

Det helsevitenskapelige fakultet

Perioperative prediktorer for langvarig hypoparatyreoidisme hos pasienter operert med total tyreoidectomi: en retrospektiv studie

Ingvild Halle Tomassen

*Rapport: MED 3950 Masteroppgaven/Kull 2012
Tromsø: Profesjonsstudiet i medisin
UiT Norges Arktiske universitet 2017*



Forord

Formålet med denne studien er å identifisere tidlige risikofaktorer for utvikling av langvarig hypoparatyreoidisme med påfølgende hypokalsemi som postoperativ komplikasjon til total tyreoidektomi. Dette baserer seg på et stort materiale med postoperative kalsiummålinger målt 4 ganger i døgnet for de fleste pasienter operert med total tyreoidektomi ved Universitetssykehuset Nord-Norge i Tromsø mellom årene 2005-2010. Det ble forventet at det store materialet med kalsiummålinger kunne identifisere hva som regnes som et tegn til komplikasjon og dermed utløse nærmere overvåkning.

Dette forskningsspørsmålet ble presentert for kullet oktober 2015 av Vegard Heimly Brun, og dette vakte interesse for meg. Etter et møte der Brun utdypet problemstillingen startet forarbeidet med en prosjektbeskrivelse og innsamling av relevante artikler.

Innsamlingsarbeidet startet august 2016 med utforming av en SPSS fil med aktuelle variabler og diskusjon rundt hvordan de ulike variablene skulle innhentes og vurderes. Resten av innsamlingen ble gjort ved Universitetssykehuset Nord-Norge, med jevnlig kontakt via e-post. Analysering av funn, endelig litteratursøk og ferdigstilling av oppgaven ble gjort fra mars til juni 2017 med jevnlig møter med Brun, spesielt for å gjennomgå resultater.

Det har ikke vært behov for finansiering i arbeidet med denne studien.

En stor takk rettes til min veileder Vegard Heimly Brun for godt samarbeid, gode råd, tilgjengelighet og alltid inspirerende møter.

Ingvild Halle Tomassen

Tromsø, juni 2017

Innholdsfortegnelse

1	Sammendrag	VI
2	Innledning	1
3	Materiale og metode.....	5
3.1	Innsamling	5
3.1.1	Personinformasjon og operasjonsdato.....	5
3.1.2	Start- og slutt-tidspunkt.....	5
3.1.3	Diagnose og inngrep.....	6
3.1.4	Kalsiumtilskudd i løpet av de 4 første døgn.....	6
3.1.5	Paratyreoidea i histologisnitt.....	6
3.1.6	Bruk av kalsiumtilskudd etter 1 år	6
3.1.7	Langvarig hypoparatyreoidisme.....	6
3.1.8	Blodprøver.....	7
3.2	Analyser i SPSS (Statistical Package for the Social Sciences)	8
3.2.1	Frekvens- og prosentanalyser	8
3.2.2	Kruskal-Wallis-test og Mann Whitney-test.....	8
3.2.3	Logistisk regresjon	8
3.2.4	Krystabell med kjikvadrattest-test og Receiver Operating Curve (ROC)	8
4	Resultater	9
4.1	Deskriptiv statistikk.....	9
4.1.1	Andel langvarig hypoparatyreoidisme	9
4.1.2	Kjønnsfordeling.....	9
4.1.3	Diagnose.....	9
4.1.4	Kalsiumtilskudd i løpet av de 4 første døgn.....	10
4.1.5	Hypokalsemi i løpet av de 4 første døgn.....	10
4.1.6	Inngrep	10

4.1.7	Antall paratyreoideakjertler i histologisnitt.....	11
4.1.8	Bruk av kalsiumtilskudd etter 1 år	11
4.2	Logistisk regresjon	11
4.2.1	Kalsium målt til ulike tidspunkt	11
4.2.2	Alder, kjønn, diagnose, antall paratyreoideakjertler i histologisnitt, antall liggedøgn, inngrep og kalsiumtilskudd i løpet av de 4 postoperative døgn	12
4.2.3	Crude values	12
4.2.4	Preoperativ kalsium.....	12
4.3	Krysstabell med kjikvdrat-test og Receiver Operating Curve (ROC).....	13
5	Diskusjon.....	14
6	Konklusjon.....	19
7	Referanser	20
8	Tabeller og figurer	22
8.1	Tabeller.....	22
8.2	Figurer	26
9	Veilederavtale	29
10	Kunnskapsevaluering av nøkkelartikler.....	30

Tabelliste

Tabell 1 - Krysstabell diagnose og hypoparatyreoidisme	22
Tabell 2 - Krysstabell kalsiumtilskudd og hypoparatyreoidisme.....	22
Tabell 3 - Krysstabell inngrep og hypoparatyreoidisme	22
Tabell 4 - Antall paratyreoideakjertler i histologisnitt-.....	23
Tabell 5 - Krysstabell antall paratyreoideakjertler i histologisnitt og hypoparatyreoidisme ...	23
Tabell 6 - Bruk av kalsiumtilskudd etter 1 år.....	23
Tabell 7 - Logistisk regresjon for kalsium målt til ulike klokkeslett og hypoparatyreoidisme	24
Tabell 8 - Logistisk regresjon, crude og adjusted values	24
Tabell 9 - Krysstabell med kjikvadrat. Test 3: Kalsium under 2,0 mmol/L 1. postoperative dag	25

Figurliste

Figur 1 - Fall i kalsium for Graves, cancer og struma.....	26
Figur 2 - Stolpediagram diagnose og hypoparatyreoidisme.....	26
Figur 3 - Stolpediagram paratyreoidea i histologisnitt og hypoparatyreoidisme	27
Figur 4 - p-verdier for ulike tidspunkt (1-19 = kl. 13.00 dag 1 – kl. 23.59 dag 4, se tabell 10).	27
Figur 5 - ROC for de 6 ulike kalsium-testene	28

1 Sammendrag

Bakgrunn: Postoperativ hypoparathyroidisme med påfølgende hypokalsemi er en av de vanligste komplikasjonene etter total tyreoidektomi. Formålet ved denne studien er å kunne identifisere tidlige risikofaktorer for utvikling av langvarig hypoparathyroidisme med påfølgende hypokalsemi som postoperativ komplikasjon til total tyreoidektomi.

Materiale og metode: 155 pasienter registrert med operasjonskoden BAA60 Total tyreoidektomi ved urologisk og endokrin kirurgisk avdeling på Universitetssykehuset Nord-Norge mellom 2005 og 2010 ble inkludert i studien og undersøkt retrospektivt med innhenting av kalsium- og PTH-nivåer preoperativt, fra operasjonsdagen, de tre neste døgn, og etter minst 1 år. Diagnose, type inngrep, behandling med kalsiumtilskudd, og om pasienten utviklet langvarig hypoparathyroidisme definert som over ett år ble evaluert. Krysstabeller ble brukt for å få en oversikt over materialet og logistisk regresjon ble brukt for å identifisere risikofaktorer for langvarig hypoparathyroidisme. To tidspunkt for å måle kalsium med signifikant prediksjon ble valgt ut for vurdering av prediktive verdier.

Resultater: 13,1 prosent utviklet langvarig hypoparathyroidisme. Kalsium-måling fra og med kl. 23.59 operasjonsdagen til og med kl. 13.00 andre postoperative dag, samt antall parathyreoidealkjertler identifisert i histologisnittet og antall liggedøgn ga signifikant prediksjon for langvarig hypoparathyroidisme. Kalsium under 2,0 mmol/L kl. 7.30 første postoperative dag som positiv test for hypoparathyroidisme ga en sensitivitet på 80 prosent, spesifisitet på 77 prosent, positiv prediktiv verdi på 33 prosent og en negativ prediktiv verdi på 96 prosent ($p < 0,001$).

Konklusjon: Å måle kalsium under 2,0 mmol/L kl. 7.30 første postoperative dag kan utelukke en stor risiko for å utvikle hypoparathyroidisme ved negativ test, og identifisere de med en høyere risiko for å utvikle langvarig hypoparathyroidisme ved positiv test.

2 Innledning

Tyreoideaoperasjoner er en av de vanligste endokrine operasjoner som utføres (1). I årene 2005 til og med 2010 ble 155 pasienter registrert med operasjonskoden BAA60 Total tyreoidektomi ved urologisk og endokrin kirurgisk avdeling på Universitetssykehuset Nord-Norge i Tromsø. Postoperativ hypoparatyreoidisme med påfølgende hypokalsemi er en av de vanligste komplikasjonene etter dette inngrepet (2). Insidensen varierer fra 19 til 50 prosent for forbigående hypokalsemi, og fra 0 til 12,1 prosent for langvarig hypokalsemi. (1, 3-5) Postoperativ hypokalsemi er derfor en viktig komplikasjon av endokrin kirurgi.

Formålet med denne studien er å kunne identifisere tidlige risikofaktorer for utvikling av langvarig hypoparatyreoidisme med tilhørende hypokalsemi som postoperativ komplikasjon til total tyreoidektomi, samt å få en oversikt over denne pasientgruppen ved å se på forekomst, forskjeller mellom diagnosegrupper og forskjellen mellom de ulike inngrepene. Total tyreoidektomi utføres hos pasienter med Graves tyreoiditt, tyreoidkreft, struma av ulike typer som enkeltknutet struma, toksisk og ikke-toksisk knutestruma, eller mer sjeldne tilstander som medikamentelt induert hypertyreose. Den tradisjonelle metoden for å oppdage postoperativ hypokalsemi etter tyreoidektomi er å måle kalsium hyppig, kombinert med klinisk monitorering i perioden etter operasjon. Denne metoden tar lang tid, kan utsette behandling og forlenge hospitalisering (2). Det vil være gunstig å finne en metode som så nøyaktig og tidlig som mulig kan predikere risiko for langvarig hypokalsemi og behov for behandling, slik at man kan unngå hypokalsemi, gi en prognose og bedre oppfølging.

De vanligste årsakene til hypokalsemi er vitamin D-mangel eller hypoparatyreoidisme. Den vanligste årsaken til hypoparatyreoidisme er kirurgi, men det kan også forekomme på grunn av autoimmun sykdom eller agenese (6). Ved postoperativ hypokalsemi er årsaken sekundær hypoparatyreoidisme som følge av direkte skade på paratyreoideakjertlene, devaskularisering eller utilsiktet fjerning (2). Når paratyreoideakjertlene skades, kan pasienten utvikle for lave nivåer av parathyreoideahormon, PTH, som igjen resulterer i for lave kalsiumnivåer i blodet. Ved intakt parathyreoideafunksjon vil PTH øke når kalsium synker. Kalsium normaliseres ved at PTH øker resorpsjon av kalsium i beinvev, øker absorpsjon i tarmen indirekte ved å stimulere nyrene til å aktivere mer vitamin D3 og reabsorberer kalsium fra urinen (6).

De fleste tilfeller av postoperativ hypokalsemi går over i løpet av den første måneden, men hos noen kan det vare i måneder og år. Symptomene på hypokalsemi er som oftest ikke alvorlige, men plagsomme. Disse inkluderer muskelspasmer som kan påvises med Trousseau's tegn eller Chvostek's tegn, og parestesier som nummenhet og prikking (3). Persisterende hypokalsemi kan gi mer alvorlige symptomer, som psykiske forandringer med irritabilitet, depresjon og en sjelden gang psykose. Håravfall, eksem og katarakt kan oppstå så tidlig som seks måneder etter operasjon (7).

Historiske tekster beskriver unormale tyreoidkjertler så tidlig som for 3500 år siden. Struma ble opprinnelig beskrevet som bronkocoele, og denne terminologien ble brukt så sent som på 1800-tallet. Fram til 1850-årene ble tyreoidektomi ansett som barbarisk med en mortalitetsrisiko på over 40 prosent hovedsakelig på grunn av infeksjoner og blødninger (8). Etter 1850 ble de kirurgiske teknikkene forbedret med antiseptiske teknikker, arteriell ligering, og mer presis disseksjon (9). Theodor Kocher, som senere ble kalt tyreoidkirurgiens far, populariserte en tilnærming med blant annet tversgående kragesnitt som skulle vare langt inn på 1900-tallet (10). Innen 1895 hadde Kocher redusert mortaliteten til 1 prosent. Ettersom flere overlevde, ble det mer fokus på identifisering av postoperative komplikasjoner, som skade på nervus recurrens og muskelspasmer (9). Tversgående kragesnitt, først beskrevet av Kocher og siden endret flere ganger, er fortsatt det snittet som er fortrukket av de fleste kirurger i dag. Dette gir tilstrekkelig eksponering og et godt kosmetisk resultat (10).

