

ค่าจุดตัดของระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์และแคลเซียมในเลือดสำหรับการทำนายและการจัดการภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำหลังการผ่าตัดไทรอยด์ในระยะแรก

กุลกัญญา จันทร์สมบูรณ์

แผนกโสต คอ นสิก โรงพยาบาลชุมพรเขตรอุดมศักดิ์

Received: August 20, 2025

Revised: December 18, 2025

Accepted: December 20, 2025

บทคัดย่อ

ค่าจุดตัด (cut-off point) ของฮอร์โมนพาราไทรอยด์ (PTH) หลังผ่าตัด ที่มีความไวและความจำเพาะสูงจะสามารถทำนายภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำได้โดยเร็วและแม่นยำ ซึ่งจะนำไปสู่การตัดสินใจให้หรือไม่ให้ยาเสริมได้ตั้งแต่ระยะแรกๆ การศึกษา retrospective chart review นี้มีวัตถุประสงค์หลักเพื่อหา cut-off point ของระดับ PTH ภายใน 24 ชั่วโมงแรกหลังการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ (total และ completion thyroidectomy) (PTH-24) เพื่อทำนายภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำหลังการผ่าตัด (PTHc) โดยแบ่งเป็นกลุ่มความเสี่ยงต่ำ ปานกลาง และสูงสำหรับวัตถุประสงค์รองคือ การหา cut-off point ของระดับแคลเซียมในเลือดวันที่ 1 หลังผ่าตัด (CCL-POD1) เพื่อทำนายภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำหลังการผ่าตัดในกลุ่มความเสี่ยงปานกลาง โดยทำการศึกษาผู้ป่วยซึ่งเข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในที่โรงพยาบาลชุมพรเขตรอุดมศักดิ์ ตั้งแต่วันที่ 1 พฤษภาคม 2566 - 30 เมษายน 2568 ผลการศึกษาพบว่า จำนวนผู้ป่วยเข้าเกณฑ์ทั้งหมด 86 ราย พบ PTHc 43 ราย (ร้อยละ 50.0) วิเคราะห์ค่า AUC จาก ROC ของระดับ PTH-24 เพื่อทำนาย PTHc เท่ากับ 0.943 ($p < 0.001$) โดยมี optimal cut-off point อยู่ที่ 9.04 pg/ml (ความไว ร้อยละ 93.02, ความจำเพาะ ร้อยละ 86.05) อย่างไรก็ตาม ค่าจุดตัดที่ 7.83 pg/ml ให้ค่าความจำเพาะที่สูงขึ้นคิดเป็น ร้อยละ 95.35 และค่าพยากรณ์ผลบวก เท่ากับ ร้อยละ 94.70 ขณะที่ cut-off point ที่ 19.35 pg/ml ให้ค่าความไวที่สูงขึ้นคิดเป็น ร้อยละ 97.67 และค่าพยากรณ์ผลลบ เท่ากับ ร้อยละ 95.45 ในกลุ่มความเสี่ยงปานกลางซึ่งมีค่า PTH-24 ระหว่าง 7.84 - 19.35 pg/ml เมื่อวิเคราะห์ค่า AUC จาก ROC ของ CCL-POD1 เพื่อทำนาย PTHc เท่ากับ 1 ($p < 0.001$) โดยมี optimal cut-off point เท่ากับ 8.18 mg/dl โดยสรุป ค่า PTH-24 ≥ 19.36 pg/ml เมื่อร่วมกับ CCL-POD1 ≥ 8.0 mg/dl และค่า PTH-24 ระหว่าง 7.84-19.35 pg/ml ร่วมกับ CCL-POD1 ≥ 8.18 mg/dl สามารถคัดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำหลังการผ่าตัดออก และจำหน่ายผู้ป่วยได้อย่างปลอดภัย ขณะที่ค่า PTH-24 ≤ 7.83 pg/ml ควรเริ่มให้ยาเสริมแคลเซียมและแคลซิไตรออลได้ทันที

คำสำคัญ: ฮอร์โมนพาราไทรอยด์; การผ่าตัดต่อมไทรอยด์; ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ

ผู้สนับสนุนประสานงาน:

กุลกัญญา จันทร์สมบูรณ์

แผนกโสต คอ นสิก โรงพยาบาลชุมพรเขตรอุดมศักดิ์

222 ถนนพิศิษฐพยาบาล ตำบลท่าตะเภา อำเภอเมืองชุมพร จังหวัดชุมพร 86000

อีเมล: kunkanyamo@gmail.com

Cut-off points of parathyroid hormone and serum calcium for post-thyroidectomy hypocalcemia prediction and early management

Kunkanya Chansomboon

Department of Otorhinolaryngology, Chumphon Khet Udomsak Hospital

Abstract

Postoperative parathyroid hormone (PTH) cut-off points with high sensitivity and specificity can predict post-thyroidectomy hypocalcemia (PTHc) early and accurately, leading to timely decisions regarding calcium supplementation. This retrospective chart review primarily aimed to determine the optimal cut-off point of PTH levels within the first 24 hours after total or completion thyroidectomy (PTH-24) for predicting PTHc, categorizing patients into low, intermediate, and high-risk groups. The secondary objective was to find the optimal cut-off point for calcium levels on postoperative day 1 (CCL-POD1) to predict PTHc in the intermediate-risk group. This study included inpatients at Chumphon Khet Udomsak Hospital from May 1, 2023, to April 30, 2025. The study included 86 eligible patients, with 43 (50.0%) developing PTHc. ROC analysis of PTH-24 levels to predict PTHc yielded an AUC of 0.943 ($p < 0.001$). The optimal cut-off point is 9.04 pg/ml (with 93.02% sensitivity and 86.05% specificity). However, a cut-off value of 7.83 pg/ml yields a higher specificity of 95.35% and a positive predictive value of 94.70%. Meanwhile, a cut-off point of 19.35 pg/ml provides a higher sensitivity of 97.67% and a negative predictive value of 95.45%. In the intermediate-risk group PTH-24 between 7.84-19.35 pg/ml, ROC analysis of CCL-POD1 to predict PTHc resulted in an AUC of 1 ($p < 0.001$). The optimal cut-off point was 8.18 mg/dl. In conclusion, patients with PTH-24 ≥ 19.36 pg/ml combined with CCL-POD1 ≥ 8.0 mg/dl, and those with PTH-24 between 7.84 - 19.35 pg/ml combined with CCL-POD1 ≥ 8.18 mg/dl, can safely be ruled out for postoperative hypocalcemia and discharged. Conversely, for PTH-24 ≤ 7.83 pg/ml, immediate initiation of calcium and calcitriol supplementation is recommended.

Keywords: parathyroid hormone; thyroidectomy; hypocalcemia

Corresponding Author:

Kunkanya Chansomboon

Department of Otorhinolaryngology, Chumphon Khet Udomsak Hospital

222 Phisiththaphayaban Road, Tha Taphao Sub-district, Mueang Chumphon District, Chumphon 86000, Thailand

E-mail: kunkanyamo@gmail.com

บทนำ

การผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออกทั้งหมดแบ่งออกเป็น การผ่าตัดต่อมไทรอยด์ทั้งหมดในครั้งเดียว (total thyroidectomy) และการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ ส่วนที่เหลือออก (completion thyroidectomy) มีข้อบ่งชี้ที่พบได้บ่อย ได้แก่ คอพอกชนิดหลายปุ่ม ภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานเกิน และมะเร็งต่อมไทรอยด์ ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำหลังผ่าตัดต่อมไทรอยด์ มักมีสาเหตุมาจากการบาดเจ็บของต่อมพาราไทรอยด์, การตัดต่อมพาราไทรอยด์โดยไม่ตั้งใจ หรือการกระทบ กระเทือนต่อหลอดเลือดที่เลี้ยงต่อมพาราไทรอยด์¹ ทำให้เกิดภาวะพร่องของฮอร์โมนพาราไทรอยด์ และ ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำตามมา ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อน ที่พบบ่อยที่สุดหลังการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ทั้งหมด ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำมีอุบัติการณ์ตั้งแต่ 1.6%-50.0%² ขณะที่ภาวะพร่องของฮอร์โมนพาราไทรอยด์มีอุบัติการณ์ ตั้งแต่ 0.5% - 65%³

ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำส่งผลต่อสุขภาพ ของผู้ป่วยโดยตรง กล่าวคือ อาจทำให้ผู้ป่วยมีอาการ ทางระบบประสาทที่มีความรุนแรงตั้งแต่ระดับน้อย จนถึงมาก รวมถึงอาจพบความผิดปกติของสัญญาณ ทางหัวใจซึ่งอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ สำหรับผลกระทบ ด้านอื่นๆ เช่น ทำให้ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลนานขึ้น มีความจำเป็นในการใช้ยาเสริม และการตรวจเลือด ติดตามผลบ่อยครั้ง¹ ซึ่งนอกจากการวางแผนการผ่าตัด ร่วมกับการผ่าตัดที่แม่นยำขึ้นเพื่อลดอุบัติการณ์ของ ฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำแล้ว การจัดการกับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง ต่อภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำหลังการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ (PTHc) อย่างมีประสิทธิภาพมีความสำคัญเช่นกัน

เป้าหมายของการจัดการภาวะพร่องฮอร์โมน พาราไทรอยด์ทั้งที่อาจเกิดขึ้นหรือเกิดขึ้นจริง นอกจาก จะเพื่อหลีกเลี่ยงอาการ และภาวะแทรกซ้อนจาก PTHc แล้ว⁴ การศึกษาต่างๆ ยังพยายามที่จะมุ่งเน้น การลดการให้ยา และการเจาะเลือดติดตามโดยไม่จำเป็น การลดจำนวนวันนอน แต่ยังคงความปลอดภัยให้แก่

ผู้ป่วย ทั้งนี้ปัจจุบันยังไม่มีข้อเสนอที่เป็นมาตรฐานเกี่ยวกับการ จัดการผู้ป่วยที่มี หรือมีโอกาสจะเกิดภาวะนี้^{2,5} อย่างไรก็ตามก็มีการนำเสนอแนวทางเพื่อจัดการ PTHc ได้แก่ แนวทางดั้งเดิม ซึ่งอาศัยการประเมินทางคลินิก ร่วมกับการติดตามระดับแคลเซียมเป็นระยะในผู้ป่วย หลังผ่าตัด² และการใช้ปัจจัยทำนาย

