

**NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU
MEDICINSKOG FAKULTETA U NIŠU
Odboru za doktorate**

Predmet: Stručna ocena i mišljenje o izradjenoj doktorskoj disertaciji dr Toplice Bojića

Odlukom Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta u Nišu, prihvaćen je izveštaj mentora doc. dr Aleksandra Karanikolića o izradjenoj doktorskoj disertaciji dr Toplice Bojića iz Niša, pod odobrenim naslovom „**Uticaj hirurške traume na koncentraciju paratiroidnog hormona i kalcijuma u pacijenata podvrgnutih totalnoj tiroidektomiji kod benignih oboljenja štitaste žlezde**” i imenovala komisiju za ocenu i odbranu doktorske disertacije u sastavu:

- **Prof. dr Nebojša Djordjević, predsednik, Medicinski fakultet Niš**
- **Doc. dr Aleksandar Karanikolić, mentor i član, Medicinski fakultet Niš**
- **Prof. dr Marina Vljaković, član, Medicinski fakultet Niš**
- **Prof. dr Sladjana Filipović, član, Medicinski fakultet Niš**
- **Prof. dr Ivan Paunović, član, Medicinski fakultet Beograd**

U skladu sa ovom odlukom, komisija donosi sledeći

REFERAT

Opšti podaci

Kandidat dr Toplica Bojić, lekar specijalista Opšte i Endokrine hirurgije, zaposlen na Klinici za opštu hirurgiju KC Niš, obavio je istraživanje na Klinici za opštu hirurgiju Kliničkog centra Niš. Analiza hormonskog statusa, biohemijske analize krvi kao i histopatološka analiza je radjena u Centru za nuklearnu medicinu, Centru za medicinsku biohemiju kao i Centru za patologiju i patološku anatomiju Kliničkog centra Niš.

Odnos uradjene disertacije prema prijavi i odobrenju teme

Naslov i sadržaj uradjene doktorske disertacije se u potpunosti podudaraju sa odobrenom temom. Odobreni ciljevi i metodologija rada su ostali nepromenjeni.

Tehnički opis disertacije

Disertacija je napisana na 150 strana i sastoji se od: Naslovne strane, Sažetaka, Sadržaja, Uvoda, Naučne hipoteze, Cilja rada, Materijala i metode rada, Rezultata istraživanja, Diskusije, Zaključka i Literature. Teza sadrži 9 slika, 35 tabela, 20 grafikona, kao i 246 citata, uglavnom iz najnovije literature. Tekst je pisan u Microsoft Word 2003, font Times New Roman veličine 12 pt.

Karakteristike doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Toplice Bojića pod nazivom „**Uticaj hirurške traume na koncentraciju paratiroidnog hormona i kalcijuma u pacijenata podvrgnutih totalnoj tiroidektomiji kod benignih oboljenja štitaste žlezde**” je originalan i samostalan naučni rad iz oblasti endokrine hirurgije sa dobro postavljenim ciljevima koji su u skladu sa zadatom temom. Disertacija obuhvata prikaz novih saznanja vezana za nastanak postoperativne hipokalcemije kod totalne tiroidektomije i pristupa u njenom lečenju.

U realizaciji istraživanja primenjena je savremena i adekvatna metodologija. Rezultati su temeljno statistički obradjeni, dobro dokumentovani (tabelama i grafikonima) i diskutovani. Zaključci do kojih se došlo će doprineti postizanju boljeg sagledavanja pacijenata sa postoperativnom hipokalcemijom i njihovom lečenju. Metodologija je adekvatna i detaljno objašnjena tako da omogućava laku proverljivost i reproducibilnost istraživanja.

U studiju je uključeno 100 pacijenata Klinike za opštu hiorurgiju kod kojih je bilo indikovano hirurško lečenje. Svi pacijenti su bili podvrgnuti istim uslovima pripreme, istom hirurškom intervencijom uz dosledno poštovanje hirurških principa operacija na štitastoj žlezdi i istom postoperativnom praćenju.

Metodologija istraživanja je detaljno opisana, zasnovana na savremenim principima i dosledno sprovedena. Svi dobijeni podaci su sredjeni i prikazani prema adekvatnoj statističkoj metodologiji.

U **uvodnom delu** disertacije su izneti podaci vezani za istorijat, anatomiju štitne i paraštitne žlezde, fiziologiju i patofiziologiju paraštitne žlezde, kao i epidemiologiju nastanka postoperativne hipokalcemije kod totalne tiroidektomije.

Poseban osvrt je napravljen vezano za etiopatogenezu nastanka postoperativne hipokalcemije, gde su izneti najnoviji podaci vezani za nastanak hipokalcemije i dat opsežan i precizan pregled stanja i oboljenja koja postoperativno mogu biti jedan od uzroka nastanka hipokalcemije. Date su i preporuke drugih kliničkih studija u rešavanju ovog problema, kao i analiza mogućih uzroka nastanka hipokalcemije u toku intraoperativnog rada.

