

**NASTAVNO NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU**

Na sednici **Nastavno-naučnog veća** Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 26.01.2023. godine, broj 14/XII-3/2-KT, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Faktori rizika za pojavu postoperativnog krvarenja u hirurgiji štitaste žlezde: studija slučajeva i kontrola“

kandidata dr Katarine Taušanović, zaposlene u Klinici za endokrinu hirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije u Beogradu. Mentor je prof. dr Vladan Živaljević.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Tatjana Pekmezović
2. Prof. dr Ivan Paunović, profesor u penziji
3. Prof. dr Božidar Odalović, Medicinski fakultet Priština sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Katarine Taušanović napisana je na ukupno 93 strane i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 48 tabela, 17 grafikona i 5 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji.

U **uvodu** je definisano šta su komplikacije operativnog lečenja štitaste žlezde kao i njihova detaljna klasifikacija prema vrsti i vremenu nastanka. Prikazan je osvrt na dosadašnji razvoj hirurgije štitaste, kao i na komplikacije koje su vremenom pratile napredak ove vrste hirurgije.

Zatim je data definicija i klasifikacija postoperativnog krvarenja u hirurgiji štitaste žlezde. Navedena je klasifikacija faktora rizika za pojavu postoperativnog krvarenja, kao i detaljan osvrt na dosadašnja saznanja vezana za pojedinačne faktore rizika. Na adekvatan način je u potpunosti opisano kako se postoperativno krvarenje klinički manifestuje, kao i način na koji se može postaviti dijagnoza ove postoperativne komplikacije. Zatim je opisano u kojim slučajevima pojave postoperativnog krvarenja je potrebna reintervencija tj. revizija hemostaze, a kada je moguće konzervativno lečenje. Najzad, u potpunosti su opisani i načini prevencije nastanka ove postoperativne komplikacije.

Ciljevi rada su precizno definisani. Cilj ove studije je ispitivanje epidemioloških i kliničkih karakteristika pacijenata operisanih zbog različitih oboljenja štitaste žlezde kod kojih je došlo do postoperativnog krvarenja, definisanje neophodnog vremena praćenja pacijenata nakon operacije u cilju eliminisanja rizika od postoperativnog krvarenja i identifikovanje značajnih nezavisnih faktora koji doprinose nastanku postoperativnog krvarenja.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da je sprovedena je retrospektivna kohortna studija kao i anamnestička studija, studija slučajeva i kontrola. Analizom podataka 6938 pacijenata operisanih u Centru za endokrinu hirurgiju u desetogodišnjem periodu (od 2009. do 2019.godine), otkriveno je 72 pacijenata kod kojih je u postoperativnom periodu došlo do pojave krvarenja koje je zahtevalo reviziju hemostaze tj.reoperaciju i evakuaciju hematoma. Ovi pacijenti čine grupu ispitanika sa postoperativnim krvarenjem koji su u studiji slučajeva i kontrola mečovani sa po četiri kontrole, kod kojih nije došlo do pojave postoperativne hemoragije. Detaljno je opisan način mečovanja ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola, kao i kriterijumi za uključenje u studiju i kriterijumi za isključenje iz studije.

Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 94 reference.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

Na osnovu Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu i nalaza izveštaja iz programa *iThenticate* kojim je izvršena provera originalnosti doktorske disertacije „Faktori rizika za pojavu postoperativnog krvarenja u hirurgiji štitaste žlezde: studija slučajeva i kontrola“, autora dr Katarine Taušanović, utvrđeno podudaranje teksta iznosi 12%. Ovaj stepen podudarnosti posledica je podudaranja ličnih imena, opštih mesta i podataka kao i prethodno publikovanih rezultata doktorandovih istraživanja koji su proistekli iz njegove disertacije, što je u skladu sa članom 9. Pravilnika o postupku provere doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu („Glasnik Univerziteta u Beogradu“, broj 204/18).

C) Kratak opis postignutih rezultata

Rezultati istraživanja faktora rizika za pojavu postoperativnog krvarenja prikazani su sistematično, korišćenjem tabela i grafikona.

