreoideaoperasjon har potensiale til å være en viktig variabel å inkludere i fremtidig forskning på risikofaktorer for PHP.

Tomassens studie nevner i konklusjonen at det fra tidligere studier kan se ut som P-PTH kan brukes for å styrke prediksjonen av langvarig hypoparathyroidisme, men at det her trengs mer forskning, blant annet for å finne det beste tidspunktet for å måle P-PTH. Måling av P-PTH ca. 6 timer postoperativt og første postoperative morgen viser begge statistisk signifikant økt risiko for utvikling av PHP. P-PTH under referansenivå ($< 1,1$ pmol/L) målt første postoperative morgen viser sterkest korrelasjon til utvikling av PHP av disse to tidspunktene. Dette er en enkelt, lite invasiv test som kan predikere for utvikling av PHP mens pasienten fremdeles er innlagt ved sykehuset. Med NPV i denne studien på 96,4% kan den vise seg å være interessant for fremtidig forskning. Den klareste følgen av dette funnet er at større studier, basert på store datagrunnlag, er nødvendig for å kunne vurdere den fremtidige rollen til P-PTH i oppfølgingen av de opererte pasientene. En mulig klinisk følge av dette funnet kan være å tettere følge opp pasientene med P-PTH under referanseområde første postoperative morgen. Nøyaktig tidspunkt for denne prøven har ikke vært fastsatt, men i de fleste tilfellene har denne blitt tatt tidlig på morgenen etter operasjonen. Eventuell videre bestemmelse av beste nøyaktige tidspunkt for denne prøven kan ikke vurderes med grunnlag i data tilgjengelig i denne studien.

Behov for kalsiumtilskudd under innleggelse viste alene statistisk signifikant korrelasjon til utvikling av PHP. Denne gruppen inneholder både pasienter som mottok intravenøst og peroralt kalsiumtilskudd. Bruk av kalsiumtilskudd under innleggelsen ble også under Tommasens studie fra 2017 funnet som statistisk signifikant prediktor for utvikling av PHP. Symptomer på hypokalsemi med påfølgende behov av kalsiumtilskudd under innleggelse kan dermed være et tidlig tegn til skade på parathyreoideakjertlene, og påfølgende mulig utvikling av PHP. I likhet med Tommasens studie fra 2017 finner denne studien også at antall liggedøgn er statistisk signifikant relatert til utvikling av PHP. Antall liggedøgn er ikke mulig å spå tidlig, dog er dette et interessant funn da det vil være en tidlig prediktor for mulig

utvikling av PHP. En mulig konsekvens av denne studien kan være å tettere følge opp pasienter som har vært i behov av lengre innleggelse etter operasjonen og pasienter som har hatt behov for kalsiumtilskudd under innleggelsen. Antall liggedøgn, postoperativ hypokalsemi og behov for kalsiumtilskudd under innleggelse sammenfaller i stor grad, og er forventet i forkant av utvikling av PHP. Det er forventet at pasienter som utvikler PHP først skal ha utviklet forbigående hypoparathyroidisme med påfølgende hypokalsemi.

En fant ingen statistisk signifikant korrelasjon mellom postoperativ hypokalsemi og utvikling av PHP. Kategoriseringen av hypokalsemi ($S\text{-Ca} < 2,15 \text{ mmol/L}$) var lik i denne og Tommasens studie, dog undersøkte Tommasens studie også hvilke ulike cutoff-verdier som best kunne brukes til å predikere utvikling av PHP. Tommasens studie fant postoperativ hypokalsemi som god prediktor, da med statistisk signifikans, for utvikling av PHP, og fant ut at $S\text{-Ca} < 2,0 \text{ mmol/L}$ var beste test med NPV på 96 %, noe som ikke ble undersøkt i denne studien.

Av pasientene i studien var ca. 28% menn og ca. 72% kvinner. Kvinner er altså i større grad representert i denne studien enn menn, noe som gjenspeiler at flere kvinner gjennomgikk inngrepet total thyreoidektomi. Dette skyldes sannsynligvis at særlig Graves sykdom og Hashimotos thyreoiditt oftere rammer kvinner enn menn (6). Grunnet små pasientgrupper, særlig lav andel menn, er det vanskelig å utføre gode analyser for å utforske eventuelle kjønnsforskjeller for korrelasjon med utvikling av PHP, noe en ikke fant i denne studien. En fant heller ingen statistisk signifikant korrelasjon mellom økende alder og utvikling av PHP.

