

**UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Katarina Taušanović**

**FAKTORI RIZIKA ZA POJAVU  
POSTOPERATIVNOG KRVARENJA U HIRURGIJI  
ŠTITASTE ŽLEZDE: STUDIJA SLUČAJEVA I  
KONTROLA**

**Doktorska disertacija**

**Beograd, 2023.**

**UNIVERSITY OF BELGRADE  
FACULTY OF MEDICINE**

**Katarina Taušanović**

**RISK FACTORS FOR POSTOPERATIVE  
HAEMOTOMA IN THYROID SURGERY: CASE  
CONTROL STUDY**

**Doctoral dissertation**

**Belgrade, 2023.**

**Mentor doktorske disertacije:**

*Prof. dr Vladan Živaljević*, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

**Komentor doktorske disertacije:**

*Prof. dr Sandra Šipetić Grujičić*, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

**Članovi komisije:**

*Prof. dr Tatjana Pekmezović*, predsednik, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

*Prof. dr Ivan Paunović*, profesor u penziji

*Prof. dr Božidar Odalović*, vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Prištini sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici

## **Zahvaljujem se:**

Svom mentoru, *prof. dr Vladanu Živaljeviću*, na neizmernoj pomoći i podršci, tokom izrade disertacije, kao i tokom zajedničkog rada.

Komentoru, *prof. dr Sandri Šipetić Grujičić*, na savetima i bezrezervnoj podršci tokom izrade disertacije.

Članovima komisije:

- *Prof. dr Tatjani Pekmezović,*
- *Prof. dr Ivanu Paunoviću,*
- *Prod. dr Božidaru Odaloviću,*

na pomoći u realizaciji disertacije.

*Doc.dr Zoranu Bukumiriću*, na pomoći prilikom obrade i tumačenja statističkih podataka.

Svim zaposlenim na *Klinici za endokrinu hirurgiju*, na pomoći prilikom izrade disertacije, kao i tokom zajedničkog rada.

*Porodici*, na ljubavi, strpljenju, podršci.

**Takođe se zahvaljujem koautorima radova koji su proizašli kao rezultat istraživanja u okviru ove doktorske teze jer su učestvovali u:**

1. Kreiranju koncepta teze: *prof. dr Vladan Živaljević, prof. dr Sandra Šipetić Grujičić;*
2. Prikupljanju podataka: *kl. ass Ksenija Jovanović i kl. ass Vesna Jovanović;*
3. Formalnoj analizi: *kl. ass Ksenija Jovanović;*
4. Istraživanju: *prof. dr Vladan Živaljević, kl. ass Vesna Jovanović;*
5. Metodologiji: *prof. dr Sandra Šipetić Grujičić, prof. dr Vladan Živaljević;*
6. Superviziji: *prof.dr Ivan Paunović;*
7. Pisanju – originalni nacrt: *prof. Vladan Živaljević, prof.dr Ivan Paunović;*
8. Pisanju- recenzija i uređivanje: *prof. Vladan Živaljević, prof. dr Sandra Šipetić Grujičić prof.dr Ivan Paunović.*

# FAKTORI RIZIKA ZA POJAVU POSTOPERATIVNOG KRVARENJA U HIRURGIJI ŠTITASTE ŽLEZDE: STUDIJA SLUČAJEVA I KONTROLA

## SAŽETAK

**Uvod:** Postoperativno krvarenje u tiroidnoj hirurgiji je retka ali potencijalno životno ugrožavajuća komplikacija. Rano prepoznavanje i hitna intervencija su ključni u zbrinjavanju postoperativnog hematoma, zbog toga je veoma važno identifikovati moguće faktore rizika za pojavu postoperativnog krvarenja, kao i vremenski okvir javljanja ove komplikacije.

**Cilj:** 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.

**Metodologija:** Sprovedena je najpre retrospektivna kohortna studija, a potom i anamnestička studija, studija slučajeva i kontrola. Analizom svih dostupnih podataka 6938 pacijenata operisanih u Centru za endokrinu hirurgiju u desetogodišnjem periodu (od 2009.godine do 2019. godine), otkrivena su 72 pacijenata kod kojih je u postoperativnom periodu došlo do pojave krvarenja koje je zahtevalo reviziju hemostaze tj.reoperaciju i evakuaciju hematoma. Ovih 72 ispitanika su uzeti za grupu slučajeva u anamnestičkoj studiji i mečovani su sa po četiri kontrole koju su činile osobe kod kojih nije došlo do pojave postoperativnog krvarenja. Iz studije su isključeni svi pacijenti mlađi od 18 godina, svi pacijenti koji su imali oboljenje paraštitastih žlezda tj. primarni ili sekundarni hiperparatiroidizam, kao i svi pacijenti sa postoperativnim hematomom koji ne zahteva hiruršku reintervenciju.

**Rezultati:** Incidencija postoperativnog krvarenja u ovoj studiji iznosi 1,04%. Šezdeset devet ispitanika sa postoperativnim krvarenjem (95.8%) je imalo krvarenje u roku od 24 časa nakon operacije. Prema univarijantnoj analizi starije životno doba, muški pol, visok indeks telesne mase, viši ASA skor, preoperativna upotreba antikoagulantne terapije, prisustvo retrosternalne strume, veća težina odstaranjene štitaste žlezde, veliki dominantni nodusi u strumi, duže trajanje operacije, visok postoperativni sistolni arterijski pritisak i postoperativna upotreba niskomolekularnog heparina su identifikovani kao značajni faktori rizika za nastanak

postoperativnog krvarenja. Muški pol, preoperativna upotreba antikoagulantne terapije, prisustvo retrosternalne strume i postoperativna upotreba niskomolekularnog heparina su prema finalnoj multivarijantnoj regresionoj analizi identifikovani kao značajni i nezavisni faktori rizika za pojavu postoperativnog krvarenja.

**Zaključak:** Neophodna su dalja istraživanja u ovoj oblasti, jer svi značajni i nezavisni faktori rizika koji su identifikovani u našoj studiji mogu predstavljati prepreku za izvođenje tiroidektomije kao jednodnevne procedure u uslovima Klinike za endokrinu hirurgiju.

**Ključne reči:** tiroidektomija, krvarenje, postoperativne komplikacije, faktori rizika, reoperacija

**Naučna oblast:** Medicina

**Uža naučna oblast:** Epidemiologija

**UDK broj:** \_\_\_\_\_

# **RISK FACTORS FOR POSTOPERATIVE HAEMOTOMA IN THYROID SURGERY: CASE CONTROL STUDY**

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Post-thyroidectomy bleeding is rare, but potentially life-threatening complication. Early recognition with immediate intervention is crucial for the management of this complication. Therefore, it is very important to identify possible risk factors of postoperative hemorrhage as well as timing of postoperative hematoma occurrence.

**Aim:** The aim of this study is to investigate the epidemiological and clinical characteristics of operated patients with postoperative bleeding and to define the necessary postoperative follow-up period in order to eliminate the risk of this complication. The aim is also to assess the frequency of postoperative hemorrhage in patients operated for various thyroid diseases and to identify independent significant factors that contribute to the occurrence of postoperative bleeding.

**Methodology:** A retrospective cohort study was conducted, as well as case control study. Retrospective review of 6938 patients undergoing thyroidectomy in a tertiary center in a ten year period (2009-2019) revealed 72 patients with postoperative hemorrhage requiring reoperation. Each patient who developed postoperative hematoma was matched with four control patients that did not develop postoperative hematoma after thyroidectomy. All patients under the age of 18 were excluded from the study, as well as patients with parathyroid disease, i.e. primary or secondary hyperparathyroidism and patients with postoperative hematoma that did not require surgical reintervention.

**Results:** The incidence of postoperative bleeding was 1,04%. Sixty-nine patients (95,8%) bled within first 24 hours after surgery. On univariate analysis older age, male sex, higher body mass index (BMI), higher ASA score, preoperative use of anticoagulant therapy, thyroidectomy for retrosternal goiter, larger thyroid specimens, larger dominant nodules, longer operative time, higher postoperative blood pressure and the use of postoperative subcutaneous heparin were identified as risk factors for postoperative bleeding. Male sex, the use of preoperative



anticoagulant therapy, thyroidectomy for retrosternal goiter and the use of postoperative subcutaneous heparin remained statistically significant on multivariate analysis ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** Further research in this area is necessary, as all the significant independent risk factors identified in our study may present an obstacle to the outpatient thyroidectomy in our settings.