หนึ่งในความท้าทายของการจัดการภาวะ แคลเซียมในเลือดต่ำหลังการผ่าตัดต่อมไทรอยด์จาก total thyroidectomy และ completion thyroidectomy คือความสามารถในการทำนายภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ ได้โดยเร็วและแม่นยำ ซึ่งจะนำไปสู่การตัดสินใจ ให้ยาเสริม หรือไม่ให้ยาได้ตั้งแต่ระยะแรกๆ ปัจจุบันมี การศึกษาเพื่อหาค่า cut-off point ของฮอร์โมน พาราไทรอยด์ (PTH) หลังผ่าตัด ที่มีความจำเพาะสูง หรือความไวสูง สำหรับใช้เป็นปัจจัยทำนายโอกาสเกิด หรือไม่เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ⁶⁻¹⁰ แต่เนื่องจาก เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ รวมถึง การกำหนดเวลาในการตรวจทางชีวเคมีที่แตกต่างกันไป⁶⁻¹⁰ ทำให้การนำค่า cut-off point จากการศึกษาอื่น ยังเป็น เครื่องหมายคำถามว่าจะนำมาใช้ทำนายกับผู้ป่วยของเรา ได้อย่างแม่นยำ และปลอดภัยในระดับเดียวกันหรือไม่ ดังนั้น ผู้วิจัยจึงสนใจที่จะนำข้อมูลของผู้ป่วยที่ได้รับการ รักษาที่โรงพยาบาลมาทำการศึกษาค้นหา cut-off point ของ PTH หลังผ่าตัด รวมถึงปัจจัยทำนายอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง และสร้างเป็นแนวทางปฏิบัติจากค่าปัจจัย ทำนายที่ได้ สำหรับการดูแลผู้ป่วยที่มีโอกาสเกิด PTHc

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์หลักเพื่อหา cut-off point ของระดับ PTH ภายใน 24 ชั่วโมงแรก หลังการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ total และ completion thyroidectomy (PTH-24) เพื่อทำนาย PTHc โดย แบ่งเป็นกลุ่มความเสี่ยงต่ำ ปานกลาง และสูง สำหรับ วัตถุประสงค์รองคือ หา cut-off point ของระดับ แคลเซียมในเลือดวันที่ 1 หลังผ่าตัด (CCL-POD1) เพื่อทำนาย PTHc ในกลุ่มความเสี่ยงปานกลาง

วิธีการศึกษา

การศึกษา diagnostic accuracy study ด้วย retrospective chart review ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด total thyroidectomy หรือ completion thyroidectomy และได้รับการเจาะหาระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์หลังผ่าตัด ซึ่งเข้ารับรักษาที่โรงพยาบาลชุมพรเขตรอุดมศักดิ์ ตั้งแต่วันที่ 1 พฤษภาคม 2566 - 30 เมษายน 2568 โดยการศึกษาได้รับการรับรองด้านจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์จากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลชุมพรเขตรอุดมศักดิ์ (เลขที่ COA 069/2568) เมื่อวันที่ 20 พฤษภาคม พ.ศ. 2568

เกณฑ์คัดเข้า (inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด total thyroidectomy หรือ completion thyroidectomy
2. ผู้ป่วยรักษาเป็นผู้ป่วยในที่โรงพยาบาลชุมพรเขตรอุดมศักดิ์ ตั้งแต่วันที่ 1 พฤษภาคม 2566 - 30 เมษายน 2568
3. ผู้ป่วยที่ได้รับการเจาะหาระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์หลังผ่าตัดภายใน 24 ชั่วโมง

เกณฑ์คัดออก (exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่กำลังใช้ calcium และ/หรือ vitamin D supplement ก่อนการผ่าตัด
2. ผู้ป่วยที่ได้รับ calcium และ/หรือ vitamin D supplement หลังผ่าตัดเพื่อป้องกันการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ แต่ไม่พบภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำจริงระหว่างการรักษาในโรงพยาบาล
3. ผู้ป่วยเคยผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์มาก่อนหรือทำการผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์พร้อมกันโดยเจตนา

เกณฑ์การวินิจฉัยและคำจำกัดความ

1. กำหนดให้ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ คือ
1.1 Corrected calcium level <8.0 mg/dL

1.2 Corrected calcium level <8.5 mg/dL ร่วมกับ มีอาการจากภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ เช่น อารมณ์ซึมเศร้าหรือรู้สึกชาบริเวณรอบปาก มือ หรือเท้า อารมณ์ซีก เกร็ง

โดยระดับแคลเซียมที่ปรับแล้ว (corrected calcium Level: CCL) คำนวณได้จากสมการต่อไปนี้
$$CCL = \text{แคลเซียมในเลือด (mg/dL)} + 0.8 \times [4 - \text{อัลบูมิน (g/dL)}]$$

2. ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์หลังผ่าตัดภายใน 24 ชั่วโมง (PTH-24) หมายถึง ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่ได้จากการเจาะเลือดภายใน 24 ชั่วโมง ซึ่งเริ่มนับจากเวลาที่ผ่าตัดเสร็จ โดยปกติการเจาะเลือดจะไม่เร็วกว่า 1 ชั่วโมง เนื่องจากเป็นช่วงที่ผู้ป่วยพักฟื้นหลังจากการดมยาสลบก่อนที่จะย้ายกลับหอผู้ป่วย หากมีการเจาะเลือดมากกว่าหนึ่งครั้งจะใช้ค่า PTH ครั้งแรก

3. ระดับแคลเซียมหลังผ่าตัดวันที่ 1 (CCL-POD1) หมายถึง ระดับ corrected calcium level ที่ได้จากการเจาะเลือดหลังผ่าตัดวันที่ 1 ซึ่งจะเป็นช่วงเวลาเช้าวันรุ่งขึ้นหลังผ่าตัด ทั้งนี้เวลาสิ้นสุดการผ่าตัดต่อมไทรอยด์จะแตกต่างกันไปในแต่ละราย ตั้งแต่ 11 โมงเช้าถึงประมาณ 6 โมงเย็น โดยปกติจะเก็บตัวอย่างเลือดเวลา 5.30-6.00 น. ในตอนเช้า คิดเป็นประมาณ 12 ถึง 19 ชั่วโมงหลังสิ้นสุดการผ่าตัด

4. การตรวจฮอร์โมนพาราไทรอยด์สำหรับการศึกษานี้ คือ การตรวจวัดโครงข่ายที่ 1-84 PTH เป็นวิธีอิมมูโนแอสเซย์แบบเคมีเรืองแสง (chemiluminescent

immunoassay: CLIA) มีวัตถุประสงค์เพื่อการหาปริมาณ 1-84 PTH โดยไม่มีปฏิกิริยาข้ามกับส่วน 7-84 PTH ในซีรัมและพลาสมา EDTA ของมนุษย์ เป็นการตรวจวิเคราะห์ของ DiaSorin LIAISON® ซึ่ง 1-84 PTH วัดได้ระหว่าง 4 ถึง 1,800 pg/ml ค่าที่รายงานได้ต่ำสุดคือ 4.0 pg/ml ค่าที่ต่ำกว่า 4.0 pg/ml รายงานเป็น <4.0 pg/ml

การวิเคราะห์ข้อมูล

ตัวแปรเชิงคุณภาพถูกนำเสนอในรูปแบบจำนวนและร้อยละ ขณะที่ตัวแปรเชิงปริมาณอาจถูกนำเสนอในรูปแบบค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือค่ามัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอไทล์) ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับลักษณะการกระจายตัว วิเคราะห์เส้นโค้ง ROC โดยการคำนวณพื้นที่ใต้เส้นโค้ง (AUC), หาค่า optimal cut-off point, ค่า cut-off point ที่มีค่าความไวสูง ในการทำนายภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ, ค่า cut-off point ที่มีค่าความจำเพาะสูง ในการทำนายภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ พร้อมแสดง sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value วิเคราะห์ทางสถิติด้วย Chi-square test หรือ Fisher's exact test ขึ้นอยู่กับจำนวนข้อมูล วิเคราะห์ผลการวิจัยโดยการเปรียบเทียบข้อมูลสองกลุ่ม ด้วย Independent t-test หรือ Mann-Whitney U test กรณีที่ข้อมูลเป็น quantitative data ในขณะที่ใช้ Chi-square test หรือ Fisher's exact test ในกรณีที่ข้อมูลเป็น categorical data วิเคราะห์ผลการวิจัย

โดยการเปรียบเทียบข้อมูลมากกว่าสองกลุ่มด้วย ANOVA กรณีที่ข้อมูลเป็น quantitative data และ Chi-square test หรือ Fisher's exact test กรณีที่ข้อมูลเป็น categorical data หากผลมีนัยสำคัญทางสถิติ จะทำการวิเคราะห์ต่อยด้วย Post Hoc test test ประเมินว่า cut-off point มีความเป็นอิสระจากปัจจัยร่วมอื่นๆ ด้วย logistic regression และวิเคราะห์ normality ด้วย Shapiro-Wilk test เนื่องจากจำนวนข้อมูลมีปริมาณน้อย การวิเคราะห์ทางสถิติทั้งหมด กำหนดค่า $p < 0.05$ ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

จำนวนผู้ป่วยเข้าเกณฑ์เพื่อนำมาวิเคราะห์ทั้งหมด 86 ราย พบ PTHC ตามเกณฑ์ของงานวิจัยนี้ 43 ราย (50.0%) ดังรูปที่ 1 (Figure 1) เมื่อเปรียบเทียบประชากรที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ และภาวะแคลเซียมปกติ พบว่าผู้ป่วยกลุ่มแคลเซียมต่ำจะมีระยะเวลานอนหลังผ่าตัดนานกว่ากลุ่มปกติโดยเฉลี่ยประมาณ 1 วัน ($p < 0.001$) และมีค่าเฉลี่ยของระดับแคลเซียมหลังผ่าตัดวันที่ 1 (เฉพาะผู้ป่วยที่ยังไม่เริ่มยาตั้งแต่หลังการผ่าตัดวันที่ 0) น้อยกว่ากลุ่มปกติ คิดเป็น 0.81 mg/dl ($p < 0.001$) ดังตารางที่ 1 (Table 1) ผู้ป่วย PTHC ได้รับยาเสริม 40 ราย (93.02%) การตัดสินใจเริ่มบริหารยาจะไม่เกิน 2 วันหลังผ่าตัด ส่วนใหญ่เริ่มให้หลังผ่าตัดวันที่ 1 คิดเป็น 25 ราย (62.50%) ขณะที่กลุ่มแคลเซียมปกติไม่มีผู้ป่วยรายใดได้รับยาเสริม