I Nasjonalt Handlingsprogram for Utredning, Behandling og Oppfølging av Kreft i Skjoldbruskkjertelen oppgis det at sentral lymfeknudedisseksjon øker kirurgisk morbiditet særlig med tanke på hypoparathyroidisme (17). I Norsk klinisk prosedyrekodeverk finner en ingen prosedyrekode som heter «sentral lymfeknudedisseksjon» (31). I samtale med overleger ved Bryst- og endokrinkirurgisk avdeling UNN opplyses det at blokkdisseksjon av lymfeknuter (PJD51) brukes om dette inngrepet. Av denne studien finner en ingen statistisk signifikant økt risiko for utvikling av PHP for tilleggsinngrepet PJD51. En ser heller ingen statistisk signifikant økt risiko for andre tilleggsinngrep, ei heller beskyttende faktor dersom pasienten opereres uten tilleggsinngrep.

Kirurgens subjektive, perioperative vurdering av parathyreoideakjertlenes viabilitet blir tillagt stor verdi da det ikke finnes tilgjengelige apparater for objektiv vurdering ved UNN. Dette

virker å være standarden for perioperativ vurdering av parathyreoidea ved flere sykehus i Norge (1). I Eurocrine-registeret har det blitt registrert antall parathyreoideakjertler identifisert under hver operasjon. Dette tallet varierer fra ingen observerte til fem kjertler observert. Resultatene i denne studien viser ingen statistisk signifikant korrelasjon mellom antall parathyreoideakjertler observert perioperativ og utvikling av PHP. Påvist parathyreoideakjertelvev i eksisjonspreparatet betyr at parathyreoideavev har blitt fjernet, og påfølgende har en redusert kapasitet til syntese og frigjøring av PTH. Likevel ble det ikke funnet noen statistisk signifikant korrelasjon mellom parathyreoideakjertler identifisert i eksisjonspreparatet og utvikling av PHP. Som eneste vurdering av parathyreoideakjertlene perioperativt skulle en gjerne sett statistisk signifikante funn for å faglig forsvare egen praksis. En mulig forklaring på hvorfor en ikke finner statistisk signifikante funn kan være at den subjektive perioperative vurderingen ikke er god nok til å vurdere parathyreoideakjertlenes faktiske perfusjon. En av grunnene til utvikling av PHP kan være at parathyreoideakjertlene fjernes aksidentelt, dog har det gjennomsnittlig blitt identifisert nesten 3 av 4 parathyreoideakjertler, og en kan dermed stille spørsmål rundt kvaliteten på en subjektiv perioperativ vurdering.

Da hyppigheten av postoperativ hypoparathyroidisme er høyere enn litteraturen forespeiler kan det stilles spørsmål om det trengs nye virkemidler for å sikre en mer stabil vurdering. En form for mer objektiv vurdering av kjertlenes perfusjon, og eventuell skade kan være nødvendig. Det forskes allerede på parathyreoidea-fluorescens, blant annet en teknikk som benytter seg av parathyreoideakjertlenes nær-infrarød autofluorescens (NIRAF) og gjennomføring angiografisk undersøkelse under operasjonen. Indocyaningrønn-angiografi (ICGA) har ved tidligere studier vist seg nyttig under flere kirurgiske inngrep (32). Nå ser det ut til at ICGA også kan være nyttig for å kunne identifisere og beskytte parathyreoideakjertlenes vaskularisering, blant annet under thyreoidektomi (33-35). Det trengs flere studier rundt dette da teknikk og metode for ICGA ikke er standardisert (36). Både ICGA og NIRAF har som mål å lette kunne identifisere parathyreoidea, finne deres blodforsyning og å vurderes kjertlenes sirkulasjon ved inngrepets slutt. Ved mangelfull sirkulasjon ved inngrepets slutt kan kjertlene autotransplanteres i et forsøk på å øke sjansen for kjertlenes overlevelse. Ved NIRAF vil parathyreoideavev eksiteres av lys i nær-infrarødt område, og det eksiterte vevet vil så fluorescere av seg selv, noe som kan fanges opp ved hjelp av et spesialkamera eller en probe. Dog vil vevet lyse like kraftig uavhengig av sirkulasjon. NIRAF kan derfor kun brukes til å identifisere parathyreoidea. ICGA kan vurdere

perfusjon og benytter seg av samme spesialkamera som NIRAF. Det kan derfor argumenteres for at en kombinasjon av disse teknikkene vil kunne være den beste løsningen for å unngå aksidentelle parathyreoideareseksjoner samt som hjelpemiddel for å kunne predikere postoperativ hypoparathyroidisme (37). Dette har ikke blitt undersøkt i denne studien, men er relevant i utviklingen av thyreoideakirurgi.