Tidligere studier har funnet flere ulike prediktorer som kan si noe om risikoen for hypokalsemi, men det finnes lite informasjon om hvilke prediktorer som tidlig kan skille mellom de tilfellene som går over av seg selv, og de som vil få langvarige problemer.

Prediktorer som er funnet å identifisere *forbigående* hypokalsemi etter tyreoidektomi er mange, og inkluderer blant annet postoperative kalsiummålinger målt til en viss tid, med ulike kalsium-grenser for å definere hypokalsemi, store endringer i kalsium innen 24 timer, for eksempel forskjellen mellom kalsium målt 6 og 12 timer postoperativt (11), eller store endringer i forhold til preoperative verdier (4). Tilsvarende teknikker er brukt for måling av PTH. Asari et al kombinerte postoperativ kalsium målt andre postoperative dag og PTH målt

24 timer etter operasjon og viste gode prognostiske egenskaper av dette, men hadde både forbigående og langvarig hypoparatyreoidisme som endepunkt (5). De fant da at kalsium målt til 1,9 mmol/L eller lavere andre postoperative dag ga den høyeste spesifisiteten for å predikere postoperativ hypoparatyreoidisme (definert som kalsium under 1,9 mmol/L med eller uten kliniske symptom, eller en subnormal kalsium mellom 1,9-2,0 mmol/L med nevro-muskulære symptomer i løpet av de første 4 postoperative døgnene) med 96,1 prosent, mens intakt PTH målt til 15 pg/ml (1,6 pmol/L) eller mindre 24 timer postoperativt ga den beste sensitiviteten på hele 97,7 prosent. Da de kombinerte disse fikk de meget gode prognostiske egenskaper med en positiv prediktiv verdi på 86,0 prosent og en negativ prediktiv verdi på 99,0 prosent, men funnene fra denne studien kan ikke brukes for å predikere *langvarig* hypoparatyreoidisme da de så på hypoparatyreoidisme som én gruppe, og andelen pasienter med langvarig hypoparatyreoidisme i forhold til forbigående var meget liten (2 i forhold til 41).

Det finnes ingen internasjonalt akseptert definisjon for forbigående og langvarig hypokalsemi (4). Langvarig hypokalsemi som følge av total tyreoidektomi er derfor definert ulikt i ulike studier, men de fleste bruker en definisjon som inneholder en varighet på minst 1 år etter operasjon. Noen eksempler er behov for vitamin D 1 år etter operasjon (1), subnormal PTH-konsentrasjon og behov for kalsiumtilskudd 1 år etter operasjon (2), PTH eller kalsiumnivåer under normalområdet, eller at tilskudd av kalsium og/eller vitamin D er nødvendig for å behandle symptomer på hypokalsemi i mer enn 12 måneder (12), ikke-detekterbar PTH, eller behov for tilskudd av kalsium eller vitamin D over 6 måneder for å behandle kliniske symptomer på hypokalsemi (13). Almquist et al konkluderte med at kalsium ikke kan brukes for å indikere langvarig risiko for hypoparatyreoidisme (1), mens andre har funn som tilsier at en lav kalsium-måling målt 24 timer postoperativt har en høy prediktiv verdi for utvikling av langvarig hypokalsemi. Hermann et al fant at en lav kalsium-måling (definert til under 2,10 mmol/l målt 24 timer postoperativt), ga en sensitivitet på 99,2 prosent og en negativ prediktiv verdi på 100 prosent for å utvikle langvarig hypoparatyreoidisme (12). Spesifisiteten (57,9 prosent) var derimot moderat, og positiv prediktiv verdi (3,9 prosent) var meget dårlig. Av dette ble det konkludert at en lav postoperativ kalsium-måling ikke kunne predikere utvikling av langvarig hypoparatyreoidisme, men at en normal kalsium-måling vil kunne utelukke det.

Flere studier har gjort forsøk på å finne et tidspunkt og en cutoff-verdi for postoperativ PTH for å predikere langvarig hypokalsemi. Hermann et al fant også at en lav PTH (normalområde 10-65 pg/ml, eller 1,1-7,5 pmol/L) på under 6,0 pg/ml (tilsvarende 0,64 pmol/L), 3 timer postoperativ hadde en sensitivitet og positiv prediktiv verdi for å predikere langvarig hypokalsemi på henholdsvis 100 prosent og 15 prosent (12). Denne studien konkluderte også med at en normal PTH-måling 3 timer postoperativt kombinert med en normal kalsium-måling den første postoperative dagen kunne utelukke langvarig hypoparatyreoidisme. Seo et al har sett på relativ nedgang av intakt PTH, og funnet at relativ nedgang fra preoperativ intakt PTH til intakt PTH målt 1 time postoperativt på over 73 prosent var en troverdig prediktor for langvarig hypokalsemi, med en sensitivitet på 76,1 prosent, spesifisitet på 57,0 prosent, positiv prediktiv verdi på 21,1 prosent og negativ prediktiv verdi på 94,1 prosent (2).

Graves sykdom, færre enn to paratyreoideakjertler identifisert i løpet av operasjonen, reoperasjon på grunn av blødning og høy vekt på tyreoida-preparatet er også funnet å være prediktorer for langvarig hypoparatyreoidisme med påfølgende hypokalsemi (4, 7, 13). Ved påvist skade av en paratyreoideakjertel under operasjon, er det en mulighet å autotransplantere paratyreoideakjertlene inn i musculus sternocleidomastoideus i håp om at den skal kunne gjenoppta sin funksjon der. Dette har i noen studier sett ut til å beskytte mot langvarig hypokalsemi (1), mens i andre studier er det ikke funnet noen assosiasjon mellom autotransplantasjon og langvarig hypokalsemi (4). Graves sykdom er blitt konkludert til å være en uavhengig risikofaktor med en odds ratio på 2,4 (13). Kvinnelig kjønn er funnet å være assosiert med forbigående hypokalsemi, men ikke langvarig hypokalsemi (3, 14).

Faktorer som ikke er funnet å ha en assosiasjon til hypokalsemi som følge av tyreidektomi er preoperativ kreatinin, kolesterol, albumin, tyreoidahormon, fosfat og magnesium, menopause-status, etnisitet, samtidig tyreoiditt, kortisonbruk, kroppsmasseindeks, eller postoperativ recurrens-parese (4).

3 Materiale og metode

3.1 Innsamling

Personer inkludert i denne retrospektive studien er pasienter operert med total tyreoidektomi ved Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN) i årene fra og med 2005 til og med 2010. Liste av pasienter ble generert fra e-helsesystemet DIPS ut fra operasjonskode BAA60. 155 pasienter ble inkludert, av disse ble 10 pasienter ekskludert. Dette var 7 pasienter som døde før 1 år var gått etter operasjonsdato, da det umulig kunne vurderes om disse utviklet langvarig hypoparatyreoidisme definert som hypoparatyreoidisme etter 1 år, 2 pasienter med primær hyperparatyreoidisme, og 1 pasient med medikamentelt induisert hypertyreose fordi disse hadde en unik diagnose/indikasjon for operasjon og dermed ikke passet inn i noen av de tre diagnosegruppene Graves, cancer og struma.

Samtlige variabler ble hentet fra UNNs e-helsesystem DIPS, og 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 paratyreoideakjertler identifisert i histologisnitt, om pasienten sto på kalsiumtilskudd 1 år etter operasjon, kalsium og PTH målt 1 år etter operasjon, og om pasienten hadde hypoparatyreoidisme 1 år etter operasjon. Blodprøver inkluderte kalsium og PTH før operasjon, kalsium og PTH kl. 13.00, kl. 16.00, kl. 20.00, og kl. 23.59 på operasjonsdagen, og kl. 7.30, kl. 13.00, kl. 16.00, kl. 20.00, og kl. 23.59 de tre påfølgende dagene. Ionisert kalsium ble ikke brukt, da det var for få målinger i materialet.

3.1.1 Personinformasjon og operasjonsdato

Alder og kjønn ble hentet fra journal i DIPS via NPR-ID-nummer. Operasjonsdato ble hentet fra pasientlisten. Antall liggedøgn ble også hentet fra pasientlisten.

3.1.2 Start- og slutt-tidspunkt

Start- og sluttidspunkt for aktuelle operasjon ble hentet fra anestesiskjema tilknyttet operasjonen. Her manglet det data for 11 personer for starttidspunkt, og 17 personer for sluttidspunkt.

3.1.3 Diagnose og inngrep

Diagnose eller indikasjon for operasjon, ble konkludert etter en samlet gjennomgang av innkostjournal og operasjonsnotat. Disse ble plassert i tre grupper: Graves, cancer og struma. Ved kun preoperativ mistanke om kreft, ble pasienten registrert som struma, men ved påviste cancer-celler i fryseseitt under operasjon, ble pasient registrert som cancer. Dette fordi vi var ute etter å se om tilnærmingen under inngrepet kunne ha innflytelse på bevarelsen av paratyreoidea. Type inngrep ble hentet fra operasjonsnotat.

3.1.4 Kalsiumtilskudd i løpet av de 4 første døgn

Opplysning om pasienten fikk kalsiumtilskudd eller ikke de dagene aktuelle blodprøver ble tatt, ble hentet fra aktuelle kurveark. Her manglet data på 5 pasienter.

3.1.5 Paratyreoidea i histologisnitt

Antall paratyreoideakjertler identifisert i histologisnitt ble hentet fra biopsisvar i DIPS, eller i laboratorieark der det ikke forelå notat i løpende journal. Der paratyreoidea ikke var nevnt, ble dette tolket som ikke-identifisert.

3.1.6 Bruk av kalsiumtilskudd etter 1 år

Opplysninger om pasienten sto på kalsiumtilskudd eller ikke 1 år etter operasjon ble avgjort ved å lete i DIPS etter en medikamentliste, systematisk søkt i senere innkostjournaler, epikriser, henvisninger, poliklinisk notat og diagnosekoding. Der det ikke forelå en medikamentliste som inneholdt kalsiumtilskudd 1 år etter operasjonen i journalen, ble pasienten registrert som å ikke bruke kalsiumtilskudd. Her manglet tilstrekkelige data for 17 pasienter, der journalen manglet helt for 12 pasienter, og der en medikamentliste ikke fantes i journalen for 5 pasienter.

3.1.7 Langvarig hypoparatyreoidisme

Opplysninger om pasienten hadde utviklet langvarig hypoparatyreoidisme eller ikke, ble hovedsakelig basert på en samlet vurdering av de samme journalnotatene som for kalsiumtilskudd; innkostjournaler, epikriser, henvisninger, polikliniske notat fra avdelingen og andre relevante journalnotat. I tillegg ble blodprøver vurdert. Det ble bare sett på opplysninger minst 1 år etter operasjonen.

For å klassifiseres som ikke å ha utviklet hypoparatyreoidisme krevde vi at det fantes informasjon om faste medikamenter og minst en kalsiummåling. Hvis det ikke ble funnet

behandling med kalsiumtilskudd, og hypoparatyreoidisme eller hypokalsemi som følge av total tyreoidektomi ikke ble nedtegnet i noen av journalnotatene, og pasienten hadde normale kalsiumverdier 1 år etter operasjonen, ble pasienten registrert som ikke å ha utviklet langvarig hypoparatyreoidisme. Om pasienten brukte kalsium 1 år etter operasjonen, ble det først undersøkt om det var en annen indikasjon for å stå på dette, som for eksempel osteoporose.

For å bli klassifisert i gruppen med hypoparatyreoidisme 1 år etter operasjonen krevde vi enten (i) at diagnosen hypoparatyreoidisme ble registrert i diagnoseverktøyet i DIPS eller at diagnosen var nedtegnet i et journalnotat, eller (ii) at det ble beskrevet lave PTH-målinger med samtidig hypokalsemi, eller (iii) at pasienten stod på fast medikasjon med kalsiumtilskudd og D3-vitaminpreparat på grunn av lave kalsiumverdier.

Hvis pasienten ikke tilfredsstilte kravene til å havne i noen av disse to gruppene, ble de tilordnet gruppen der vi manglet nok data til å slå fast om de hadde langvarig hypoparatyreoidisme eller ikke (gruppen ikke tilstrekkelig data n=13).

3.1.8 Blodprøver

Alle laboratoriesvar ble hentet fra DIPS. Kalsium og PTH før operasjon ble bestemt som siste kalsiumverdi målt før operasjonsdato. 9 pasienter manglet kalsiummåling tatt preoperativt, mens 132 pasienter manglet en tilsvarende PTH-måling.