Na kraju je dat je i pregled kliničke slike, terapije, prevencije i prognoze postoperativne hipokalcemije.

U **naučnoj hipotezi** disertacije je pretpostavljeno da totalna tiroidektomija kao metoda može posledično dovesti do hipoparatiroidizma različitim mehanizmima, koja za posledicu imaju hipofunkciju paratiroidnih žlezda.

Postoperativno niske vrednosti kalcijuma, kao i snižena vrednost PTH, merene u različitim intervalima vremena, predstavljaju najznačajnije prediktivne faktore nastanka klinički relevantnog hipoparatiroidizma sa posledičnom hipokalcemijom, koja zahteva supstitucionu terapiju.

Ciljevi istraživanja su jasno definisani. Primarni cilj ovog istraživanja je bio odredjivanje najznačajnijih kliničkopatoloških faktora rizika nastanka hipokalcemije i intraoperativnih i postoperativnih biohemijskih indikatora za nastanak postoperativne klinički relevantne hipokalcemije.

U svrhu procene postoperativne hipokalcemije praćeni su sledeći parametri:

1. Intraoperativno i postoperativno (20 minuta od ekscizije tiroidne žlezde - intraoperativno, kao i 12h, 24h, 48h, 2meseca - postoperativno) odredjivanje vrednosti PTH, kalcijuma i fosfora kod pacijenata podvrgnutim totalnoj tiroidektomiji.

2. Procena rizika za nastanak postoperativne hipokalcemije na osnovu kliničkopatoloških i biohemijskih parametara.
3. Određivanje smernica za postoperativnu terapiju i prognozu hipokalcemije kod ovih pacijenata.

U poglavlju **materijal i metode rada** su opisane institucije u kojima su vršena istraživanja i broj uključenih pacijenata u istraživanje. Dat je opis hirurške procedure i precizno je dato koji parametri od interesa će biti praćeni kod svakog pacijenta pre, za vreme operacije i postoperativno i u kojim vremenskim intervalima. Precizno je opisano i kojom biohemijskom metodom će kod svih pacijenata biti određivan paratiroidni hormon i kalcijum, kao i opis preparata koji su korišćeni u terapiji postoperativne hipokalcemije. Na kraju je dat i pregled statističkih metoda i principa koji su korišćeni u analizi dobijenih podataka.

Rezultati rada su prikazani tabelama i grafikonima.

Od ukupnog broja od 100 pacijenata uključenih u ispitivanje, bilo je 17 muškaraca i 83 osobe ženskog pola. Najveći broj operisanih pacijenata je bio zastupljen među ispitanicima starim 50-59 godina i iznosio je ukupno 33%. Najčešći patohistološki entitet zastupljen sa 10% je bila nodozna struma. Iz ispitivanja su izuzeti svi pacijenti sa karcinomima zbog potencijalnog rizika za disekciju vrata i dodatne mogućnosti za povredu paratiroidnih žlezdi kao i svi pacijenti sa autoimunim bolestima. Dužina trajanja bolesti štitaste žlezde se kretala od 2 do 528 meseci. Najveći broj ispitanika je bio u grupi trajanja bolesti do 50 meseci i iznosio je ukupno 61%.

Pre operacije nije bilo pacijenata sa dijagnostikovanom Graves-ovom bolešću, pacijenata sa poremećajem rada paratiroidnih žlezdi, kao i pacijenata sa poremećenim vrednostima kalcijuma. Neke vrednosti, kao što je naprimer Vitamin D, su kod svih pacijenata bile snižene (ispod granica normale), dok su vrednosti kalcitonina i TrAb-a, kod svih pacijenata bile u granicama normale.

Nivo PTH postoperativno dostiže najniži nivo nakon 24 časa (ukupno 19 pacijenata ima snižen PTH), a potom počinje da raste. Između vrednosti PTH određivanih pre operacije, intraoperativno i postoperativno, u različitim vremenskim intervalima, postoji statistički visoko signifikantna razlika. Na kontrolnom pregledu posle 2 meseca vrednosti PTH se statistički značajno ne razlikuju od preoperativnih.

Između vrednosti Ca određivanih pre operacije, intraoperativno i postoperativno, u različitim vremenskim intervalima, postoji statistički visoko signifikantna razlika. Preoperativno nije bilo hipokalcemičnih ispitanika a 24 sata posle operacije 61%. Na kontrolnom pregledu, posle 2 meseca nakon operacije, nema hipokalcemičnih pacijenata, tako da je stanje blisko preoperativnom nalazu.

