

การตรวจสอบแบบประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกในผู้ป่วยที่ได้รับผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออกทั้งหมดใน โรงพยาบาลรามาริบัติ

กฤตยชญ์ พัทธี, พบ.¹, นิลเนตร มัทธนารักษ์, พ.บ.¹, ภูริช ประณีตวาทกุล, พ.บ.¹

Received: 4 พฤศจิกายน 2565

Revised: 6 ธันวาคม 2565

Accepted: 29 ธันวาคม 2565

บทคัดย่อ

บทนำ

ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ (hypocalcemia) เป็นหนึ่งในภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออกทั้งหมด (total thyroidectomy) มีการศึกษาที่แสดงปัจจัยทางคลินิกเพื่อแสดงความสัมพันธ์และพยากรณ์โอกาสที่เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำหลังผ่าตัด อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีปัจจัยใดปัจจัยหนึ่งสามารถพยากรณ์โอกาสเกิดภาวะ แคลเซียมในเลือดต่ำ ได้อย่างแม่นยำหรือสามารถประเมินได้ก่อนผ่าตัด จึงมีการสร้างแบบประเมินความเสี่ยง (risk score) ขึ้น อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีแบบประเมินความเสี่ยง ที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย และไม่มีการประเมินความแม่นยำ (external validation) ของแบบประเมินนั้น การศึกษานี้จึงทำขึ้นเพื่อตรวจสอบความแม่นยำของแบบประเมินของ Pradeep¹ และ Papanastasiou (CaReBe's TiP Score)² โดยใช้ข้อมูลจากผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลรามาริบัติ

วัตถุประสงค์ในการวิจัย

เพื่อประเมินค่าความไว ความจำเพาะ ค่าการทำนายโรค จุดตัดที่เหมาะสมและความแม่นยำในการประเมินภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยหลังการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออกทั้งหมด โดยใช้แบบประเมินของ Pradeep¹ และ Papanastasiou (CaReBe's TiP Score)²

วิธีการวิจัย

เป็นการศึกษาย้อนหลัง โดยใช้ข้อมูลจากฐานข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออกทั้งหมด ในปีพ.ศ. 2560-2564 และนำมาตรวจสอบผ่านแบบประเมินของ Pradeep และ Papanastasiou โดยรายงาน predictive power เป็น sensitivity, specificity, odds ratio

ผลการวิจัย

CaReBe'S Tip score ที่คะแนนตั้งแต่ 3 ขึ้นไป มีความไวและความจำเพาะร้อยละ 81.82 และ 63.79 และที่คะแนนตั้งแต่ 4 ขึ้นไปมีความไวและความจำเพาะร้อยละ 18.18 และ 93.10 โดยค่า area under ROC มีค่า 0.7547 และระดับ parathyroid hormone ที่ต่ำกว่า 14.9 pg/mL มีความสัมพันธ์กับการเกิด 24 hr post-operative hypocalcemia อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระดับ parathyroid hormone ที่ต่ำกว่า 10 pg/mL มีความสัมพันธ์กับการเกิด clinically significant hypocalcemia อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และการเก็บรักษาต่อมพาราไทรอยด์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 ต่อม สัมพันธ์กับ permanent hypoparathyroidism อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่สามารถเปรียบเทียบความไว ความจำเพาะ ค่าการทำนายผลบวก และค่าการทำนายผลลบของรายงานของ Pradeep

บทสรุป

ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์หลังการผ่าตัด (Post-operative iPTH) ที่น้อยกว่า 14.9 pg/mL สัมพันธ์กับภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออกทั้งหมด

คำสำคัญ: total thyroidectomy, hypocalcemia, risk score

¹ ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

External Validation of Risk Scores for Clinically Significant Hypocalcemia in Patients Underwent Total Thyroidectomy in Ramathibodi Hospital, A Retrospective Study

Krittayot Patchanee, MD.¹, Nilnetre Mahathanarak, MD.¹, Phurich Praneetvatakul, MD.¹

Received: 4 November 2022

Revised: 6 December 2022

Accepted: 29 December 2022

Abstract

Introduction

Hypocalcemia is among the most common post-operative total thyroidectomy complications. There are established risk factors predicting risk of hypocalcemia in patients underwent total thyroidectomy. However, there is no single factor with high predictive power for post-operative hypocalcemia or factors which predict hypocalcemia before surgery. There are several risk scores published but not widely acceptable and there is no study externally validate those scores. Risk scores by Pradeep¹ and Papanastasiou (CaReBe'S TiP Score)² were externally validated using database of Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital.

Objective

To externally validate risk scores by Pradeep¹ and Papanastasiou² and find their predictive powers

Study design

A retrospective database of patients underwent total thyroidectomy during 2017-2021 were obtained. Sensitivity, specificity, odds ratio were calculated from 2 risk scores.

Results:

CaReBe's Tip score from 3 and above has sensitivity and specificity 81.21% and 63.79%. For the score 4 and above, sensitivity and specificity is 18.18 and 93.10. Area under ROC is 0.754. Post-operative PTH level is the only factor that associated with 24-hr post-operative hypocalcemia and clinically significant hypocalcemia for both scores. Due to limitation of data, predictive power of Pradeep's score cannot be calculated. Number of preserved parathyroid gland of less than and equal to 2 glands significantly predicts permanent hypoparathyroidism.

Conclusion:

Post-operative PTH level below 14.9 pg/mL is a strong predictor for post-operative hypocalcemia.