**Key words:** thyroidectomy, hemorrhage, postoperative complications, risk factors, reoperation

**Scientific field:** Medicine

**The branch of scientific field:** Epidemiology

**UDK number:** \_\_\_\_\_

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1 Istorijat .....	1
1.2 Komplikacije u hirurgiji štitaste žlezde .....	5
1.3 Krvarenje i hematom .....	8
1.4 Vaskularizacija štitaste žlezde .....	9
1.5 Incidencija, etiologija i vreme javljanja postoperativnog hematoma .....	11
1.6 Faktori rizika za nastanak postoperativnog hematoma .....	12
1.7 Jednodnevna hirurgija štitaste žlezde .....	17
1.8 Dijagnoza i terapija postoperativnog hematoma .....	19
1.9 Prevencija pojave postoperativnog hematoma .....	23
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA .....	26
3. MATERIJAL I METODE .....	27
3.1 Tip studije, mesto i vreme istraživanja .....	27
3.2 Učesnici studije .....	27
3.3 Prikupljanje podataka .....	28
3.4 Statistička analiza .....	30
4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA .....	32
4.1 Rezultati retrospektivne kohortne studije .....	32
4.2 Rezultati anamnestičke studije, studije slučajeva i kontrola .....	36
4.3 Univarijantni model uslovne logističke regresije i finalni model multivarijantne logističke regresije .....	67
4.4 Nomogram .....	72
5. DISKUSIJA .....	73
6. ZAKLJUČCI .....	83

# 1. UVOD

Hirurgija štitaste žlezde, kao uostalom i sve druge hirurške procedure, povezana je sa rizikom od komplikacija. Iako su, od samog nastanka hirurgije, komplikacije neizbežna i neželjena pojava, one omogućavaju unapređenje hirurških procedura. Takođe, komplikacije koje su pratile hirurgiju štitaste žlezde su pomogle da se ustanovi funkcija štitaste i paraštitastih žlezda. Vrsta komplikacija, njihova težina i značaj, značajno su se menjali sa vremenom i napretkom hirurške tehnike.

Krvarenje je jedna od komplikacija od koje su hirurzi najviše strahovali od vremena prvih opisanih operativnih procedura na štitastoj žlezdi. U devetnaestom veku hirurgija štitaste žlezde je smatrana ne samo komplikovanom već i opasnom, a najčešće komplikacije zbog kojih su pacijenti umirali bili su krvarenje i sepsa (1).

U savremenoj hirurgiji štitaste žlezde komplikacije se kreću od životno ugrožavajućih, koje se mogu rešiti adekvatnom intervencijom, ne ostavljajući bilo kakve posledice, do onih koje nisu životno ugrožavajuće, ali koje mogu značajno da poremete kvalitet života operisanih pacijenata. Osim postoperativnog krvarenja, najčešće i najvažnije komplikacije su povrede rekurentnog laringealnog nerva i paratiroidnih žlezda, te se za hirurgiju štitaste žlezde često kaže da je u suštini "hirurgija rekurentnog nerva i paraštitastih žlezda" (2).

## 1.1 Istorijat

Prvi zapisi o operacijama štitaste žlezde su stari oko 2000 godina i potiču od *Aurus Cornelius Celsus-a*. U drugom veku nove ere, *Claudius Galen* za operaciju štitaste žlezde koristi seton, instrument u obliku žice. Postoji podatak da je *Abdul Kasan Kalebiv Abis* u Bagdadu u petom veku izveo operaciju štitaste žlezde i da je pacijent preživeo uprkos obimnom krvarenju.

Prvu totalnu tiroidektomiju zbog strume načinio je legendarni srednjevekovni arapski hirurg iz Zahre kod Kordobe, *Abu al-Qasim*, 952. godine. On u svom glavnom delu *Kitab al-Tasrif* navodi da je pacijent jedva izbegao ikrvarenje a navodno je za hemostazu koristio podvezivanje ligaturama. *Difenbach* navodi da je hirurgija štitaste žlezde nezahvalnija i

opasnija od svih drugih hirurških procedura, te ako je i ne treba zabraniti, svakao je treba ograničiti (3, 4).

Komplikacije koje su pratile hirurgiju štitaste žlezde u prvoj polovini XIX veka su bile praćene smrtnošću od preko 50%, pa je Francuska medicinska akademija 1850. godine donela preporuku kojom se savetuje da se ova vrsta hirurgije ne sprovodi rutinski, dok većina vodećih hirurga tog vremena nije želela njome da se bavi. Britanski hirurg *Liston* navodi “da se ne može isecati štitasta žlezda iz zdravog pacijenta a da se ne rizikuje smrt pacijenta od iskrvarenja” (5). *Samuel Gross*, jedan od vodećih američkih hirurga druge polovine devetnaestog veka, opisuje hirurgiju štitaste žlezde kao “užasno kasapljenje” zbog visoke stope smrtonosti kao posledice krvarenja (6).

Uprkos uvreženom mišljenju o opasnosti hirurgije štitaste žlezde, *Theodor Billroth* (Slika 1) odlučuje da se posveti ovoj vrsti hirurgije u Cirihu, području endemske gušavosti. Razlozi za operativno lečenje pacijenata uglavnom su bile kompresivne smetnje izazvane velikim strumama. Međutim, 1860. godine, osam od prvih dvadeset pacijenata umire u perioperativnom periodu, te *Billroth* prestaje sa operacijama štitaste žlezde. Na sreću, šest godina kasnije, u Beču, odlučuje da pokuša ponovo. Nakon unapređenja anestezoloških procedura, asepsa i hemostaze, stopa smrtnosti se smanjuje na ispod 10% a *Billroth* postaje jedan od najiskusnijih tiroidnih hirurga u Evropi.



**Slika 1.** Theodor Billroth (preuzeto iz reference 8)

**Referenca 8.** Sakorafas GH. Historical evolution of thyroid surgery: From the ancient times to the dawn of the 21st century. *World J Surg.* 2010;34(8):1793–804.

Prvi hirurg koji je dobio Nobelovu nagradu za medicinu 1909. godine, *Theodor Kocher* (1841-1917), je jedan od pionira hirurgije štitaste žlezde. Njegova najveća zasluga je smanjenje učestalosti komplikacija u tiroidnoj hirurgiji (Slika 2). Prvi članak o hirurgiji štitaste žlezde *Kocher* objavljuje 1878. godine kada prijavljuje smrtnost od 50%; vremenom uvodi unapređenja u hirurgsku tehniku koja dovode do smanjenja smrtnosti na 4,5%. *Kocher* je unapredio kontrolu hemostaze u tiroidnoj hirurgiji a osnove hirurgske tehnike koje je on postavio se i danas primenjuju uz određene modifikacije: poprečna incizija na vratu – Kocherov rez, razmicanje pothoidnih mišića bez presecanja, podvezivanje medijalne tiroidne vene, ekstrasakularno podvezivanje gornjih i donjih tiroidnih krvnih sudova i neprekidna precizna hemostaza. Nakon što je isključio komplikovane slučajeve iz analize, 1898. godine objavljuje smrtnost od samo 0,18%.



**Slika 2.** Theodor Kocher (preuzeto iz reference 8)

**Referenca 8.** Sakorafas GH. Historical evolution of thyroid surgery: From the ancient times to the dawn of the 21st century. *World J Surg.* 2010;34(8):1793–804.

Prateći *Kocher*-ove principe, *William Halsted*, *Charles Mayo* i *George Crile* doprinose daljem napretku tiroidne hirurgije (7, 8).

Vremenom je operacija štitaste žlezde od jedne od najfatalnijih postala jedna od najsigurnijih operacija u hirurgiji. Danas se smrtnost kod operacija štitaste žlezde, kako se navodi u nekoliko velikih serija, približava nuli. Smrtni ishod se može javiti kao posledica asfiksije zbog postoperativnog krvarenja koje nije na vreme prepoznato i adekvatno zbrinuto, zbog iskrvarenja koje može nastati kao posledica povreda velikih krvnih sudova na vratu, kao i zbog povreda jednjaka, najčešće kod infiltrativnih tumora štitaste žlezde (9, 10).