Av resultatene i denne studien kan en finne rom for forbedring for å unngå utvikling av PHP etter total thyreoidektomi. Forhåpentligvis er forbedring gjennomførbart ved hjelp av stadig utviklende teknologi samt videre forskning innenfor temaet. Mål for forbedringen bør være å redusere antall pasienter som utvikler PHP. Tiltak kan være for eksempel objektiv perioperativ vurdering av parathyreoideakjertlenes perfusjon, da prediktive variabler har vist liten verdi og postoperativ oppfølging i utgangspunktet tar sikte på rask identifisering av sykdomsutvikling og forhåpentligvis følgende rask intervensjon. Grunnet økt morbiditet og mulig økt mortalitet forbundet med PHP vil en reduksjon i utviklingen av sykdom være en åpenbar forbedring for denne pasientgruppen.

Styrker med denne studien er at alle pasientene har blitt operert av et begrenset antall operatører ved en liten avdeling med like operative teknikker og utstyr. Variasjon rundt utvikling av PHP blant de ulike operatørene har ikke blitt undersøkt nærmere. Studien baseres i en viss grad på et tilfeldig utvalg pasienter da alle som gjennomførte total thyreoidektomi innenfor gitte tidsperiode ble inkludert i opprinnelig datasett, og eksklusjonskriterier ikke innebar pasientegenskaper. Det finnes få norske studier som problematiserer denne problemstillingen, likevel har denne studien et sammenlikningsgrunnlag med en tidligere studie gjort for fem år siden ved samme universitetssykehus. Denne studiens design har hatt som mål å kunne være sammenliknbar med Tomassens studie fra 2017, og sammenlikningsgrunnlaget vurderes av forfatteren å være adekvat. En styrke med denne studien er at den er basert på relevant data som ikke er eldre enn tre år gammel, i motsetning til Tomassens studie fra 2017 er basert på data fra og med 2005 til og med 2010.

Studiens største svakhet er mangel på statistisk styrke grunnet liten svært liten studiepopulasjon. En svakhet med denne studien er at den er retrospektiv og at en del data derfor har gått tapt underveis. Dersom dette hadde vært en prospektiv kohortstudie ville en i større grad kunne satt faste rammer for oppfølging og sikring av at data ikke skulle gå tapt. En ville da muligens kunne hatt vurderingsgrunnlag for utvikling av PHP hos flere enn 72.2% av alle som gjennomgikk total thyreoidektomi i denne tidsperioden. Svakhet finns i også i store

konfidensintervall innad under statistisk analyse av variabler, noe som igjen sannsynligvis grunner i liten studiepopulasjon. Det ble også observert økende mangelfull data registrert i databasen Eurocrine ved langvarig oppfølging.

Det finnes svakheter i metoden for gjennomgang av postoperativ oppfølging i DIPS, som gir rom for å gå glipp av data, og eventuell utvikling av PHP vil da ikke ha blitt registrert.

Poliklinisk oppfølging postoperativt hadde i stor grad fokus på hypothyroidisme og korrekt dosering av hormonbehandling, og lite fokus på hypoparathyroidisme. Disse journalnotatene inneholdt heller ikke komplett medikamentliste eller systematisk vurdering av kalsium- og/eller D-vitamintilskudd. For å vurderes til å oppfylle kriterier for fast tilskudd etter minst seks måneder måtte pasienten bruke en fast dose av kalsium- og/eller D-vitamintilskudd. For flere av pasientene beskrives det i journalnotater fra poliklinisk oppfølging postoperativt at pasienten sporadisk bruker kalsiumtilskudd ved symptomer på hypokalsemi. Disse ble ikke telt med da kravene for å innrammes under PHP i studien ikke vurderes som oppfylte, og en kan muligens ha oversett pasienter som har utviklet PHP.