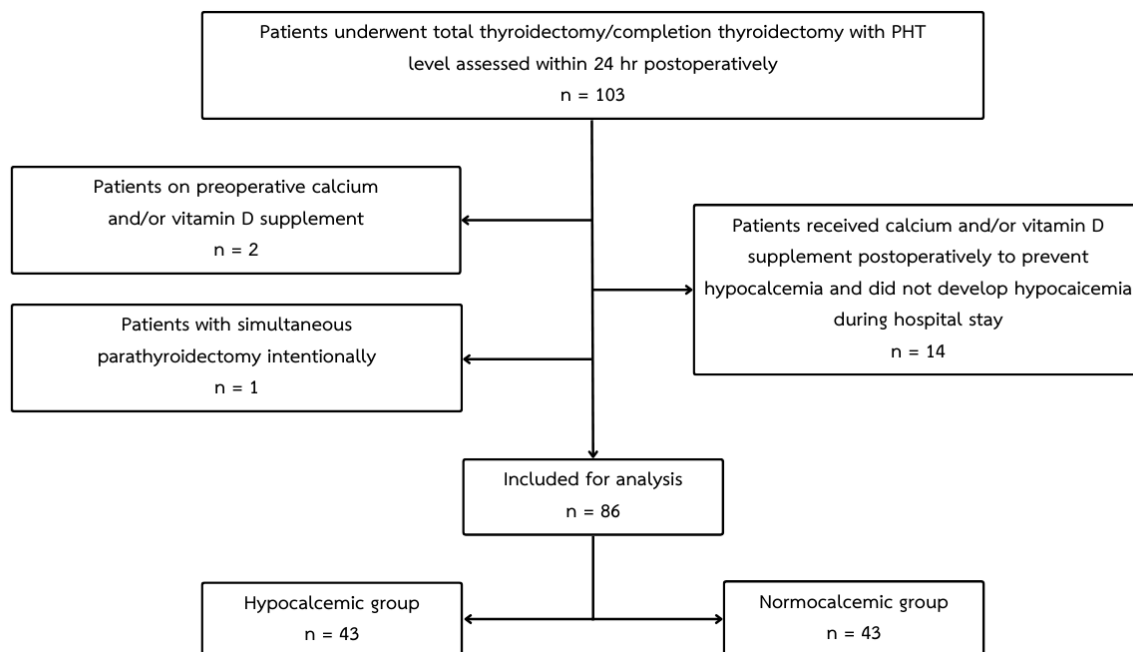


Figure 1 Presents the participant selection

Table 1 Shows a comparison of the epidemiological data between the hypocalcemic and normocalcemic groups

	Hypocalcemic group	Normocalcemic group	Total	<i>p</i> -value
Total patients (n) (%)	43 (50.0)	43 (50.0)	86 (100)	
Age (years)				
Mean ± SD	46.72 ± 15.4	52.58 ± 9.65	49.65 ± 13.11	0.038 ^a
Range	15 - 76	27 - 71	15 - 76	
Sex (Female/Male) (n) (%/%)	41/2 (95.35/4.65)	38/5 (88.37/11.63)	79/7 (91.86/8.14)	0.433 ^d
Pre operative e-GFR [†] (ml/min/1.73 m ²)				
Mean ± SD	103.52 ± 19.07	96.9 ± 17.2	100.25 ± 18.37	0.096 ^a
Range	53.1 - 142.02	53.6 - 126.64	53.1 - 142.02	
Pre operative CCL [†] (mg/dl)	n (%) = 24 (52.17) (Missing: 19, 44.19%)	n (%) = 22 (47.83) (Missing: 21, 48.84%)		
Mean ± SD	9.07 ± 0.47	9.2 ± 0.28	9.13 ± 0.39	0.195 ^a
Range	8.38 - 9.8	8.6 - 9.9	8.38 - 9.9	

Table 1 Continued

	Hypocalcemic group	Normocalcemic group	Total	p-value
Pre operative PTH level [†] (pg/ml)	n (%) = 9 (37.5%) (Missing: 34, 79.07%)	n (%) = 15 (62.5%) (Missing: 28, 65.12%)		
Mean ± SD	31.33 ± 12.03	26.52 ± 10.08	28.33 ± 10.86	
Range	19.5 - 56.4	15.6 - 54.3	15.6 - 56.4	
Median (IQR)	27.1 (22.3, 37.9)	22.5 (19.8, 31.05)	26.3 (20.35, 31.88)	0.238 ^b
Type of surgery (n) (%)				1.00 ^c
Total thyroidectomy	37 (86.05)	37 (86.05)	74 (86.05)	
Completion thyroidectomy	6 (13.95)	6 (13.95)	12 (13.95)	
Additional procedure (n) (%)				0.501 ^d
Parathyroid reimplantation	7 (16.28)	6 (13.95)	13 (15.12)	
CND, pre/paratracheal excision +- PLND	6 (13.95)	4 (9.30)	10 (11.63)	
PLND only	2 (4.65)	0	2 (2.33)	
Post operative LOS (days)				<0.001 ^b
Mean ± SD	2.35 ± 1.15	1.67 ± 1.17	2.01 ± 1.2	
Range	1 - 6	1 - 8	1 - 8	
Median (IQR)	2 (2, 3)	1 (1, 2)	2 (1, 2)	
Pre-op diagnosis (n)				0.306 ^d
Hyperthyroidism	4 (9.3)	1 (2.33)	5 (5.81%)	
Bethesda Categories I-IV and Hashimoto's thyroiditis	22 (51.16)	28 (65.12)	50 (58.14%)	
Bethesda Categories V-VI	8 (18.6)	4 (9.3)	12 (13.95%)	
Mass/Nodule without FNA result or specific diagnosis	9 (20.93)	10 (23.26)	19 (22.090%)	
Final diagnosis (n)				0.645 ^c
Benign	28 (65.12)	30 (69.77)	58 (67.44)	
Malignant	15 (34.88)	13 (30.23)	28 (32.56)	
Unintentionally removed parathyroid glands in pathology report (n) (%)	12 (27.91)	6 (13.95)	18 (20.93)	0.112 ^c
Duration of surgery (minutes)				0.602 ^b
Mean ± SD	187.88 ± 129.72	158.95 ± 54.37	173.42 ± 99.94	
Range	60 - 665	80 - 315	60 - 665	
Median (IQR)	160 (120, 205)	150 (125, 185)	(125, 193.75)	

Table 1 Continued

	Hypocalcemic group	Normocalcemic group	Total	p-value
Time from surgery end to PTH test (minutes)				0.507 ^b
Mean ± SD	136.51 ± 190.04	139.37 ± 196.01	137.94 ± 191.92	
Range	18 - 1,053	19 - 1,005	18 - 1,053	
Median (IQR)	86 (75, 99)	95 (72, 111)	90 (75, 109.75)	
CCL-POD1 (mg/dl) (No medication started on POD 0)	N = 35	N = 43		<0.001 ^a
Mean ± SD	7.89 ± 0.38	8.7 ± 0.33	8.34 ± 0.54	
Range	6.96 - 8.64	8.22 - 9.8	6.96 - 9.8	

^at-test, ^bMann-Whitney U test, ^cChi-square test, ^dFisher's exact test

CCL = corrected calcium level; CCL-POD1 = corrected calcium level on postoperative day 1; CND = central neck dissection; PLND = posterolateral neck dissection; FNA = fine needle aspiration; LOS = length of stay

[†]Test was performed within 3 months prior to the surgery

วิเคราะห์เส้นโค้ง Receiver-operating characteristics (ROC) สำหรับระดับของฮอร์โมนพาราไทรอยด์ภายใน 24 ชั่วโมงหลังผ่าตัดเพื่อทำนายภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ

พื้นที่ใต้เส้นโค้ง (AUC) คิดเป็น 0.943 ($p < 0.001$) โดยมี optimal cut-off point สำหรับระดับ PTH-24 อยู่ที่ 9.04 pg/ml (95% CI: 0.896 - 0.989) (sensitivity 93.02%, specificity 86.00%) ทั้งนี้ sensitivity และ specificity ของระดับ PTH ในการทำนายผู้ป่วยที่มี PTHC สรุปไว้ในตารางที่ 2 (Table 2) อย่างไรก็ตาม cut-off point ที่ 7.83 pg/ml มี specificity ที่สูงขึ้นคิดเป็น 95.35% และ positive predictive value คิดเป็น 94.70% ขณะที่ cut-off point ที่ 19.35 pg/ml มี sensitivity ที่สูงขึ้นคิดเป็น 97.67% และ negative predictive value คิดเป็น 95.45%

เมื่อวิเคราะห์ logistic regression เพื่อประเมินว่า cut-off point มีความเป็นอิสระจากปัจจัยร่วมอื่นๆ พบว่า PTH-24 เป็นปัจจัยที่ใช้ทำนายภาวะ

แคลเซียมในเลือดต่ำได้อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$, OR = 0.706) และยังเป็น protective factor โดยเมื่อค่า PTH เพิ่มขึ้น 1 pg/ml โอกาสที่ผู้ป่วยจะเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำจะลดลง 29.4% ในขณะที่ปัจจัยร่วมอื่นๆ ได้แก่ inadvertent parathyroid removal ($p = 0.879$) และ type of surgery ($p = 0.492$) ไม่ได้เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญอย่างมีนัยสำคัญ จากนั้นใช้ cut-off point ของ PTH-24 เพื่อแบ่งระดับความเสี่ยงของการเกิด PTHC ได้แก่

1. High risk คือ ระดับความเสี่ยงเมื่อระดับ PTH-24 ≤ 7.83 pg/ml
2. Low risk คือ ระดับความเสี่ยงเมื่อระดับ PTH-24 ≥ 19.36 pg/ml
3. Intermediate risk คือ ระดับความเสี่ยงเมื่อระดับ PTH-24 = 7.84 - 19.35 pg/ml

เมื่อนำ cut-off point ของ PTH-24 กลับไปจำแนกความเสี่ยงกับกลุ่มผู้ป่วยชุดเดิม จะได้ผลลัพธ์ในช่วงนอนรักษาที่โรงพยาบาลดังแสดงในตารางที่ 3 (Table 3)

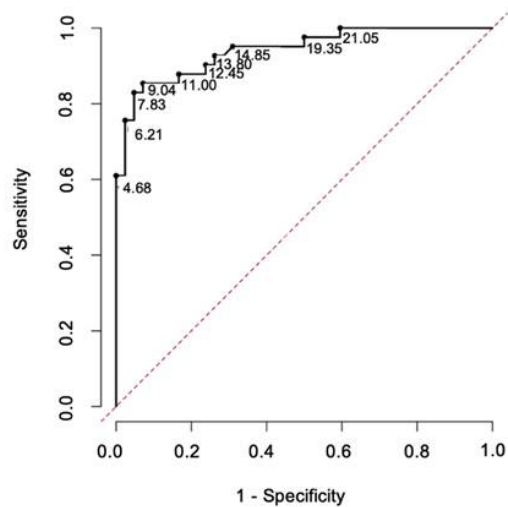


Figure 2 Shows the receiver-operating characteristic (ROC) curve for parathyroid hormone (PTH) levels within 24 hours postoperatively for predicting hypocalcemia. The Area Under the Curve (AUC) was 0.941 ($p < 0.001$).