Kalsium- og PTH-målinger postoperativt inkluderte kalsium og PTH kl. 13.00, kl. 16.00, kl. 20.00, og kl. 23.59 på operasjonsdagen, og kl. 7.30, kl. 13.00, kl. 16.00, kl. 20.00, og kl. 23.59 de 3 påfølgende dagene. Ikke alle blodprøver ble tatt nøyaktig til disse tidene, men om en blodprøve ble tatt innen 1 time før eller etter, ble de registrert til disse klokkeslettene.

Kalsium ble hos de fleste pasientene målt 4 ganger hver dag. Hos 34 pasienter manglet det en kalsium-måling gjort minst 1 år postoperativt, mens det manglet en tilsvarende PTH-måling hos 105 pasienter. Postoperativ hypokalsemi ble definert som minst en kalsium-måling under 2,15 mmol/L i løpet av de 4 første døgn etter operasjon, mens signifikant postoperativ hypokalsemi ble definert som minst en kalsium-måling under 1,90 mmol/L i samme periode.

3.2 Analyser i SPSS (Statistical Package for the Social Sciences)

3.2.1 Frekvens- og prosentanalyser

I SPSS ble det gjort frekvens- og prosentanalyser på samtlige variabler. Det ble laget krysstabeller der det ble sett på sammenhengen mellom gruppen som fikk langvarig hypoparatyreoidisme opp mot kjønn, kalsiumtilskudd i løpet av de 4 postoperative døgn, diagnose, inngrep, antall paratyreoideakjertler i histologisnitt og om de brukte kalsiumtilskudd etter 1 år.

3.2.2 Kruskal-Wallis-test og Mann Whitney-test

Kruskal-Wallis-test ble brukt for å teste om gruppene Graves, cancer og struma var like. Mann Whitney-test ble brukt for å sammenligne cancergruppen mot Graves og struma hver for seg.

3.2.3 Logistisk regresjon

Vi utførte en logistisk regresjonsanalyse i SPSS for å se på assosiasjon mellom kalsiumverdi på ulike tidspunkt etter operasjonen og utvikling av langvarig hypoparatyreoidisme. To passende tidspunkt med signifikant predikasjonsverdi ble valgt ut for videre analyse sammen med variablene alder, kjønn, diagnose, antall paratyreoideakjertler i histologisnitt og antall liggedøgn. Vi kjørte først en logistisk regresjonsanalyse for disse variablene hver for seg, deretter kun de signifikante variablene sammen for å kontrollere for interaksjoner mellom dem.

3.2.4 Krysstabell med kjikvadrattest-test og Receiver Operating Curve (ROC)

Deretter utførte vi en kjikvadrattest med krysstabeller for deretter å regne ut sensitivitet, spesifisitet, positiv prediktiv verdi og negativ prediktiv verdi for å utvikle langvarig hypoparatyreoidisme ved ulike cutoff-verdier for kalsium første og andre postoperative dag. Vi gjorde seks slike analyser. Vi sorterte pasientene etter om de fikk målt kalsium over eller under 1,9 mmol/L kl. 7.30 første og andre postoperative dag, over eller under 2,0 mmol/L kl. 7.30 første og andre postoperative dag, og over eller under 2,1 mmol/L kl. 7.30 første og andre postoperative dag. Deretter utførte vi en ROC-kurve for å se hvilken test som hadde de beste testegenskapene for å predikere langvarig hypoparatyreoidisme.

4 Resultater

4.1 Deskriptiv statistikk

4.1.1 Andel langvarig hypoparathyroidisme

Av 145 pasienter hadde 19 pasienter (13,1 prosent) hypoparathyroidisme etter 1 år. Se tabell 1. 10 av 19 pasienter hadde dokumentert hypoparathyroidisme i diagnose-verktøyet i DIPS eller diagnosen var tydelig nedtegnet i et journalnotat. 7 pasienter brukte både tilskudd av vitamin D og kalsium. 1 pasient hadde for lav PTH i forhold til kalsium og brukte vitamin D, men kalsium var ikke dokumentert som tilskudd. Den siste pasienten brukte kalsium samtidig som det var beskrevet lave nivåer av PTH og kalsium fra fastlegen.

4.1.2 Kjønnfordeling

Det var klart flere kvinner enn menn som ble operert, 126 (86,9 prosent) kvinner og 19 (13,1 prosent) menn. Blant menn var andelen pasienter som fikk langvarig hypoparathyroidisme dobbelt så høy som for kvinner med 21,1 prosent for menn og 11,9 prosent for kvinner. Se tabell 2. På grunn av et lavt antall menn i studien (19 personer) kan ikke dette funnet vektlegges.

4.1.3 Diagnose

Fordelingen blant diagnosegruppene ble omtrent jevnfordelt med 50 pasienter med Graves (34,5 prosent), 47 pasienter med cancer (32,4 prosent) og 48 pasienter med struma (33,1 prosent). Gruppen med Graves og struma hadde høyere forekomst av langvarig hypoparathyroidisme enn gruppen med cancer. Blant Graves-pasientene fikk 8 personer (16,0 prosent) langvarig hypoparathyroidisme, blant struma-pasientene 7 personer (14,6 prosent), mens blant cancer-pasientene fikk 4 personer (8,5 prosent) langvarig hypoparathyroidisme. Se tabell 3 og figur 2.

Kruskal-Wallis test vise signifikant effekt av gruppe ($X^2=6,01$, $p<0,05$) og påfølgende parvise sammenligninger viste at Graves- og strumagruppen var like (Mann Whitney $Z=-0,59$ n.s.), mens cancergruppen hadde signifikant lavere forekomst av langvarig hypoparathyroidisme enn Graves-gruppen ($Z=-2,43$, $p<0,05$) og nær signifikant forskjell mot strumagruppen ($Z=-1,89$, $p=0,06$). Måten kalsium faller i løpet av de 4 aktuelle dagene er illustrert i figur 1.

4.1.4 Kalsiumtilskudd i løpet av de 4 første døgn

58 pasienter (41,6 prosent) av pasientene hadde behov for kalsiumtilskudd i løpet av de 4 første døgn (definert som kalsiumtilskudd dokumentert i kurven), mens 82 pasienter (58,6 prosent) hadde ikke dokumentert kalsiumtilskudd. Det var stor forskjell mellom gruppen som hadde fått kalsiumtilskudd og de som ikke hadde fått det. Se tabell 4. 29,3 prosent av de som hadde fått tilskudd hadde hypoparatyreoidisme etter 1 år, sammenlignet med kun 1,2 prosent av de som ikke hadde fått tilskudd.

4.1.5 Hypokalsemi i løpet av de 4 første døgn

127 av 145 pasienter (88 prosent) hadde postoperativ hypokalsemi (minst en kalsium-måling under 2,15 mmol/L) i løpet av de 4 første døgn etter operasjon. Dette gjaldt 46 av 50 (92 prosent) blant Graves-pasientene, 42 av 47 (89 prosent) blant cancer-pasientene, og 39 av 48 (81 prosent) blant struma-pasientene.

44 av 145 pasienter (30 prosent) hadde signifikant postoperativ hypokalsemi (minst en kalsium-måling under 1,90 mmol/L) i løpet av de 4 første døgn etter operasjon. Dette gjaldt 20 av 50 (40 prosent) blant Graves-pasientene, 13 av 47 (28 prosent) blant cancer-pasientene, og 11 av 48 (23 prosent) blant struma-pasientene.

4.1.6 Inngrep

Pasientene ble delt inn etter hvilket kirurgisk inngrep som ble utført. 96 pasienter (66,2 prosent) fikk kun total tyreoidektomi, resterende pasienter fikk i tillegg enten glandeltolett, autotransplantasjon, reoperasjon, ekstirpasjon av paratyreoidea eller både glandeltolett og autotransplantasjon.

Glandeltolett så ikke ut til å øke forekomsten av langvarig hypoparatyreoidisme. Se tabell 5. Denne gruppen hadde heller en lavere andel med 8,3 prosent (2 av 24 pasienter) sammenlignet med 13,5 prosent (13 av 96 pasienter) blant dem som kun hadde fått total tyreoidektomi. Gruppen som hadde fått en parathyroideakjertel autotransplantert til musculus sternocleidomastoideus hadde den laveste andelen langvarig hypoparatyreoidisme med 6,7 prosent (1 av 15 pasienter). Blant dem som var reoperert fikk 40 prosent (2 av 5 pasienter) langvarig hypoparatyreoidisme, blant de som fikk både glandeltolett og autotransplantasjon fikk 25 prosent (1 av 4 pasienter), mens den ene pasienten som fikk ekstirpasjon av glandula paratyreoidea fikk ikke langvarig hypoparatyreoidisme. I likhet med den lille gruppen menn i studien hadde disse siste tre gruppene for lave tall for å konkludere noe.

4.1.7 Antall paratyreoideakjertler i histologisnitt

I 22 av patologisnittene ble det funnet en glandula paratyreoidea, og i 2 snitt ble det funnet 2 og 3 glandler. Se tabell 6. Dette utgjorde 16,6 prosent med en eller flere paratyreoideakjertler i patologibeskrivelsen.

Det å ha minst en paratyreoideakjertel i histologisnittet så ut til å øke forekomsten av langvarig hypoparatyreoidisme. Se tabell 7 og figur 3. Hele 29,2 prosent (7 av 24 pasienter) av dem som hadde minst en kjertel i snittet fikk langvarig hypoparatyreoidisme, mens kun 9,9 prosent (12 av 121 pasienter) blant de som hadde 0 fikk det. Dette tilsvarer en 3 ganger så høy forekomst.

4.1.8 Bruk av kalsiumtilskudd etter 1 år

20 pasienter (13,8 prosent) brukte kalsiumtilskudd etter 1 år. 19 pasienter (13,1 prosent) hadde hypoparatyreoidisme etter 1 år. Det vil si at 1 pasient brukte kalsiumtilskudd av andre årsaker enn hypokalsemi. Denne pasienten brukte kalsium på grunn av osteoporose.

4.2 Logistisk regresjon

4.2.1 Kalsium målt til ulike tidspunkt

Ved logistisk regresjonsanalyse i SPSS for ulike tidspunkt for kalsium-målinger, fikk vi signifikant prediksjon for hypoparatyreoidisme fra og med kl. 23.59 på operasjonsdagen til og med kl. 13.00 andre postoperative dag, foruten kl. 23.59 første postoperative dag. Se tabell 9 og figur 4. Kl. 7.30 første postoperative dag og kl. 7.30 andre postoperative dag ble valgt ut for videre analyse. Disse to tidspunktene ble valgt fordi de begge var signifikante, og fordi morgenprøver er praktisk anvendelig i klinisk praksis. Andre tidspunkt ga en sterkere prediksjon med blant annet odds ratio på hele 48627,7 for kl. 20.00 første postoperative dag, men på grunn av en liten pasientgruppe på 145 pasienter var konfidensintervallene store for alle klokkeslettene, hele 82,1-28807646 for dette tidspunktet. Dette tilsier at den realistiske odds ratioen ikke nødvendigvis er mye høyere for kl. 20.00 første postoperative dag enn for de andre tidspunktene. Kategorien vi testet mot i den logistiske regresjonen var det å *ikke* utvikle langvarig hypoparatyreoidisme. Kalsiummåling tatt kl. 7.30 første postoperative dag hadde en odds ratio på 86,1. Det vil si at en *negativ* endring av kalsium på 1 enhet kl. 7.30 første postoperative dag gir 86,1 ganger større risiko for å utvikle langvarig

hypoparatyroidisme, eller en mer anvendelig formulering: en negativ endring på 0,1 enhet gir 8,6 ganger høyere risiko. Kalsiummåling tatt kl. 7.30 andre postoperative dag hadde en odds ratio på 813.