Det antas at andelen falske negative, altså pasienter som har utviklet PHP, men som ikke har blitt kategorisert som dette i studien, vil være større enn andelen falske positive da PHP kan gi plagsomme bivirkninger, og de som har blitt registrert med utvikling av PHP i stor grad hadde sikre nedtegnelser av dette i journal. En del pasienter hadde også «hull» i journalen med lang tid mellom ulike journalnotat. På en side kan dette tolkes som få postoperative plager, dog er dette en tolkning som ikke kan ilegges sikker verdi. Enkelte pasienter ble satt på kalsium- og/eller D-vitamintilskudd fast/som kur etter operasjon og fortsatte på dette uten klar begrunnelse. Få pasienter har registrerte målinger av P-PTH under oppfølgingen, som følgelig gjør det vanskelig å vurdere PTHs mulige rolle i den postoperative pasientoppfølgingen.

En annen mulig svakhet med studien er kriteriene for oppfølging. I denne studien ble PHP vurdert som hypoparathyroidisme seks måneder postoperativt. Oppfølgingstiden for vurdering av PHP har manglende konsensus hvor enkelte bruker seks måneder og andre bruker ett år som minstekrav for oppfølging. Deriblant bruker studien som denne studien sammenligner seg med, ett år som minstekrav for oppfølging. Enkelte studier viser at det hos noen pasienter kan ta opptil ett år før normalisering av parathyreoideafunksjon (1), og en må dermed være bevisst at enkelte pasienter klassifisert med PHP egentlig kan ha forbigående hypoparathyroidisme og at insidensen av PHP i denne studien i så fall er falskt forhøyet.

6 Konklusjon

Denne studien har undersøkt om insidensen av PHP ved UNN fremdeles er like høy som beskrevet i 2017, og eventuelt hvilke faktorer som gir økt risiko for utvikling av PHP.

11,5% av pasientene inkludert i studien utviklet PHP, noe som er en liten nedgang fra Tomassens studie fra 2017 hvor en konkluderte med en insidens på 13,1%. Nedgangen kan ikke forklares av en klar intervensjon ved UNN. Det vil si at komplikasjonsraten ved UNN fremdeles er høy, dog noe redusert siden funn fra 2017. Dette er en høyere andel enn det den generelle faglitteraturen beskriver, hvor Nasjonalt handlingsprogram oppgir insidens av hypokalsemi som følge av PHP på ca. 2%.

Å identifisere risikofaktorer er viktig for å jobbe mot å senke komplikasjonsraten. Grunnet lav statistisk styrke kan en ikke konkludere med klare risikofaktorer for utvikling av PHP basert på funn i denne studien, dog har studien flere funn med statistisk signifikans. En finner at tidligere gjennomgått thyreoideaoperasjon kan være en preoperativ risikofaktor. Måling av P-PTH < 1.1 pmol/L første morgen postoperativt, antall liggedøgn, samt behov for kalsiumtilskudd under innleggelse kan tidlig identifisere pasienter med mulig høyere risiko for utvikling av PHP. En mulig direkte konsekvens av denne studien kan være å tettere følge opp pasientene med P-PTH under referanseområde første postoperative morgen, pasienter som har vært i behov av lengre innleggelse etter operasjonen og pasienter som har hatt behov for kalsiumtilskudd under innleggelsen. Av disse funnene er nok følgene av tidligere gjennomgått thyreoideaoperasjon og måling av P-PTH første postoperative morgen mest interessant for videre forskning.

Mer forskning, basert på større datagrunnlag, er nødvendig for å kunne identifisere eventuelle risikofaktorer for utvikling av PHP, samt vurdere den fremtidige rollen til P-PTH i oppfølgingen av pasientene med sikrere statistisk styrke.