Table 2 Shows the sensitivity, specificity, and positive predictive value of the cut-off point for PTH-24 levels in predicting hypocalcemia

PTH-24 (pg/ml)	Sensitivity (95% CI) (%)	Specificity (95% CI) (%)	PPV (%)	NPV (%)
>7.83	83.72 (69.30 - 93.19)	95.35 (84.19 - 99.43)	94.70	85.42
>9.04	86.05 (72.07 - 94.70)	93.02 (80.94 - 98.54)	92.50	86.96
>19.35	97.67 (87.71 - 99.94)	48.84 (33.31 - 64.54)	65.62	95.45

PTH-24 = PTH level within 24 h post-operatively; CI = confidence interval; PPV = positive predictive value; NPV = negative predictive value

Table 3 Shows in-hospital outcomes stratified by the risk levels of developing hypocalcemia

	Low risk	Intermediate risk	High risk	Total
Number (n) (%)	22 (25.58)	26 (30.23)	38 (44.19)	86 (100)
CCL-POD1 test (No medication started on POD 0) (n) (%)	22 (100)	25 (96.15)	30 (81.08)	77 (90.59)
CCL-POD1 (No medication started on POD 0) (mg/dl)	$p < 0.001^a$			
Mean $\pm$ SD	8.68 $\pm$ 0.33	8.55 $\pm$ 0.48	7.93 $\pm$ 0.44	Low-interm: $p = 0.92^b$
Range	7.74 - 9.2	7.6 - 9.8	6.96 - 8.76	Low-high: $p < 0.001^b$ Interm-high: $p < 0.001^b$

Table 3 Continued

	Low risk	Intermediate risk	High risk	Total
PTHC (n) (%)	1 (4.55)	6 (23.08)	36 (94.74)	43 (50.0)
Symptomatic from PTHC (n) (% of those with PTHC)	1 (100)	1 (16.67)	19 (52.78)	21 (48.84)
PTHC with supplementation (n) (%)	1 (100)	4 (66.67)	35 (97.22)	40 (93.02)
No supplementation (n) (%)	21 (95.45)	22 (84.62)	3 (7.89)	
PTHC, no supplementation (n) (%)	0	2 (33.33)	1 (2.38)	
PTHC, no supplementation, and hypocalcemia at follow-up (n)	0	0	0	

^aANOVA, ^bBonferroni Post Hoc tests

CCL-POD1 = corrected calcium level on postoperative day 1; Intermed = Intermediate; PTHC = post-thyroidectomy hypocalcemia; POD0 = postoperative day 0

วิเคราะห์เส้นโค้ง Receiver-operating characteristics (ROC) ของ corrected calcium level หลังผ่าตัดวันแรก เพื่อทำนายภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำในกลุ่ม Intermediate risk

นำข้อมูล CCL-POD1 วิเคราะห์ผู้ป่วยกลุ่ม intermediate risk โดยตัดผู้ป่วยที่ได้รับยาเสริมตั้งแต่หลังผ่าตัดวันที่ 0 (1 จาก 26 ราย) พบว่า AUC เท่ากับ 1

($p < 0.001$), optimal cut-off point ที่ 8.18 mg/dl โดยมี sensitivity คิดเป็น 100% (47.82% - 100.00%), specificity คิดเป็น 100% (83.16% - 100.00%) ดังรูปที่ 3 (Figure 3) คำนวณ positive predictive value คิดเป็น 100.00% (47.82% - 100.00%) และ negative predictive value คิดเป็น 100.00% (83.16% - 100.00%)

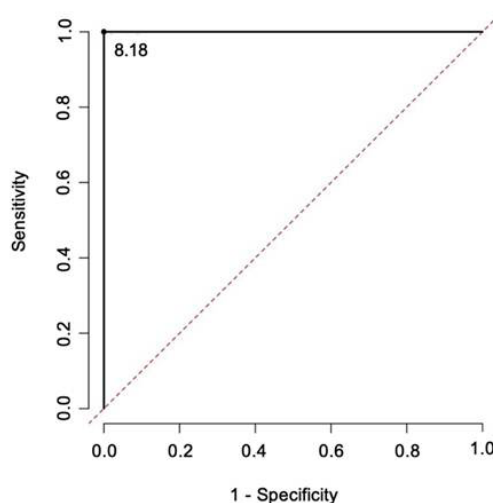


Figure 3 Shows the receiver-operating characteristic (ROC) curve for CCL-POD1 levels in predicting hypocalcemia. The Area Under the Curve (AUC) was 1 ($p < 0.001$).

วิเคราะห์ sensitivity analysis เฉพาะกลุ่ม intermediate risk โดยลองเปลี่ยน outcome เป็นภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำตามนิยามทางชีวเคมีเท่านั้น (CCL <8.0 mg/dl โดยไม่คำนึงถึงอาการ) พบว่า AUC, optimal cut-off point, sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value ได้ผลเท่ากับผลการคำนวณของเกณฑ์การวินิจฉัยหลัก

ผลลัพธ์ของแต่ละกลุ่มความเสี่ยงเมื่อติดตามการรักษาหลังจำหน่าย

1. กลุ่ม low risk พบว่าจากผู้ป่วยทั้งหมด 22 ราย มีเพียง 1 รายที่เกิด PTHC โดยผู้ป่วยรายดังกล่าวมีระดับ CCL-POD1 เท่ากับ 7.74 mg/dl อย่างไรก็ตามผู้ป่วยทั้ง 22 ราย ไม่พบการ re-admission จากภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำในช่วงระหว่างที่ผู้ป่วยรอดิตตามอาการหลังจำหน่าย ทั้งนี้ระยะเวลาติดตามอาการหลังจำหน่ายมีค่ามัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอไทล์) เท่ากับ 19 วัน (16, 26.75) เมื่อวิเคราะห์เฉพาะผู้ป่วย

ที่จำหน่ายโดยไม่ได้รับยาเสริม กลุ่มที่ได้รับการตรวจหาระดับแคลเซียมหลังจำหน่าย พบว่าไม่มีผู้ป่วยรายใดที่ระดับแคลเซียมน้อยกว่า 8.5 mg/dl ขณะเดียวกันกลุ่มที่ไม่ได้ตรวจหาระดับแคลเซียมพบว่าไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มีอาการจากภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ ดังรูปที่ 4 (Figure 4)

2. กลุ่ม intermediate risk เมื่อนำเอาค่า cut-off point ของ CCL-POD1 มาจำแนกผู้ป่วยกลุ่ม intermediate risk ชุดเดิม แล้วติดตามหลังจำหน่ายทั้งสองกลุ่ม พบว่าไม่มีผู้ป่วยรายใดที่เข้าเกณฑ์ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำหรือสูง กลุ่มที่ไม่ได้ตรวจหาระดับแคลเซียมพบว่าไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มีอาการจากภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ นอกจากนั้นยังไม่พบการ re-admission จากภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ หรือสูงอีกด้วย สำหรับข้อมูลที่น่าสนใจของขนาดยาเสริมเพื่อรักษา PTHC ที่ให้ก่อนจำหน่าย พบว่า 2 จาก 4 รายได้รับ CaCO_3 (1,500) 1 tab po bid pc ร่วมกับ calcitriol (0.25) 1 tab po OD pc ดังรูปที่ 5 (Figure 5)

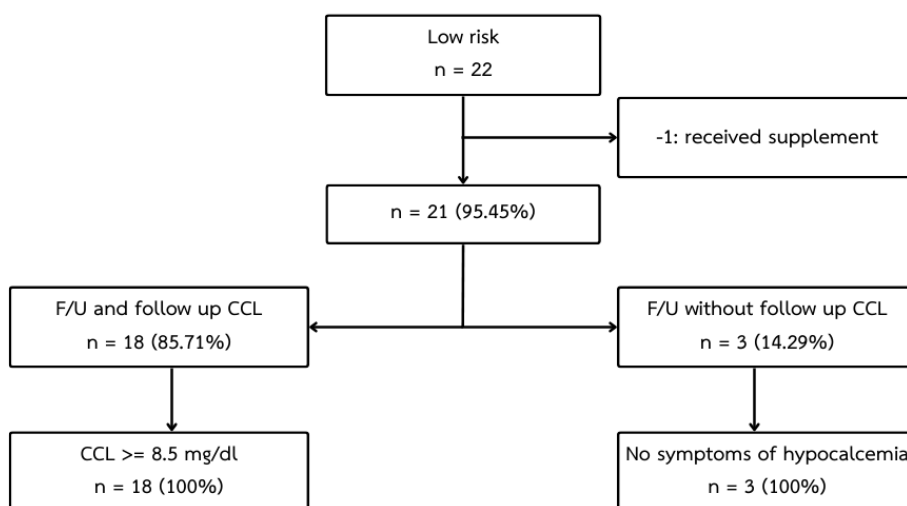


Figure 4 Shows the outcomes of the low-risk group, specifically for patients who did not receive calcium and/or vitamin D supplements prior to discharge, upon follow-up post-discharge (CCL = corrected calcium level; D/C = discharge; F/U = follow up)