Najpre su izneti rezultati retrospektivne kohortne studije kojom su obuhvaćeni svi pacijenti (njih 6938) koji su u posmatranom desetogodišnjem periodu (od 2009. do 2019.godine) operisani u Centru za endokrinu hirurgiju. Incidencija postoperativnog krvarenja nakon operacije štitaste žlezde u našoj studiji iznosi 1,04%; incidencija postoperativnog krvarenja je neizmenjena tokom posmatranog desetogodišnjeg perioda. Većina ispitanika sa postoperativnim krvarenjem (80,6%) u našoj studiji je pokazala znake postoperativnog krvarenja u okviru prvih šest sati nakon operacije. Kod najvećeg broja ispitanika sa postoperativnim krvarenjem je došlo do arterijskog krvarenja (72,2%) dok se kod četvrtine ispitanika javilo vensko krvarenje (25,0%). Kod dva ispitanika je bilo uočljivo samo generalno kapilarno krvarenje (“oozing“).

U anamnestičku studiju, studiju slučajeva i kontrola je uključeno 360 pacijenata, od toga 72 ispitanika sa postoperativnim krvarenjem, kod kojih je načinjena revizija hemostaze. Svaki ispitanik sa postoperativnim krvarenjem je mečovan sa četiri kontrole, koje nisu imale krvarenje nakon operacije, tako da kontrolnu grupu čini 288 pacijenata.

U grupi ispitanika sa postoperativnim krvarenjem, 26,4% pacijenata je bilo muškog pola dok je 73,6% pacijenata bilo ženskog pola. U kontrolnoj grupi je bilo 12,8% pacijenata muškog pola a 87,2% pacijenata je bilo ženskog pola. Pacijenti muškog pola su značajno češće krvarili u odnosu na pacijente ženskog pola ($p=0,005$). Prosečna starost ispitanika sa postoperativnim krvarenjem iznosila je $59,4 \pm 12,4$ godina, a kontrola $52,7 \pm 14,0$ godina, što je statistički značajna razlika ($p < 0,001$); ispitanici sa postoperativnim krvarenjem su značajno stariji u

odnosu na kontrole. Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem su u odnosu na pacijente kontrolne grupe su značajno češće imali veći indeks telesne mase ($p=0,047$).

Ne postoji statistički značajna razlika između ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola u odnosu na prisustvo komorbiditeta uključujući *diabetes mellitus*, hipertenziju, hroničnu bubrežnu slabost i plućne bolesti. Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem i kontrole su najčešće imali ASA 2 skor (59,2% i 66,6%). Postoji statistički značajna razlika u stepenu ASA skora u odnosu na istraživačke grupe ($p<0,001$); ispitanici sa postoperativnim krvarenjem imaju viši ASA skor u odnosu na kontrole.

Sedam ispitanika sa postoperativnim krvarenjem (9,7%) i četiri kontrole (1,4%) je preoperativno bilo na nekoj vrsti antikoagulantne terapije, što predstavlja statistički značajnu razliku ($p=0,002$).

Hipertireozu (*Graves*-ovu bolest, polinodoznu toksičnu strumu i toksični adenom) imalo je 25,0% ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i 20,5% kontrola, što ne predstavlja statistički značajnu razliku ($p=0,403$). Na osnovu definitivnog patohistološkog nalaza ustanovljeno je da je 18,1% ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i 25,3% kontrola imalo neku vrstu tiroiditisa, što nije statistički značajna razlika ($p=0,194$). Maligni tumor štitaste žlezde na definitivnom histopatološkom nalazu je imalo 36,1% ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i 25,3% kontrola, što nije statistički značajna razlika ($p=0,067$).

Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem i kontrole su poređeni u odnosu na obim učinjene operacije (totalna tiroidektomija i totalna tiroidektomija sa disekcijom limfnih nodusa u odnosu na lobektomiju, near totalnu tiroidektomiju i *Dunhill*-ovu proceduru). Opsežnije operacije imalo je 70,8% ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i 67,7% kontrola, što nije statistički značajna razlika ($p=0,610$). Kod 5 ispitanika sa postoperativnim krvarenjem (6,9%) i 12 kontrola (4,2%) učinjena je disekcija limfnih nodusa zbog mestastaza malignog tumora štitaste žlezde, što nije statistički značajna razlika ($p=0,350$).

