

**ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΕΡΕΥΝΑΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ  
ΥΠΟΨΗΦΙΟΥ ΔΙΔΑΚΤΟΡΟΣ ΓΚΑΝΗ ΒΑΣΙΛΕΙΟΥ**

**ΟΝΟΜΑ ΥΠΟΨΗΦΙΟΥ ΔΙΔΑΚΤΟΡΟΣ: ΓΚΑΝΗΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ**

**ΟΝΟΜΑΤΑ ΜΕΛΩΝ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ  
ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:**

- 1) ΔΑΦΝΙΟΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ ( ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ )**
- 2) ΝΑΣΤΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ**
- 3) ΠΑΠΑΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ ΙΩΑΝΝΗΣ**

**ΤΙΤΛΟΣ: Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ  
ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ ΚΑΙ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ  
ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΥ ΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΥ ΚΑΙ  
ΣΤΗΝ ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΟΛΙΚΗ  
ΘΥΡΕΙΔΕΚΤΟΜΗ.**

Η ολική θυρεοειδεκτομή αποτελεί μία συχνή χειρουργική επέμβαση παγκοσμίως. Αποτελεί την επέμβαση εκλογής όχι μόνο για τον καρκίνο του θυρεοειδούς αλλά και για καλοήθεις παθήσεις του θυρεοειδούς. Η μετεγχειρητική υπασβεστιαιμία αποτελεί τη συχνότερη μετεγχειρητική επιπλοκή και μπορεί να είναι είτε παροδική που οφείλεται συνήθως σε διαταραχή της αιμάτωσης των παραθυρεοειδών αδένων λόγω των χειρισμών κατά τη διάρκεια του χειρουργείου είτε μόνιμη λόγω κάκωσης ή και πλήρους διατομής των παραθυρεοειδών αδένων. Η επιπλοκή αυτή μπορεί να συμβεί έως και 6 μήνες μετά τη χειρουργική επέμβαση αλλά συνήθως παρατηρείται τις πρώτες 24 με 72 ώρες και είναι παροδική. Το ποσοστό της παροδικής υπασβεστιαιμίας κυμαίνεται από 10-45% στη διεθνή βιβλιογραφία και αποτελεί σημαντικό κίνδυνο για τους ασθενείς προκαλώντας ένα ευρύ φάσμα συμπτωματολογίας. Αναλόγως της σοβαρότητάς της ενοχοποιείται για σημαντική δυσφορία των ασθενών έως και επικίνδυνα συμπτώματα με δυσμενή αποτελέσματα για τους ασθενείς που μπορεί να παρατείνουν αρκετά το χρόνο νοσηλείας τους. Το γεγονός αυτό επιβάλλει κάποιου είδους έλεγχο των ασθενών μετεγχειρητικά και πραγματοποίηση διαφόρων πρακτικών που θα μπορούσαν αρχικά να προβλέψουν και εν συνεχεία να αντιμετωπίσουν την επιπλοκή αυτή. Έλεγχος των ασθενών μπορεί να επιτευχθεί με τη μέτρηση διαφόρων εργαστηριακών τιμών που σχετίζονται η και διαγιγνώσκουν τη μετεγχειρητική υπασβεστιαιμία.



Κατά καιρούς βιβλιογραφικά διάφοροι παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί ως πιθανοί παράγοντες κινδύνου για μετεγχειρητική υπασβεστιαϊμία σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε επέμβαση ολικής θυρεοειδεκτομής. Τέτοιοι παράγοντες αποτελούν ενδεχομένως η αυξημένη ηλικία των ασθενών, η νόσος του Graves, η ύπαρξη κακοήθειας, ο λεμφαδενικός καθαρισμός του τραχήλου ταυτόχρονα με την επέμβαση λόγω διαγνωσμένου καρκίνου θυρεοειδούς, η μη αναγνώριση των παραθυρεοειδών αδένων διεγχειρητικά, η επανεπέμβαση στην ίδια περιοχή καθώς και η ανεπάρκεια της βιταμίνης D προεγχειρητικά. Έχουν περιγραφεί διάφορα μοντέλα πιθανής πρόβλεψης της μετεγχειρητικής υπασβεστιαϊμίας μετρώντας την τιμή του ασβεστίου της παραθορμόνης αλλά και της βιταμίνης D μετά την επέμβαση. Έχει προταθεί επίσης και η δημιουργία ομάδων κινδύνων αναλόγως των τιμών αυτών και η αντιμετώπιση των ασθενών με βάση την κατάταξη στις ομάδες αυτές. Κανένα όμως μοντέλο δεν έχει καταφέρει να προβλέψει με απόλυτη ακρίβεια την πιθανότητα μετεγχειρητικής υπασβεστιαϊμίας, τον αριθμό των ασθενών που θα χρειαστούν τακτική παρακολούθηση και χορήγηση συγκεκριμένης αγωγής, καθώς και του χρόνου νοσηλείας του κάθε ασθενούς και ως εκ τούτου και του κόστους νοσηλείας.


Έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα πρωτόκολλα μετεγχειρητικής αλλά και προεγχειρητικής χορήγησης ασβεστίου με ή χωρίς άλφα-καλσιτριόλη για την αντιμετώπιση της υπασβεστιαϊμίας. Πραγματοποιούμε λοιπόν μία τυχαιοποιημένη προοπτική μελέτη με σκοπό να εκτιμηθεί το όφελος αυτής της πρακτικής και η αποτελεσματικότητα του δικού μας συγκεκριμένου πρωτοκόλλου σχετικά με τη μείωση της δυσφορίας των ασθενών αλλά και του χρόνου και κόστους νοσηλείας. Με βάση τα κλειστά ενοποιημένα νοσήλεια στη χώρα μας, η νοσηλεία για θυρεοειδεκτομή περιλαμβάνει 2 μέρες νοσηλείας (ημέρα επέμβασης + 1 μέρα = 1366 ευρώ). Η κάθε επιπλέον μέρα νοσηλείας κοστίζει από 75-90 ευρώ + υλικά/φάρμακα που θα χρειαστούν (15-25 ευρώ). Το συνολικό κόστος του πρωτοκόλλου που εφαρμόζουμε είναι 14.52 ευρώ. Σχετικά με το υλικό το οποίο θα χρησιμοποιήσουμε, θα μελετηθούν γύρω στα 300 συνεχόμενα περιστατικά ασθενών οι οποίοι υπεβλήθησαν σε ολική θυρεοειδεκτομή χωρίς λεμφαδενικό καθαρισμό. Οι ασθενείς εκείνοι οι οποίοι χειρουργήθηκαν με προεγχειρητική διάγνωση κακοήθειας και κρίθηκε απαραίτητο να πραγματοποιηθεί λεμφαδενικός καθαρισμός τραχήλου σε πρώτο χρόνο αποκλείστηκαν από τη μελέτη λόγω αποδεδειγμένα αυξημένης επίπτωσης μετεγχειρητικής υπασβεστιαϊμίας. Η ομάδα Α (control) θα λάβει ασβέστιο μόνο επί συμπτωμάτων ή σημαντικής εργαστηριακής υπασβεστιαϊμίας μέχρι κλινικής και αιματολογικής βελτίωσης, πρακτική που εφαρμόζεται συστηματικά. Η ομάδα Β (ελέγχου) θα λάβει μετεγχειρητικά ασβέστιο




και βιταμίνη D ανεξαρτήτως κλινικής εικόνας και εργαστηριακών ευρημάτων. Το πρωτόκολλο μας προβλέπει χορήγηση 3gr ασβεστίου ( γλυκονικό + ανθρακικό Ca) και υδροξυλιωμένη βιταμίνη D (Alfacalcidole) σε δοσολογία 0,5μg x 2 καθημερινά για 5 ημέρες και εν συνεχεία χορήγηση 2gr ασβεστίου και βιταμίνης D 0,25μg x 2 καθημερινά για άλλες 10 ημέρες. Στους ασθενείς θα πραγματοποιηθεί αιμοληψία προεγχειρητικά, τις δύο πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες αλλά και τη 10<sup>η</sup> μετ'χ ημέρα. Θα εκτιμηθούν οι εργαστηριακές τιμές ασβεστίου προεγχειρητικά, την 1<sup>η</sup>, 2<sup>η</sup> και 10<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα, οι μετεγχειρητικές και προεγχειρητικές τιμές της παραθορμόνης και της βιταμίνης D καθώς και οι ημέρες νοσηλείας των ασθενών. Στο σύνολο του πληθυσμού θα οριστούν ομάδες ασθενών αυξημένου κινδύνου για υπασβεσταιμία και θα εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα του πρωτοκόλλου στις ομάδες αυτές. Θα μελετηθεί η διαφορά στη συγκέντρωση του ασβεστίου στο αίμα μετεγχειρητικά ανάμεσα στις δύο ομάδες αλλά και η ύπαρξη διαφοράς στην εμφάνιση είτε συμπτωμάτων υπασβεσταιμίας είτε εργαστηριακής υπασβεσταιμίας. Ως ορισμό για την εργαστηριακή υπασβεσταιμία θα χρησιμοποιήσουμε το όριο των 8,5mg/dl. Επίσης θα αξιολογήσουμε την αποτελεσματικότητα του πρωτοκόλλου μας ως προς την ανάγκη για ασθενέστερη παρακολούθηση των ασθενών αλλά και γρηγορότερη έξοδο από το νοσοκομείο. Τέλος θα μελετηθεί η πιθανότητα ύπαρξης περιστατικών υπερασβεσταιμίας στην ομάδα των ασθενών που θα λάβει αγωγή με ασβέστιο και βιταμίνη D καθώς και θα αξιολογηθούν πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες από την χορήγηση της συγκεκριμένης φαρμακευτικής αγωγής.