Keywords: total thyroidectomy, hypocalcemia, risk score

¹ From The Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

บทนำ

การผ่าตัดต่อมไทรอยด์มีภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อย ได้แก่ ภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำ (hypoparathyroidism, hypoPT) แคลเซียมในเลือดต่ำ (hypocalcemia) ภาวะอัมพาตของสายเสียง (vocal cord palsy) และภาวะเลือดออกหลังการผ่าตัด³⁻⁵

ภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำ (hypoparathyroidism, hypoPT) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยที่สุดในการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ทั้งสองข้าง (bilateral thyroid operation)⁶⁻⁸ ซึ่งรวมถึงการผ่าตัดไทรอยด์ออกทั้งหมด (total thyroidectomy) การผ่าตัดไทรอยด์ออกเกือบทั้งหมด (subtotal thyroidectomy) หรือการผ่าตัดซ้ำ (re-operative thyroid operation) ภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำมีผลทำให้ระดับแคลเซียมในเลือดต่ำ ซึ่งจะส่งผลให้เซลล์ประสาทและกล้ามเนื้อมี depolarizing threshold ต่ำลง ทำให้ผู้ป่วยมีอาการ และอาการแสดงเช่น ชา ปวดเกร็งกล้ามเนื้อ อาการทางจิตประสาท เช่น สับสน กระสับกระส่าย เครียด โกรธ และอาการทางระบบประสาทเช่น ชัก และคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ เช่น prolongation of QT interval, Torsade de Pointes⁹

ภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำ อาจแบ่งตามระยะเวลาการเกิดเป็นแบบชั่วคราว (Temporary hypoparathyroidism) หรือถาวร (Permanent hypoparathyroidism) โดย มีอุบัติการณ์ร้อยละ 19 - 38 และ ร้อยละ 0 - 4 ตามลำดับ⁷ ซึ่งการตรวจทั่วไปรวมทั้งในโรงพยาบาล ราชวิทยาลัยจะทำการตรวจค่า intact PTH (iPTH, PTH) ในเลือดโดยวิธี chemiluminescence เพื่อแสดงระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์

มีรายงานปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำ ในหลายรายงาน¹⁰⁻¹⁴ แต่พบว่าไม่มีปัจจัยใดปัจจัยหนึ่งสามารถทำนายโอกาสการเกิดภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำ ได้อย่างแม่นยำ หรือสามารถพยากรณ์โอกาสเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำก่อนการผ่าตัด ดังนั้น การสร้างเครื่องมือเช่นแบบประเมินความเสี่ยง (risk score) ที่ใช้ประเมินความเสี่ยงโดยใช้ปัจจัยเสี่ยงหลายปัจจัยน่าจะช่วยให้ประเมินได้แม่นยำมากขึ้น

การใช้แบบประเมินความเสี่ยง ทำให้คาดการณ์การเกิดระดับแคลเซียมในเลือดต่ำชั่วคราว และระดับแคลเซียมในเลือดต่ำถาวรได้แม่นยำกว่าการใช้ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ (serum PTH) หรือระดับแคลเซียมในเลือด (serum calcium) อย่างใดอย่างหนึ่งแยกกัน^{1, 2, 15, 16} อย่างไรก็ตาม แบบประเมินความเสี่ยงที่มีจะสามารถใช้ได้ง่าย จดจำง่าย และได้รวบรวมปัจจัยทางคลินิกทั้งก่อนผ่าตัด และหลังผ่าตัด เช่นของ Pradeep และ Papanastasiou นั้นยังไม่แพร่หลาย มีจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยไม่มาก และมีเพียงหนึ่งรายงานเท่านั้น¹⁷ ที่ตรวจสอบแบบประเมินของ Papanastasiou

เพื่อเพิ่มความแม่นยำในการทำนายการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ และ ฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำ หรืออาจจะช่วยให้สามารถประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำได้ก่อนผ่าตัด จึงการใช้หลายปัจจัยมารวมกันเพื่อสร้างเป็นแบบประเมินความเสี่ยง จากการทบทวนวรรณกรรม ผู้วิจัยพบว่ามีแบบประเมินความเสี่ยงที่มีลักษณะดังกล่าวในการศึกษาของ Papanastasiou และ Pradeep

ในรายงานของ Papanastasiou ได้แสดงความไวและความจำเพาะในการประเมินภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำที่ 48 ชั่วโมงหลังโดยหากได้ตั้งแต่ 3 คะแนนขึ้นไปมีความไวร้อยละ 100 และมีความจำเพาะร้อยละ 79.16 และตั้งแต่ 4 คะแนนขึ้นไปมีความไวร้อยละ 83.3 และความจำเพาะร้อยละ 95.83

ในรายงานของ Pradeep มี predictive power ต่อการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกโดยหากมีคะแนนตั้งแต่ 3 ขึ้นไปมีความไวร้อยละ 91 และความจำเพาะร้อยละ 84 และรายงานของ Sakar¹⁵ ซึ่งใช้แบบประเมินเหมือน Pradeep มีความไวและความจำเพาะร้อยละ 86.8 และ 82.8 ตามลำดับ เมื่อมีคะแนนตั้งแต่ 4 คะแนนขึ้นไป

วัตถุประสงค์

เพื่อประเมินค่าความไว ความจำเพาะ ค่าการทำนายผลบวก ค่าการทำนายผลลบ จุดตัดที่เหมาะสมและความแม่นยำในการประเมินภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยหลังการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออกทั้งหมดโดยใช้แบบประเมินของ Pradeep¹ และ Papanastasiou (CaReBe's TiP Score)²

วิธีการศึกษา

1. ประชากรณ์ที่ศึกษา

เกณฑ์การคัดเลือกเข้า (Inclusion criteria)

ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออกทั้งหมดในโรงพยาบาลรามธิบดีตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2560 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2564

เกณฑ์การคัดเลืออก (Exclusion criteria)

- ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดไทรอยด์ซ้ำ (revision thyroid surgery) หรือเคยรับการผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์หรือผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองรอบคอออก (neck dissection) มาก่อน
- ผู้ป่วยที่ได้รับยาที่อาจมีผลต่อระดับแคลเซียมในเลือด ได้แก่ Calcium supplementation, vitamin D, bisphosphonates, thiazides, Denosumab, bicarbonate, Lithium, vitamin A, calcitonin, furosemide, glucocorticoids, estrogens, cinacalcet, proton pump inhibitors ภายใน 1 เดือนก่อนรับการผ่าตัด
- ผู้ป่วยที่ไม่มีการรายงานจำนวนของต่อมพาราไทรอยด์ที่สามารถรักษาได้ใน operative note หรือใน pathological report

2. การเก็บข้อมูล

การศึกษานี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนของคณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี โดยเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) โดยรวบรวมผู้เข้าร่วมวิจัยทุกรายที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าและคัดออกของโครงการวิจัยในฐานข้อมูล ที่ได้รับการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออกทั้งหมดตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2560 ถึง 31 ธันวาคม 2564

ผู้วิจัยได้กำหนดข้อมูลที่ต้องการใช้ในการศึกษานี้ได้แก่

1. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ
2. ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่
 - a. Preoperative calcium level
 - b. Preoperative vitamin D level
 - c. Preoperative thyroid function test ได้แก่ TSH, Free T3, Free T4 level
 - d. Postoperative PTH level at 6, 8 hr after operation
 - e. Postoperative PTH level at 12 hr after operation
3. ผลการตรวจทางรังสีวิทยา ได้แก่ ขนาดของก้อนเนื้อของต่อมไทรอยด์, และการมีต่อมไทรอยด์อยู่หลังกระดูก sternum
4. ผลตรวจทางเซลล์วิทยาที่ได้จากการเจาะชิ้นเนื้อต่อมไทรอยด์ก่อนผ่าตัด เป็น Bethesda system

5. จำนวนของ parathyroid gland ที่สามารถเก็บไว้ได้จากการผ่าตัด

โดยได้สืบค้นจากฐานข้อมูลของโรงพยาบาลผ่านงานสารสนเทศเพื่อการวิเคราะห์ข้อมูลทางสุขภาพฝ่ายสารสนเทศคณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล โดยใช้ ICD9 06.4 Complete Thyroidectomy เป็นข้อกำหนดในการสืบค้น โดยไม่กำหนดแพทย์และแผนกผู้ผ่าตัด และได้รับข้อมูลมาเป็นแฟ้มข้อมูล Microsoft Excel หลังจากนั้นผู้วิจัยจะตรวจสอบความถูกต้องและครบถ้วนของข้อมูลอีกครั้งผ่านเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ (Electronic Medical Record, EMR) เป็นรายๆ ไป เช่นกำหนดให้การผ่าตัดเป็นการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออกทั้งหมด (total thyroidectomy) เท่านั้น ตรวจสอบความถูกต้องของวันและเวลาผ่าตัด วันและเวลาที่ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาจากที่ได้รับมาในแฟ้มข้อมูล Microsoft Excel หากมีข้อมูลไม่ครบจะใช้เพียงข้อมูลที่มีมาวิเคราะห์ทางสถิติ

3. การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย กรณีที่ตัวแปรเป็นข้อมูลแบบกลุ่มวิเคราะห์และนำเสนอข้อมูลโดยใช้ค่าการแจกแจงความถี่ (จำนวน) และค่าร้อยละ ส่วนข้อมูลเป็นแบบต่อเนื่อง วิเคราะห์และรายงานค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

สำหรับการวิเคราะห์ค่าความไว (Sensitivity) ค่าความจำเพาะ (Specificity) ค่าการทำนายผลบวก (Positive predictive value; PPV) ค่าการทำนายผลลบ (Negative predictive value; NPV) ค่า Likelihood ratio (LR)

และค่าความแม่นยำของการตรวจ (Accuracy) นอกจากนี้ใช้การวิเคราะห์ Receiver-Operating Characteristic (ROC) พิจารณาร่วมกับพื้นที่ใต้กราฟ (area under curve : AUC) โดยใช้โปรแกรมวิเคราะห์ข้อมูล STATA Version 17.0 (Stata Corp, College Station, TX)

4. นิยามศัพท์เฉพาะ (Definition term)

ข้อมูลที่ผู้วิจัยได้รับจากงานสารสนเทศเพื่อการวิเคราะห์ข้อมูลทางสุขภาพฝ่ายสารสนเทศคณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล โดยค่าแคลเซียมในเลือด (Serum calcium) ที่เวลาใดๆหมายถึง corrected Calcium = $(4 - \text{albumin (g/dL)}) \times 0.8 + \text{calcium}$ Retrosternal goiter หมายถึง การมี เนื้อเยื่อต่อมไทรอยด์ยื่นเข้าไปในช่องอกจากการตรวจทางรังสีวิทยา หรือการตรวจร่างกาย หรือพบในห่องผ่าตัด ขนาดของต่อมไทรอยด์ใช้ขนาดอ้างอิงตาม Mohebat¹⁸ หมายถึง ต่อมไทรอยด์ข้างใดข้างหนึ่งที่ขนาดสูงกว่า 4 ซม. กว้างกว่า 1.5 – 2 ซม.และหนากว่า 2.9 – 3.9 ซม. และ ขนาดของก้อนในต่อม