Zbog recidivante bolesti štitaste žlezde je operisano 11,1% ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i 7,6% kontrola, što nije statistički značajna razlika ($p=0,343$). Retrosternalnu strumu je imalo 31,9% ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i 5,2% kontrola, što je statistički značajna razlika ($p<0,001$); kod ispitanika sa postoperativnim krvarenjem je značajno češće bila prisutna retrosternalna stuma u odnosu na kontrole. Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem su značajno češće imali veću težinu hirurški odstranjene štitaste žlezde ($p=0,001$) i veće dominantne noduse u strumi ($p<0,001$).

Medijana trajanja operacije u grupi ispitanika sa postoperativnim krvarenjem je iznosila 82,5 minuta dok je kod kontrola 70,0 minuta, što je statistički značajna razlika ($p=0,011$). Ispitanici

sa postoperativnim krvarenjem i kontrole su poređeni i na osnovu iskustva hirurga koji je izveo operaciju, izraženom u godinama prakse. Medijana iskustva hirurga u grupi ispitanika sa postoperativnim krvarenjem je iznosila 20 godina, dok je u kontrolnoj grupi iznosila 19 godina, što nije statistički značajna razlika ($p=0,149$).

Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem u odnosu na kontrole su značajno češće dobijali *Fraxarin* postoperativno ($p<0,001$) i češće su imali povišene vrednosti sistolnog krvnog pritiska postoperativno ($p=0,007$).

Prema modelu multivarijantne analize, muški pol, prethodna upotreba antikoagulantne terapije, retrosternalna struma i postoperativna upotreba *Fraxarin-a*, su značajni i nezavisni prediktori postoperativnog krvarenja.

D) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

U našoj studiji incidencija krvarenja iznosi 1,04% što je slično sa literaturnim podacima iz drugih centara u kojima su prikazane velike kohorte sa preko 1000 pacijenata, ali je niža nego u većini multicentričnih ili nacionalnih studija (Godballe i sar., 2009, Burkey i sar., 2001, Abbas i sar., 2001, Leyre i sar., 2008, Morton i sar., 2012, Weiss i sar., 2014, Dixon i sar., 2014, Pankhania i sar., 2017, Quimby i sar., 2017, Perera i sar., 2016).

U poslednje dve decenije sprovedeno je nekoliko studija u cilju utvrđivanja faktora rizika za pojavu postoperativnog hematoma. U ovim studijama se navodi čitav niz faktora rizika, od onih koji se odnose na pacijenta (starost, muški pol), tiroidnu patologiju (malignitet, *Graves-ova* bolest, tiroiditis), opseg i vrstu resekcije štitaste žlezde (bilateralna resekcija, retrosternalna struma, velika masa odstranjene štitaste žlezde, prethodna operacija štitaste žlezde), do onih koji se odnose na prisustvo komorbiditeta kao što su hipertenzija, *diabetes mellitus*, hronična bubrežna insuficijencija, plućne bolesti, zatim upotreba antikoagulantne i antiagregacione terapije (Williams i sar., 2013, Hurtado-López i sar., 2002, Campbell i sar., 2013, Materazzi i sar., 2017). Činjenica da je postoperativno krvarenje retka komplikacija predstavlja izazov u evaluaciji faktora rizika povezanih sa njegovom pojavom. S obzirom da je većina objavljenih studija iz pojedinačnih centara kao što je naš, faktori rizika za pojavu hematoma su još uvek u velikoj meri diskutabilni.

U većini prethodnih studija starije životno doba je povezano sa povećanim rizikom za pojavu postoperativne hemoragije (Promberger i sar., 2012, Hurtado-López i sar., 2002, Godballe i sar., 2009, Weiss i sar., 2014, Bergenfelz i sar., 2008, Chen i sar., 2004). U našoj studiji, starije životno doba je povezano sa većim rizikom pojave postoperativne hemoragije, međutim nije definisan najznačajniji prag godina za pojavu krvarenja.

Muški pol je značajan i nezavistan faktor rizika za pojavu postoperativne hemoragije u našoj studiji (RR=2,21, 95%CI=1,29-6,92), pacijenti muškog pola imaju preko 2 puta veću šansu za nastanak krvarenja u odnosu na žene. *Chen* i saradnici u svojoj studiji na 4449 pacijenata tokom petogodišnjeg perioda prijavljuju incidenciju krvarenja od 2,0%. Kao jedan od značajnih i nezavisnih faktora rizika izdvojio se muški pol (RR=3,24, 95%CI=2,07-5,06), a ovu pojavu *Chen* obrazlaže činjenicom da muškarci imaju veću mišićnu masu i da su njihovi mišići snažniji, te da napinje i kašalj prilikom ekstubacije mogu dovesti do spadanja ligatura i otvaranja prethodno koaguliranih krvnih sudova.