Zahvaljujući napretku tiroidne hirurgije, ne samo da je smrtni ishod kao posledica krvarenja i infekcije postao retkost, već se značajno smanjila i učestalost komplikacija koje nisu opasne po život ali mogu značajno da poremete kvalitet života operisanih pacijenata. Razvoj tiroidne hirurgije traje i danas uz pomoć tehničkih inovacija (intraoperativni monitoring laringealnih nerava, intraoperativno određivanje paratiroidnog hormona, minimalno invazivna i videoasistirana hirurgija štitaste žlezde). Sa razvojem hirurgije se smanjivala učestalost komplikacija koje prate hirurgiju štitaste žlezde, a učestalost komplikacija je mera uspeha i kvaliteta rada u hirurgiji. Osim toga, pravovremeno prepoznavanje mogućih komplikacija skraćuje boravak pacijenata u bolnici i često omogućava izvođenje operacije štitaste žlezde kao jednodnevne procedure.

## 1.2 Komplikacije u hirurgiji štitaste žlezde

Iako je danas morbiditet koji prati tiroidnu hirurgiju sveden na minimum, komplikacije ipak ostaju briga svih hirurga koji se bave ovom vrstom hirurgije, budući da se oboljenja štitaste žlezde često javljaju kod mlađih bolesnika. Operacije štitaste žlezde su danas uglavnom elektivne, pacijenti za njih moraju biti adekvatno pripremljeni, a same operacije se planiraju i sprovode sa idejom da se postigne najbolji rezultat u terapiji, sa što manjim rizikom od komplikacija.

Pacijenti koji dolaze na operaciju štitaste žlezde često nemaju posebne tegobe ili ih nisu svesni, kvalitet života im nije narušen i oni očekuju da iz bolnice izađu makar u istom stanju u kom su došli. Svaka komplikacija čini operisanog manje zdravim nego pre operacije, i ne samo da utiče na kvalitet života, nego nekada sama komplikacija predstavlja ozbiljniji zdravstveni problem nego osnovno oboljenje štitaste žlezde zbog koga se pacijent javio hiruru (7, 9).

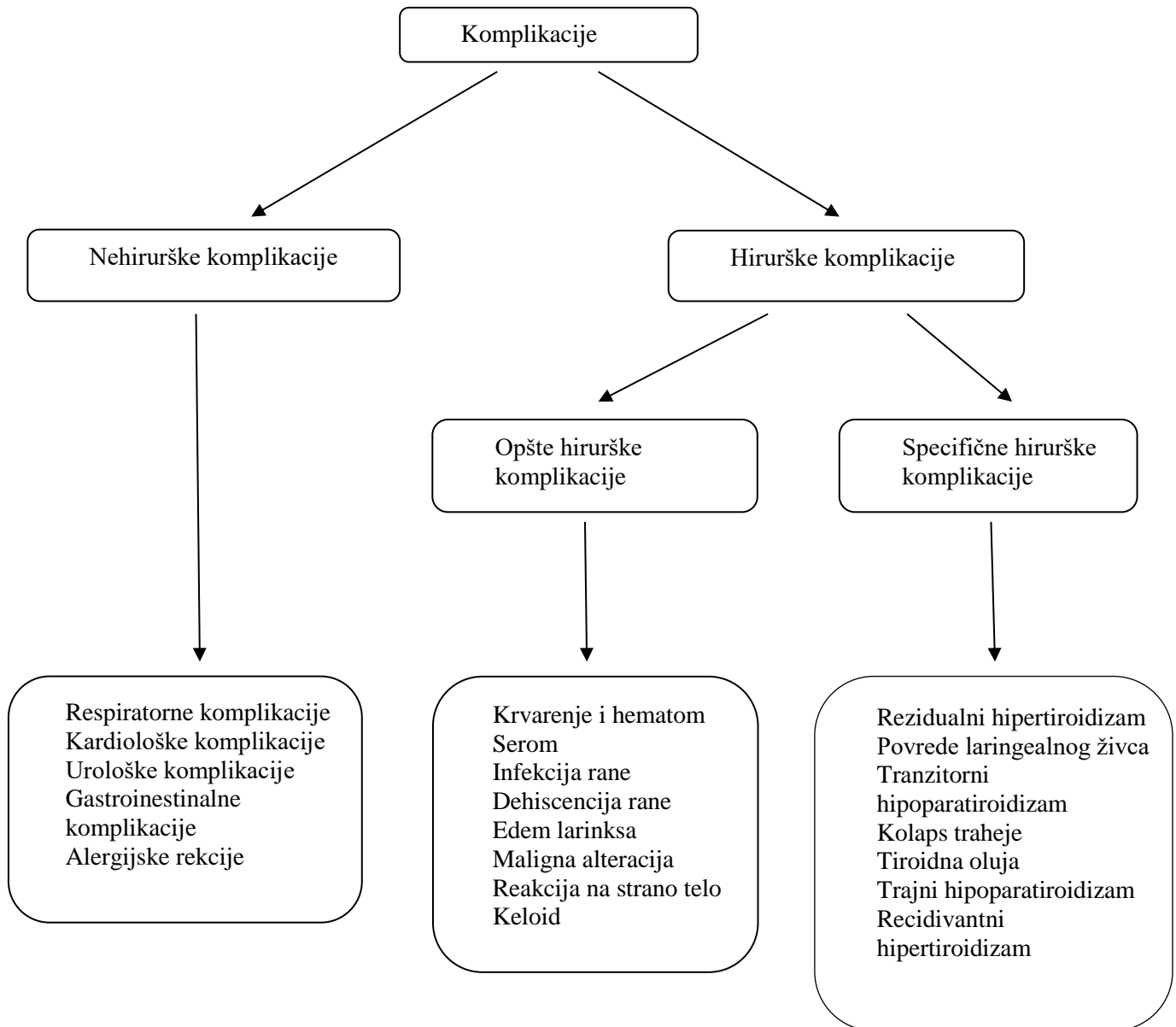
Komplikacije koje prate hirurgiju štitaste žlezde mogu biti nehirurške i hirurške (grafikon 1). Nehirurške komplikacije su relativno retke i opisuju se u 1-2% operisanih. Ove komplikacije su povezane sa samom prirodom oboljenja štitaste žlezde, pratećim bolestima koje pacijent ima kao i sa opštom anestezijom.

U nehirurške komplikacije spadaju respiratorne, kardiološke, urološke i gastrointestinalne komplikacije (mučnina, povraćanje, ileus) (9, 11). Prevencija ove vrste komplikacija se postiže preoperativnim pregledom pacijenta od strane anesteziologa koji posmatra pacijenta u celini i sprovodi adekvatnu preoperativnu pripremu. Preoperativna evaluacija bolesnika bi trebalo da obuhvati mogućnost otežane intubacije, kao i skrining reperkusija tiroidnog oboljenja na pojedine organske sisteme, naročito kardiovaskularni. Takođe, zbog mogućnosti nastanka komplikacija u perioperativnom periodu, potreban je odgovarajući monitoring, intraoperativni i u postoperativnom periodu (12).

Hirurške komplikacije koje prate hirurgiju štitaste žlezde mogu biti opšte i komplikacije specifične za hirurgiju štitaste žlezde. Ključ efikasnog i sigurnog hirurškog pristupa je u odličnom poznavanju specifične anatomije centarlnog kompartmenta vrata i u primeni precizne hirurške tehnike u cilju zaštite vitalnih struktura unutar njega. Učestalost trajnih komplikacija ne bi trebalo da bude veća od 1% u visoko specijalizovanim ustanovama (13–15). Učestalost komplikacija je obrnuto proporcionalna broju operacija. U literaturi se navodi da hirurzi koji

izvedu više od stotinu tiroidektomija godišnje u šestogodišnjem periodu, imaju značajno niži procenat komplikacija u odnosu na one koji izvedu između 30 i 100 operacija godišnje (13).

**Grafikon 1.** Podela komplikacija u hirurgiji štitaste žlezde





Hirurške komplikacije se na osnovu perioda javljanja mogu podeliti na rane, koje se javljaju dok je pacijent još u bolnici i kasne komplikacije, koje nastaju posle određenog vremena, nakon što je pacijent otpušten iz bolnice (Tabela 1) (10, 16).

U rane hirurške komplikacije u hirurgiji štitaste žlezde spadaju: jednostrane ili obostrane povrede laringealnog živca, tranzitorni hipoparatiroidizam, postoperativno krvarenje i hematoma, edem larinksa, kolaps traheje, tiroidna oluja, serom i infekcija operativne rane.