4.2.2 Alder, kjønn, diagnose, antall paratyreoideakjertler i histologisnitt, antall liggedøgn, inngrep og kalsiumtilskudd i løpet av de 4 postoperative døgn

Ved logistisk regresjon for alder, kjønn, diagnose, antall paratyreoideakjertler i histologisnitt, antall liggedøgn, inngrep og kalsiumtilskudd testet hver for seg, ga antall paratyreoideakjertler i histologisnittet, antall liggedøgn, og kalsiumtilskudd signifikant negativ prediksjon. Se tabell 10. Alder, kjønn, diagnose, inngrep, glandeltolett og autotransplantasjon ga ikke signifikant prediksjon. Antall paratyreoideakjertler ga en odds ratio på 0,322 ($p < 0,05$). Det vil si at en negativ endring på 1 paratyreoideakjertel gir en lavere risiko for å utvikle langvarig hypoparatyroidisme, eller for hver paratyreoideakjertel man finner i histologisnittet øker sannsynligheten for å utvikle langvarig hypoparatyroidisme. Liggedøgn ga en odds ratio på 0,874 ($p < 0,05$), det vil si at for hvert ekstra døgn man ligger på sykehuset, øker risikoen å utvikle hypoparatyroidisme. Kalsiumtilskudd ga en odds ratio på 0,029 ($p < 0,05$), det vil si at om pasienten fikk kalsiumtilskudd i løpet av de 4 første postoperative døgn, økte risikoen for å utvikle hypoparatyroidisme. På grunn av stor variasjon i konfidensintervallene (se tabell 10), kan ikke prediksjonsstyrken vektlegges.

4.2.3 Crude values

Logistisk regresjon for de signifikante prediktorene testet sammen med kalsium målt kl. 7.30 første postoperative dag, deretter sammen med kalsium målt kl. 7.30 andre postoperative dag, ga en odds ratio på 34,624 ($p < 0,05$) for kalsiummåling 7.30 første postoperative dag, og en odds ratio på 301,9 ($p < 0,05$) for kalsiummåling 7.30 andre postoperative dag. Logistisk regresjon for antall liggedøgn sammen med kalsiummåling 7.30 første postoperative dag ga en odds ratio på 0,85 for antall liggedøgn. De resterende variablene var ikke signifikante. Se tabell 10.

4.2.4 Preoperativ kalsium

Logistisk regresjon for preoperativ kalsium viste ingen sammenheng mellom langvarig hypoparatyroidisme og preoperativ kalsium.

4.3 Krysstabell med kjikvadrat-test og Receiver Operating Curve (ROC)

Ved kjikvadrat-test for de 6 ulike kalsium-testene (kalsium over eller under 1,9 mmol/L kl. 7.30 første og andre postoperative dag, over eller under 2,0 mmol/L kl. 7.30 første og andre postoperative dag, og over eller under 2,1 mmol/L kl. 7.30 første og andre postoperative dag) ble alle testene signifikante ($p < 0,001$ - $p < 0,05$), men med ulik sensitivitet, spesifisitet, positiv og negativ prediktiv verdi. Ved ROC-analyse kom test 3 best ut. Se figur 5. Denne testet kalsium under 2,0 mmol/L kl. 7.30 første postoperative dag som positiv test for langvarig hypoparatyroidisme. Den fikk kjikvadrat på 20,408 ($p < 0,001$), en sensitivitet på 80 prosent, spesifisitet på 77 prosent, positiv prediktiv verdi på 33 prosent og en negativ prediktiv verdi på 96 prosent. Se tabell 11.

5 Diskusjon

Av 145 pasienter hadde 19 pasienter (13,1 prosent) hypoparatyreoidisme etter 1 år. Dette er en høy andel pasienter i forhold til tidligere litteratur (1, 2, 4). 58 pasienter (41,6 prosent) av pasientene hadde behov for kalsiumtilskudd i løpet av de 4 første døgnet, og 127 pasienter (88 prosent) hadde en patologisk lav kalsium-verdi (definert som under 2,15 mmol/L) ved minst en av kalsium-målingene.

Det var seks ganger flere kvinner enn menn som var blitt operert med total tyreoidektomi, dette er velkjent fra klinisk praksis. Kvinnelig kjønn er tidligere funnet å være assosiert med forbigående hypokalsemi, men ikke langvarig hypokalsemi. I denne studiepopulasjonen ble resultatet omvendt (se tabell 2), men uten signifikante verdier, og betyr mest sannsynlig ingenting da materialet for menn var svært lite (19 pasienter).

Gruppene som ble operert for Graves og struma hadde høyere forekomst av langvarig hypoparatyreoidisme sammenlignet med cancergruppen, henholdsvis 16 og 14,6 prosent i forhold til 8,5 prosent for cancergruppen. Ved logistisk regresjon ga ikke diagnose som en gruppe signifikant prediktiv verdi, men forskjellen i forekomst av langvarig hypoparatyreoidisme mellom cancergruppen og Graves-gruppen viste seg å være signifikant ved Kruskal-Wallis test, og nær signifikant mellom cancergruppen og strumagruppen. Tidligere studier har vist at Graves er en velkjent risikofaktor for postoperativ hypokalsemi (2, 4, 13). Mulige årsaker til hvorfor Graves er assosiert med langvarig hypoparatyreoidisme er tidligere foreslått å være på grunn av en vanskeligere operasjon ettersom Graves gir en økt vaskularitet i tyreoidkjertelen (4).

Inngrep ga ikke signifikant prediksjon for langvarig hypoparatyreoidisme ved logistisk regresjon. Autotransplantasjon har i noen studier sett ut til å redusere risikoen for postoperativ hypokalsemi, mens i andre studier er det ikke funnet noen assosiasjon (1, 4). I denne studien så autotransplantasjon ut til å beskytte mot langvarig hypoparatyreoidisme, med den laveste prevalensen av alle diagnose-gruppene, men ga ikke signifikant prediksjon ved logistisk regresjon. Glandeltolett så ikke ut til å øke forekomsten av langvarig hypoparatyreoidisme da denne gruppen hadde en av de laveste prevalensene av langvarig hypoparatyreoidisme. Dette passer ikke med tidligere funn, der mer omfattende kirurgi er funnet å være en prediktor

for langvarig hypoparatyreoidisme (2, 12), men dette funnet var heller ikke signifikant ved logistisk regresjon.

Det var en tydelig høyere andel av pasienter som fikk langvarig hypoparatyreoidisme i gruppen som hadde fått kalsiumtilskudd i forhold til de som ikke hadde fått det, og ved logistisk regresjon ga kalsiumtilskudd en signifikant prediksjon for langvarig hypoparatyreoidisme. Dette kan være et uttrykk for at det å ha symptomer på hypokalsemi de 4 første postoperative døgn i en slik grad at det krever kalsiumtilskudd, kan være en indikator på skade av paratyreoideakjertlene, og medfølgende risiko for langvarig hypoparatyreoidisme og hypokalsemi.

Flere studier har funnet at antall paratyreoideakjertler identifisert under operasjonen har vært assosiert med både forbigående og langvarig hypokalsemi (4). Dette passer med funnet i denne studien der flere paratyreoideakjertler identifisert i histologisnittet, og altså mest sannsynlig ikke har vært identifisert under operasjon, kan være en prediktor for å utvikle langvarig hypoparatyreoidisme. Den gruppen som hadde minst en paratyreoideakjertel i histologisnittet hadde tre ganger høyere prevalens av langvarig hypoparatyreoidisme i forhold til de som ikke hadde noen. Denne variabelen ga først signifikant prediksjon for langvarig hypoparatyreoidisme testet alene ved logistisk regresjon, men etter at den ble kjørt med flere variabler ga den ikke lenger signifikant prediksjon. Om antall pasienter hadde vært større kan det tenkes at antall paratyreoideakjertler identifisert i histologisnittet kan være en god prediktor for å utvikle langvarig hypoparatyreoidisme likevel. Vi hadde ikke gjort power-beregning for å se hvor mange pasienter som måtte inkluderes i studien for å påvise effektene, dels fordi vi ikke visste hvor store effekter vi kunne forvente å finne og dels fordi vi inkluderte så mange pasienter som mulig på den tiden som var avsatt til å gjennomføre denne studien.

Antall liggedøgn ga også signifikant prediksjon for langvarig hypoparatyreoidisme. Antall liggedøgn er selvsagt ikke mulig å identifisere tidlig, men dette er likevel et interessant funn. Det kan være flere grunner til at antall liggedøgn ga signifikant prediksjon for langvarig hypoparatyreoidisme. Det kan tenkes at de som får alvorlig hypokalsemi etter operasjon blir liggende lenger for å få behandling for hypokalsemi, at de ikke skrives ut før kalsium har normalisert seg og at dette tar lenger tid for de med alvorlig hypokalsemi, eller at de som blir

liggende lenge har hatt en mer omfattende operasjon, og dermed også kanskje har fått større skade på paratyreoidea.

Selve prediksjonsstyrken for disse variablene kan man ikke legge for mye vekt på i dette tilfellet, da konfidensintervallene var meget store for samtlige. Retningen på predikasjonsverdien er derimot reell. Disse var som forventet, med en positiv odds ratio for kalsium målt kl. 7.30 for første og andre postoperative dag, og en negativ odds ratio for antall paratyreoideakjertler og antall døgn man ligger på sykehuset. Da kategorien vi testet mot var det å ikke utvikle langvarig hypoparatyreoidisme, betyr dette at en *negativ* endring av kalsium gir en økt risiko for hypoparatyreoidisme, mens en negativ endring i antall paratyreoideakjertler og antall liggedøgn gir en mindre risiko. Med andre ord; jo flere paratyreoideakjertler og døgn man ligger på sykehuset, jo høyere risiko for langvarig hypoparatyreoidisme.

Kalsium-måling fra og med kl. 23.59 operasjonsdagen til og med kl. 13.00 andre postoperative dag ga signifikant prediksjon for langvarig hypoparatyreoidisme. Ved de tre ulike cutoff-verdiene for kalsium som vi undersøkte testegenskaper og diagnostiske egenskaper for, var kalsium målt til under 2,0 mmol/L andre dag den beste testen med en god negativ prediktiv verdi på 96 prosent. Dette kan brukes til å utelukke en stor risiko for å utvikle langvarig hypoparatyreoidisme ved negativ test. Det betyr at pasientene som måler kalsium over 2,0 mmol/L ved dette tidspunktet har en svært liten risiko for å utvikle langvarig hypoparatyreoidisme. En noe dårligere positiv prediktiv verdi på 33 prosent er en svak side ved denne testen, men dette kan brukes til å identifisere de med en høyere risiko for å utvikle langvarig hypoparatyreoidisme, og som derfor burde følges nøyer opp med hyppigere kontroller.

Det har etter hvert kommet mange studier med det samme formålet som denne, som ser på PTH sin evne til å predikere langvarig hypoparatyreoidisme (5). PTH ble ikke brukt i særlig stor grad i perioden denne pasientpopulasjonen vi har sett på ble operert, og vi har derfor ikke noen gode resultater på PTH sin betydning. Andres forskningsfunn peker derimot i en retning av at PTH målt postoperativt gir en noe bedre positiv prediktiv verdi enn det kalsium kan gi, enten i form av en cutoff-verdi, eller en relativ endring. I kontrast til dette hadde vår kalsium-test en bedre positiv prediktiv verdi for å utvikle langvarig hypoparatyreoidisme enn det både PTH og kalsium har sett ut til å gi tidligere. Det kan likevel være et poeng å kombinere PTH

målt 1-24 timer etter operasjon sammen med postoperativt kalsium målt første eller andre postoperative dag, da dette kan se ut til å styrke prediksjonsevnen (5).

Skade av paratyreoideakjertlene eller utilsiktet fjerning skjer fordi det kan være vanskelig å identifisere. En annen mulig tilnærming for å unngå at pasienter utvikler hypokalsemi, annet enn å finne en postoperativ prediktor, er å unngå skade på paratyreoidea. En mulig operativ teknikk som kan gjøre identifiseringen av paratyreoidea lettere, er indocyanine green-enhanced fluorescence (15). Denne teknikken har vært i bruk i ulike kirurgiske prosedyrer siden 1956, og er nå under utprøving for tyreoidektomi. Indocyanine green-enhanced fluorescence er intraoperativ angiografi i sanntid. Fluorescensen injiseres i pasientens blodstrøm, og ved bruk av infrarødt lys kan man under operasjonen vurdere perfusjonen av paratyreoideakjertlene ved at de blir synlige, og dermed unngå skade på paratyreoidea med påfølgende hypoparatyreoidisme.

En av denne studiens styrker er at den har et unikt datagrunnlag fordi Universitetssykehuset Nord-Norge har hatt gode rutiner på å måle kalsium postoperativt 4 ganger daglig. Pasientene er operert ved samme sykehus, med lignende operative teknikker, og dette er også en styrke. Studien er basert på et tilfeldig utvalg (alle operert fra og med 2005 til og med 2010), med en egnet pasientgruppe (alle som er total tyreoidektomert på grunn av Graves, tyreoidekreft eller struma). En stor andel av pasientene (87 prosent) hadde etter vår oppfatning nok data fra journalen til å avgjøre om de fikk langvarig hypoparatyreoidisme eller ikke. En annen styrke er et tilstrekkelig tidsvindu for å vurdere langvarig hypoparatyreoidisme på minst 1 år.