Arterijska hipertenzija, hronična bubrežna slabost, *diabetes mellitus* i plućne bolesti nisu pojedinačno identifikovani kao faktori rizika za pojavu postoperativnog krvarenja u našoj studiji. S druge strane, u našoj studiji, pacijenti sa većim ASA skorom su imali veći rizik pojave postoperativne hemoragije u univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi (B=0,858, p<0,001). Dakle, iako nijedan od komorbiditeta pojedinačno ne povećava rizik pojave postoperativne hemoragije, kada se posmatraju zajedno u okviru ASA skora doprinose povećanju rizika. *Dehal* u svojoj studiji umesto ASA skora koristi Indeks komorbiditeta. Slično kao i u našoj studiji i u studiji *Dehal*-a i saradnika, nijedan pojedinačni komorbiditet ne predstavlja značajan faktor rizika, ali svi zajedno izraženi kroz Indeks komorbiditeta, predstavljaju značajan i nezavisni faktor rizika za pojavu hematoma.

Na osnovu podataka iznetih u dosadašnjim radovima može se primetiti da pacijenti koji preoperativno koriste antikoagulantnu ili antiagregacionu terapiju, imaju u nekim studijama povišen rizik pojave hematoma, dok je u drugim studijama taj rizik snižen (Campbell i sar., 2013, Burkey i sar., 2001, Leyre i sar., 2008, Lang i sar., 2012, Weiss i sar., 2014). U našoj studiji, preoperativna upotreba antikoagulantnih lekova je značajan i nezavisni faktor rizika, koji može da poveća rizik nastanka postoperativnog hematoma skoro pet puta (OR=4,81; p=0,048). Upotreba antikoagulantne terapije ne bi trebalo da izazove postoperativno krvarenje, jer se terapija prekida pre operacije, već predstavlja izraz kompleksnosti zdravstvenog stanja bolesnika koji ovu terapiju koriste. U našoj studiji, pacijenti koji su primali antikoagulantnu terapiju su imali više udruženih komorbiditeta, više ASA skorove i bili su stariji.

Operacija zbog retrosternalne strume povećava rizik pojave postoperativnog krvarenja u našoj studiji pet puta (OR=5,19, 95%CI=2,33-11,57). Nekoliko studija prikazuju rezultate slične ovim. U velikoj švedskoj nacionalnoj studiji koja koristi podatke Švedskog nacionalnog registra za endokrinu hirurgiju (Quality Register for Thyroid, Parathyroid and Adrenal Surgery - SQRTPA), *Salem* i saradnici navode operaciju retrosternalne strume kao faktor

rizika za pojavu postoperativnog hematoma u univarijantnoj analizi ali ne i kao značajan i nezavisni faktor rizika. *Doran* i saradnici u studiji koja se bazira na podacima dobijenim iz Britanskog registra endokrine i tiroidne hirurgije (British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons-BAETS) zaključuju da je retrosternalna propagacija strume značajan i nezavisni faktor rizika za pojavu hemoragije kod pacijenata kod kojih je učinjena totalna tiroiektomija (OR=3,3, 95%CI=2,8-3,9).

Duže trajanje operacije u našoj studiji predstavlja faktor rizika za nastanak postoperativnog krvarenja u univarijantnoj analizi (OR=1,02; p=0,018). U studiji *Godballe*-a i saradnika trajanje operacije duže od 90 minuta povećava 1,3 puta rizik za nastanak postoperativnog krvarenja. U studiji *Sun*-a i saradnika duže trajanje operacije je značajan i nezavisni faktor rizika za nastanak krvarenja kod pacijenata sa malignim tumorima štitaste žlezde (OR=1,55, 95%CI=1,07-1,99). Duže trajanje operacije ukazuje na kompleksniju prirodu operativnog zahvata, što je obično povezano sa ekstanzivnijom hirurškom disekcijom, što povećava mogućnost oštećenja krvnih sudova i nastanka postoperativnog krvarenja.