U kasne hirurške komplikacije u hirurgiji štitaste žlezde spadaju: trajni hipoparatiroidizam, recidivantni hipertiroidizam, maligna alteracija, reakcija na strano telo i keloid operativne rane. (17).

**Tabela 1.** Podela komplikacija u hirurgiji štitaste žlezde prema vremenu nastanka

<b>Rane komplikacije</b>	<b>Kasne komplikacije</b>
Povrede laringealnog nerva	Trajni hipoparatiroidizam
Tranzitorni hipoparatiroidizam	Recidivantni hipertiroidizam
Krvarenje i hematoma	Maligna alteracija
Edem larinksa	Reakcija na strano telo
Kolaps traheje	Keloid
Tiroidna oluja	
Serom i infekcija rane	

### 1.3 Krvarenje i hematoma

Postoperativno krvarenje je retka, ali potencijalno životno ugrožavajuća i nepredvidiva komplikacija hirurgije štitaste žlezde (4, 6). Štitasta žlezda je dobro prokrvljen organ i ne iznenađuje činjenica da je postoperativno krvarenje jedna od komplikacija tiroidne hirurgije. U poslednje dve decenije broj pacijenata operisanih zbog različitih oboljenja štitaste žlezde je u stalnom porastu. Uporkos unapređenjima hirurške tehnike, inovacijama u hirurškom instrumenatarijumu i boljem poznavanju tiroidne patologije, potstoperativno krvarenje ostaje najvažnija komplikacija u hirurgiji štitaste žlezde jer predstavlja urgentno i po život opasno stanje (18).

Adekvatna hemostaza je od najveće važnosti tokom hirurgije štitaste žlezde; krvarenje tokom operacije može prebojiti tkiva što značajno povećava mogućnost povrede rekurentnog nerva i paraštitastih žlezda. Osim toga, preciznom intraoperativnom hemostazom se sprečava pojava postoperativnog hematoma (19).

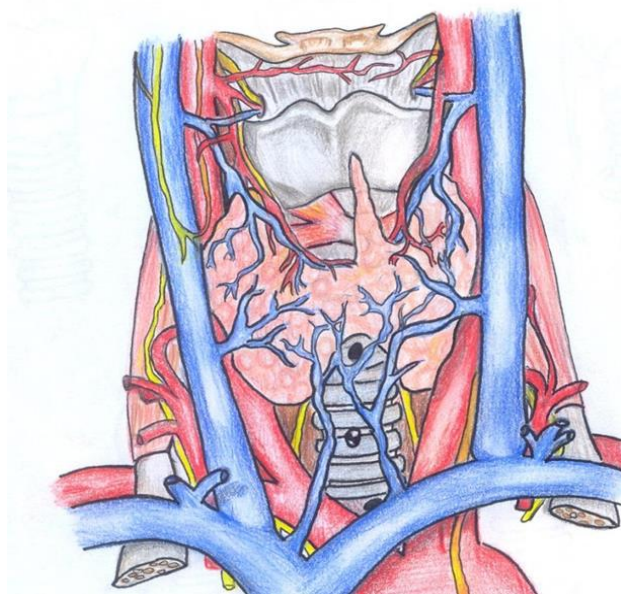
U literaturi se najčešće navodi termin “kompresivni hematoma” kojim se opisuje potencijalna kompromitacija disajnog puta koja nastaje kao rezultat postoperativnog krvarenja. Međutim, sam hematoma, u najvećem broju slučajeva, nije u stanju da svojim pritiskom na trahealnu hrskavicu izazove zastoj disanja. Ono što može da ugrozi dijsajni put pacijenta jeste laringofaringeralni edem koji nastaje kao posledica poremećene venske i limfne drenaže (4, 19).

Postoperativno krvarenje u tiroidnoj hirurgiji se manifestuje određenim kliničkim simptomima i znacima. Pacijent može imati respiratorni distres, bol ili pritisak u vratu ili disfagiju. Znaci postoperativnog krvarenja su: progresivno oticanje vrata, krvarenje duž ivica rane, krvarenje na dren ako je dren plasiran, pojava dispneje ili stridora (20).

## 1.4 Vaskularizacija štitaste žlezde

Štitasta žlezda je bogato vaskularizovana endokrina žlezda. Važnost poznavanja vaskularizacije štitaste žlezde leži u činjenici da postoje određene anatomske varijacije arterija i vena koje vaskularizuju štitastu žlezdu, kao i da su ovi krvni sudovi u bliskom odnosu sa drugim važnim strukturama u vratu, pre svega sa rekurentnim nervima (21). Štitastu žlezdu ishranjuju dva para arterija, gornji i donji par, i dreniraju dva ili tri para vena, gornji, donji i nestalni srednji par tiroidnih vena (Slika 3).

Gornja tiroidna arterija je prva grana spoljne karotidne arterije od koje se odvaja u nivou iznad tiroidne hrskavice i spušta se medijalno nadole u centralni kompartment vrata. Prelazi ispred gornjeg konstriktora ždrebla i na prednje-spoljnoj strani lobusa štitaste žlezde daje tri završne grane: prednju, zadnju i nestalnu lateralnu granu. Prednja grana je relativno velika i vaskularizuje istmus i piramidalni režanj, a može se anastomozirati sa istoimenom arterijom suprotne strane. Zadnja grana gornje tiroidne arterije vaskularizuje gornji par paratiroidnih žlezda i može se anastomozirati sa donjom tiroidnom arterijom iste strane gradeći Evansovu arkadu (22).



**Slika 3.** Vaskularizacija štitaste žlezde (preuzeto iz reference 17)

**Referenca 17.** Paunović I, Diklić A, Živaljević V. Hirurgija štitaste žlezde. Prvo izdanje. Beograd: Zavod za udžbenike 2017.

Donja tiroidna arterija nastaje iz tireocervikalnog trunkusa arterije subklavije a u 15% slučajeva može biti i njena direktna grana. Sa ishodišta polazi naviše preko prednjeg skalenskog mišića i u nivou krikoidne hrskavice skreće medijalno i zauzima horizontalni pravac. Nakon što prođe iza karotidnog omotača probija prevertebralnu fasciju iza tiroidne žlezde ukrštajući se sa rekurentnim nervom čiji je pravac pružanja nešto vertikalniji. Može da prolazi ispred, iza ili da se grana sa obe strane nerva dajući dve ili najčešće tri završne grane: donju, zadnju, koja se anastomozira sa zadnjom granom gornje tiroidne arterije, i unutrašnju granu. Od završnih grana, a nekada i od glavnog stabla, polazi grana za donju paratiroidnu žlezdu i donja laringealna arterija koja prati rekurentni nerv sve do larinksa. Na mestu ukrštanja rekurentnog nerva i donje tiroidne arterije nerv se najlakše identifikuje ali je to mesto gde se najlakše može i povrediti.

Vensku drenažu štitaste žlezde čine dva ili tri para vena koje se međusobno slobodno anastomoziraju na žlezdi. Gornja tiroidna vena prati gornju tiroidnu arteriju i uliva se u unutrašnju jugularnu venu ili u tirolingvofacijalno stablo. Srednja tiroidna vena (Koherova vena) je najnestalnija i odvaja se od žlezde u nivou spoja donje i srednje trećine lobusa, prelazi preko prednje strane zajedničke karotidne arterije i drenira se u unutrašnju jugularnu venu. Donje tiroidne vene polaze sa donjih polova žlezde i ulivaju se u odgovarajuće brahiocefalične vene ili u ređim slučajevima, prelazeći preko prednje strane traheje, stvaraju zajedničko stablo ili pleksus (vena thyroidea ima) koji se uliva u levu brahiocefaličnu venu (3).

## 1.5 Incidencija, etiologija i vreme javljanja postoperativnog hematoma

Incidencija postoperativnog krvarenja u tiroidnoj hirurgiji se kreće od 0,43 do 4,39%, (4, 6, 10, 18, 19, 23–27). Razlika u prijavljenoj incidenciji u velikim serijama potiče iz razlike u definisanju postoperativnog hematoma. Dok neki autori u svojim serijama navode pojavu svih postoperativnih hematoma, i onih koji ne zahtevaju reintervenciju, drugi navode samo one koji zahtevaju vraćanje pacijenta u u operacionu salu tj. reintervenciju i reviziju hemostaze. Naime, mali hematomi koji ne izazivaju respiratorne tegobe mogu se javiti nakon operacija velikih i recidivantnih struma. Većina tih malih hematoma se resorbuje spontano ili mogu biti evakuisani samo aspiracijom i evakuacijom hematoma iglom. Na isti način se tretira većina hematoma u potkožnom tkivu koji u ogromnom broju slučajeva ne zahtevaju reintervenciju.