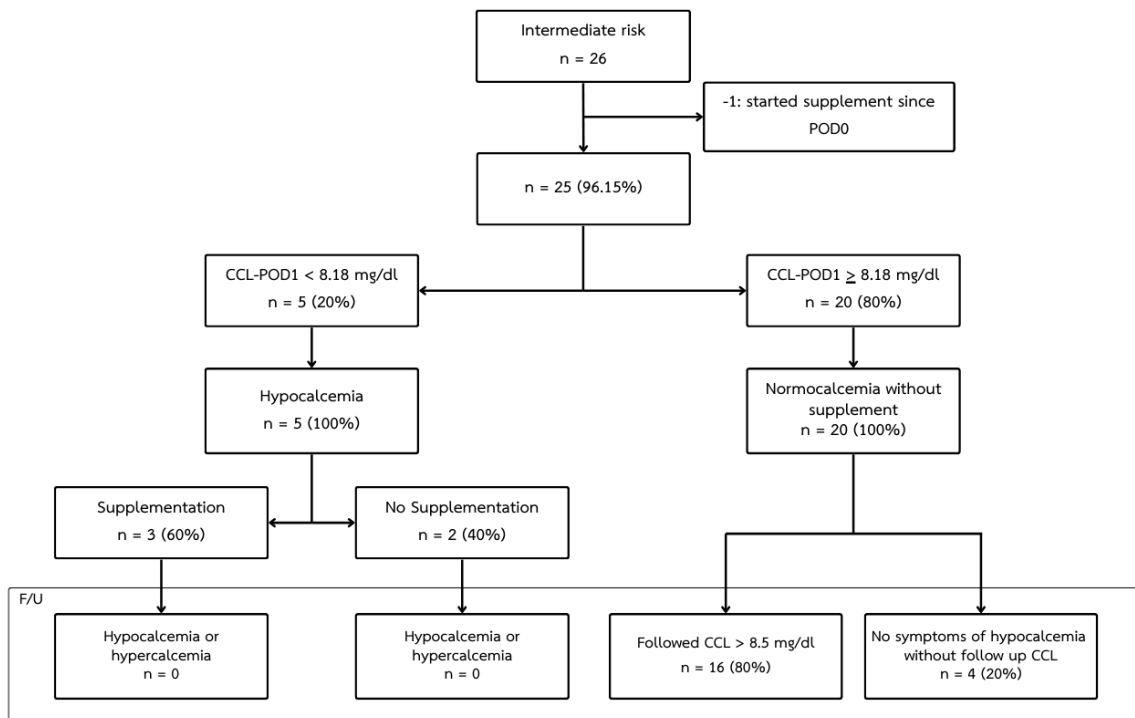


Figure 5 Shows the outcomes of the intermediate-risk group

(CCL-POD1 = corrected calcium level on postoperative day 1; CCL = corrected calcium level; D/C = discharge from hospital; F/U = follow-up; POD0 = postoperative day 0)

3. กลุ่ม high risk ซึ่งมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิด PTHC พบผู้ป่วยเข้าเกณฑ์ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ 36 จาก 38 ราย คิดเป็น 94.74% เมื่อติดตามหลังจำหน่ายเฉพาะกลุ่มที่ได้รับยาเสริม ซึ่งมีทั้งหมด 35 ราย (97.22%) พบว่าจำนวนผู้ป่วย 5 ราย (14.28%) ยังเข้าเกณฑ์ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ โดย 4 จาก 5 ราย มี CCL ไม่น้อยกว่า 7.6 mg/dl มีหนึ่งรายที่ต่ำรุนแรง พบภาวะแคลเซียมในเลือดสูง 3 ราย (8.57%) โดย CCL

มีค่าระหว่าง 10.6 - 11.8 mg/dl ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่มความรุนแรงน้อย ผู้ป่วยกลุ่ม high risk ทุกรายไม่พบการ re-admission จากทั้งภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำและสูง เมื่อเปรียบเทียบผลลัพธ์ระหว่างกลุ่มที่เริ่มยาเสริมตั้งแต่หลังผ่าตัดวันที่ 0 และหลังวันที่ 0 กลับพบว่า จำนวนวันนอน (length of stay; LOS) เมื่อนับจากวันผ่าตัดของกลุ่มที่เริ่มยาตั้งแต่หลังผ่าตัดวันที่ 0 (POD0) นานกว่าประมาณ 1 วัน

Table 4 Compares the outcomes of the high-risk group between patients who started supplement on postoperative day 0 and those who started after postoperative day 0

	Medication started on POD0	Medication started after POD0	All	p-value
Number (n) (%)	7 (20.0)	28 (80.0)	35 (100)	
Length of stay from surgery (days)				0.008 ^b
Mean ± SD	3.86 ± 1.57	2.14 ± 0.85	2.49 ± 1.22	
Range	2 - 6	1 - 4	1 - 6	
Median (IQR)	3 (3, 5)	2 (1.75, 3)	2 (2, 3)	
CCL before D/C (mg/dl)				0.019 ^a
Mean ± SD	8.31 ± 0.19	7.91 ± 0.41	7.99 ± 0.41	
Range	7.9 - 8.5	7 - 8.88	7 - 8.88	
Hypocalcemia at F/U (n) (%)	2 (28.57)	3 (10.71)	5 (14.29)	0.256 ^c
Hypercalcemia at F/U (n) (%)	0	3 (10.71)	3 (8.57)	1.000 ^c
Re-admission due to Hypocalcemia (n)	0	0	0	
CCL at F/U (mg/dl)				0.31 ^a
Mean ± SD	8.74 ± 1.27	9.17 ± 0.92	9.08 ± 0.99	
Range	6.5 - 10.18	7.6 - 11.8	6.5 - 11.8	

^at-test, ^bMann-Whitney U test, ^cFisher's exact test

POD0 = postoperative day 0; CCL = corrected calcium level; D/C = discharge; F/U = follow up; PTH-24 = PTH level within the first 24 hours after thyroidectomy

วิธีบริหารยารวมถึงขนาดยาเสริมของกลุ่ม high risk มีความหลากหลาย ผู้ป่วยบางรายต้องปรับยาหลายครั้งจนกว่าจะได้ CCL ที่น่าพอใจ ดังตารางที่ 5 (Table 5) จะแสดงการจัดกลุ่มของยาเสริมทั้ง CaCO₃ และ calcitriol ที่ใช้รักษาผู้ป่วยภาวะแคลเซียม

ในเลือดต่ำขนาดต่ำสุดก่อนทำการจำหน่าย และผลลัพธ์เมื่อมาติดตามหลังจำหน่าย จากตารางพบว่าผู้ป่วยกว่า 65% ได้รับ CaCO₃ ไม่เกิน 9,000 mg ร่วมกับ calcitriol ไม่เกิน 0.5 µg โดยขนาดยาที่โรงพยาบาลใช้คือ CaCO₃ 1,500 mg/เม็ด และ Calcitriol 0.25 µg/เม็ด

Table 5 Shows the frequency and outcomes of the various supplement dosages last administered to high-risk patients prior to discharge

Group	CaCO ₃ daily dosage	Calcitriol daily dosage	N (%)	Follow up			
				Hypocalcemia N (%)	CCL<8 mg/dl N (%)	CCL (mg/dl) Mean ± Std (Range)	Hypercalcemia N (%)
1	≤9,000 mg	≤0.5 µg	23 (65.71)	3 (13.64)	2 (8.70)	9.05 ± 0.87 (7.6-10.6)	2 (8.7)
2	>9,000 mg	≤0.5 µg	3 (8.57)	0	0	9.02 ± 0.32 (8.78-9.38)	0
3	≤9,000 mg	>0.5 µg	7 (20.0)	1 (14.29)	0	9.59 ± 1.14 (8.3-11.8)	1 (14.29)
4	>9,000mg	>0.5 µg	2 (5.71)	1 (50.0)	1 (50.0)	7.73 ± 1.74 (6.5-8.96)	0
Total			35 (100)	5 (14.29)	3 (8.57)	9.08 ± 0.99 (6.5-11.8)	3 (8.82)
				<i>p</i> =0.394 ^b	<i>p</i> =0.343 ^b	<i>p</i> =0.126 ^a	<i>p</i> =1.000 ^b

^aANOVA, ^bFisher's exact test

อภิปรายผล

ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ และภาวะพร่องฮอร์โมนพาราไทรอยด์หลังผ่าตัดเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยที่สุดหลังการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ทั้งหมด PTHC มีอุบัติการณ์ตั้งแต่ 1.6% - 50.0%² การศึกษาเชิงสังเกตการณ์ 63 รายงาน รวมผู้ป่วย 210,401 ราย พบค่ามัธยฐานของอุบัติการณ์ PTHC ทางชีวเคมีชั่วคราวอยู่ที่ 27.5% เป็น PTHC ที่มีอาการ 12.5% และพบ PTHC ถาวรคิดเป็น 2.2%¹¹ สำหรับการศึกษานี้มีอุบัติการณ์ PTHC คิดเป็น 49% ภาวะพร่องฮอร์โมนพาราไทรอยด์หลังผ่าตัดมีอุบัติการณ์ตั้งแต่ 0.5% - 65% ซึ่งช่วงอุบัติการณ์ที่กว้าง ส่วนใหญ่เป็นผลมาจากคำจำกัดความของภาวะการทำงานของต่อมพาราไทรอยด์ที่แตกต่างกันในแต่ละการศึกษา³ ภาวะที่ฮอร์โมนพาราไทรอยด์ผิดปกติสามารถแบ่งออกเป็นชั่วคราว (transient), นาน (prolong) และถาวร (permanent) โดยพบว่าอุบัติการณ์ของผู้ป่วยที่ฟื้นตัวจากภาวะพร่องฮอร์โมนพาราไทรอยด์ชั่วคราวหลังผ่าตัด

ภายในหกเดือนคิดเป็น 15% ขณะที่ภาวะพร่องฮอร์โมนพาราไทรอยด์นานเกินหกเดือนหลังผ่าตัดคิดเป็น 5%¹² อย่างไรก็ตาม ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องฮอร์โมนพาราไทรอยด์นานยังพบภาวะระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ (PTH) กลับสู่ปกติถึง 83% ภายใน 14 - 33 เดือน ทำให้อุบัติการณ์ของภาวะพร่องฮอร์โมนพาราไทรอยด์ถาวรลดลงเหลือ 0.75%¹² นอกจากนี้ ยังพบภาวะพร่องฮอร์โมนพาราไทรอยด์สัมพัทธ์ (relative parathyroid insufficiency) ได้ทั้งในระยะชั่วคราวและถาวร โดยในการศึกษาผู้ป่วย 1,171 รายที่มีระดับ PTH ที่ 4 ชั่วโมงปกติ (≥ 10 pg/ml) พบว่า 211 ราย (18.0%) มีภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งต้องได้รับการบริหารแคลเซียมทางการรับประทาน¹³ และในกลุ่มที่เคยมีภาวะพร่องฮอร์โมนพาราไทรอยด์เมื่อติดตามไป แม้ว่าระดับ PTH จะเป็นปกติแล้ว ผู้ป่วย 3% ยังคงมีระดับแคลเซียมต่ำกว่าปกติเล็กน้อย (ค่าเฉลี่ยประมาณ 8.46 mg/dl)¹²