ไทรอยด์ จะวัดจากการตรวจทางรังสีวิทยา ค่าฮอร์โมนพาราไทรอยด์ (serum iPTH) ที่ 8 ชั่วโมงในการศึกษานี้จะใช้ค่าหลังผ่าตัดที่ใกล้เคียงกับ 8 ชั่วโมงมากที่สุด แต่ไม่เกิน 12 ชั่วโมง ค่าระดับวิตามินดีในเลือดก่อนผ่าตัด (Pre-operative vitamin D) คือค่า 25-OH total vitamin D 12 hr ค่าระดับแคลเซียมในเลือดหลังการผ่าตัด (post-operative calcium) ในการศึกษานี้จะใช้ข้อมูล calcium level ที่ ใกล้เคียงกับ 24 ชั่วโมงมากที่สุด แต่ไม่เกิน 30 ชั่วโมงเป็น end point แทน calcium level ที่ 48 ชั่วโมง เนื่องจากข้อมูลที่ 48 ชั่วโมงไม่เพียงพอ Clinically significant hypocalcemia (CSH) หมายถึง การมี corrected serum calcium ต่ำกว่า 7.5 mg/dL ร่วมกับมีอาการ เช่น ชารอบปาก ปลายมือปลายเท้า ชักเกร็ง หรือตรวจร่างกายพบ Chvostek sign positive หรือ Trousseau sign positive หรือ ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับแคลเซียมทางเส้นเลือด (intravenous calcium supplement)

ผลการศึกษา

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง

Variable		
Sex, n(%)	male	53 (17.67)
	female	247 (82.33)
Mean age (SD)	total	54.68 (14.53)

	male	52.52 (15.47)
	female	55.14 (14.31)
Large Nodule size ≥ 4 cm, n(%)	yes	70 (29.17)
	no	170 (70.83)
Large Thyroid gland size, n(%)	yes	163 (96.45)
	no	6 (3.55)
Retrosternal goiter, n(%)	yes	9 (3)
	no	291 (97)
Pre-operative TSH, n(%)	high	3 (1.04)
	normal	248 (86.11)
	low	37 (12.85)
Pre-operative vitamin D, n(%)	< 20	6 (75)
	≥ 20	18 (25)
Pre-operative Calcium, n(%)	< 9	16 (10.88)
Bethesda, n(%)	I	11 (4.1)
	II	66 (24.63)
	III	60 (22.39)
	IV	9 (3.36)
	V	52 (19.40)
	VI	70 (26.12)
Post-operative Calcium at 24 hr, n(%)	< 8	37 (13.65)

Preserved parathyroid glands, n(%)	0	1 (0.33)
	1	2 (0.67)
	2	11 (3.67)
	3	91 (30.33)
	4	195 (65)
Pathological report, n(%)	cancer	214 (71.33)
	non-cancer	86 (28.67)
Permanent hypoparathyroidism, n(%)	yes	15 (5)
	no	285 (95)

มีผู้ป่วยในฐานข้อมูลตามการค้นหาค้นหาด้วย ICD9 06.4 complete thyroidectomy ทั้งหมด 1,491 ราย หลังจากคัดออกด้วยเกณฑ์คัดออกโดยการค้นหา (search item) จากฐานข้อมูล จะเหลือผู้ป่วย 407 ราย หลังจากตรวจสอบเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์โดยผู้วิจัยจะเหลือผู้ป่วย 300 ราย สาเหตุที่คัดออก ได้แก่ ผู้ป่วยเคยรับการผ่าตัด lobectomy มาแล้ว มีการทำ neck dissection มีการผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์ร่วมด้วย และ รหัส ICD9 ผิดพลาด โดยข้อมูลพื้นฐานกลุ่มตัวอย่างแสดงใน ตารางที่ 1

ข้อมูลตามตารางที่ 2

มีเพียง Post-operative PTH < 14.9 pg/mL (OR 13 (95%CI 4.42-38.28)) เท่านั้น ที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่มีปัจจัยใดเลยที่สัมพันธ์กับภาวะ permanent hypoparathyroidism อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 2 Odds ratio ต่อการเกิด 24 hr post-operative hypocalcemia และ permanent hypoparathyroidism ของปัจจัยตาม CaReBe'S TiP score

Factors	Subjects with available data	subjects with score 1, n(%)	Risk of 24 hr post-operative hypocalcemia	Risk of permanent hypoparathyroidism
			Univariate OR (95% CI)	Univariate OR (95% CI)
Pre-op Ca < 9 mg/dl [#]	147	16 (10.88)	1.55 (0.39 - 6.09)	N/A
Retrosternal goiter [#]	300	9 (3.00)	0.90 (0.11 - 7.54)	N/A
Bethesda ≥ IV	268	131 (48.88)	1.63 (0.75 - 3.52)	0.89 (0.29 - 2.73)
Large thyroid gland ^{§, #}	169	163 (96.45)	N/A	N/A
Abnormal TSH	300	40 (13.33)	1.72 (0.69 - 4.28)	1.68 (0.45 - 6.22)
Post-op PTH < 14.9 pg/mL	270	123 (45.56)	13.00 (4.42 - 38.28)	N/A