Kada se tiroidektomija izvodi pod adekvatnim uslovima, od strane edukovanih hirurga koji imaju solidno poznavanje anatomije vrata i kada se sprovodi minuciozna hirurška tehnika incidencija komplikacija je svedena na minimum, te većina referentnih Centara u razvijenim zemljama prijavljuju incidenciju hematoma manju od 2%.

Štitasta žlezda je dobro prokrvljen organ i krvarenje se može javiti bilo gde u operativnom polju. Mesta potencijalne hemoragije predstavljaju površne arterije i vene vrata kao i svi krvni sudovi koji učestvuju u direktnoj vaskularizaciji štitaste žlezde. Etiologija nastanka postoperativnog hematoma uključuje: spadanje ligature sa podvezanog krvnog suda, ponovno otvaranje prethodno kauterizovanog krvnog suda ili krvarenje iz rezidualnog tiroidnog tkiva kod manje opsežnih operacija (16, 28).

Vremenski interval nakon tiroidektomije u kome se može javiti postoperativno krvarenje je varijabilan. Iako se većina krvarenja javlja u prvih šest do osam časova nakon operacije, neki autori navode da se u čak 60% slučajeva krvarenje javlja nakon šest časova (27) a ima studija gde se opisuje pojava postoperativnog krvarenja i nekoliko dana nakon tiroidektomije (10, 28, 29). Ipak, većina tj. 80 do 90 procenata svih postoperativnih krvarenja se javlja u prva 24 časa nakon tiroidektomije (30, 31). Postoperativno krvarenje stoga predstavlja najvažniji ograničavajući faktor za sprovođenje jednodnevne hirurgije štitaste žlezde.

## 1.6 Faktori rizika za nastanak postoperativnog hematoma

Postavlja se pitanje da li postoje određeni faktori rizika koji mogu da ukažu na veću mogućnost nastanka postoperativnog krvarenja i šta se može učiniti da se spreči nastanak hematoma (32–34). Sprovedeno je nekoliko studija koje se bave ovom komplikacijom, ali njihovi rezultati su dosta oprečni. Za svaku studiju u kojoj se određeni faktor dovodi u vezu sa povećanim rizikom krvarenja, obično postoji nekoliko studija koje ne nalaze nikakvu vezu među tim događajima. To je najverovatnije posledica činjenice da je krvarenje retka komplikacija i da većina ovih studija nema dovoljnu snagu da detektuje statistički značajnu razliku (1).

Mnogi faktori rizika za pojavu postoperativnog krvarenja su identifikovani i svi oni se mogu podeliti na dve velike grupe, one koji se odnose na pacijenta i one koji se odnose na samu operaciju (Tabela 2) (6, 18, 25–27, 31, 32, 35–38). Preoperativna kontrola faktora rizika na koje se može uticati, značajno utiče na ishod lečenja. Za razliku od drugih komplikacija u hirurgiji štitaste žlezde, pre svega povreda rekurentnih nerava i hipoparatiroidizma, sa brojem operacija se značajno ne smanjuje procenat postoperativnog krvarenja. Takođe, izgleda da ni upotreba novih hirurških tehnika i tehnoloških inovacija, kao ni standardizacija u izvođenju hirurških procedura, ne doprinose značajno smanjenju incidencije postoperativnog krvarenja (39).

Faktori rizika koji su povezani sa samim pacijentom obuhvataju demografske osobine pacijenta (starost, pol), komorbiditete, pre svega na urođenu i stečenu sklonost ka krvarenju (hemofilija, *von Willebrandova* bolest, hronična bubrežna slabost, upotreba antikoagulantnih lekova, upotreba aspirina i drugih antiagregacionih lekova), kao i faktore koji se odnose na samu prirodu oboljenja štitaste žlezde (hipertireoza, maligna bolest).

Što se tiče faktora koji se odnose na samu operaciju, poznato je da veći rizik za postoperativno krvarenje postoji posle operacije retrosternalnih i recidivantnih struma. Zatim su tu faktori koji se odnose na opseg operativnog lečenja (jednostrana ili bilateralna operacija, totalna ili subtotalna tiroidektomija, disekcija limfnih nodusa) i samu hiruršku tehniku.

Uloga anesteziologa u prevenciji postoperativnog krvarenja je takođe značajna. Neophodna je laka ekstubacija tako da pacijent ne kašlje, ne napreže se, nema mučninu, kako bi se izbeglo povećanje venskog/arterijskog pritiska, kao i dobra kontrola postoperativne hipertenzije (4, 36).

**Tabela 2.** Faktori rizika za pojavu postoperativnog krvarenja

Faktori rizika koji se odnose na pacijenta	Faktori rizika koji se odnose na operaciju
<p><b>Demografski faktori</b>            Starost            Pol            Indeks telesne mase (ITM)</p> <p><b>Komorbidity</b>            Poremećaji krvarenja            (hemofilija, <i>von Willebrandova</i> bolest)            Hronična bubrežna slabost            Antikoagulantni lekovi            Aspirin i drugi antiagregacioni lekovi</p> <p><b>Tiroidna patologija</b>            Maligni tumori            Hipertireoza (Mb.Graves, toksični adenom, polinodozna toksična struma)</p>	<p><b>Opsežnost operacije</b>            (jednostrana ili bilateralna resekcija)</p> <p><b>Operacija retrosternalne strume</b></p> <p><b>Operacije recidivantne bolesti štitaste žlezde</b></p> <p><b>Krvarenje tokom operacije</b></p> <p><b>Hirurška tehnika</b>            (način pristupa, presecanje pothoidnih mišića, način zatvaranja rane, minimalno invazivna hirurgija)</p> <p><b>Faktori rizika povezani sa anestezijom</b>            Postoperativno napinjanje i kašalj            Postoperativno povraćanje            Postoperativna hipertenzija</p>

Kada je reč o demografskim faktorima, mnogobrojne velike serije pokazuju da su muškarci većem riziku od postoperativnog krvarenja u odnosu na žene. Muškarci su, naime, u 1,5 do 2 puta većem riziku od postoperativnog krvarenja u odnosu na žene (25, 30, 36, 40).

Dok u studijama *Godballe*-a i *Bergenfelz*-a stariji pacijenti imaju veći rizik krvarenja, u studiji *Leyre*-a i saradnika starost nije značajan faktor rizika za pojavu postoperativnog hematoma (25, 30, 36). U studiji *Godballe*-a relativan rizik krvarenja je 1,5 veći kod pacijenata starijih od 50 godina, u studiji *Bergenfelz*-a pacijenti kod kojih je došlo do pojave krvarenja imaju prosečnu starost od 60 godina, dok kod onih kod kojih nije došlo do krvarenja prosečna starost iznosi 48 godina, što predstavlja statistički značajnu razliku. *Breuer* u svojoj studiji iz 2013. godine poredi stope pojave postoperativnog hematoma nakon tiroidektomije kod odraslih i u pedijatrijskoj populaciji i zaključuje da se hematomi znatno češće javljaju kod odraslih pacijenta (41).

Kada je reč o indeksu telesne mase, nekoliko velikih studija pokazuje da su gojazne osobe u većem riziku od pojave postoperativne hemoragije (27, 42, 43). U studiji *Sun*-a i saradnika iz 2020. godine se navodi da je visok ITM nezavistan faktor rizika za pojavu postoperativne hemoragije kako kod pacijenata operisanih zbog benignih oboljenja štitaste žlezde, tako i kod onih operisanih zbog karcinoma štitaste žlezde (44). Sa druge strane u studiji *Morton*-a i saradnika ITM nije imao uticaja na pojavu postoperativnog hematoma koji bi zahtevao hiruršku reintervenciju (32).