Fordi dette er en retrospektiv studie, hersker det noe usikkerhet om noen av de som fikk langvarig hypoparatyreoidisme ikke ble fanget opp, og dermed ble registrert som ikke å ha utviklet det. Denne variabelen ble som beskrevet i metoden basert på noen objektive kriterier som biokjemiske faktorer, men også en subjektiv bedømming etter systematisk søk i pasientens journal. Dette gir rom for å gå glipp av pasienter som fikk langvarig hypoparatyreoidisme. Det kan derfor tenkes at noen av pasientene som ble registrert for dette, spesielt om journalen inneholdt få notater etter operasjonen, likevel utviklet langvarig hypoparatyreoidisme. Andelen falske positive er trolig lavere fordi de fleste som ble registrert som å ha fått diagnosen hypoparatyreoidisme som følge av total tyreoidektomi hadde dokumentert hypoparatyreoidisme i diagnose-verktøyet i DIPS eller diagnosen var tydelig

nedtegnet i et journalnotat (10 av 19). Usikkerheten her ligger rundt de pasientene som fikk en mer skjønnsmessig vurdering som at det ble beskrevet lave PTH-målinger hos fastlege med tilhørende hypokalsemi, eller i tillegg brukte D3-vitaminpreparat på grunn av lave kalsiumverdier. I tillegg kan det være at pasienter som brukte kalsiumtilskudd, ikke hadde dette oppført på medikamentlisten, da kalsium også er reseptfritt.

En annen svakhet ved denne studien er usikkerheten rundt reelt antall paratyreoideakjertler identifisert i histologisnittet. Ikke alle patologibeskrivelser av histologisnittene nevnte paratyreoideakjertler. Dette gjaldt særlig ved Graves og struma, mens de fleste med tyreoideakreft hadde et utvidet patologisvar der paratyreoidea alltid ble nevnt, også når ingen kjertler var identifisert. Derfor måtte store deler av dette materialet baseres på at om paratyreoidea ikke ble nevnt i det hele tatt i patologibeskrivelsen, fantes den heller ikke. Store konfidensintervaller i alle analysene med logistisk regresjon gir stor usikkerhet, og selve prediksjonstyrken kan derfor ikke vektlegges. Til slutt kan det selvfølgelig være konfunderende faktorer som ikke er tatt i betraktning i denne studien.

6 Konklusjon

Formålet med denne studien er å identifisere tidlige risikofaktorer for utvikling av langvarig hypoparatyreoidisme med påfølgende hypokalsemi som postoperativ komplikasjon til total tyreoidektomi. Den beste prediktoren i denne studien ble kalsium målt under 2,0 mmol/L kl. 7.30 første postoperative dag, da denne hadde en svært god negativ prediktiv verdi på 96 prosent og derfor kan brukes til å utelukke en risiko for langvarig hypoparatyreoidisme ved negativ test. Testen hadde en positiv prediktiv verdi for å utvikle langvarig hypoparatyreoidisme på 33 %. Ved positiv test, har altså pasienten omtrent 33 % risiko for å utvikle langvarig hypoparatyreoidisme og disse burde følges nøyer opp med hyppigere kontroller. For å styrke prediksjonen av langvarig hypoparatyreoidisme kan det fra tidligere studier se ut som PTH sannsynligvis kan brukes, men her trengs mer forskning, blant annet for å finne det beste tidspunktet for å måle PTH. Antall paratyreoideakjertler hadde en signifikant prediksjon når den ble testet alene. Gruppen med Graves hadde høyest forekomst blant diagnosegruppene, og med bakgrunn i at Graves i flere studier er funnet å være en uavhengig risikofaktor, burde dette også tas med i en samlet vurdering av en pasients risikoprofil. Da kalsium ikke fikk en signifikant prediksjon før etter kl. 23.59 på operasjonsdagen kan det konkluderes med at det ikke har noen hensikt å måle kalsium på operasjonsdagen, men at dette kan vente til den første postoperative dagen. Kjønn, alder og autotransplantasjon ser ut til å være mindre viktig. Som konklusjon bør en samlet risikovurdering for langvarig hypoparatyreoidisme etter total tyreoidektomi inneholde kalsium målt på morgenen første postoperative dag, preoperativ og postoperativ PTH målt mellom 1 time postoperativt og 24 timer, og antall paratyreoideakjertler funnet i histologisnittet.

7 Referanser

1. Almquist M, Hallgrimsson P, Nordenstrom E, Bergenfelz A. Prediction of permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *World J Surg.* 2014;38(10):2613-20.
2. 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):1492-9.
3. Cho JN, Park WS, Min SY. Predictors and risk factors of hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Int J Surg.* 2016;34:47-52.
4. Edafe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg.* 2014;101(4):307-20.
5. Reza Asari MCP, MD; Klaus Kaczirek, MD; Christian Scheuba, MD; Bruno Niederle, MD. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy, a prospective study. *Arch Surg.* 2008;143(2):132-7.
6. Woodhouse NJY. Hypocalcaemia and Hypoparathyroidism. *Clinics in Endocrinology and Metabolism.* 1974 3(2):323-43.
7. Nair CG, Babu MJ, Menon R, Jacob P. Hypocalcaemia following total thyroidectomy: An analysis of 806 patients. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(2):298-303.
8. William J. Tapscott M. A Brief History of Thyroid Surgery. *Curr Surg.* 2001;58(5):464-6.
9. Giddings AEB. The history of thyroidectomy. *J R Soc Med.* 1998;91(33):3-6.
10. Pinchot S, Chen H, Sippel R. Incisions and Exposure of the Neck for Thyroidectomy and Parathyroidectomy. *Operative Techniques in General Surgery.* 2008;10(2):63-76.
11. Husein M, Hier MP, Al-Abdulhadi K, Black M. Predicting calcium status post thyroidectomy with early calcium levels. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;127(4):289-93.
12. 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(12):1480-7.
13. 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.

14. Harris AS, Prades E, Tkachuk O, Zeitoun H. Better consenting for thyroidectomy: who has an increased risk of postoperative hypocalcaemia? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273(12):4437-43.
15. Lavazza M, Liu X, Wu C, Anuwong A, Kim HY, Liu R, et al. Indocyanine green-enhanced fluorescence for assessing parathyroid perfusion during thyroidectomy. *Gland Surg.* 2016;5(5):512-21.

8 Tabeller og figurer

8.1 Tabeller

Diagnose	Graves	Antall	Hypoparatyreoidisme			Total
			JA	NEI	Ikke tilstrekkelig data	
		Antall	8	35	7	50
		% innen Diagnose	16,0%	70,0%	14,0%	100,0%
	Cancer	Antall	4	42	1	47
		% innen Diagnose	8,5%	89,4%	2,1%	100,0%
	Struma	Antall	7	36	5	48
		% innen Diagnose	14,6%	75,0%	10,4%	100,0%

Tabell 1 - Krysstabell diagnose og hypoparatyreoidisme

Kalsiumtilskudd	Ja	Antall	Hypoparatyreoidisme			Total
			JA	NEI	Ikke tilstrekkelig data	
		Antall	17	36	5	58
		% innen Kalsiumtilskudd	29,3%	62,1%	8,6%	100,0%
	Nei	Antall	1	74	7	82
		% innen Kalsiumtilskudd	1,2%	90,2%	8,5%	100,0%

Tabell 2 - Krysstabell kalsiumtilskudd og hypoparatyreoidisme

Inngrep	Kun Total Tyreoidektomi	Antall	Hypoparatyreoidisme			Total
			JA	NEI	Ikke tilstrekkelig data	
		Antall	13	73	10	96
		% innen Inngrep	13,5%	76,0%	10,4%	100,0%
	Glandeltolett	Antall	2	21	1	24
		% innen Inngrep	8,3%	87,5%	4,2%	100,0%
	Autotransplantasjon	Antall	1	12	2	15
		% innen Inngrep	6,7%	80,0%	13,3%	100,0%
	Reoperasjon	Antall	2	3	0	5
		% innen Inngrep	40,0%	60,0%	0,0%	100,0%
	Ekstirpasjon av paratyreoidea	Antall	0	1	0	1
		% innen Inngrep	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
	Glandeltolett og Autotransplantasjon	Antall	1	3	0	4
		% innen Inngrep	25,0%	75,0%	0,0%	100,0%

Tabell 3 - Krysstabell inngrep og hypoparatyreoidisme

Antall paratyreoidea i histologisnitt

		Frekvens	Prosent	Valid Prosent
Valid	0	121	83,4	83,4
	1	22	15,2	15,2
	2	1	,7	,7
	3	1	,7	,7
	Total	145	100,0	100,0

Tabell 4 - Antall paratyreoideakjertler i histologisnitt

			Hypoparatyreoidisme			Total
			JA	NEI	Ikke tilstrekkelig data	
Paratyreoidea i histologisnitt	0	Antall	12	98	11	121
		% innen Paratyreoidea i histologisnitt	9,9%	81,0%	9,1%	100,0%
	Minst 1	Antall	7	15	2	24
		% innen Paratyreoidea i histologisnitt	29,2%	62,5%	8,3%	100,0%
Total	Antall	19	113	13	145	
	% innen Paratyreoidea i histologisnitt	13,1%	77,9%	9,0%	100,0%	

Tabell 5 - Krysstabell antall paratyreoideakjertler i histologisnitt og hypoparatyreoidisme

Bruker kalsiumtilskudd etter 1 år

		Frekvens	Prosent
Valid	Ja	20	13,8
	Nei	108	74,5
	Mangler journal	12	8,3
	Mangler medisinliste	5	3,4
	Total	145	100,0

Tabell 6 - Bruk av kalsiumtilskudd etter 1 år

Måling nr	Dag	Klokkeslett	OR	CI	p-verdi	n
0	Preopeativ		0,693	0,007-64690	0,874	136
1	Operasjonsdag	1300	0,712	0-1107	0,928	49
2		1600	6,843	0-895138	0,749	48
3		2000	52,5	0,18-15460	0,172	100
4		2400	538	2,57-112465	0,021	99
5	1. postop	730	86,1	2,2-3360	0,017	120
6		1300	3020,6	18,9-482189	0,002	101
7		1600	688	0,89-529708	0,054	34
8		2000	48627,7	82,1-28807646	0,001	93
9		2400	28,2	0,9-882,1	0,057	88
10	2. postop	730	813	15,2-43521	0,001	105
11		1300	1448,4	6,8-310166	0,008	72
12		1600	80,8	0,06-103514,6	0,229	27
13		2000	19,9	0,8-480,3	0,066	71
14		2400	0,53	0-42,1	0,778	49
15	3. postop	730	9649,5	33,1-2811158	0,002	77
16		1300	12,9	0-4606	0,395	34
17		1600	1,5	0-4651	0,92	18
18		2000	17,3	0,1-3310	0,288	29
19		2400	13,4	0-15706	0,471	19

Tabell 7 - Logistisk regresjon for kalsium målt til ulike klokkeslett og hypoparatyreoidisme

	CRUDE VALUES				ADJUSTED VALUES		
	Odds ratio	Konfidensintervall	p-verdi	n	Odds ratio	Konfidensintervall	p-verdi
Kalsium 07.30 1. postop	86,1	2,2-3360	0,017	120	34,624	1,014-1182,5	0,049
Alder	1	0,97-1,03	0,925	132			
Kjønn	1,87	0,547-6,495	0,315	132			
Diagnose	1,1	0,601-2,009	0,759	132			
Antall paratyreoidea i hist	0,322	0,132-0,784	0,013	132	0,374	,116-1,209	0,1
Liggedøgn	0,874	0,77-0,99	0,037	132	0,85	,734-,985	0,031
Kalsiumtilskudd	0,029	0,004-0,224	0,001	128			
Inngrep	1,1	0,749-1,626	0,619	132			
Autotransplantasjon alene	1,248	0,453-3,435	0,668	132			
Glandeltoalett alene	1,44	0,39-5,35	0,587	132			
Kalsium 07.30 2. postop	813	15,2-43521	0,001	105	301,9	5,25-17363	0,006
Alder	1	0,97-1,03	0,925	132			
Kjønn	1,87	0,547-6,495	0,315	132			
Diagnose	1,1	0,601-2,009	0,759	132			
Antall paratyreoidea i hist	0,322	0,132-0,784	0,013	132	0,443	,129-1522	0,196
Liggedøgn	0,874	0,77-0,99	0,037	132	0,855	,72-1,02	0,076
Kalsiumtilskudd	0,029	0,004-0,224	0,001	128			
Inngrep	1,1	0,749-1,626	0,619	132			
Autotransplantasjon alene	1,248	0,453-3,435	0,668	132			
Glandeltoalett alene	1,44	0,39-5,35	0,587	132			