การใช้ระดับ PTH ในฐานะปัจจัยทำนายและใช้เป็นแนวทางในการจัดการ PTHC เป็นแนวคิดที่สมเหตุสมผลหากต้องการการตัดสินใจในการรักษาได้โดยเร็ว สำหรับผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์แพทย์สามารถตัดสินใจให้และไม่ให้การรักษาก็ได้ตั้งแต่หลังผ่าตัดเพียงไม่กี่ชั่วโมง ประโยชน์จากการนำเอา cut-off point ของ PTH มาใช้ในอัลกอริทึมสำหรับ PTHC นั้นพบว่า สามารถระบุผู้ป่วยที่ไม่จำเป็นต้องได้รับยาเสริมแคลเซียม และการติดตามเพิ่มเติม ในขณะที่เดียวกันก็สามารถระบุผู้ป่วยที่จะได้รับประโยชน์จากการเสริมแคลเซียมภายหลังการผ่าตัดไทรอยด์ทั้งหมด² ทั้งนี้ยังช่วยหลีกเลี่ยงการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำระดับปานกลาง/รุนแรง และภาวะแคลเซียมในเลือดสูง¹⁴ เมื่อเปรียบเทียบกับวิธีอื่นๆ ขั้นตอนการรักษาตามอัลกอริทึมสามารถลดระยะเวลาการพักรักษาตัวในโรงพยาบาล จำนวนการตรวจวิเคราะห์ทางชีวเคมี ค่าใช้จ่ายด้านสุขภาพ และภาวะทุพพลภาพที่เกี่ยวข้องกับภาวะนี้ได้⁶ โดยหลักการของแนวคิดนี้คือการเกิด PTHC จะเกิดขึ้นตามหลังการลดลงของระดับ PTH ในเลือด เนื่องจาก PTH มีค่าครึ่งชีวิตสั้น (2 ถึง 5 นาที) การ turnover เร็ว ทำให้ระดับฮอร์โมนเป็นตัวบ่งชี้การทำงานของต่อมพาราไทรอยด์ได้ในทันที² อีกประการคือ ผู้ป่วยอาจออกจากโรงพยาบาลก่อนที่ระดับแคลเซียมในเลือดจะต่ำที่สุด ซึ่งอาจเกิดขึ้น 24 - 72 ชั่วโมงหลังการผ่าตัด ดังนั้น จึงเป็นเรื่องสำคัญที่จะต้องคาดการณ์ถึงความเป็นไปได้ของการเกิด PTHC ก่อนจำหน่าย⁴

การศึกษาแบบย้อนหลังหลายงานวิจัยแสดงให้เห็นว่าระดับ PTH หลังผ่าตัดสามารถทำนายภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำได้ แต่ cut-off point และเวลาที่เหมาะสมที่ใช้ในการประเมินระดับฮอร์โมนยังคงมีความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา⁵⁻¹⁰ ระดับ PTH ในการศึกษาอาจถูกนำเสนอในรูปแบบของ cut-off point ที่จุดเวลาหรือช่วงเวลาต่างๆ เพื่อจำแนกกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง งานวิจัยนี้เลือกใช้ค่า PTH ช่วง 24 ชั่วโมงแรกหลังผ่าตัด เพราะไม่ต้องการระบุจุดเวลาที่จำเพาะเจาะจงจนขาดความยืดหยุ่นในการปฏิบัติงานจริง

รวมทั้งยังมีข้อมูลจากการศึกษาก่อนหน้าสนับสนุนการวัดระดับ PTH ระหว่าง 1 - 24 ชั่วโมงหลังการผ่าตัดว่าเป็นตัวบ่งชี้ที่ดีที่สุดในการทำนายภาวะต่อมพาราไทรอยด์ทำงานน้อยและ PTHC¹⁵

เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำมีความหลากหลายในแต่ละงานวิจัยเช่นกัน โดยในงานวิจัยที่ผ่านมา^{6,9} จะใช้ CCL <8 mg/dl และ/หรือมีอาการจากภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษานี้ แต่จุดที่ต่างคือ การศึกษานี้จะกำกับการให้คู่กับ biochemical parameter (CCL <8.5 mg/dl) ทั้งนี้เพื่อให้แน่ใจว่าความผิดปกตินั้นมาจากภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำจริง นอกจากนั้นความแตกต่างจากงานวิจัยก่อนหน้า ซึ่งจะเป็นข้อได้เปรียบสำหรับการนำค่า cut off point ไปใช้ในโรงพยาบาลทั่วไป ได้แก่ กลุ่มตัวอย่างนั้นเป็นผู้ป่วยคนไทยถึง 98.84% (84/86) และการใช้ PTH assay ที่เป็น third generation ขณะที่งานวิจัยก่อนหน้าใช้ second generation⁶⁻¹⁰ โดยข้อดีของ third generation คือความสามารถในการวัดเฉพาะฮอร์โมน PTH ที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพเท่านั้น ไม่ถูกรบกวนจากส่วนที่ไม่ทำงาน ทำให้การแปลผลทางคลินิกมีความน่าเชื่อถือสูงกว่าชุดตรวจรุ่นที่สอง

เงื่อนไขของ cut-off point ที่ผู้วิจัยต้องการคือ มีค่าความไวสูง (>95%) ในการทำนาย PTHC เพื่อคัดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำออก และสามารถจำหน่ายผู้ป่วยโดยไม่ต้องให้ยาเสริมได้อย่างปลอดภัย และมีค่าความจำเพาะสูง (>95%) ในการทำนายภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ และสามารถบริหารยาเสริมได้ตั้งแต่ระยะแรกๆ แต่เนื่องจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า optimal cut-off point จะไม่สามารถให้ความไวและความจำเพาะสูงตามเงื่อนไขได้ในค่าเดียวกัน⁶⁻¹⁰ ดังนั้นจึงต้องกำหนด cut-off point เป็น 2 ค่า ซึ่งจะจำแนกผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มความเสี่ยงสูง ปานกลาง และต่ำ โดยกลุ่มความเสี่ยงสูงและต่ำจะมีแนวทางการดูแลผู้ป่วยสอดคล้องไปกับ cut-off point ดังที่กล่าวไปข้างต้น ในขณะที่ทางเลือกของกลุ่มความเสี่ยง

ปานกลางนั้นอาจใช้แนวทางดั้งเดิม หรือหาปัจจัยทำนายตัวต่อไป ยกตัวอย่างในการศึกษาหนึ่งซึ่งนำเอาค่า PTH ที่ 24 ชั่วโมงหลังผ่าตัดมาใช้เป็นปัจจัยทำนายเช่นกัน ได้แนะนำให้เอาระดับแคลเซียมที่ 8.16 mg/dL มาร่วมกำหนดแนวทางการรักษาในกลุ่มที่มีความเสี่ยงปานกลาง⁶ สำหรับผู้วิจัยเลือกใช้ค่า CCL-POD1 เพื่อทำนายโอกาสเกิด PTHC ในกลุ่มความเสี่ยงปานกลาง เนื่องจาก CCL-POD1 เป็นการตรวจที่ปฏิบัติอย่างเป็นประจำในผู้ป่วยทุกรายอยู่แล้ว และยังคงมีประโยชน์ในแง่ของการทำนาย PTHC เพราะผู้ป่วยจำนวนหนึ่งจะตรวจพบภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำในหลังการผ่าตัดวันที่ 2 ไปแล้ว⁴ ส่วนเหตุผลที่สนับสนุนการตรวจ total calcium level ไม่ใช่ ionized calcium level เพราะนอกจากจะสามารถตรวจได้ในโรงพยาบาลแล้ว ระดับแคลเซียมอิสระแม้จะไวต่อการวินิจฉัยภาวะต่อมพาราไทรอยด์ทำงานเกินมากกว่า total calcium level แต่ไม่ได้มีความไว หรือมีประโยชน์มากกว่าสำหรับภาวะพรองฮอร์โมนพาราไทรอยด์⁴

ในการศึกษานี้ พื้นที่ใต้เส้นโค้งของ PTH-24 คิดเป็น 0.941 ซึ่งถือว่าสูงและยังสูงกว่าเมื่อเทียบกับตัวอย่างงานวิจัยที่คล้ายกัน⁶⁻¹⁰ แต่ optimal cut-off point ที่ 9.04 pg/ml นั้นให้ค่าความไว และค่าความจำเพาะยังไม่สูงพอ ดังนั้น cut-off point ที่ 7.83 pg/ml และ 19.35 pg/ml ที่ให้ค่าความจำเพาะและค่าความไวตามลำดับ >95% จึงมีความสมเหตุผลมากกว่าเพื่อใช้ในการ rule in และ rule out PTHC ตามลำดับ จากนั้นจึงนำค่า PTH-24 มาจำแนกผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม ดังที่ได้รายงานไป

เมื่อเจาะลึกไปในแต่ละกลุ่มย่อย เรื่องที่ต้องระวังในกลุ่ม low risk คือ โอกาสการตัดสินใจพลาดที่ไม่บริหารยาเสริม (false reassurance) ซึ่งจากการศึกษานี้ คิดเป็น 5% (1/22 ราย) โดยผู้ป่วยรายนั้นมีระดับ CCL-POD1 เท่ากับ 7.74 mg/dl ดังนั้น เพื่อลด false reassurance ให้น้อยที่สุด จึงต้องอาศัย clinical judgement จากค่า CCL-POD1 ≥ 8 mg/dl และการติดตามอาการร่วมด้วย แทนการ

ใช้ค่า PTH-24 ≥ 19.36 pg/ml เพียงอย่างเดียว ทั้งนี้ตัวอย่างงานวิจัยที่นำเสนออัลกอริทึมที่แสดงระดับ PTH และแคลเซียมที่กำหนดให้จำหน่ายผู้ป่วยได้โดยไม่ต้องให้ยาเสริมใดๆ เช่น PTH ≥ 15 pg/ml ร่วมกับ CCL > 8.5 mg/dl¹⁴, PTH ≥ 20 pg/ml ร่วมกับ CCL > 8.0 mg/dl², PTH > 15 pg/ml ร่วมกับ Ca²⁺ > 1.16 mmol/L¹⁵, PTH ≥ 29 pg/ml หรือ PTH 12-29 pg/ml ร่วมกับ CCL > 8.16 mg/dl⁶, PTH > 19.95 pg/ml¹⁶ สำหรับมาตรการหลังจำหน่าย ได้แก่ การให้ความรู้เรื่องผู้ป่วยต้องเฝ้าระวัง การแนะนำเอกสารคู่มือที่ระบุอาการอย่างชัดเจนของภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ และหมายเลขโทรศัพท์ติดต่อฉุกเฉิน ร่วมกับการโทรเยี่ยมบ้าน และการกำหนดให้มีการตรวจ CCL ซ้ำเมื่อถึงนัดติดตาม จะช่วยปิดช่องโหว่ของ false reassurance ได้สมบูรณ์ยิ่งขึ้น