Između vrednosti P određivanih pre operacije, intraoperativno i postoperativno, u različitim vremenskim intervalima, postoji statistički visoko signifikantna razlika. Nivo fosfora postoperativno dostiže najviši nivo nakon 12 časova (ukupno 15 pacijenata ima povišene vrednosti fosfora).

Preoperativno je kod svih ispitanika zabeležen nivo vitamina D ispod granica normale (100%). Na kontrolnom pregledu posle 2 meseca, vrednosti vitamina D se statistički značajno ne razlikuju od preoperativnih.

Hirurška trauma je povećala broj pacijenata sa hipokalcemijom. Maksimalno ih je bilo 64% i to 12 sati posle totalne tireoidektomije. Posle toga se zastupljenost hipokalcemije među ispitanicima smanjuje, a kalcijum se normalizuje u toku dva meseca postoperativno.

Intraoperativno je u cilju sagledavanja uticaja hirurške traume na rad paratiroidnih žlezda i hipokalcemiju, praćena i težina operisane štitaste žlezde, dužina trajanja hirurške intervencije kao i postoperativno krvarenje, odnosno količina sakupljene krvi na drenu tokom postoperativnog perioda do trenutka ekstrakcije istog.

Najmanja težina operisane štitaste žlezde iznosila je 15g dok je najveća težina iznosila 238g. Najkraće trajanje hirurške intervencije je iznosilo 45 minuta dok je najduže trajanje hirurške intervencije iznosilo 215 minuta. Zabeleženo postoperativno krvarenje je iznosilo od 0 mL do 550 mL.

Multivarijantna logistička regresiona analiza je kao najvažnije prediktore intraoperativne hipokalcemije potvrdila: procenat pada PTH od preoperativnog do intraoperativnog određivanja vrednosti kao i preoperativno izmerene vrednosti kalcijuma i vitamina D. Svako povećanje procenta pada PTH za 1% povećava rizik od nastanka intraoperativne hipokalcemije za 4,9%. Svako povećanje nivoa kalcijuma preoperativno za 1 mmol/L smanjuje rizik od nastanka intraoperativne hipokalcemije za 100%. Svako povećanje vrednosti vitamina D preoperativno smanjuje rizik od nastanka intraoperativne hipokalcemije za 11,9%.

Multivarijantna logistička regresiona analiza je kao najvažnije obeležja povezana sa hipokalcemijom (12h) potvrdila trajanje operacije i preoperativno izmerene vrednosti kalcitonina. Svako produžavanje operacije za 1 minut povećava rizik od nastanka hipokalcemije 12h nakon operacije za 2,2%. Svako povećanje preoperativno izmerenog nivoa kalcitonina za 1 pg/mL smanjuje rizik od pojave hipokalcemije 12h nakon operacije za 66,1%

Multivarijantna logistička regresiona analiza je kao najvažnija obeležja povezana sa hipokalcemijom registrovanom 24h posle operacije potvrdila: postoperativno izmerene vrednosti PTH nakon 12h i procenat pada PTH od preoperativnog do određivanja vrednosti 12h posle operacije, preoperativno izmerene vrednosti kalcitonina i težinu tireoideje. Svako povećanje vrednosti PTH, izmerene 12h posle operacije, za 1 pg/mL smanjuje rizik od nastanka hipokalcemije registrovane 24h posle operacije 7,87 puta. Svako povećanje procenta pada PTH od preoperativnog do određivanja vrednosti 12h posle operacije za 1% povećava rizik od nastanka hipokalcemije 24h posle operacije 4,14 puta. Svako povećanje nivoa kalcitonina preoperativno za 1 pg/mL smanjuje rizik od nastanka hipokalcemije registrovane 24h posle operacije za 97%. Svako povećanje težine odstranjene štitne žlezde za 1g smanjuje rizik od nastanka intraoperativne hipokalcemije za 9,8%.

Univarijantna logistička regresiona analiza za period merenja od 48h nije dala signifikantne rezultate za nijedan od analiziranih parametara.

Medju 100 operisanih ispitanika bilo je 45 ili 45% onih koji nisu primali bilo kakvu terapiju. Terapijsku nadoknadu Ca per os (Ca Sandoz šumeće tablete) dobilo je 40 operisanih, bilo da je data samostalno ili uz kapi vitamina D. U grupi ispitanika koji nisu primali terapiju, kao i onih koji su zahtevali jednodnevnu terapiju postoji statistički značajna razlika u vrednosti kalcijuma, PTH i fosfora, merenih u različitim vremenskim intervalima, u odnosu na operisane sa terapijom.

Diskusija rezultata je u skladu sa metodologijom i rezultatima drugih studija koje su pratile nastanak postoperativne hipokalcemije, vreme uzorkovanja PTH i kalcijuma, faktore rizika za nastanak postoperativne hipokalcemije i terapiju u cilju bržeg oporavka pacijenata. Doktorant je diskutovao rezultate svog istraživanja poredeći ih sa rezultatima drugih istraživača i objavljenih studija.