§: Number of subjects with large thyroid gland and 24-hr hypocalcemia = 0

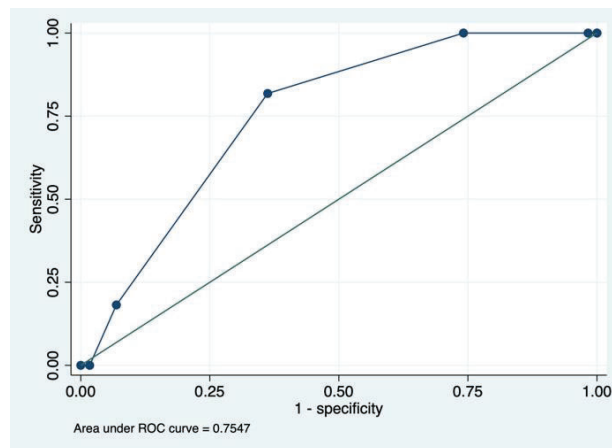
#: Number of subjects with pre-op Ca < 9 and permanent hypoPT = 0, retrosternal goiter and permanent hypoPT = 0, non-large thyroid gland and permanent hypoPT = 0, non-post-op PTH <14.9 and permanent hypoPT = 0

ตารางที่ 3 Predictive power ต่อการเกิด 24 hr post-operative hypocalcemia ของปัจจัยตาม CaReBe's TiP Score

Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Correctly classified	LR+	LR-
(≥ 0)	100.00%	0.00%	15.94%	1	
(≥ 1)	100.00%	1.72%	17.39%	1.0175	0
(≥ 2)	100.00%	25.86%	37.68%	1.3488	0
(≥ 3)	81.82%	63.79%	66.67%	2.2597	0.285
(≥ 4)	18.18%	93.10%	81.16%	2.6364	0.8788
(≥ 5)	0.00%	98.28%	82.61%	0	1.0175
(> 5)	0.00%	100.00%	84.06%	0	1

ROC = 0.7547, Observation 69

ภาพที่ 1



ตารางที่ 3 และภาพที่ 1 แสดง predictive power ของ CaReBe'S TiP score ต่อการเกิด 24 hr post-operative hypocalcemia ในกลุ่มตัวอย่างที่มีข้อมูลครบทั้ง 6 ปัจจัย จำนวน 69 ราย พบว่ามี sensitivity, specificity, LR+, LR- ดังแสดง และ ROC area ของ score นี้เท่ากับ 0.7547

ตารางที่ 4 Odds ratio ต่อการเกิด Clinically significant hypocalcemia (CSH) และ Permanent hypoparathyroidism ของปัจจัยตาม score ของ Pradeep

Factors	Subjects with available data	Subject with score 1, n(%)	Risk of CSH	Risk of permanent hypoparathyroidism
			Univariate OR (95% CI)	Univariate OR (95% CI)
Men > 60 yr or post-menopausal women	300	219 (73.00)	1.19 (0.24 -5.87)	0.30 (0.11 - 0.86)
TSH < normal [§]	288	37 (12.85)	N/A	1.93 (0.52 - 7.25)
Pre-op Ca < 8 mg/dL [#]	147	0 (0.00)	N/A	N/A
Pre-op vit D < 20 ng/mL [§]	24	6 (25.00)	N/A	1.6 (0.12 - 21.59)
Post-op PTH < 10 pg/mL ⁺	270	109 (40.37)	13.84 (1.70-112.50)	N/A
Post-op Calcium < 7.5 mg/dL [§]	272	13 (4.78)	N/A	3.74 (0.74 - 18.8)
Preserved PTG ≤ 2	300	15 (5.00)	2.23 (0.26-19.11)	9.06 (2.48 -33.02)
Nodule > 4 cm	240	70 (29.17)	0.96 (0.18- 5.07)	0.72 (0.19 - 2.69)

vit D: Vitamin D, PTG: parathyroid gland, [§]: number of subjects with TSH < normal and CSH = 0, any value of pre-op Vit D and CSH = 0, non-post-op Calcium < 7.5 and CSH = 0, [#]: number of subjects with pre-op Ca < 8 = 0

⁺: number of subjects with non-post-op PTH < 10 and permanent hypoPT = 0

ข้อมูลตามตารางที่ 4 มีเพียงระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำกว่า 10 pg/mL เท่านั้นที่สัมพันธ์กับ clinically significant hypocalcemia อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 13.84 (95%CI 1.70-112.50)) ไม่สามารถสร้าง ROC curve ได้ด้วยการใช้ score ของ Pradeep เนื่องจากจำนวนข้อมูล Pre-operative vitamin D level ไม่มากพอ จำนวนของต่อมพาราไทรอยด์ที่สามารถเก็บได้ที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 ต่อม เป็นปัจจัยเดียวใน score ของ Pradeep ที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำถาวรอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 15 (95%CI 2.48 - 33.02)) ผู้ชายที่อายุมากกว่า 60 ปี และผู้หญิงที่หมดประจำเดือนมีโอกาสเกิดภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำถาวรน้อยลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 0.30 (95%CI 0.11 - 0.8))

บทวิจารณ์

เมื่อนำข้อมูลจากการศึกษานี้ประเมินตามรายงานของ Papanastasiou ผู้วิจัยไม่สามารถแสดงความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำที่ 48 ชั่วโมง หลังผ่าตัด แต่จะรายงานที่เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ ที่ 24 ชั่วโมงแทน เนื่องจากข้อมูลระดับแคลเซียม ที่ 48 ชั่วโมง หลังผ่าตัดจำนวนไม่มากพอเพื่อใช้วิเคราะห์ สาเหตุอาจเกิดจาก หากไม่พบว่ามีระดับ serum calcium อาจไม่ได้ติดตามระดับแคลเซียม ในเลือดภายใน 48 ชั่วโมงหลังผ่าตัด

ในการศึกษานี้พบว่ามีความสามารถในการพยากรณ์ต่ำกว่ารายงานของ Papanastasiou คือที่คะแนนตั้งแต่ 3 ขึ้นไป มีความไวและความจำเพาะร้อยละ 81.82 และ 63.79 เทียบกับร้อยละ 100 และ 79.16 ในรายงานต้นฉบับ และที่คะแนนตั้งแต่ 4 ขึ้นไปมีความไวและความจำเพาะร้อยละ 18.18 และ 93.10