Referanseliste

1. Heie A, Astor MC. Hypoparathyroidisme etter thyreoideakirurgi 2019 23.07.2022. Available from: <https://kirurgen.no/fagstoff/bryst-endokrinkirurgi/hypoparathyroidisme-etter-thyreoideakirurgi/>.
2. Almquist M, Ivarsson K, Nordenström E, Bergenfelz A. Mortality in patients with permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *British Journal of Surgery*. 2018;105(10):1313-8.
3. Bilezikian JP. Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(6):1722-36.
4. birkeland KI, Gullestad L, Aabakken L. *Indremedisin I: Fagbokforlaget*; 2019. 481 p.
5. Clarke BL, Brown EM, Collins MT, Jüppner H, Lakatos P, Levine MA, et al. Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(6):2284-99.
6. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins Basic Pathology*: Elsevier; 2018. 935 p.
7. Goltzman D. Treatment of hypocalcemia UpToDate.com [Available from: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hypocalcemia?search=Hypocalcaemia&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2].
8. Hall JE. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. 13 ed 2016.
9. Goltzman D. Clinical manifestations of hypocalcemia UpToDate 2021 [updated 12.03.2021. Available from: https://www.uptodate-com.mime.uit.no/contents/clinical-manifestations-of-hypocalcemia?search=hypocalcemia&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4].
10. Edafe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *British Journal of Surgery*. 2014;101(4):307-20.
11. Duclos A, Peix JL, Colin C, Kraimps JL, Menegaux F, Pattou F, et al. Influence of experience on performance of individual surgeons in thyroid surgery: prospective cross sectional multicentre study. *BMJ*. 2012;344.
12. Cho JN, Park WS, Min SY. Predictors and risk factors of hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *International Journal of Surgery*. 2016;34:47-52.
13. Díez JJ, Anda E, Sastre J, Corral BP, Álvarez-Escolá C, Manjón L, et al. Prevalence and risk factors for hypoparathyroidism following total thyroidectomy in Spain: a multicentric and nation-wide retrospective analysis. *Endocrine*. 2019;66:405-15.
14. Aspinall S, Mihai R, Kinsman R, Walton P. Sixth National Audit Report. The British Association of Endocrine & Thyroid Surgeons; 2021.
15. Chadwick D, Kinsman R, Walton P. Fifth National Audit Report. The British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons; 2017.
16. Kannan T, Foster Y, Ho DJ, Gelzinnis SJ, Merakis M, Wynne K, et al. Post-Operative Permanent Hypoparathyroidism and Preoperative Vitamin D Prophylaxis. *J Clin Med*. 2021;10(3):442.
17. Brauckhoff M, Helset K, Paulsen TH, Varhaug JE, Osnes T, Bjørø T, et al. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av kreft i skjoldbruskkjertelen. In: *Helsedirektoratet*, editor.: Helsedirektoratet; 2017.
18. Tomassen IH. Perioperative prediktorer for langvarig hypoparathyroidisme hos pasienter operert med total thyreoidektomi: en retrospektiv studie. 2017.
19. Schlichting E. *Strumektomi Store medisinske leksikon* 2018 [Available from: <https://sml.snl.no/strumektomi>].

20. Lofrese JJ, Basit H, Lappin SL. Physiology, Parathyroid. 2021 [cited 23.07.2022]. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing, [cited 23.07.2022]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482510/>.
21. D'Orazi V, Sacconi A, Trombetta S, Karpathiotakis M, Pichelli D, Lorenzo ED, et al. May predictors of difficulty in thyroid surgery increase the incidence of complications? Prospective study with the proposal of a preoperative score. BMC Surgery. 2019;18.
22. Disclaimer: National Library of Medicine; [Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/disclaimer/>].
23. Hansen MH. Eurocrine: Kirurgen.no; 2019 [Available from: <https://kirurgen.no/fagstoff/bryst-endokrinkirurgi/eurocrine/>].
24. About Eurocrine: EUROCRINE Coordinator c/o Vienna Medical Academy; [Available from: <https://eurocrine.eu/about-eurocrine>].
25. About the registry: EUROCRINE Coordinator c/o Vienna Medical Academy; [Available from: <https://eurocrine.eu/about-registry-0>].
26. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, Biesen Wv, et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. Eur J Endocrinol. 2015;173(2).
27. Tazmini K. Elektrolyttveileder: Diakonhjemmet Sykehus; 2015.
28. PTH [Internet]. Universitetssykehuset Nord-Norge. 2022 [cited 01.04.2022]. Available from: <https://labhandbok.unn.no/medisinsk-biokjemi/pth-article1916-816.html>.
29. Skovlund E. Studiedesign. Tidsskrift for Den norske legeförening. 2021(4).
30. 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):180-5.
31. NCMP-NCSP-NCRP: Direktoratet for e-helse; [Available from: <https://finnkode.ehelse.no/#ncmpncsp/0/0/0/-1>].
32. Boni L, David G, Mangano A, Dionigi G, Rausei S, Spampatti S, et al. Clinical applications of indocyanine green (ICG) enhanced fluorescence in laparoscopic surgery. Surgical Endoscopy. 2015;29:2046-55.
33. Jin H, Fan J, Yang J, Liao K, He Z, Cui M. Application of indocyanine green in the parathyroid detection and protection: Report of 3 cases. American Journal of Otolaryngology. 2019;40(2):323-30.
34. Lang BH-H, Wong CKH, Hung HT, Wong KP, Mak KL, Au KB. Indocyanine green fluorescence angiography for quantitative evaluation of in situ parathyroid gland perfusion and function after total thyroidectomy. Surgery. 2017;161(1):87-95.
35. Jin H, Dong Q, He Z, Fan J, Liao K, Cui M. Research on indocyanine green angiography for predicting postoperative hypoparathyroidism. Clinical Endocrinology. 2019;90(3):487-93.
36. Spartalis E, Ntokos G, Georgiou K, Zografos G, Tsourouflis G, Dimitroulis D, et al. Intraoperative Indocyanine Green (ICG) Angiography for the Identification of the Parathyroid Glands: Current Evidence and Future Perspectives. In Vivo. 2020;34(1):23-32.
37. Brun VH. Parathyreoidea-fluorescens – nødvendig verktøy for endokrinkirurgi? Kirurgen.no2019 [Available from: <https://kirurgen.no/fagstoff/bryst-endokrinkirurgi/parathyreoidea-fluorescens-nodvendig-verktoy-for-endokrinkirurgi/>].