Pacijenti koji imaju poremećaj koagulacije, bilo urođen ili stečen, se smatraju visokorizičnim za pojavu postoperativnog krvarenja u svim granama hirurgije. Iako ima studija koje ukazuju da koagulopatija može biti faktor rizika pojave postoperativnog hematoma (29), najveće studije u kojima je specifično ispitivan uticaj koagulopatije na pojavu hematoma ukazuju da ne postoji razlika u incidenciji postoperativnog krvarenja kod pacijenta sa koagulopatijom u odnosu na mečovane kontrole (27, 30). Sa druge strane, operacije u endokrinološkoj hirurgiji su elektivne, pacijenti se za njih pripremaju, te i pacijenti koji imaju urođenu ili stečenu hemoragijski dijatezu mogu biti adekvatno pripremljeni kako bi se rizik pojave inta i postoperativnog krvarenja sveo na minimum. Pacijentima sa hemofilijom treba nadoknaditi faktore koagulacije, pacijentima sa *von Willebrandovom* bolešću dati dezmozpresin ili koncentrate faktora koagulacije a pacijenti koji su na antikoagulantnoj ili antiagregacionoj terapiji treba da obustave uzimanje terapije nekoliko dana pre operacije. Kada su u pitanju pacijenti sa poremećajem funkcije trombocita, koja je nastala kao posledica hronične bubrežne bolesti ili sa koagulopatijom kao posledicom ciroze jetre i sa drugim stanjima koja mogu da utiču na koagulaciju, priprema se sastoji, pre svega, u što boljoj kontroli osnovne bolesti.

Najzad, poznato je da tiroidna patologija ima određenu ulogu u pojavi postoperativnog krvarenja. Ipak, iako se za određena stanja kao što su maligna patologija i hipertireoidizam empirijski zna da povećavaju rizik od postoperativnog krvarenja, malo je dokaza u postojećoj literaturi koji podržavaju ova uverenja.

U velikoj danskoj studiji, od 5400 pacijenata 230 je imalo postoperativni hematoma, a maligni histološki nalaz je bio značajan nezavisni faktor rizika za pojavu postoperativne hemoragije (25). U studiji *Promberger*-a pacijenti koji su imali operaciju zbog maligne bolesti su imali veći rizik pojave hematoma (50 od 2460 pacijenata, 2,0%) (6). S druge strane, u studiji *Burkey*-a na 13817 pacijenata, samo 42 je imalo postoperativni hematoma i nije nađena veza



između postoperativnog krvarenja i maligne histologije. Ova studija verovatno nema dovoljnu snagu da detektuje statistički značajnu razliku, budući da je samo devet pacijenata sa postoperativnim krvarenjem imalo malignu bolest (27).

Smatra se da su pacijenti sa hipertireoidizmom u povećanom riziku od krvarenja zbog povećane vaskularizacije štitaste žlezde kod toksičnih struma (*Graves*-ova bolest, toksični adenom, polinodozna toksična struma). Iz tog razloga, mnogi pacijente sa dijagnozom hipertireoidizma preoperativno pripremaju Lugolovim rastvorom (zasićeni rastvor kalijum jodida) kako bi smanjili protok krvi u parenhimu štitaste žlezde (45–48). *Menegaux* u svojoj studiji navodi stope postoperativnog krvarenja od 15% kod pacijenata sa hipertireoidizmom i 1,6% kod eutiroidnih pacijenata, što je statistički značajna razlika (49). Uprkos dokazanoj hipervaskularizovanosti toksičnih struma i dokazima o češćoj pojavi postoperativnog hematoma kod pacijenata sa hipertireoidizmom (23, 24, 50, 51), u mnogim velikim serijama nije nađena statistički značajna povezanost između pojave postoperativnog hematoma i hipertireoidizma (25–27).

Što se tiče faktora rizika koji se odnose na samu operaciju, većina dokaza u postojećoj literaturi su takođe nedosledni. Opseg operacije (jednostrana ili bilateralna operacija) i operacija zbog recidiva bolesti štitaste žlezde su identifikovani kao faktori rizika za pojavu postoperativnog hematoma u nekim radovima, dok u drugim nisu. Do pre dvadeset godina izvođenje subtotalne tiroidektomije je smatrano zlatnim standardom kako bi se pojava komplikacija, pre svega povreda rekurentnog nerva, svela na minimum. Danas to više nije slučaj, ni za maligne ali ni za benigne lezije. Zapravo, u savremenoj hirurgiji štitaste žlezde ključno je izbeći ponovnu operaciju, koliko je god moguće, izvođenjem optimalne hirurške procedure tokom inicijalne operacije. U studiji *Godballe*-a bilateralna operacija je identifikovana kao značajan nezavisni faktor rizika za postoperativno krvarenje dok operacija zbog recidiva bolesti nije (25). U drugoj velikoj studiji *Menegaux*-a i saradnika postoji značajna razlika u stopama postoperativnog krvarenja kod pacijenata koji su po prvi put operisani zbog različitih oboljenja štitaste žlezde u odnosu na one koji su operisani zbog recidiva tiroidne bolesti (0,7% i 2,5% respektivno) (49). U studiji *Burkey*-a i saradnika ni operacija zbog recidiva bolesti niti opseg operacije nisu faktori rizika za pojavu postoperativnog hematoma (27).

Pretpostavlja se, takođe, da kod operacija retrosternalnih struma postoji povećana sklonost ka postoperativnom krvarenju. Učestalost tiroidektomije zbog retrosternalne strume u odnosu na

ukupan broj izvedenih tiroidektomija u različitim studijama se kreće u rasponu od 2 do 19 procenata (52). Ovako velika razlika u incidenciji pojave retrosternalne strume je posledica ne sasvim jasnih kriterijuma prilikom definisanja retrosternalne strume. Dve najčešće korišćene definicije su da je to bilo koja struma koja se spušta ispod ravni gornje tarakalne aperture i/ili struma kod koje se 50% volumena žlezde nalazi u medijastinumu. U studiji *Samona-e* i saradnika pacijenti sa retrosternalnom strumom su značajno češće krvarili u odnosu na pacijente kod kojih nije bilo retrosternalne propagacije strume (20). U studiji *Godballe-a* i saradnika pacijenti sa retrosternalnom strumom su krvarili čeće u odnosu na kontrole, ali retrosternalna struma nije značajan i nezavisni faktor rizika za pojavu posoperativnog krvarenja (22).

Pojava izraženog krvarenja tokom same operacije štitaste žlezde se dovodi u vezu sa povećanim rizikom od pojave postoperativne hemoragije i često je jedan od faktora na osnovu koga se hirurzi, koji rutinski ne koriste drenažu nakon tiroidektomije, odlučuju da li će plasirati dren u ložu ili ne. Na ovaj način se može objasniti i zašto se drenaža operativne rane dovodi u vezu sa povećanim rizikom od postoperativnog krvarenja u nekim radovima. Sama ideja da pojačano krvarenje tokom operacije može biti uzrok i povećane postoperativne hemoragije je takođe deo obrazloženja za upotrebu Lugolovog rastvora kod pacijenata koji imaju hipertiroidizam jer je dokazano da upotreba Lugolovog rastvora smanjuje intraoperativno krvarenje (45). I dok ne postoje studije koje ispituju efekat upotrebe kalijum jodida na incidenciju pojave postoperativnog krvarenja, ima radova koji dokazuju da nema razlike u incidenciji postoperativnog krvarenja u odnosu na količinu izgubljene krvi tokom same operacije (27). Sa druge strane u velikoj danskoj studiji *Godballe-a* i saradnika, izraženo intraoperativno krvarenje je značajan prediktor postoperativnog krvarenja ali ne i značajan i nezavisni faktor rizika u multivarijantnoj analizi (25).

Hirurška tehnika, kako je više puta istaknuto, ima značajnu ulogu u prevenciji postoperativnog hematoma. Posebnu pažnju treba obratiti prilikom pristupa cervikalnoj loži vrata kao i prilikom rekonstrukcije operativne rane. Ako se pothioidni mišići presecaju, umesto da se razdvoje duz srednje linije, sami mišići mogu postati potencijalno mesto postoperativne hemoragije, ako se adekvatno ne podvežu (1, 4). Nekada je, međutim, nemoguće izbeći presecanje mišića, kao kod inflamatornih bolesti štitaste žlezde kada postoje adhezije, ili kada postoji infiltracija mišića malignim tumorom. Takođe, prilikom longitudinalnog zatvaranja pothioidnih mišića moguće su povrede prednjih jugularnih vena. Iako su ovo dobro poznata

mesta potencijane postoperativne hemoragije, malo je dokaza u literaturi koji na njih ukazuju, osim što se u pojedinim velikim serijama pothidoni mišići i prednje jugularne vene nalaze sa istom učestalošću kao izvor krvarenja prilikom revizije hemostaze (27).