Navedeni **zaključci** proističu iz rezultata istraživanja i daju smernice za poboljšanje terapije postoperativne hipokalcemije nakon totalne tiroidektomije.

Poslednje poglavlje **literatura** sadrži 246 reference, uglavnom novijeg datuma objavljenih na engleskom jeziku.

Ocena naučnog doprinosa disertacije

Doktorska disertacija pod nazivom „**Uticaj hirurške traume na koncentraciju paratiroidnog hormona i kalcijuma u pacijenata podvrgnutih totalnoj tiroidektomiji kod benignih oboljenja štitaste žlezde**” predstavlja originalan i samostalni naučni rad iz oblasti endokrine hirurgije sa aktuelnim i značajnim naučnim ciljevima iz koje slede adekvatne hipoteze. Za proveru naučne hipoteze postavljenih ciljeva istraživanja korišćena je odgovarajuća metodologija koja je detaljno opisana. Disertacija je napisana jasnim i preciznim stručnim jezikom i omogućava sveobuhvatni pristup temi istraživanja. U diskusiji su jasno razmotreni rezultati savremenih istraživanja drugih autora koji se odnose na nastanak hipokalcemije nakon totalne tiroidektomije. Zaključci do kojih se došlo tokom ovog istraživanja doprineće postizanju efikasnijeg lečenja pacijenata sa postoperativnom hipokalcemijom.

Zaključak komisije

Kandidat dr Toplica Bojić, autor disertacije pod nazivom „**Uticaj hirurške traume na koncentraciju paratiroidnog hormona i kalcijuma u pacijenata podvrgnutih totalnoj tiroidektomiji kod benignih oboljenja štitaste žlezde**” iskazao je sposobnost za korišćenje metodologije naučno-istraživačkog rada i korišćenje savremene literature. Svojim originalnim radom dao je doprinos u sagledavanju pacijenata sa postoperativnom hipokalcemijom nakon totalne tiroidektomije, određivanju faktora rizika za njen nastanak i primenu terapije u cilju bržeg oporavka.

Na osnovu svega navedenog, komisija za ocenu doktorske disertacije prihvata i pozitivno ocenjuje doktorsku disertaciju, te daje predlog Nastavno-naučnom veću Medicinskog fakulteta u Nišu da prihvati uradjenu doktorsku disertaciju i donese odluku o njenoj odbrani.

Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije u sastavu:

Prof. dr Nebojša Djordjević, predsednik, Medicinski fakultet Niš

Doc. dr Aleksandar Karanikolić, mentor i član, Medicinski fakultet Niš

Prof. dr Marina Vlajković, član, Medicinski fakultet Niš

Prof. dr Sladjana Filipović, član, Medicinski fakultet Niš

Prof. dr Ivan Paunović, član, Medicinski fakultet Beograd

Glavni naučni doprinos doktorske disertacije

Rad predstavlja originalan i jedinstven naučni rad, dobro koncipiran, sa jasno postavljenim ciljevima i rezultatima od značaja za nauku i kliničku praksu, kada se radi o pacijentima kod kojih je uradjena totalna tiroidektomija zbog benignog oboljenja štitaste žlezde. Praćenje određenih kliničkih i biohemijskih parametara u različitim vremenskim intervalima: preoperativno, 20 minuta nakon operacije i 12h i 24 nakon operacije omogućava prepoznavanje i određivanje rizika za nastanak postoperativne hipokalcemije, ali isto tako i određivanje smernica za uključivanje suportivne terapije u cilju tretmana hipokalcemije.

Main scientific contribution of the doctoral dissertation

This work presents an original and unique scientific work well-designed, with clearly defined objectives and outcomes of importance to science and clinical practice, in the case of patients who had undergone total thyroidectomy for benign thyroid disease. Monitoring of certain clinical and biochemical parameters at different time intervals: preoperatively, 20 minutes and 1 hours after surgery and 24 after surgery to identify and determine the risk of postoperative hypocalcemia, but also determine guidelines for the inclusion of supportive therapy in the treatment aim hypocalcemia.

Mentor

Doc. dr Aleksandar Karanikolić _____

Broj publikovanih radova: 12

Autorski rad dr Toplice Bojića sa SCI liste iz teme doktorske disertacije:

Toplica Bojic, Ivan Paunovic, Aleksandar Diklic, Vladan Zivaljevic, Goran Zoric, Nevena Kalezic, Vera Sabljak, Nikola Slijepcevic, Katarina Tausanovic, Nebojsa Djordjevic, Dragana Budjevac, Lidija Djordjevic, Aleksandar Karanikolic. Total thyroidectomy as a method of choice in the treatment of Graves' disease - analysis of 1432 patients. BMC Surgery. 2015; 15: 39.