Veilederavtale



Vedlegg 1: VEILEDNINGSKONTRAKT FOR MASTEROPPGAVE MEDISIN VED DET HELSEVITENSKAPELIGE FAKULTET

Kontrakten leveres Enhet for legeutdanning, Det helsevitenskapelige fakultet.

1 STUDENTENS PERSONALIA

Etternavn: Moe
Fornavn: August Drotninghaug Sæterstad
Studieadresse: Haakon VII's gate 29
Postnummer/-sted: 9011, Tromsø
Telefon: 90876989

2 AVTALEPERIODE

Avtalen gjelder fra 30.10.20..... til ..1.7.22

3 VEILEDNING

Angi hovedveileder og biveileder(e). En av veilederne må være fast vitenskapelig ansatt ved Det helsevitenskapelige fakultet. Hvis veileder planlegger å ha forskningstermin i kontraktperioden, skal studenten informeres om dette når prosjektbeskrivelsen utarbeides. Veileder er i samarbeid med enheten ansvarlig for å sikre studenten veiledning i hele kontraktperioden.

Veileders navn og institutt ...Vegard H Brun, IKM.....
Biveileders navn og institutt.....
Biveileders navn og institutt
Veileder skal ha forskningstermin i perioden:

Veilederen skal:

- gi råd om formulering og avgrensning av tema og problemstilling
- drøfte og vurdere hypoteser og metoder
- gi hjelp til orientering i faglitteratur og datagrunnlag (bibliotek, arkiv, etc.)
- drøfte opplegg og gjennomføring av fremstillingen (disposisjon, språklig form, dokumentasjon etc.)
- holde seg orientert om progresjonen i masterstudentens arbeid, og vurdere den i forhold til prosjektplanen, drøfte resultater og tolkningen av disse
- gi studenten veiledning i forskningsetiske spørsmål knyttet til forskningsprosjektet

Studenten forplikter seg til å legge fram rapporter eller utkast til deler av oppgaven for veileder, samt i sitt arbeid å etterleve forskningsetiske prinsipper som gjelder for fagområdet.

Begge parter har krav på jevnlig kontakt og orientering under arbeidets gang.

4 MASTEROPPGAVEN

Tittel: Hypoparathyroidisme etter total thyreoidektomi – har vi blitt bedre?

5 RESSURSBUK

Enhet prosjektet skal utføres ved: .Bryst- og endokrinkir seksjon, UNN.....

Samarbeidspartnere av teknisk eller vitenskapelig art:.....

.....

6 ENDRINGER/BRUDD PÅ KONTRAKTEN

Alle endringer i veiledningskontrakten underveis i studiet (endring av prosjekt, veileder, forlengelse av kontraktsperiode og lignende) skal informeres om til Enhet for legeutdanning ved Det helsevitenskapelige fakultet.

Brudd på kontrakten skal behandles av Enhet for legeutdanning.

7 UNDERSKRIFTER

Undertegnede er kjent med ovenstående retningslinjer som legges til grunn for samarbeidet i den faglige veiledning. Det er både veileders og studentens ansvar at planen blir fulgt, både innholds- og framdriftsmessig.

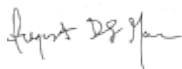
Sted/dato:

Underskrift:

Tromsø, 30.10.20



Veileder: Vegard Heimly Brun



Student: August Drotninghaug Sæterstad Moe