Εφαρμόσαμε πιλοτικά το πρωτόκολλο σε 30 περιστατικά ασθενών και βρέθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά ως προς την τιμή του ασβεστίου την 1<sup>η</sup> και 2<sup>η</sup> μετ'χ ημέρα καθώς και τις μετεγχειρητικές ημέρες νοσηλείας με  $P < 0,0001$ . Υπολογίζεται ότι η εργασία θα έχει Power > 95% με 60 περιστατικά σε κάθε σκέλος. Η εφαρμογή του πρωτοκόλλου μετεγχειρητικής αγωγής δε θα επιβαρύνει οικονομικά το νοσοκομείο.

#### ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1)   
**ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΔΑΦΝΙΟΣ**  
ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ  
Β' ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ  
ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

2)   
**ΙΩΑΝΝΗΣ Π. ΠΑΠΑΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ**  
ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ  
Β' ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ  
ΑΜΚΑ: 13057202254 ΤΣΑΥ: 94800

**ΥΠΟΨΗΦΙΟΣ ΔΙΔΑΚΤΩΡ**

**ΚΩΝ/ΝΟΣ Η. ΝΑΣΤΟΣ**  
Επ. Καθηγητής Χειρουργικής  
Γ Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική  
ΠΓΝ «Αττικόν»  
ΑΜΚΑ: 27078000427 ΑΜ ΤΣΑΥ: 116118

## **Βιβλιογραφία**

**1) Routine postoperative administration of vitamin D and calcium after total thyroidectomy: a meta-analysis.**

Sanabria A<sup>1</sup>, Dominguez LC, Vega V, Osorio C, Duarte D.

**2) Role of postoperative vitamin D and/or calcium routine supplementation in preventing hypocalcemia after thyroidectomy: a systematic review and meta-analysis.**

Alhefdhi A<sup>1</sup>, Mazeh H, Chen H.

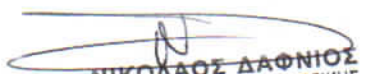
**3) A "safe and effective" protocol for management of post-thyroidectomy hypocalcemia.**

Albuja-Cruz MB<sup>1</sup>, Pozdeyev N<sup>2</sup>, Robbins S<sup>2</sup>, Chandramouli R<sup>3</sup>, Raeburn CD<sup>4</sup>, Klopper J<sup>2</sup>, Haugen BR<sup>2</sup>, McIntyre R Jr<sup>4</sup>.

**4) Prophylactic oral calcium supplementation therapy to prevent early post thyroidectomy hypocalcemia and evaluation of postoperative parathyroid hormone levels to detect hypocalcemia: A prospective randomized study.**

Arer IM<sup>1</sup>, Kus M<sup>2</sup>, Akkapulu N<sup>3</sup>, Aytac HO<sup>4</sup>, Yabanoglu H<sup>5</sup>, Caliskan K<sup>6</sup>, Tarim MA<sup>7</sup>.

ΤΟ ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΜΕΛΟΣ ΔΕΠ

  
**ΝΙΚΟΧΑΡΟΣ ΔΑΦΝΙΟΣ**  
ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ  
Β' ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ  
ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

Ο ΥΠΟΨΗΦΙΟΣ





## RESERCH PROTOCOL FOR PHD

NAME OF PHD CANDIDATE: GKANIS VASILEIOS

NAMES OF MEMBERS OF ADVISORY COMMITTEE

- 1) DAFNIOS NIKOLAOS (supervisor)
- 2) NASTOS KONSTANTINOS
- 3) PAPAKONSTANTINOU IOANNIS

### **TITLE: THE EFFECT OF SYSTEMIC ADMINISTRATION OF CALCIUM AND VITAMIN D ON THE PREVENTION OF SYMPTOMATIC HYPOPARATHYROIDISM AND ITS REVERSAL AFTER TOTAL THYROIDECTOMY**

Total thyroidectomy is a frequent surgical procedure worldwide. It is the elective intervention not only for thyroid cancer but also for benign thyroid lesions. Postoperative hypocalcemia is the most common post-operative complication and can be either transient due to a disruption of parathyroid gland perfusion because of manipulations during the operation, or permanent due to injury or complete subtraction of parathyroid glands. This complication may occur up to 6 months after surgery, but it is usually transient and observed the first 24 to 72 hours. The rate of transient hypocalcemia ranges from 10-45% in the literature and represents a significant risk for patients causing a wide range of symptoms. Depending on its severity, is accused of significant patient discomfort as well as dangerous symptoms with adverse effects for patients which may prolong their hospitalization time. This necessitates some kind of post-operative control of the patients and the implementation of various practices that could initially anticipate and then cope with this complication. Patient control can be achieved by measuring various laboratory values associated with postoperative hypocalcemia or used for its diagnosis.