สำหรับกลุ่ม intermediate risk ความเสี่ยงของความผิดพลาดในการทำนายผลลัพธ์ (misclassification) เป็นสิ่งต้องนำไปพิจารณาต่อ เพราะ intermediate risk เป็นกลุ่มที่จะมีทั้งผู้ที่ “เป็นโรค” และ “ไม่เป็นโรค” ในสัดส่วนที่ใกล้เคียงกันที่สุด เป็นพื้นที่สีเทาที่ทำให้การตรวจ PTH-24 ไม่สามารถใช้งานได้อย่างมั่นใจเมื่อเทียบกับสองกลุ่มที่เหลือ ผู้วิจัยจึงใช้ค่า CCL-POD1 เพื่อหา optimal cut-off point โดยผลลัพธ์ที่ได้จัดว่าแข็งแกร่งมาก เพราะพื้นที่ใต้เส้นโค้งเท่ากับ 1 ร่วมกับมาตรการทางสถิติโดย sensitivity analysis ข้างต้น ช่วยเสริมความมั่นใจในการนำค่านี้ไปใช้เป็นเกณฑ์ตัดสินใจหลักในทางปฏิบัติจริง ทั้งนี้เมื่อนำเอาค่า cut-off point ของ CCL-POD1 มาจำแนกผู้ป่วยกลุ่ม intermediate risk ชุดเดิม พบว่าทั้งสองกลุ่มมีผลลัพธ์จากการติดตามหลังจำหน่ายที่น่าพอใจ

ผู้ป่วยกลุ่ม high risk ที่ได้รับยาเสริม แม้จะไม่มี re-admission แต่มีผู้ป่วยถึง 8 จาก 35 ราย คิดเป็น 22.86% ที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดผิดปกติเมื่อติดตามหลังจำหน่าย ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการบริหารยาในขนาดที่เหมาะสมยังเป็นสิ่งที่ต้องได้รับการปรับปรุงแก้ไขต่อไป นอกจากนั้นการที่จำนวนวันนอน

ของกลุ่มที่เริ่มยาตั้งแต่หลังผ่าตัดวันที่ 0 นั้นนานกว่า กลุ่มที่เริ่มยาหลังผ่าตัดวันที่ 1 เป็นเรื่องที่ค่อนข้าง ผิดไปจากที่คาดหวัง การวิเคราะห์ถึงปัจจัยที่อาจ เกี่ยวข้องพบว่าค่าเฉลี่ยของ CCL ก่อนจำหน่ายกลุ่มที่ เริ่มยา POD0 สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงอาจเป็นเหตุผลที่ให้กลุ่มที่เริ่มยาตั้งแต่ POD0 ใช้เวลานานกว่าที่ระดับยาจะถึงเป้าหมายที่ต้องการ จึงมีวันนอนมากกว่า

การบริหารและเลือกขนาดยาเสริมให้ตรง หรือใกล้เคียงกับความต้องการของผู้ป่วย จะทำให้ ผู้ป่วยปลอดภัยจากระดับแคลเซียมในเลือดที่ผิดปกติ

การศึกษาพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ต้องการ elemental calcium 1,500 มิลลิกรัมต่อวัน อย่างไรก็ตาม เพิ่มได้ถึง 3,500 มิลลิกรัมต่อวัน การให้ยาแบ่งเป็นสองถึงสามครั้ง ต่อวันจะช่วยให้การดูดซึมดีที่สุด สำหรับวิตามินดี โดยทั่วไปแนะนำให้ใช้ calcitriol โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ ต้องการ 0.25 ไมโครกรัม/วัน (0.25 -4.0 ไมโครกรัม/วัน) ส่วนวิตามินดี 2 หรือวิตามินดี 3 ถูกลำบากใช้บ้างสำหรับการ จัดการในระยะยาว⁴

จากข้อมูลทั้งหมดในการศึกษานี้ ผู้วิจัย ขอเสนอแนวทางการจัดการแคลเซียมหลังการผ่าตัด ต่อมาไทรอยด์ทั้งหมด ดังแสดงในรูปที่ 6 (Figure 6)

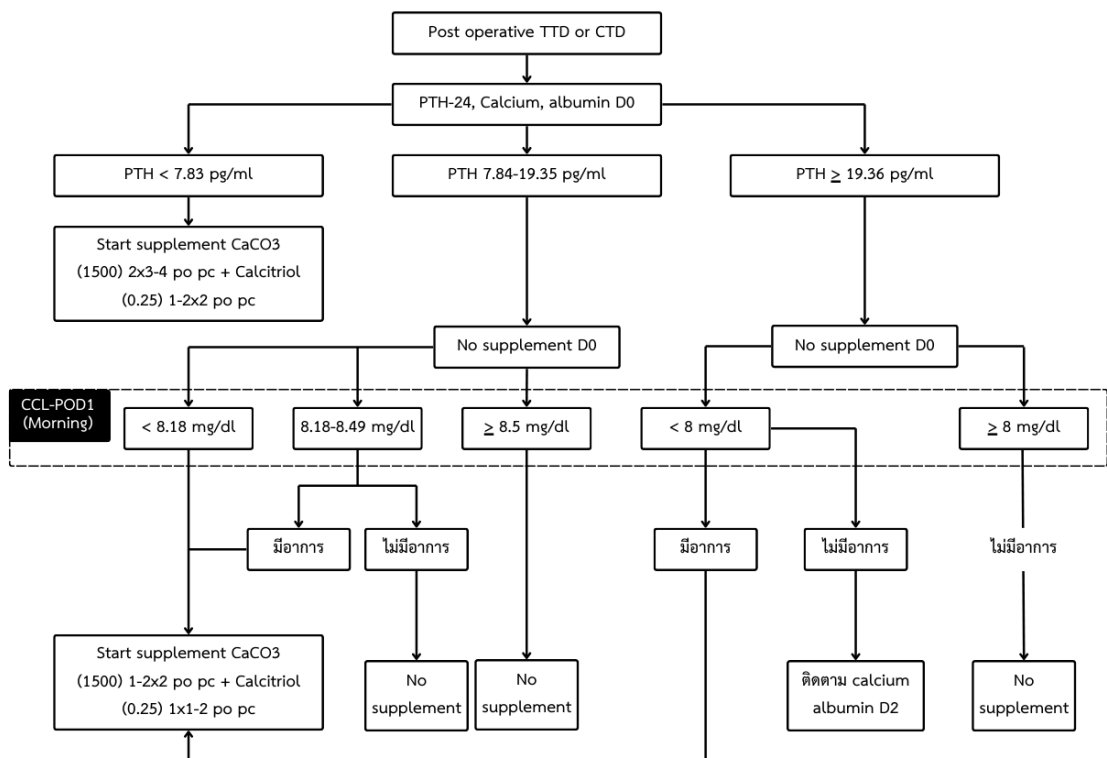


Figure 6 Proposed algorithm for initial post-total and completion thyroidectomy calcium management guided by 1st 24 hours PTH level and postoperative day 1 calcium level (TTD = total thyroidectomy; CTD = completion thyroidectomy; D0 = on surgery date (post operation); CCL-POD1 = corrected calcium level on postoperative day 1; D2 = on postoperative day 2)

ประเด็นที่ต้องพิจารณาเพื่อความเป็นไปได้ในการนำเอาข้อมูลจากการศึกษาไปปฏิบัติในบริบทโรงพยาบาลทั่วไป มีดังนี้ ประเด็นแรกคือ การจัดหาเครื่องมือวัด PTH โดยเฉพาะ third-generation assay ซึ่งปัจจุบันมีบริษัท supplier ที่ให้บริการได้ทั้งกรุงเทพฯ และต่างจังหวัด ซึ่งปัญหาเกี่ยวข้องที่อาจพบได้ คือ ความไม่พร้อมตรวจ 24 ชั่วโมง ทำให้มีปัญหาในการตรวจช่วงนอกเวลา โดยการศึกษานี้ได้ตระหนักถึงประเด็นดังกล่าวจึงยืดหยุ่นช่วงการตรวจได้ถึง 24 ชั่วโมงแรก อย่างไรก็ตาม ด้วยข้อจำกัดนี้อาจจะทำให้ได้ผลล่าช้าไปอย่างน้อยถึง 16 ชั่วโมง หรือนานกว่าในกรณีติดวันหยุด ดังนั้น การปรับปรุงนโยบายในระดับโรงพยาบาล รวมถึงการวางลำดับการผ่าตัดให้เสร็จทันเวลาจึงเป็นเรื่องที่แพทย์ต้องวางแผน ประเด็นที่สอง คือ เรื่องการฝึกอบรมบุคลากรรวมทั้งแพทย์ให้เข้าใจการตีความค่า cut-off point และเริ่มการรักษา ควรต้องจัดทำ standardized protocol ที่ชัดเจน และใช้ checklist ในการจัดการ ประเด็นเพิ่มเติมที่ต้องพิจารณา คือ ผลกระทบของ lab variation เนื่องจากเครื่องมือ PTH assay ของผู้ผลิตแต่ละราย อาจให้ผลตัวเลขที่แตกต่างกัน โดยเฉพาะระหว่าง second generation และ third generation ดังนั้น หากจะใช้ค่า cut-off point ที่ได้จากการศึกษานี้ PTH assay ก็ควรมาจากผู้ผลิตรายเดียวกัน หรืออย่างน้อยควรเลือกใช้ PTH assay ชนิดเดียวกัน และควรสอบเทียบ cut-off point ที่ได้จากการวิจัยกับเครื่องมือที่ใช้งานจริงในห้องปฏิบัติการของโรงพยาบาลนั้นๆ และจัดทำตารางเปรียบเทียบค่า PTH เพื่อลดความสับสนในการตีความ พร้อมทั้งต้องมีการควบคุมคุณภาพภายในและภายนอกอย่างสม่ำเสมอ

ข้อจำกัด

เนื่องจากค่า PTH ที่ห้องปฏิบัติการรายงานได้ต่ำสุดคือ 4.0 pg/ml โดยค่าที่ต่ำกว่า 4.0 pg/ml จะรายงานเป็น <4.0 pg/ml ดังนั้น การศึกษานี้จึงไม่สามารถนำเสนอค่าเฉลี่ยของ PTH ได้ อย่างไรก็ตาม