เทียบกับร้อยละ 83.3 และ 95.83 ในรายงานต้นฉบับ ซึ่งยังต่ำกว่าหลายๆปัจจัยเดี่ยวที่รายงานก่อนหน้านี้^{12, 13, 19} อย่างไรก็ตาม เมื่อนำข้อมูลที่มีจำนวน 69 ราย มาสร้าง ROC curve พบว่ามี area under ROC = 0.7547 อยู่ในระดับยอมรับได้

Odds ratio (OR) ของปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำของงานวิจัยนี้ น้อยกว่าอย่างมาก เมื่อเทียบกับงานวิจัยต้นแบบ สาเหตุอาจเกิดจากเกณฑ์คัดเลือกออกในงานวิจัยต้นแบบ ได้คัดออกผู้ร่วมวิจัยที่มีต่อมพาราไทรอยด์ในชิ้นเนื้อที่ส่งตรวจทางพยาธิวิทยา, พบมะเร็งไทรอยด์ชนิดพาลิลาเรีย (papillary thyroid carcinoma) ขนาดมากกว่า 1 ซม. เป็นต้น อย่างไรก็ตาม การกำหนดเกณฑ์การคัดเลือกเข้าและคัดเลือกรอกตามงานวิจัยนี้น่าจะใช้กับลักษณะของผู้ป่วยที่หลากหลายมากกว่างานวิจัยต้นแบบ

ปัจจัยตามรายงานของ Papanastasiou ไม่สามารถใช้พยากรณ์โอกาสฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำถาวรได้ เนื่องจากกลุ่มตัวอย่างที่มีภาวะดังกล่าวมีจำนวนน้อย ทำให้ไม่สามารถคำนวณทางสถิติได้ และบางปัจจัยที่สามารถคำนวณทางสถิติได้ไม่มีความสัมพันธ์กับภาวะนี้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ปัจจัยที่อาจทำให้ผลการศึกษานี้ไม่สอดคล้องกับการศึกษาต้นฉบับได้แก่ 1. ไม่มีข้อมูลของตัวแปรบางอย่าง ได้แก่ ขนาดของต่อมไทรอยด์ และก้อนที่ต่อมไทรอยด์เป็นซม., ระดับแคลเซียมในเลือดก่อนผ่าตัด, ระดับแคลเซียมในเลือดหลังผ่าตัด 2. ในการศึกษาต้นแบบโดย Papanastasiou ได้ใช้ระดับแคลเซียม ในเลือดที่ 48 ชั่วโมงหลังผ่าตัด แต่เนื่องจากไม่มีข้อมูลที่มากพอ ผู้วิจัยจึงใช้ระดับแคลเซียม ที่ 24 ชั่วโมงหลังผ่าตัดเพื่อแสดงแนวโน้มแทน จึงทำให้ข้อมูลอาจไม่แม่นยำ และไม่ได้ตรงวัตถุประสงค์การวิจัยของการศึกษาต้นแบบที่

ต้องการพยากรณ์โอกาสที่จะเกิดภาวะ แคลเซียมในเลือดต่ำหลังจากผู้ป่วยกลับบ้าน 3. ในการศึกษาต้นแบบ ใช้ค่าอ้างอิงของขนาด thyroid lobe ตาม Mohebaty¹⁸ ที่ใช้ความสูงน้อยกว่า 4 ซม. เป็นค่าอ้างอิง ซึ่งเล็กกว่าค่าปกติที่รายงานในการศึกษาจาก ultrasonography^{20, 21} ทำให้ปัจจัยเรื่องขนาดของ thyroid lobe อาจไม่สามารถจำแนกผู้ป่วย แคลเซียมในเลือดต่ำ ได้ 4. จำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยในการศึกษาต้นฉบับมีเพียง 36 รายซึ่งน้อยกว่าการศึกษานี้ เมื่อใช้ข้อมูลจากการศึกษานี้ประเมินตามรายงานของ Pradeep พบว่ามีเพียงระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำกว่า 10 pg/mL เท่านั้นที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก (CSH) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องจากมีข้อมูลปัจจัยเสี่ยงบางปัจจัยจำกัดจึงไม่สามารถสร้าง ROC curve ได้ การเก็บรักษาต่อมพาราไทรอยด์ที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 ต่อมาเป็นปัจจัยเดียวเท่านั้นใน score ของ Pradeep ที่สัมพันธ์กับภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำถาวรอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้^{7, 22, 23} ที่พบว่าการเก็บรักษาต่อมพาราไทรอยด์ที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 ต่อมาเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำถาวร และจำนวนต่อมพาราไทรอยด์ที่รักษาได้มีความสัมพันธ์ผกผันกับภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำถาวร อย่างไรก็ตามมีการศึกษาอื่น²⁴⁻²⁷ รายงานปัจจัยเสี่ยงได้แก่ ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์และระดับแคลเซียมในเลือดหลังการผ่าตัด 1 วัน อายุ เพศการผ่าตัดที่มี parathyroid autotransplantation สถาบันที่มีการผ่าตัดต่อมไทรอยด์จำนวนน้อย มะเร็งต่อมไทรอยด์ ตำแหน่งของก้อน การผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองที่คอส่วนกลาง (central neck dissection) ยังมีความแตกต่างกันอยู่ในแต่ละการศึกษา