Način hirurške disekcije može biti značajan doprinoseći faktor nastanku postoperativne hemoragije. Minimalna disekcija koja se primenjuje u minimalno invazivnim pristupima može dovesti do smanjenog formiranja hematoma. *Micolli* u rezultatima prve studije u kojoj su pacijenti operisani minimalno invazivnom video asistiranom metodom, ne prijavljuje pojavu postoperativnog krvarenja u seriji od 427 pacijenata (53), dok u kasnijoj studiji na 2698 pacijenata prijavljuje incidenciju postoperativnog krvarenja od 0,2% (54). U studiji *Zheng-a* i saradnika u seriji pacijenata operisanih minimalno invazivnom video asistiranom metodom incidencija krvarenja iznosi 0,5% (55). *Cougard* u svojoj preliminarnoj seriji pacijenta operisanih totalno endoskopskim pristupom ne prijavljuje pojavu postoperativnog hematoma (56). Slično nije bilo hematoma u seriji endoskopskih tiroidektomija zbog solitarnog nodusa *Gagner-a* i saradnika (57).

I najzad, faktori povezani sa anaestezioškim procedurama mogu imati uticaj na nastanak postoperativne hemoragije. Najčešće se kao faktori rizika za pojavu postoprativnog krvarenja navode napinjanje pacijenta tokom ekstubacije, postoperativni kašalj i povraćanje i postoperativna hipertenzija uzrokovana bolom (1, 58, 59). Iz ovih razloga mnogi savetuju pažljivu ekstubaciju pacijenata kako bi se izbegla pojava kašlja i povraćanja, upotrebu antiemetika i analgetika za kontrolu bola, ali uz ograničenu upotrebu narkotika, koji mogu da uzrokuju mučninu i povraćanje (60).

## **1.7 Jednodnevna hirurgija štitaste žlezde**

Ako se uzme u obzir najčešće vreme javljanja postoperativnog hematoma, nemogućnost da se sa sigurnošću identifikuju faktori rizika za pojavu hematoma i posledično nemogućnost da se definiše visokorizična grupa pacijenata za pojavu ove komplikacije, jasno je zašto postoperativno krvarenje predstavlja glavni ograničavajući faktor za izvođenje tiroidektomije kao jednodnevne procedure, a pogotovo kao ambulantne procedure.

Tradicionalno, u hirurgiji štitaste žlezde, pacijenti su opservirani do 72 sata nakon operacije. U poslednje vreme postoji pojačan napor da se pacijentima omogući efikasna nega, a

da se istovremeno i skрати dužina boravka pacijenta u bolnici, tj. da se tiroidektomija izvodi kao jednodnevna procedura kod adekvatno selektovanih pacijenata (61). 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.

Zagovornici jednodnevne hirurgije navode da se većina postoperativnih krvarenja javlja u prvih 6 do 8 časova nakon operacije, u kom periodu su pacijenti obično smešteni u jedinicama poluintenzivnog lečenja, te ako postoji bilo kakva zabrinutost pacijent može ostati na posmatranju tokom noći. Budući da se krvarenje javlja kod otprilike 1% operisanih, najveći broj pacijenata može biti otpušten istog popodneva nakon operacije, što povećava zadovoljstvo pacijenata i smanjuje troškove bolničkog lečenja (62–64).

S druge strane, ima tiroidnih hirurga koji zagovaraju da svi pacijenti kod kojih je načinjena tiroidektomija treba da budu hospitalizovani tokom noći radi praćenja. Oni ističu da se od 50 do 75% hematoma javlja u prvih 6 do 8 časova nakon operacije dok se od 80 do 97% javlja u periodu do 24 časova nakon operacije. U svojoj studiji, *Schwartz* procenjuje da se oko 94 smrtna ishoda povezana sa krvarenjem na 100,000 operisanih pacijenata, mogu prevenirati tako što će pacijenti postoperativno biti praćeni tokom 24 umesto tokom šest časova (30,31,65).

Takođe, ima hirurga koji preporučuju modifikovan pristup ovom problemu. Oni pacijente kojima je načinjena lobektomija otpuštaju iz bolnice istog dana, nakon određenog perioda praćenja, dok pacijenti kod kojih je načinjena totalna tiroidektomija ili disekcija limfnih nodusa vrata, ostaju u bolnici tokom noći (10).

Većina postoperativnih komplikacija u hirurgiji štitaste žlezde kao što su postoperativno povraćanje i postoperativna hipokalcemija nisu životno ugrožavajuće i mogu biti značajno ublažene ranom primenom odgovarajućih medikamenata. Stoga postoperativno krvarenje predstavlja najvažniji kontraargument skraćivanju postoperativnog boravka u bolnici s obzirom da je sigurnost pacijenta kod ovih operacija od suštinskog značaja. Pravilna selekcija pacijenata koji su kandidati za ambulantnu hirurgiju je izuzetno važna. Razvoj jednodnevne hirurgije u svakoj zdravstvenoj ustanovi treba da bude rezultat zajedničkog rada hirurga, anesteziologa i medicinskih tehničara koji rade u timu i koji su svesni incidencije javljanja postoperativnih komplikacija u svojoj ustanovi (66).

## 1.8 Dijagnoza i terapija postoperativnog hematoma

Simptomi postoperativne hemoragije se kreću od osećaja stezanja u vratu do akutne respiratorne insuficijencije. Zbog toga su rana detekcija, pažljiva opservacija pacijenta i odgovarajuća intervencija ključne u zbrinjavanju postoperativnog hematoma. Neblagovremena intervencija može dovesti do fatalnog ishoda (20).

Ako je operacija štitaste žlezde urađena bez drenaže operativne rane, prvi znak krvarenja je osećaj stezanja u vratu uz oticanje istog. Manji otok se može javiti posle svake operacije štitaste žlezde i posledica je otoka mekih tkiva. Ali ako je otok veliki ili naglo nastao, pogotovu u prvih nekoliko sati nakon operacije i ako je uz to praćen ekhimozom potkožnog tkiva, treba posumnjati na moguću hemoragiju. Zatim se javljaju dispneja, promuklost i inspiratorni huk, bol u vratu, otežano gutanje a zatim i agitacija, konfuzija i preznojavaње (4, 23, 24). Ukoliko je načinjena drenaža operativne rane, onda je obično prvi znak krvarenja pojačano oticanje krvi na dren a ako dođe do koagulacije krvi i opstrukcije drena onda se javljaju opisani simptomi, a uz to može doći i do curenja krvi duž ivica rane (Slika 4) (17).



**Slika 4.** Postoperativni hematom

Postoperativna krvarenja mogu biti arterijska ili venska. Kod arterijskih krvarenja, koja su obično obilnija, krv je svetlija a često vrlo brzo dolazi i do otoka vrata. Kod venskih krvarenja krv polako ali u kontinuitetu otiče u dren, a do otoka vrata dolazi u situacijama kada je funkcija drene opstruirana formiranim koagulumima (4, 37).

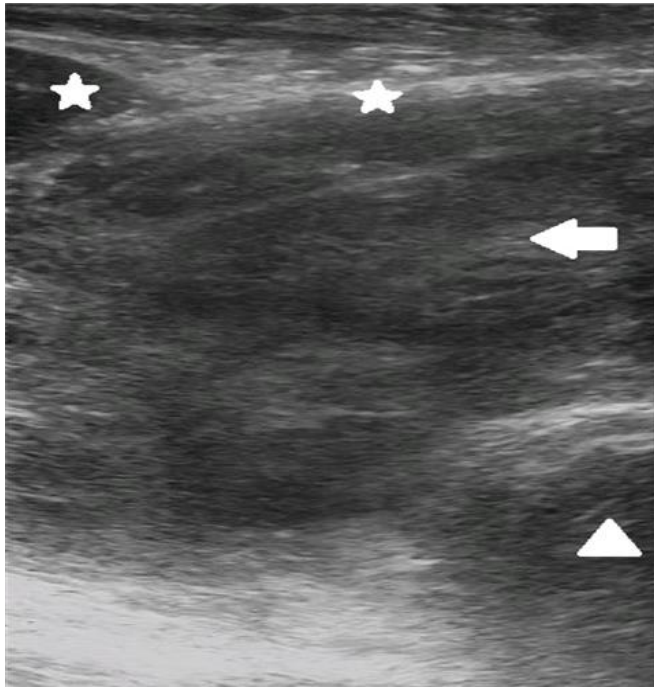
Veoma je važno napraviti razliku između krvarenja u visceralnom prostoru vrata i potkožnom tkivu, što nije uvek jednostavno, jer se i kod krvarenja u visceralnom prostoru vrata, hematoma širi između šavova na pothoidnoj muskulaturi u potkožno tkivo. Kod krvarenja samo u potkožnom tkivu nema kompresivnih smetnji, otežanog disanja, inspiratornog huka, i za razliku od krvarenja u visceralnom prostoru vrata, nema otoka u supraklavikularnim jamama, lateralno i visoko na vratu (Slika 5).