In the literature, there are various factors which have been implicated as potential risk factors for postoperative hypocalcemia in patients who have undergone total thyroidectomy. Such factors may include the increased age of the



patients, Grave's Disease, the presence of malignancy and lymph node dissection of the cervix during thyroidectomy, non-recognition of parathyroid glands intraoperatively, reoperation and the inadequacy of Vitamin D preoperatively. There have been described several models of possible prediction of postoperative hypocalcemia by measuring the value of calcium, parathyroid hormone and vitamin D after surgery. It has also been proposed the creation of high risk groups of patients according to these values and treatment based on the classification in these groups. However, no model has been able to predict accurately the possibility of postoperative hypocalcemia, the number of patients who will need regular monitoring and administration of a specific treatment as well as the time of hospitalization of each patient and hence the cost.

There have been used various postoperative and preoperative calcium supplementation protocols with or without alpha-calcitriol to treat hypocalcemia. We are doing a prospective randomized study to assess the benefits of this practice and the effectiveness of our specific protocol on reducing not only patient's discomfort, but also time and cost of hospitalization. In our country hospitalization for thyroidectomy includes 2 nursing days (day of surgery + 1 day= 1366 EUR ). Each additional day of hospitalization costs from 75-90 EUR + materials / medicines to be needed (15-25 EUR). The total cost of the protocol we apply is 14.53 EUR. Regarding our material, around 300 consecutive cases of patients who will undergo total thyroidectomy without lymph node dissection will be studied. Patients operated with pre-operative diagnosis of malignancy and deemed necessary to perform cervical lymph node dissection, were excluded from the study due to proven increased incidence of postoperative hypocalcemia. Control group ( group A ) will only receive calcium on symptoms or significant laboratory hypocalcemia until clinical and laboratory improvement, a practice that is generally applied. Group B will receive postoperative calcium and vitamin D regardless of clinical situation and laboratory findings. Our protocol provides 3 grams of calcium (calcium gluconate + calcium carbonate) and hydroxylated Vitamin D at a daily dose of 0,5mgr x 2 for 5 days and then administering 2 grams of calcium and vitamin D 0,25 mgr x 2 daily for another 10 days. Blood sampling will take place preoperatively, the first 2 postoperative days and the 10th postoperative day. Calcium profile will be estimated preoperatively, at first, second and tenth postoperative day, as well as the laboratory values of parathormone and Vitamin D and the number of days until discharge. We will define groups of patients with increased risk of hypocalcemia and will evaluate the effectiveness of the protocol in these groups. The difference in the concentration of blood calcium postoperatively between 2 groups will be assessed, as well as and the existence of any difference in manifestation of either symptoms or laboratory hypocalcemia. As a definition for laboratory hypocalcemia, we will use the threshold of 8,5 mg/dl.

Moreover, we will note the effectiveness of our protocol regarding the need for less patient monitoring after surgery and earlier discharge from hospital. Finally, the probability of hypercalcemia events in Group B as well as possible adverse effects from the administration of the treatment will be evaluated.

We did a pilot study applying the protocol to 30 patients and we found statistically significant difference concerning the calcium profile the first and the second postoperative day and the number of days of hospitalization with  $P < 0.0001$ . It is estimated that the study will have Power > 95% with 60 incidents in each group.

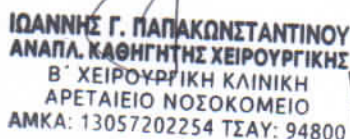
#### ADVISORY COMMITTEE

1)



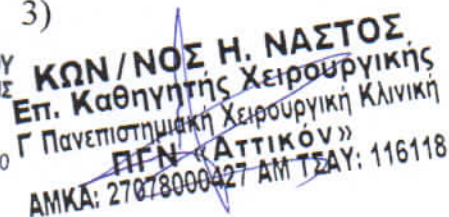
ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΔΑΦΝΙΟΣ  
ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ  
Β' ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ  
ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

2)



ΙΩΑΝΝΗΣ Γ. ΠΑΠΑΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ  
ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ  
Β' ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ  
ΑΜΚΑ: 13057202254 ΤΣΑΥ: 94800

3)



ΚΩΝ/ΝΟΣ Η. ΝΑΣΤΟΣ  
Επ. Καθηγητής Χειρουργικής  
Γ Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική  
ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ»  
ΑΜΚΑ: 27078000427 ΑΜ ΤΣΑΥ: 116118

ΥΠΟΥΧΦΙΟΣ ΔΙΑΔΑΚΤΩΡ