Tabell 8 - Logistisk regresjon, crude og adjusted values

Krysstabell

Antall

		Hypoparatyreoidisme		Total
		NEI	JA	
Test3CaUnder2,0	NEI	81	3	84
mmol/L.postop1	JA	24	12	36
Total		105	15	120

Kjikkvadrat-test

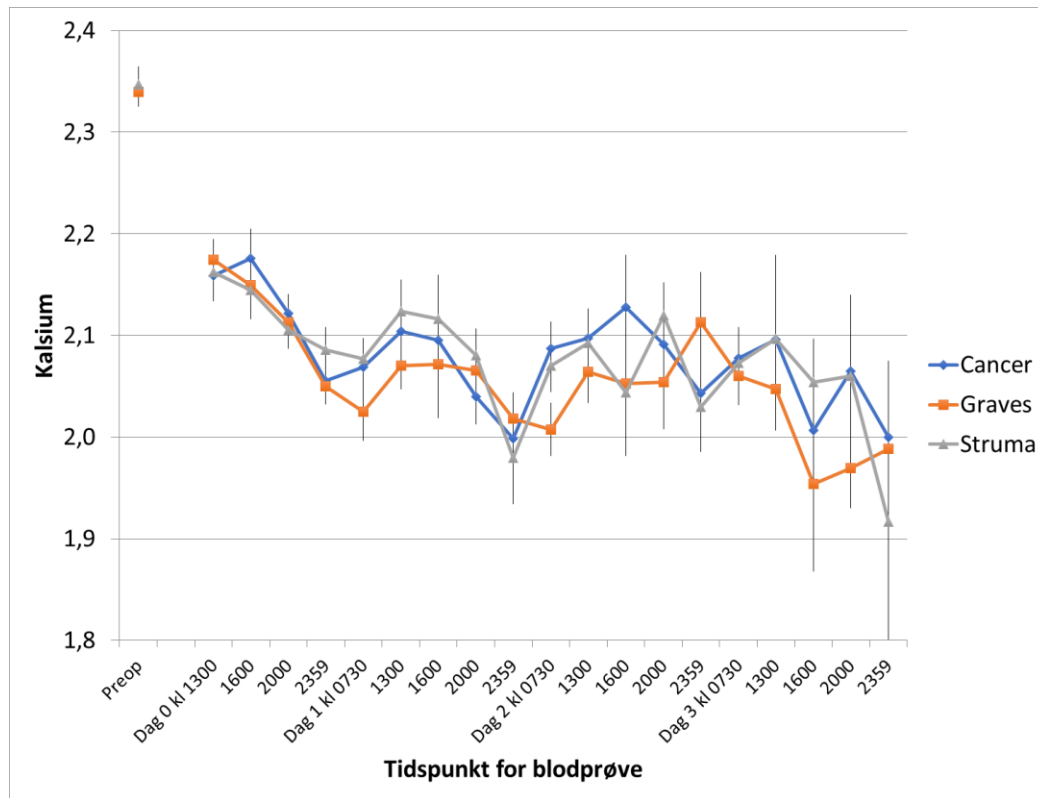
	Value	df	Asymptotisk Signifikans (2-sidet)	Eksakt Sig. (2-sidet)	Eksakt Sig. (1-sidet)
Pearson Kjikkvadrat	20,408 ^a	1	,000		
Kontinuitetskorreksjon ^b	17,778	1	,000		
Sannsynlighetsrate	18,711	1	,000		
Fisher's eksakte Test				,000	,000
Linear-by-Linear Association	20,238	1	,000		
N gyldige kasus	120				

a. 1 cell (25,0%) have expected antall less than 5. The minimum expected antall is 4,50.

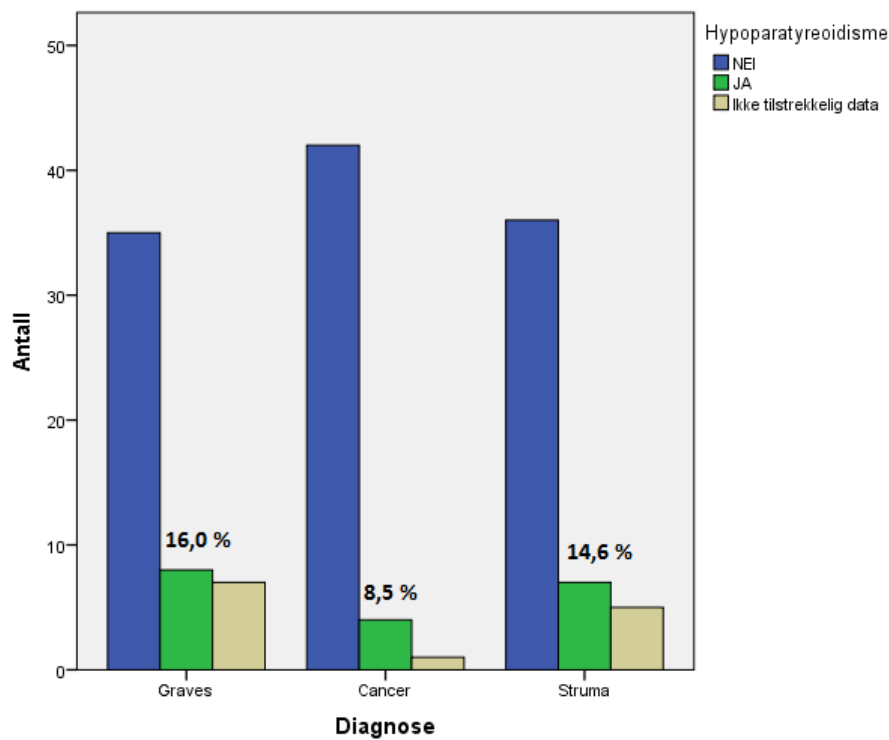
b. Computed only for a 2x2 table

Tabell 9 - Krysstabell med kjikkvadrat. Test 3: Kalsium under 2,0 mmol/L 1. postoperative dag

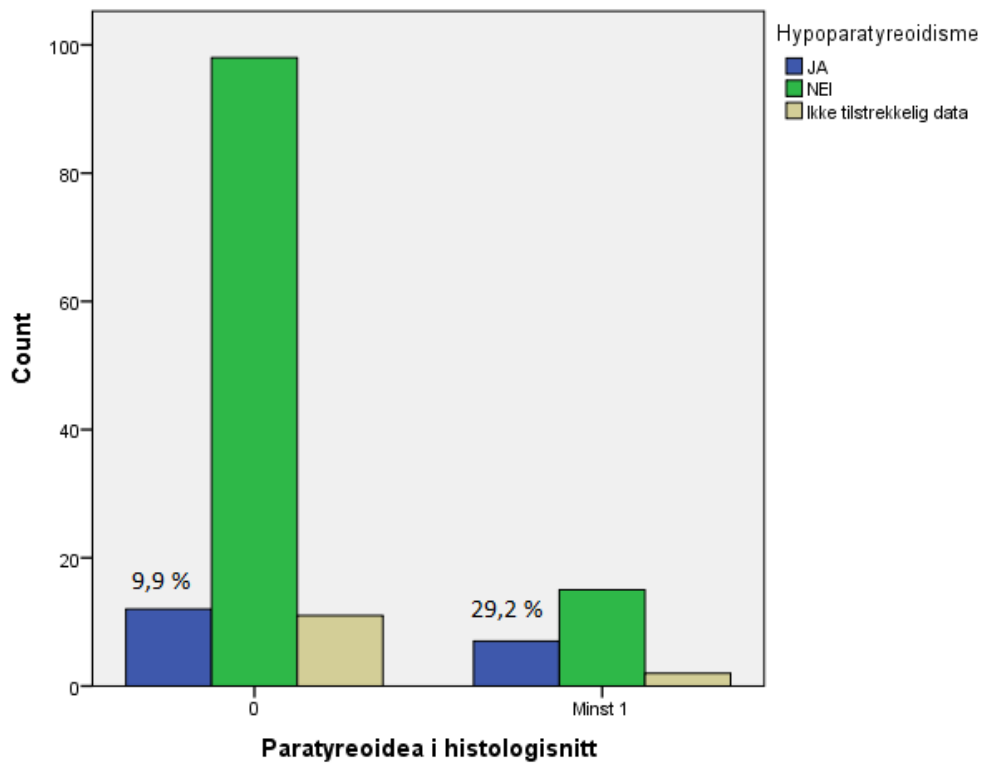
8.2 Figurer



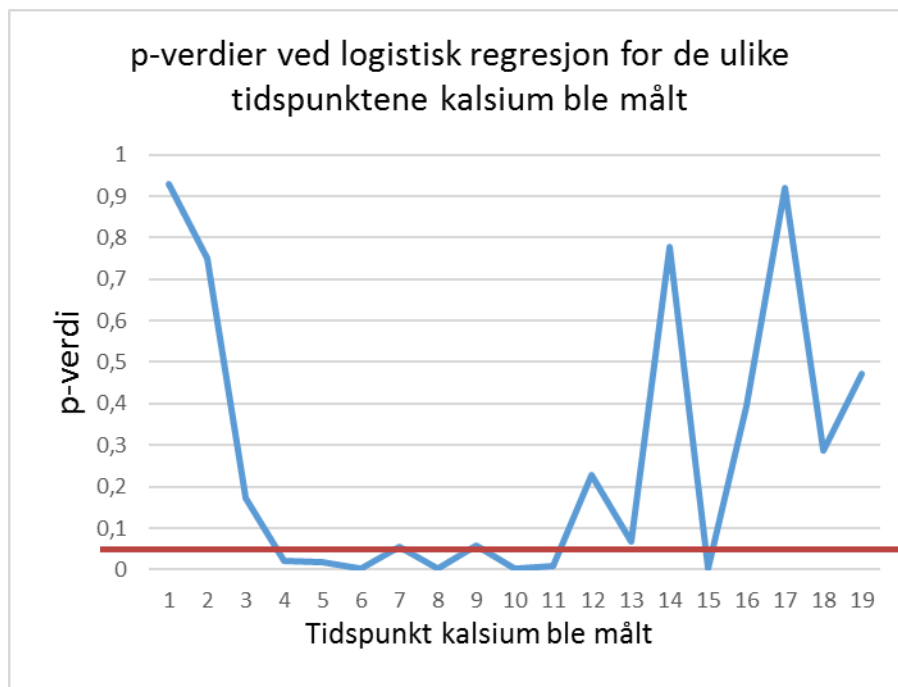
Figur 1 - Fall i kalsium for Graves, cancer og struma