ข้อจำกัดนี้ไม่มีผลต่อการสร้าง ROC curve และการหา cut-off point เนื่องจากผู้ป่วยที่ PTH <4.0 pg/ml มีภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำทุกราย และค่า cut-off point ของกลุ่ม high risk มีค่า >4.0 pg/ml ในทางปฏิบัติ เราไม่ได้ทำการทดสอบ Trousseau หรือ Chvostek sign อย่างเป็นทางการ รวมถึง Chvostek's sign เอง มีผลบวกปลอมได้ถึง 25%⁴ ทำให้การอ้างอิงอาการจากภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำจะมาจากการถามประวัติขาที่เกิดขึ้นใหม่หลังผ่าตัด การวินิจฉัยภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำโดยเฉพาะในกลุ่ม intermediate และ low risk อาจจะน้อยกว่าความเป็นจริง เนื่องจากผู้ป่วยบางรายไม่ได้ตรวจติดตามระดับแคลเซียมในเลือดหลังผ่าตัดวันที่ 2 ซึ่งทั้งนี้ขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์ผู้ดูแล โดยทั่วไปหากผลตรวจวันแรกเป็นที่น่าพอใจ และผู้ป่วยไม่มีอาการจากภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ ทำให้อาจเกิดอุบัติการณ์ของระดับแคลเซียมในเลือดหลังผ่าตัดอาจจะต่ำกว่าความเป็นจริงในผู้ป่วยกลุ่มนี้ อย่างไรก็ตาม เมื่อทำการติดตามหลังผ่าตัดในกลุ่มที่ไม่ได้ยาเสริม ไม่พบผู้ป่วยที่มีระดับแคลเซียมในเลือดผิดปกติ หรือมีอาการจากภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ

อุปสรรคจาก retrospective study สำหรับงานวิจัยนี้ได้แก่ เรื่อง sample size, การบดบัง natural course ของโรค และ missing data โดยในช่วงการเก็บข้อมูลพบว่า sample size คิดเป็น 13% (13/100 ราย) ถูกคัดออก จากการที่ข้อมูลไม่ได้เข้าตามเกณฑ์ของงานวิจัย อันมีสาเหตุจากการที่แพทย์แต่ละท่านมีเกณฑ์การวินิจฉัย และการจัดการผู้ป่วยต่างกัน ส่งผลให้ sample size ลดลง ซึ่งผลจาก sample size ที่เล็กอาจทำให้ความแม่นยำของผลการศึกษาลดลง นอกจากนั้นการเป็น single center ยังส่งผลกระทบต่อขนาด sample size รวมถึงความสามารถในการสรุปเพื่ออ้างอิงไปยังผู้ป่วยในภูมิภาคอื่นๆ

งานวิจัยจากประเทศบราซิล⁹ แสดงให้เห็นถึงจุดแข็งของ prospective study กล่าวคือ การไม่รวมเอา PTH มาเป็นเกณฑ์ในการรักษา จึงไม่เกิดการบดบัง

natural course ของโรค ทำให้ทราบได้ว่าแท้จริงแล้วผู้ป่วยจะมีภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำจริงหรือไม่ ข้อจำกัดนี้ส่งผลเห็นได้ชัดเมื่อเปรียบเทียบกับ retrospective study ของเรา เนื่องจากพบผู้ป่วยถึง 6 จาก 14 ราย (เข้าเกณฑ์คัดออก) ที่ได้รับ supplement เพราะค่า PTH ที่ค่อนข้างต่ำ (ค่าสูงสุด 7.72 pg/ml) แต่เมื่อติดตามต่อไปกลับพบว่าไม่เข้าเกณฑ์ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ

สำหรับ missing data ของ confounding factor ได้แก่ pre-operative CCL (46.5%) และ pre-operative PTH level (72.1%) ต่างเป็นผลมาจาก retrospective study เช่นกัน ซึ่งเนื่องจากข้อมูลที่หายไปจำนวนมากนี้ เป็นข้อจำกัดที่สำคัญของการศึกษา และอาจทำให้เกิด bias ขึ้นได้หากข้อมูลไม่ได้หายไปแบบสุ่มโดยสมบูรณ์ และทำให้ไม่สามารถรวมตัวแปรเหล่านี้ไว้ในโมเดล multivariable logistic regression ได้ ขณะที่ vitamin D level นั้นไม่มีการตรวจไว้ แต่การศึกษาได้พยายามควบคุมตัวแปรเหล่านี้ด้วยการคัดผู้ป่วยที่กำลังใช้ calcium และ/หรือ vitamin D supplement ก่อนการผ่าตัดออก

ข้อเสนอแนะ

งานวิจัยนี้สามารถนำไปต่อยอด โดยอาจพิจารณาการศึกษาแบบ prospective เพื่อยืนยันค่า cut-off point ที่ได้เมื่อนำไปใช้จริง ทั้งในแง่ของความปลอดภัย และพึงพอใจของผู้ป่วย รวมถึงการเปลี่ยนแปลงของต้นทุนการรักษา เป็นต้น ทั้งนี้ หากกำหนดค่าความซุกที่ 49.41%, ความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้ (α) = 0.05 เมื่อใช้ cut-off point ที่ 9.04 pg/ml (optimal cut-off point), ≤ 7.83 pg/ml และ > 19.35 pg/ml จะสามารถคำนวณขนาดตัวอย่าง (sample size calculation) คิดเป็น 372, 434 และ 776 ราย ตามลำดับ ทั้งนี้หากการลดจำนวนวันนอนคือหัวข้อที่ผู้วิจัยให้ความสนใจ นอกจากการทำนายและให้การรักษาได้ตั้งแต่ระยะแรกๆ แล้ว การบริหารยาด้วยขนาดที่เหมาะสม เป็นปัจจัยสำคัญอีกประการที่

ต้องคำนึงถึง ดังนั้น งานวิจัยเพื่อทำนายขนาดยาเสริมที่เหมาะสมจึงเป็นเรื่องที่น่าจะคุ้มค่าต่อการศึกษา

สรุปผล

ผู้ป่วยที่มีระดับ PTH ภายใน 24 ชั่วโมงแรก หลังการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ที่ ≥ 19.36 pg/ml เมื่อร่วมกับระดับแคลเซียมในเลือดวันที่ 1 หลังผ่าตัด ≥ 8.0 mg/dl และผู้ป่วยที่มีระดับ PTH ระหว่าง 7.84 - 19.35 pg/ml ร่วมกับระดับแคลเซียมในเลือดวันที่ 1 หลังผ่าตัด ≥ 8.18 mg/dl แพทย์สามารถคัดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำหลังการผ่าตัดออก และจำหน่ายผู้ป่วยได้อย่างปลอดภัย ขณะที่ผู้ป่วยที่มีระดับ PTH ≤ 7.83 pg/ml ควรเริ่มให้ยาเสริมแคลเซียม และแคลซิไตรออลได้ทันที

เอกสารอ้างอิง

1. Stedman T, Chew P, Truran P, et al. Modification, validation and implementation of a protocol for post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Ann R Coll Surg Engl* 2018;100(2):135-9. doi:10.1308/rcsann.2017.0194.
2. Albuja-Cruz MB, Pozdeyev N, Robbins S, et al. A "safe and effective" protocol for management of post-thyroidectomy hypocalcemia. *Am J Surg* 2015;210(6):1162-9. doi:10.1016/j.amjsurg.2015.07.010.
3. Koimtzis GD, Stefanopoulos L, Giannoulis K, et al. What are the real rates of temporary hypoparathyroidism following thyroidectomy? It is a matter of definition: A systematic review. *Endocrine* 2021;73(1):1-7. doi:10.1007/s12020-021-02663-8.

4. Orloff LA, Wiseman SM, Bernet VJ, et al. American Thyroid Association Statement on postoperative hypoparathyroidism: Diagnosis, prevention, and management in adults. *Thyroid* 2018;28(7):830-41. doi:10.1089/thy.2017.0309.
5. Paladino NC, Guérin C, Graziani J, et al. Predicting risk factors of postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy: Is safe discharge without supplementation possible? A large cohort study. *Langenbecks Arch Surg* 2021;406(7):2425-31. doi:10.1007/s00423-021-02237-2.
6. Galindo Fernández A, Giribet Fernández-Pacheco A, Fages Cárceles N, et al. Early hospital discharge through prediction of post-thyroidectomy hypoparathyroidism. *Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed)* 2024; 75(4):238-43. doi:10.1016/j.otoeng.2023.12.003.
7. Singh PK, Sahoo RS, Sinha U, et al. Accuracy of serum parathyroid hormone measured on the early morning of the first postoperative day in Predicting Clinically Significant Post-Total Thyroidectomy Hypocalcemia. *Am Surg* 2023;89(12):5570-6. doi:10.1177/00031348231161664.
8. Ossola P, Borasi A, Barberis A, et al. Early parathyroid hormone (PTH) level as a predictor of post-surgical hypoparathyroidism. *Acta Chir Belg* 2024;124(6):455-65. doi:10.1080/00015458.2024.2336676.
9. Filho EBY, Machry RV, Mesquita R, et al. The timing of parathyroid hormone measurement defines the cut-off values to accurately predict postoperative hypocalcemia: A prospective study. *Endocrine* 2018;61(2):224-31. doi:10.1007/s12020-018-1601-9.
10. Abdel-Halim CN, Rejnmark L, Nielsen VE. Post-operative parathyroid hormone can be used as a predictor of normocalcaemia after total thyroidectomy. *Dan Med J* 2015;62(11):A5157.
11. McMurran AEL, Blundell R, Kim V. Predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia: A systematic and narrative review. *J Laryngol Otol* 2020;134(6):541-52. doi:10.1017/S0022215120001024.
12. Roberts SL, El-Shikh M, Alam P, et al. Incidence of post-surgical hypoparathyroidism (POSH) after total thyroidectomy. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2023;61(10):679-85. doi:10.1016/j.bjoms.2023.10.001.
13. Raffaelli M, De Crea C, D'Amato G, et al. Post-thyroidectomy hypocalcemia is related to parathyroid dysfunction even in patients with normal parathyroid hormone concentrations early after surgery. *Surgery* 2016;159(1):78-85. doi:10.1016/j.surg.2015.07.038.

14. García Pascual L, García González L, Lao Luque X, et al. Evaluation of an early detection protocol, intensive treatment and control of post-surgical hypoparathyroidism in the first month after total thyroidectomy. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)* 2023; 70(3):202-11. doi:10.1016/j.endien.2023.03.012.
15. Santa Ritta Barreira CE, Kowalski LP, Dias FL, et al. Guideline from the Brazilian Society of Surgical Oncology and Brazilian College of Surgeons in preventing and managing acute hypoparathyroidism after thyroid surgery. *J Surg Oncol* 2024;130(4): 705-13. doi:10.1002/jso.27910.
16. Bashir AY, Alzubaidi AN, Bashir MA, et al. The optimal parathyroid hormone cut-off threshold for early and safe management of hypocalcemia after total thyroidectomy. *Endocr Pract* 2021;27(9):925-33. doi:10.1016/j.eprac.2021.02.014.