ปัจจัยที่อาจส่งผลทำให้ผลการศึกษาดังกล่าวแตกต่างกับการศึกษาต้นฉบับได้แก่ 1. มีจำนวนข้อมูลของตัวแปรบางอย่าง ได้แก่ pre-operative vitamin D level น้อยมาก ทางปฏิบัติอาจไม่ได้ตรวจทุกรายก่อนผ่าตัด หากไม่มีความเสี่ยงต่อการมี vitamin D ในเลือดต่ำ 2. จำนวนกลุ่มตัวอย่างน้อยเกินไป ทำให้ไม่สามารถใช้ logistic regression ได้ในบางปัจจัย จึงไม่สามารถแสดงความไว ความจำเพาะ และค่าการทำนายผลบวกและผลลบได้

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ได้แก่ 1. เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง ทำให้ข้อมูลหลายอย่างมีอย่างจำกัด และข้อมูลบางอย่างไม่ได้มีการเก็บข้อมูลในเวชปฏิบัติทั่วไป 2. อาจมีความคลาดเคลื่อนเรื่องเวลาของการเก็บข้อมูล เช่น ในระบบมีการรายงานผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการทางเคมี แต่ไม่ได้รับระยะเวลาที่เก็บตัวอย่างเลือด 3. มีข้อมูลบางอย่างดังได้ชี้แจงแล้วซึ่งไม่ได้มีเกณฑ์ตรงกับงานวิจัยต้นฉบับทั้งหมด ซึ่งข้อจำกัดทั้งสามข้อนี้อาจแก้ไขได้ด้วยการกำหนดการวิจัยเป็น การศึกษาไปข้างหน้า (prospective study) โดยเก็บข้อมูลของผู้เข้าร่วมวิจัยให้ครบถ้วน

ในอนาคต แนวคิดนี้อาจต่อยอดเพื่อให้เกิดแบบประเมินความเสี่ยงที่มีความสามารถดังต่อไปนี้ เพื่อประยุกต์ให้ใช้ในทางเวชปฏิบัติได้เป็นจริงมากขึ้น โดยจะเห็นว่าการศึกษานี้ทำในผู้ป่วยที่รับการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออกทั้งหมด เท่านั้น ไม่นับรวมถึงผู้ป่วยที่รับการผ่าตัด completion thyroidectomy ผู้วิจัยพบว่าการศึกษายังมีความหลากหลายของเกณฑ์การคัดเข้า อยู่มากแต่ปัจจัยที่สอดคล้องกันส่วนใหญ่คือระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์หลังการผ่าตัด การศึกษานี้ได้รวบรวมข้อมูลย้อนหลังมาหลายปัจจัย ในการศึกษาอื่นอาจสร้างแบบประเมินที่มีความสามารถในการพยากรณ์เหนือกว่าปัจจัยเดียว

หรือแบบประเมินเดิม และมีความเป็นไปได้ที่สามารถนำข้อมูลย้อนหลังมาใช้สร้างแบบจำลองที่สามารถแสดงความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ ที่ระยะเวลาต่างๆ โดยระบุความเสี่ยงได้แม่นยำกว่าเดิม โดยพบว่า odds ratio ของปัจจัยแต่ละปัจจัยต่อการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำหลังการผ่าตัดไม่เท่ากัน ดังนั้นการให้คะแนนแต่ละปัจจัยเท่ากันอาจไม่ได้เป็นตัวแทนของปัจจัยดังกล่าวที่ดีพอ หากมีข้อมูลที่มากเพียงพออาจสร้างเป็นประเมินที่สามารถแสดงความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำได้แม่นยำกว่านี้

บทสรุป

CaReBe'S Tip score มี predictive power ต่อการเกิด 24 hr post-operative hypocalcemia ต่ำกว่าการศึกษาต้นฉบับ โดยคะแนนตั้งแต่ 3 ขึ้นไป มีความไวและความจำเพาะร้อยละ 81.82 และ 63.79 และที่คะแนนตั้งแต่ 4 ขึ้นไปมีความไวและความจำเพาะร้อยละ 18.18 และ 93.10 โดยค่า area under ROC อยู่ในเกณฑ์ยอมรับได้ โดยระดับ parathyroid hormone ที่ต่ำกว่า 14.9 pg/mL มีความสัมพันธ์กับการเกิด 24 hr post-operative hypocalcemia อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ไม่สามารถเปรียบเทียบความไว ความจำเพาะ ค่าการทำนายผลบวก และค่าการทำนายผลลบของรายงานของ Pradeep ได้เนื่องจากข้อจำกัดของข้อมูล อย่างไรก็ตาม พบว่าระดับ parathyroid hormone ที่ต่ำกว่า 10 pg/mL มีความสัมพันธ์กับการเกิด clinically significant hypocalcemia อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และการเก็บรักษาต่อมพาราไทรอยด์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 ต่ออัม สัมพันธ์

กับ permanent hypoparathyroidism อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณ

1. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ชัย อยู่สวัสดิ์ หัวหน้าภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล อนุญาตให้ทำการวิจัย และนำเสนอ

2. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ฐิธิ ประณีตกุล อาจารย์ประจำภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ที่ปรึกษาโครงการและควบคุมการวิจัย

3. อาจารย์แพทย์หญิง นิลเนตร มัทธนรักษ์ อาจารย์ประจำภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ที่ปรึกษาโครงการและควบคุมการวิจัย

4. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ปวิน นารวัช ภาควิชาโรคระบบทางเดินหายใจและชีวสถิติ ให้คำปรึกษาเกี่ยวกับสถิติการวิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. Pradeep PV, Ramalingam K, Jayashree B. Post total thyroidectomy hypocalcemia: A novel multi-factorial scoring system to enable its prediction to facilitate an early discharge. *J Postgrad Med.* 2013;59(1):4-8.
2. Papanastasiou A, Sapalidis K, Mantalobas S, Atmatzidis S, Michalopoulos N, Surlin V, et al. Design of a predictive score to assess the risk of developing hypocalcemia after total thyroidectomy. A retrospective study. *Int J Gen Med.* 2019;12:187-92.
3. Chisholm EJ, Kulinskaya E, Tolley NS. Systematic review and meta-analysis of the adverse effects of thyroidectomy combined with central neck dissection as compared with thyroidectomy alone. *Laryngoscope.* 2009;119(6):1135-9.
4. Rosato L, Avenia N, Bernante P, De Palma M, Gulino G, Nasi PG, et al. Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. *World J Surg.* 2004;28(3):271-6.
5. Bergamaschi R, Becouarn G, Ronceray J, Arnaud J-P. Morbidity of thyroid surgery. *The American Journal of Surgery.* 1998;176(1):71-5.
6. Orloff LA, Wiseman SM, Bernet VJ, Fahey TJ, 3rd, Shaha AR, Shindo ML, et al. American Thyroid Association Statement on Postoperative Hypoparathyroidism: Diagnosis, Prevention, and Management in Adults. *Thyroid.* 2018;28(7):830-41.
7. 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.
8. Shoback DM, Bilezikian JP, Costa AG, Dempster D, Dralle H, Khan AA, et al. Presentation of Hypoparathyroidism: Etiologies and Clinical Features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(6):2300-12.
9. Caulley L, Johnson-Obaseki S, Luo L, Javidnia H. Risk factors for postoperative complications in total thyroidectomy: A retrospective, risk-adjusted analysis from the National Surgical Quality Improvement Program. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(5):e5752.
10. 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.
11. Luu Q, Andersen PE, Adams J, Wax MK, Cohen JL. The predictive value of perioperative calcium levels after

thyroid/parathyroid surgery. *Head Neck*. 2002;24(1):63-7.

12. Noordzij JP, Lee SL, Bernet VJ, Payne RJ, Cohen SM, McLeod IK, et al. Early prediction of hypocalcemia after thyroidectomy using parathyroid hormone: an analysis of pooled individual patient data from nine observational studies. *J Am Coll Surg*. 2007;205(6):748-54.

13. Lombardi CP, Raffaelli M, Princi P, Santini S, Boscherini M, De Crea C, et al. Early prediction of postthyroidectomy hypocalcemia by one single iPTH measurement. *Surgery*. 2004;136(6):1236-41.

14. Pattou F, Combemale F, Fabre S, Carnaille B, Decoulx M, Wemeau JL, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome. *World J Surg*. 1998;22(7):718-24.

15. Sarkar A, Jana S, Basak B, Gayen G, Sit S, Sarkar A. EVALUATION OF CLINICALLY SIGNIFICANT HYPOCALCEMIA AFTER TOTAL THYROIDECTOMY: A PROSPECTIVE STUDY. *International journal of current research and review*. 2014;6:05-8.

16. Ali S, Yu C, Palmer FL, Ganly I, Shaha A, Shah JP, et al. Nomogram to Aid Selection of Patients for Short-Stay Thyroidectomy Based on Risk of Postoperative Hypocalcemia. *Archives of*

Otolaryngology–Head & Neck Surgery. 2011;137(11):1154-60.

17. Çelik H, Özden S, Erdoğan A, Tez M. External validation of MSKCC postoperative hypocalcaemia nomogram in Turkish papillary thyroid cancer patients. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2016;128(11):458-9.

18. Mohebati A, Shaha AR. Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations. *Clin Anat*. 2012;25(1):19-31.

19. Suwannasarn M, Jongjaroenprasert W, Chayangsu P, Suvikapakornkul R, Sriphrapadang C. Single measurement of intact parathyroid hormone after thyroidectomy can predict transient and permanent hypoparathyroidism: a prospective study. *Asian J Surg*. 2017;40(5):350-6.

20. Becker KL. Principles and practice of endocrinology and metabolism. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001.

21. Hertzberg BS, Middleton WD. *Ultrasound: The Requisites*. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier 2015.

22. Diez JJ, Anda E, Sastre J, Perez Corral B, Alvarez-Escola C, Manjon L, et al. Prevalence and risk factors for hypoparathyroidism following total

thyroidectomy in Spain: a multicentric and nation-wide retrospective analysis. *Endocrine*. 2019;66(2):405-15.

23. Lorente-Poch L, Sancho JJ, Ruiz S, Sitges-Serra A. Importance of in situ preservation of parathyroid glands during total thyroidectomy. *Br J Surg*. 2015;102(4):359-67.

24. Annebäck M, Hedberg J, Almquist M, Stålberg P, Norlén O. Risk of Permanent Hypoparathyroidism After Total Thyroidectomy for Benign Disease: A Nationwide Population-based Cohort Study From Sweden. *Annals of Surgery*. 2021;274(6):e1202-e8.

25. Qin Y, Sun W, Wang Z, Dong W, He L, Zhang T, et al. A Meta-Analysis of Risk Factors for Transient and Permanent Hypocalcemia After Total Thyroidectomy. *Front Oncol*. 2020;10:614089.

26. Su A, Wang B, Gong Y, Gong R, Li Z, Zhu J. Risk factors of hypoparathyroidism following total thyroidectomy with central lymph node dissection. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(39):e8162.

27. Falch C, Hornig J, Senne M, Braun M, Konigsrainer A, Kirschniak A, et al. Factors predicting hypocalcemia after total thyroidectomy - A retrospective cohort analysis. *Int J Surg*. 2018;55:46-50.