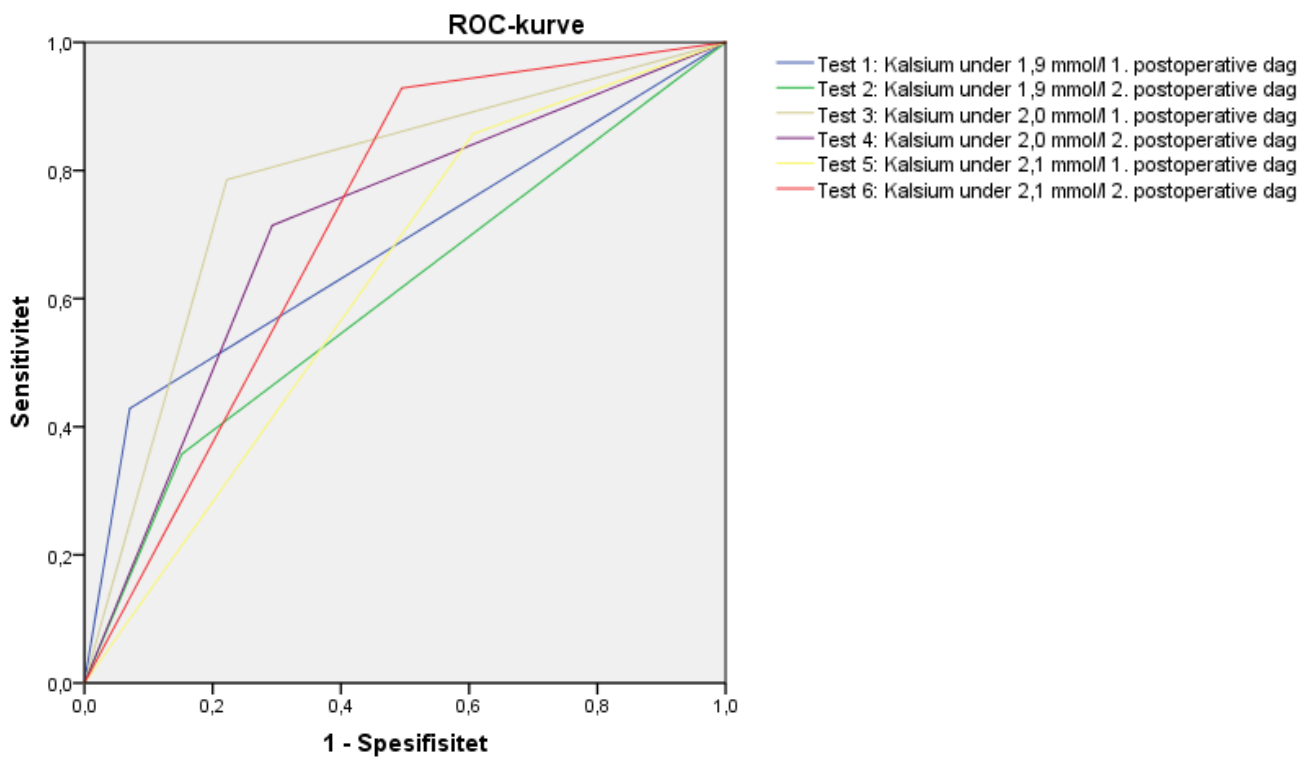
Figur 2 - Stolpediagram diagnose og hypoparatyreoidisme



Figur 3 - Stolpediagram paratyreoidea i histologisnitt og hypoparatyroidisme



Figur 4 - p-verdier for ulike tidspunkt (1-19 = kl. 13.00 dag 1 – kl. 23.59 dag 4, se tabell 10).



Figur 5 - ROC for de 6 ulike kalsium-testene

1) Referanse: Seo ST, Chang JW, Jin J, Lim YC, Rha KS, Koo BS. <i>Transient and permanent hypocalcemia after total thyroidectomy: Early predictive factors and long-term follow-up results</i> . Surgery. 2015;158(6):1492-9.		GRADE	
		Dokumentasjonsnivå	III
		Anbefaling	B
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Å evaluere tidlige prediktive faktorer for langsiktige endringer i intakt PTH (iPTH)-nivåer i pasienter med forbigående og permanent hypokalsemi etter total tyreoidektomi.	<p>Studiedesign: Pasientserie</p> <p>Inklusjonskriterier: 481 pasienter pasienter med papillært tyreoidedekarsinom, som ble diagnostisert og behandlet ved Chungnam National University Hospital og som gjennomgikk total tyreoidektomi med eller uten disseksjon av cervikale lymfeknuter.</p> <p>Eksklusjonskriterier: Lobektomi, Graves sykdom, tidligere halsoperasjon, annen malignitet, strålebehandling, kjemoterapi, kronisk metabolsk eller endokrine sykdommer, kronisk nyresykdom eller manglende laboratoriedata (Ca, iCa, PTH). Totalt 349 pasienter etter ekskludering.</p> <p>Datagrunnlaget Nivåer av PTH, total kalsium og ionisert kalsium ble målt preoperativt, etter 1 time, 2, 3, 5 og 7 dager, 1, 3, 6 og 12 måneder postoperativt. Biokjemiske profiler 1 time etter operasjon blant pasientene med forbigående og permanent hypokalsemi ble sammenlignet. Pasienter med postoperativ hypokalsemi ble fulgt i 12 måneder. Absolutt og relativ nedgang av iPTH ble kalkulert.</p> <p>Statistiske metoder Wilcoxon test, Kji-kvadrat-test, Fisher's eksakte test, Youden's index, areal under ROC-kurve.</p>	<p>Lavere preoperative serumnivåer av kalsium og mer omfattende kirurgi var signifikant forbundet med postoperativ hypokalsemi (P <0,05).</p> <p>Det absolutte nivået og den relative nedgangen i iPTH ved 1 time var de mest pålitelige prediktorene for postoperativ hypokalsemi i henhold til ROC-kurven med en terskel på 10,42 pg / ml og 70%. Sensitivitet og spesifisitet for prediktorene var henholdsvis 83,4% (95% CI, 76,4-89,1), 100% (95% CI, 84,6-100,0), 84,1 (95% CI, 77,2-89,7) og 95,5% CI, 77,2-99,9).</p> <p>Parathyroideafunksjon tok seg opp i den første måneden etter total tyreoidektomi i 78 av 99 pasienter (79%) med forbigående hypokalsemi. 46 av 61 pasienter (74%) med et sub normalt iPTH-nivå 3 måneder etter operasjonen hadde permanent hypokalsemi.</p>	<p>Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? Ja</p> <p>Var det sikret at utvalget ikke var selektert? Ja</p> <p>Var inklusjonskriteriene for utvalget klart definert? Ja</p> <p>Er svarprosenten høy nok? Ja, 100 %</p> <p>Var alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdom? Nei. Kommentar: Alle hadde papillært tyreoidedekarsinom, men ulike stadier av dette som førte til at noen fikk disseksjon av cervikale lymfeknuter, andre ikke.</p> <p>Var oppfølgingen tilstrekkelig (type/omfang/tid) for å synliggjøre endepunktene? Ja</p> <p>Ble objektive kriterier benyttet for å vurdere/validere endepunktene? Ja, blodprøver.</p> <p>Ved sammenlikninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet og prognostiske faktorer fordeling beskrevet? Uklart.</p> <p>Var registreringen av data prospektiv? Ja</p>
Konklusjon			
Gjennomsnittlig postoperativ PTH-nivå og gjennomsnittlig relativ nedgang i PTH 1 time postoperativt var den mest troverdige prediktoren for postoperativ permanent hypokalsemi.			
Land			
Korea og Kina			
År data innsamling			
2009-2011			

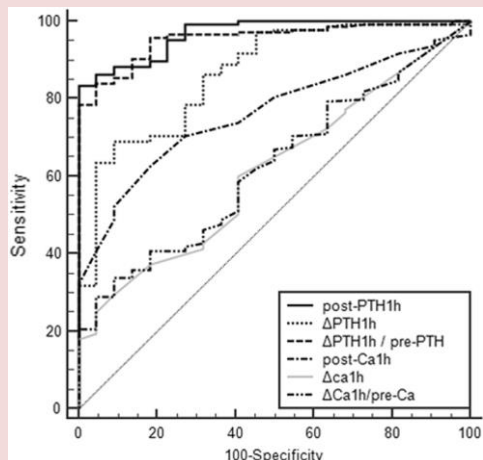
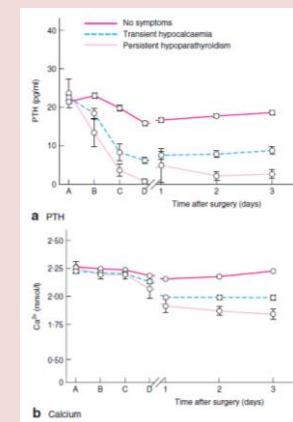


Fig 1. Receiver operating curve analysis for predicting post-thyroidectomy hypocalcemia, measured at 1 hour after surgery.

2) Referanse: Almquist M, Hallgrimsson P, Nordenstrom E, Bergenfelz A. <i>Prediction of permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy.</i> World J Surg. 2014;38(10):2613-20.		GRADE	
		Dokumentasjonsnivå	III
		Anbefaling	C
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<p>Å undersøke risiko for å utvikle langvarig hypoparatyroidisme, definert som fortsatt behov for kalsium- eller vitamin D-tilskudd ett år etter total tyreoidektomi.</p> <p>Hypotese: lave nivåer av kalsium eller PTH like etter operasjon kan predikere en risiko for langvarig hypoparatyroidisme, og disse variablene kan bli brukt for å lage en risikoprofil.</p>	<p>Studiedesign: Pasientserie</p> <p>Inklusjonskriterier: Pasienter operert med total tyreoidektomi</p> <p>Eksklusjonskriterier: Ikke nevnt.</p> <p>Datagrunnlaget 519 pasienter ble inkludert. Permanent hypoparatyroidisme ble definert som behov for vitamin D-medisiner 1 år postoperativt. Kalsium og PTH ble målt intraoperativt, kl. 06.00 dagen etter operasjonen og 1 måned etter operasjonen. Antall paratyreoideakjertler identifisert under operasjon, og om autotransplantasjon ble utført ble registrert. Pasienter ble fulgt til de ikke lenger brukte D-vitamin og/eller kalsium, til død, frafall, eller endt oppfølging.</p> <p>Statistiske metoder Logistisk regresjonsanalyse ble utført for å undersøke risikoen for vitamin D-behandling ved siste oppfølging, beregnet som oddsforhold (OR) med 95% konfidensintervall.</p>	<p>10 av 519 (1,9 %) utviklet permanent hypoparatyroidisme.</p> <p>PTH og kalsium på 1. postoperative dag var signifikant assosiert med risiko for langvarig hypoparatyroidisme. Justert risiko for vitamin D-tilskudd etter 1 år var 0.25 (0.13–0.50).</p> <p>Autotransplantasjon ble utført hos 90 av 519 (17,3%), ingen av disse utviklet permanent hypoparatyroidisme. Ingen av pasientene med PTH under 1,6 pmol/l (15 pg/ml) utviklet permanent hypoparatyroidisme.</p> <p>Hos pasienter som ikke ble autotransplantert og med PTH under 0,7 pmol / l (6,6 pg / ml) utviklet 8 av 42 (19,2%) permanent hypoparatyroidisme.</p> <p>Median oppfølgingstid for pasienter som fortsatt brukte vitamin D-behandling etter ett år var 2,7 (1,2-10,3) år.</p>	<p>Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? Ja</p> <p>Var det sikret at utvalget ikke var selektert? Ja</p> <p>Var inklusjonskriteriene for utvalget klart definert? Ja</p> <p>Er svarprosenten høy nok? Ja</p> <p>Var alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdom? Nei. Ulik sykdom, men alle ble operert med total tyreoidektomi.</p> <p>Var oppfølgingen tilstrekkelig (type/omfang/tid) for å synliggjøre endepunktene? Ja</p> <p>Ble objektive kriterier benyttet for å vurdere/validere endepunktene? Ja, behov for vitamin D.</p> <p>Ved sammenlikninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet og prognostiske faktorer fordelt beskrevet? Uklart.</p> <p>Var registreringen av data prospektiv? Nei</p>
Konklusjon			
<p>Autotransplantasjon beskytter mot permanent hypoparatyroidisme. Lav PTH første dag er forbundet med høy risiko. Postoperativ kalsium kan ikke brukes for å predikere en risiko for langvarig hypoparatyroidisme.</p>			
Land			
Sverige			
År data innsamling			
1991-2011			