U našoj studiji, postoperativna upotreba *Fraxarin*-a je povezana sa pet puta većim rizikom nastanka postoperativnog hematoma (OR=4,99, p<0,001). *Roy* i saradnici analizirajući podatke Američkog koledža hirurga i njihovog Nacionalnog hirurškog programa za poboljšanje kvaliteta rada u hirurgiji (The American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program - ACS-NSQIP) nalaze da je rizik pojave postoperativne hemoragije nakon profilaktičke upotrebe niskomolekularnog heparina deset puta veći od rizika da pacijent dobije trombozu dubokih vena. Incidencija nastanka tromboze dubokih vena kod bolesnika koji su operisali strumu iznosi 0,16%, dok ta incidencija u opštoj hirurškoj populaciji iznosi 0,96% što je statistički visoko značajna razlika (p<0,001). *Limongelli* i saradnici nalaze da je rizik nastanka tromboze dubokih vena kod pacijenata koji se operišu zbog strume, a kod kojih nije korišćen niskomolekularni heparin, osam puta manji od rizika nastanka postoperativnog krvarenja. Pacijenti koji se operišu zbog različitih oboljenja štitaste žlezde imaju mali rizik za razvoj tromboze dubokih vena i značajno veći rizik nastanka postoperativnog krvarenja. Profilaktička upotreba niskomolekularnog heparina bi trebalo da bude restriktivnija, a mehaničkoj profilaksi bi trebalo dati prednost u odnosu na medikamentoznu profilaksu.

Povišen postoperativni sistolni krvni pritisak u našoj studiji je faktor rizika za pojavu postoperativne hemoragije (OR=1,02, p=0,004). Neki autori smatraju da postoperativni hematom nakon operacije štitaste žlezde nastaje uglavnom kao posledica visokog postoperativnog sistolnog krvnog pritiska (Campbell i sar., 2013, Samona i sar., 2016). U

studiji *Samona-e* i saradnika pacijenti sa postoperativnim sistolnim pritiskom većim od 150 mmHg su značajno češće krvarili u odnosu na pacijente sa normalnim postoperativnim krvnim pritiskom. Pacijenti sa postoperativnim krvnim pritiskom preko 150 mmHg su imali čak 20,3 puta veći rizik da razviju postoperativni hematoma.

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Tausanovic K, Zivaljevic V, Sipetic Grujicic S, Jovanovic K, Jovanovic V, Paunovic I. „**Case Control Study of Risk Factors for Occurrence of Postoperative Hematoma After Thyroid Surgery: Ten Year Analysis of 6938 Operations in a Tertiary Center in Serbia**“ World Journal of Surgery. 2022;46(10):2416-2422. M22 IF: 3,282

Tausanovic K, Zivaljevic V. „**Risk factors for postoperative haemorrhage in thyroid surgery**“. Medicinski podmladak (2023)

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Faktori rizika za pojavu postoperativnog krvarenja u hirurgiji štitaste žlezde: studija slučajeva i kontrola“ dr Katarine Taušanović, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju uticaja različitih faktora rizika na pojavu postoperativnog krvarenje u tiroidnoj hirurgiji.

Rastući je trend da se operacije štitaste žlezde izdvode kao jednodnevne procedure, da se pacijentima omogući efikasna nega, a da se istovremeno i skрати dužina boravka pacijenta u bolnici. Savremena jednodnevna hirurgija predstavlja bezbedan i efikasan pristup hirurškom lečenju štitaste žlezde sa prednostima kako za pacijenta tako i za bolničke ustanove i zdravstveni sistem u celini, zbog čega je neophodno izučavati faktore rizika za pojavu komplikacija, pre svega postoperativnog krvarenja, i definisati visokorizičnu grupu pacijenata za pojavu ove komplikacije.

Rezultati ove disertacije su, u cilju primene u praksi, prikazani nomogramom, dvodimenzionalnim dijagramom, koji je kreiran na osnovu finalnog multivarijantnog logističkog modela, i koji omogućava predikciju verovatnoće pojave postoperativnog krvarenja za pojedinačnog ispitanika.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Katarine Taušanović i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 07.02.2023.

Članovi Komisije:

Prof. dr Tatjana Pekmezović

Prof. dr Ivan Paunović

Prof. dr Božidar Odalović

Mentor:

Prof. dr Vladan Živaljević

Komentor:

Prof.dr Sandra Šipetić Grujičić