3) Referanse: Nair CG, Babu MJ, Menon R, Jacob P. <i>Hypocalcaemia following total thyroidectomy: An analysis of 806 patients.</i> Indian J Endocrinol Metab. 2013;17(2):298-303.		GRADE																									
		Dokumentasjonsnivå	III																								
		Anbefaling	C																								
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer																								
Definere faktorer som kan predikere hypokalsemi etter total tyreoidektomi. Hypotese: total tyreoidektomi utført for hypertyreose, malignitet, tyreoiditt og tilbakefall er assosiert med en høyere risiko for hypokalsemi.	<p>Studiedesign: Pasientserie</p> <p>Inklusjonskriterier: Pasienter operert med total tyreoidektomi med bilateral eksplorasjon.</p> <p>Eksklusjonskriterier: tyreoidektomi etter hemityreoidektomi, samtidig lymfeknudedisseksjon, pasienter som fikk kalsiumtilskudd, pre-eksisterende hypokalsemi og pasienter som hadde fått autotransplantasjon.</p>	<p>Forekomst av hypokalsemi var 23,6% (n = 190), og 1,61% (n = 13) for langvarig hypokalsemi. Hos 13 pasienter oppstod hypokalsemi først på tredje postoperative dag.</p> <p>30,6 % hadde en eller flere risikofaktorer for å utvikle hypokalsemi.</p> <p>Både forbigående og langvarig hypokalsemi var signifikant assosiert med tyreoidektomi for graves sykdom med en OR for langvarig hypokalsemi på 2,581 (P = 0,001, CI 1.369-4.868), og OR for forbigående hypokalsemi på 8,830 (P = 0.001, CI 2.602-29.971). Hypokalsemi var også assosiert med Hashimoto's tyreoiditt (P = 0,003) og med tilfeldig utilsiktet fjerning av paratyreoidea (P = 0,006). Toksisk knutestruma var ikke assosiert med postoperativ hypokalsemi.</p> <p>Lav intraoperativ PTH korrelert med hypokalsemi (P = 0.006) og langvarig hypokalsemi (P = 0.011).</p> <p>Den intraoperative analysen av PTH viste lav sensitivitet (50 %) og tilfredsstillende spesifisitet (90 %) for å forutse hypokalsemi.</p>	<p>Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? Ja</p> <p>Var det sikret at utvalget ikke var selektert? Ja</p> <p>Var inklusjonskriteriene for utvalget klart definert? Ja</p> <p>Er svarprosenten høy nok? Ja</p> <p>Var alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdom? Nei. Ulik sykdom, men alle ble operert med total tyreoidektomi.</p> <p>Var oppfølgingen tilstrekkelig (type/omfang/tid) for å synliggjøre endepunktene? Ja</p> <p>Ble objektive kriterier benyttet for å vurdere/validere endepunktene? Ja, blodprøver.</p> <p>Ved sammenlikninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet og prognostiske faktorer fordelt beskrevet? Uklart.</p> <p>Var registreringen av data prospektiv? Nei</p>																								
Konklusjon	<p>Datagrunnlaget</p> <p>806 pasienter ble inkludert. Kalsium ble målt før operasjon, 6 timer postoperativt kl. 21.00 alle postoperative dager til utskrivning. PTH ble målt 10 minutter etter fjerning av tyreoida. Intraoperativ PTH sin prediktive verdi for å predikere hypokalsemi ble undersøkt. Hypokalsemi ble definert som kalsium under 8 mg/dl. Langvarig hypokalsemi ble definert som hypokalsemi 6 måneder etter operasjon. Pasientene ble fulgt opp i ett år.</p> <p>Statistiske metoder</p> <p>Kjikkvadrat-test</p>	<table border="1"> <caption>Table 1: Time of onset of hypocalcaemia and relation to final outcome</caption> <thead> <tr> <th>Onset</th> <th>Total (%)</th> <th>Transient</th> <th>Permanent</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Within 6 hours</td> <td>21 (11.05)</td> <td>20</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>1st day</td> <td>110 (57.89)</td> <td>101</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>2nd day</td> <td>46 (24.21)</td> <td>44</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>3rd day</td> <td>13 (6.84)</td> <td>12</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>190</td> <td>177</td> <td>13</td> </tr> </tbody> </table>	Onset	Total (%)	Transient	Permanent	Within 6 hours	21 (11.05)	20	1	1 st day	110 (57.89)	101	9	2 nd day	46 (24.21)	44	2	3 rd day	13 (6.84)	12	1	Total	190	177	13	
Onset	Total (%)	Transient	Permanent																								
Within 6 hours	21 (11.05)	20	1																								
1 st day	110 (57.89)	101	9																								
2 nd day	46 (24.21)	44	2																								
3 rd day	13 (6.84)	12	1																								
Total	190	177	13																								
Land																											
India																											
År data innsamling																											
2005 – 2009																											

4) Referanse: Hermann M, Ott J, Promberger R, Kober F, Karik M, Freissmuth M. <i>Kinetics of serum parathyroid hormone during and after thyroid surgery</i> . Br J Surg. 2008;95(12):1480-7.		GRADE	
		Dokumentasjonsnivå	III
		Anbefaling	C
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<p>Å identifisere en passende perioperativ cutoff-verdi for PTH for å predikere postoperativ symptomatisk hypokalsemi og permanent hypoparathyroidisme, samt evaluere forholdet mellom PTH-sekresjon og kalsium-nivåer, for å finne evidens på skadet parathyroidea-funksjon.</p>	<p>Studiedesign: Pasientserie</p> <p>Inklusjonskriterier: 402 pasienter som hadde blitt operert med subtotal, nær total eller total tyreoidektomi av en av ni kirurger.</p> <p>Eksklusjonskriterier: Ingen nevnt</p> <p>Datagrunnlaget: Pasientene ble undersøkt prospektivt for å se på perioperative endringer i serum PTH og kalsium-nivåer samt kliniske symptomer på hypokalsemi. Dette baserte seg på blodprøver tatt operativt, 3 timer postoperativt, første, andre og tredje postoperative dag, samt klinisk undersøkelse etter 10-14 dager, 2 og 6 måneder, og 12 måneder for pasienter med persisterende hypoparathyroidisme. Langvarig hypoparathyroidisme ble definert som PTH og kalsium under normalområdet, eller tilskudd av kalsium og/eller vitamin D var nødvendig for å behandle hypokalsemi-relaterte symptomer i mer enn 12 mnd. Alle pasienter med hypokalsemi ble fulgt opp til kalsium-nivået normalisert seg.</p>	<p>Forbigående symptomatisk hypokalsemi og langvarig hypoparathyroidisme oppstod hos henholdsvis 61 (15 %) og 6 (1,5 %) av 402 pasienter.</p> <p>Pasienter med langvarig hypoparathyroidisme hadde en sterkere nedgang i intraoperativ PTH i forhold til de som fikk forbigående symptomer. Det postoperative fallet i kalsium var tydeligere hos pasientene med langvarig hypoparathyroidisme, men det var ingen intraoperativ reduksjon i kalsium, uansett om pasienten ble symptomatisk eller fikk langvarig hypoparathyroidisme.</p> <p>Den intraoperative nedgangen i PTH var gjennomsnittlig 20,2 %, og bunnpunktet (63,8 prosent av preoperativ verdi) ble nådd 3 timer etter operasjonen ($p < 0,001$).</p> <p>Før operasjonen var det en negativ korrelasjon mellom PTH-nivåene og kalsium-konsentrasjonen. Etter operasjonen forsvant denne korrelasjonen, og etter 3 timer ble den positiv, og dette varte i 14 dager. Dette antyder at operasjonen resulterer i svekket PTH-sekresjon og illustrerer kalsium sin avhengighet av PTH-sekresjon.</p> <p>Kalsium under 2,1 mmol/l på dag 1 ga en sensitivitet på 99,2 %, NPV på 100 %, spesifisitet på 57,9 % og PPV på 3,9 % for langvarig hypoparathyroidisme.</p> <p>Reduksjonen av PTH skjer før reduksjonen av kalsium.</p> <p>Et lavt serum PTH-nivå (under 6 pg/ml), ga en sensitivitet og NPV på 100 % for å utvikle langvarig hypoparathyroidisme, men en dårlig spesifisitet på 54,1 % og en PPV på 15,4 %.</p>	<p>Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? Ja</p> <p>Var det sikret at utvalget ikke var selektert? Ja</p> <p>Var inklusjonskriteriene for utvalget klart definert? Ja</p> <p>Er svarprosenten høy nok? Ja</p> <p>Var alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdom? Nei. Ulik sykdom, men alle ble operert med total tyreoidektomi.</p> <p>Var oppfølgingen tilstrekkelig (type/omfang/tid) for å synliggjøre endepunktene? Ja</p> <p>Ble objektive kriterier benyttet for å vurdere/validere endepunktene? Ja, blodprøver.</p> <p>Ved sammenlikninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet og prognostiske faktorer fordelt beskrevet? Uklart.</p> <p>Var registreringen av data prospektiv? Ja</p>
Konklusjon			
Tyreoidakirurgi påvirker hormonsekresjonen fra parathyroideakjertlene, og dette resulterer i postoperativ parathyroidea-insuffisiens. Normale PTH nivåer 3 timer etter operasjon og et normalt kalsium-nivå på den første postoperative dagen utelukker langvarig hypoparathyroidisme.			
Land			
Østerrike			
År data innsamling	Statistiske metoder: Friedman's rank test og Fisher's exact test		
2003-2005			



<p>5) Referanse: Reza Asari MCP, MD; Klaus Kaczirek, MD; Christian Scheuba, MD; Bruno Niederle, MD. <i>Hypoparathyroidism after total thyroidectomy, a prospective study.</i> Arch Surg. 2008;143(2):132-7.</p>		<p>GRADE</p>	
		Dokumentasjonsnivå	II
		Anbefaling	B
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<p>Identifisere prediktorer for postoperativ hypoparathyroidisme (i sin helhet, altså så ikke på forskjell mellom forbigående og langvarig). Hypotese: En kombinert måling av intakt PTH og kalsium kan brukes for å predikere postoperativ hypokalsemi med minimal laboratorieinnsats og lave kostnader</p>	<p>Studiedesign: Kohort Inklusjonskriterier: Pasienter som hadde fått utført primær total tyreoidektomi. Eksklusjonskriterier: Ingen nevnte Datagrunnlaget 170 pasienter ble inkludert. Kalsium ble målt preoperativt og daglig fra 06.00 til 07.00 på postoperativ dag 1 til 4 og etter 6 mnd. iPTH ble målt på postoperativ dag 1 og 4 og etter 6 mnd. 25-hydroxyvitamin D og 1,25-dihydroxyvitamin D ble målt for å utelukke vitamin D-mangel. Antall identifiserte parathyroidkjertler under operasjon og komplikasjoner til operasjonen ble registrert. Variabler som ble observert var lymfeknudedisseksjon, kirurgens operasjonsvolum og autotransplantasjon. Hypoparathyroidisme ble definert som albumin-justert kalsium under 1,9 mmol/L med eller uten kliniske symptomer, eller subnormal kalsium (1,9-2,1 mmol/L) med nevromuskulære symptomer. Langvarig hypoparathyroidisme ble definert som kalsium under 1,9mmol/l etter 6 mnd.</p>	<p>Av 170 pasienter utviklet 41 pasienter (24,1 %) forbigående hypoparathyroidisme, og 2 (1,2 %) utviklet langvarig hypoparathyroidisme.</p> <p>Kalsium målt til 1,9 mmol/L eller mindre andre postoperative dag ga den beste spesifisiteten for å predikere postoperativ hypoparathyroidisme med 96,1 prosent, mens intakt PTH målt til 15 pg/ml (1,6 pmol/L) eller mindre 24 timer postoperativt ga den beste sensitiviteten på hele 97,7 prosent. Disse to målingene kombinert ga gode prognostiske egenskaper med en positiv prediktiv verdi på 86,0 prosent og en negativ prediktiv verdi på 99,0 prosent.</p> <p>Morfologien og funksjonen av tyreoidkjertlene, sentral nakkedisseksjon, graden av erfaring og autotransplantasjon påvirket ikke risikoen for postoperativ hypoparathyroidisme.</p>	<p>Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja Ble den ikke-eksponerte gruppen valgt fra den samme befolkningspopulasjonen/populasjonen som de eksponerte? Ja Var studien prospektiv? Ja Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? Ja Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Ja Er det utført frafallsanalyser som redegjør for om de som har falt fra skiller seg fra dem som fullførte/ble fulgt opp? Nei Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja Er det tatt hensyn til mange nok kjente konfunderende faktorer i studiens design/gjennomføring? Ja Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet for hvem som var eksponert og hvem som ikke var eksponert? Nei</p>
Konklusjon			
<p>Å måle intakt PTH 24 postoperativt kombinert med å måle kalsium andre postoperative dag kan predikere hypoparathyroidisme med en høy sensitivitet, spesifisitet og positiv prediktiv verdi Pasientene kan trygt reise hjem andre postoperative dag.</p>			
Land			
Østerrike			
År data innsamling			
Ikke nevnt	<p>Statistiske metoder: Pearsons χ^2 test og 2-tailed t-test.</p>		

Table 2. Predictive Value of Postoperative iPTH Levels

	iPTH Level on Day 1			iPTH Level of 15 pg/mL on Day 4	iPTH Level of 15 pg/mL on Day 1 and sCa Level on Day 2
	15 pg/mL	12 pg/mL	10 pg/mL		
Sensitivity, %	97.7	93.0	88.0	97.7	96.3
Specificity, %	82.6	87.0	92.0	96.1	96.1
PPV, %	65.6	71.4	79.0	87.5	86.0
NPV, %	99.1	87.4	95.0	99.1	99.0

Abbreviations: iPTH, intact parathyroid hormone; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value; sCa, serum calcium. SI conversion factor: To convert iPTH to nanograms per liter, multiply by 0.1053.