**Slika 5.** Potkožni hematoma

Kod krvarenja u visceralnom prostoru vrata skoro uvek je indikovana hirurška reeksploracija dok kod krvarenja u potkožnom tkivu, osim ukoliko je krvarenje iz prednjih jugularnih vena, uglavnom nije potrebna revizija u operacionoj sali u uslovima opšte endotrahealne anestezije. Dovoljna je aspiracija i evakuacija hematoma iglom i jače postavljen kompresivni zavoj. Nekada je dovoljno plasirati hemostatske šavove.

Ultrazvučnim pregledom se najlakše može napraviti razlika između potkožnog i visceralnog krvarenja. Naime, kod potkožnog krvarenja hematoma se nalazi iznad fascije pothiodnih mišića dok se kod krvarenja u dubokom prostoru vrata hematoma nalazi ispod fascije (Slika 6) (17).



Legenda

- \* pothiodni mišići
- hematoma
- △ traheja

**Slika 6.** Ultrazvučni nalaz dubokog hematoma vrata

Dijagnoza postoperativne hemoragije, mora ipak da bude načinjena na osnovu kliničkih simptoma, koji nekada mogu biti vrlo suptilni, i na osnovu pažljive opservacije pacijenta, budući da ultrazvučni nalazi nekada mogu biti teški za interpretaciju, pogotovo ako je na inicijalnoj operaciji u ložu plasirano neko od hemostatskih sredstava (na primer *Surgicel*) (18).

Prvi korak u tretmanu pacijenata kod kojih je došlo do postoperativnog krvarenja koje zahteva reviziju, jeste obezbeđivanje disajnog puta intubacijom, što nekada može biti jako otežano. U slučaju krvarenja intubacija je uvek otežana čak i kada je intubacija na prvoj operaciji učinjena bez problema. Osim što pritiska membranozni deo traheje, hematoma dovodi do edema i dislokacije larinksa što dovodi do otežane intubacije kod pacijenata sa postoperativnom hemoragijom. Veoma je važno na vreme prepoznati potrebu za revizijom operativne rane i na vreme transportovati pacijenta u operacionu salu gde će biti intubiran, a reeksploracija učinjena u uslovima asepse.

Ponekad je potrebno načiniti hitnu dekompresiju rane, još u bolesničkoj sobi, kada postoji ozbiljan respiratorni distres. Pri tome nije dovoljno samo ukloniti šavove sa kože već je često potrebno ukloniti i šavove sa pothoidnih mišića, ukloniti koagulume i pustiti da pacijent krvari u spoljašnju sredinu, što omogućava sigurniju intubaciju. Ukoliko se stanje pacijenta poboljša na preduzete mere, tj.pacijent nije više u respiratornom distresu, treba ga transportovati do operacione sale, gde se može načiniti revizija rane nakon kontrolisane intubacije od strane anesteziologa koji ima iskustva u ovoj vrsti hirurgije. Ukoliko pacijenta nije moguće reintubirati, što se povremeno dešava, potrebno je načiniti hitnu traheostomiju da ne bi došlo do asfiksije (35, 37).

Nakon što je obezbeđen disajni put, potrebno je pristupiti reviziji hemostaze. Cilj revizije hemostaze je da se identifikuju i zbrinu svi izvori krvarenja. Nakon otvaranja operativne rane potrebno je načiniti aspiraciju krvi i uklanjanje koaguluma i identifikovati mesto hemoragije. Ne postoje predilekciona mesta krvarenja ali može se reći da su najčešći izvori krvarenja krvni sudovi gornjeg i donjeg pola štitaste žlezde, male arterije iz predela Berijeveg ligamenta kao i rezidualno tkivo štitaste žlezde kod manje opsežnih operacija. Potrebno je načiniti aspiraciju krvi i koaguluma. U cilju identifikacije mesta krvarenja ranu treba paživo isprati fiziološkim rastvorom ili razblaženim rastvorom hidrogen peroksida koji pomaže uklanjanju rezidualnih hematoma radi bolje inspekcije operativne rane.

Po identifikaciji mesta krvarenja i njegovom zbrinjavanju potrebno je proveriti hemostazu podizanjem pulmonalnog pritiska manevrom po Valsalvi. Nakon toga plasirati dren i u slučaju kada to nije učinjeno na primarnoj operaciji (39).

Prilikom revizije hemostaze sve vreme treba obraćati pažnju na vitalne strukture, rekurentne živce i posebno paraštitaste žlezde koje mogu da budu oštećene ili čak ukonjene prilikom evakuacije hematoma, ispiranja operativne rane i posledične aspiracije sadržaja. Zbog krvarenja i otoka svih tkiva u vratu, teža je vizualizacija rekurentnih nerava pa su njihove povrede češće nego na primarnoj operaciji.

Izuzetno retko je neophodno da pacijenti budu intubirani u naredna 24 h nakon revizije hemostaze, pogotovo ako se sumnja na povredu rekurentnih nerava. Tokom tog perioda dolazi i do povlačanja laringealnog edema koji nastaje kao posledica poremećene venske drenaže. U ovom slučaju treba ordinirati kortikosteroidne preparate intravenski da bi se smanjio edem. Ponekad se pacijent ni nakon 24 časa ne može ekstubirati i tada je potrebno načiniti



traheostomiju kojoj bi trebalo da prethodi laringoskopija kako bi se ustanovila pokretljivost glasnica. Ukoliko je urađena urgentna traheotomija zbog respiratornog distresa i nemogućnosti intubacije, pacijent se nakon reintervencije intubira na uobičajeni način, a otvor na traheji se zatvori sa nekoliko pojedinačnih šavova.

I najzad, opisuju se slučajevi ponovnog krvarenja nakon revizije hemostaze, s toga je potrebno da i nakon reintervencije postoji određen nivo opreznosti (23).

## **1.9 Prevencija pojave postoperativnog hematoma**

Izreka „prevencija je uvek bolja nego lečenje” je posebno primenjiva u slučaju tiroidne hirurgije s obzirom na mogućnost postoperativnog hematoma da izazove ozbiljne respiratorne komplikacije. Mnoge strategije su osmišljene sa ciljem prevencije pojave postoperativnog hematoma i ublažavanja njegovih posledica, ako se javi.

Jedna od metoda prevencije postoperativnog krvarenja je Valsalvin manevar, povećanje intrapulmonalnog pritiska do 40 mmHg, čime se mogu uočiti izvori venskog krvarenja i zbrinuti pre zatvaranja operativna rane. Međutim, ovim postupkom se demaskira samo venko, ali ne i arterijsko krvarenje. *Reeve* i *Tompson* predlažu ponovnu proveru hemostaze nakon što je glava pacijenta vraćena u neutralan položaj, jer se tako smanjuje tenzija na krvne sudove koja je postojala dok je vrat pacijenta bio u ekstenziji tokom operacije i na taj način se mogu otkriti dodatni izvori krvarenja (67).

Značaj načina na koji se, na kraju operacije, rekonstruišu pothoidni mišići istaknut je ranije. Savetuje se parcijalna aproksimacija mišića kako bi krv iz lože mogla da dospe u potkožno tkivo, što omogućava da se hematom uoči ranije, a takođe na ovaj način se odlaže pojava respiratornog distresa (23, 65, 67). Pažljiv pritisak na ranu prilikom ekstubacije pomaže u smanjenju pritiska u loži odstanjene štitaste žlezde izazvanog kašljem, što se često dešava prilikom ekstubacije pacijenta (65).

Treba naglasiti da su sve ove metode uglavnom empirijske i da nema egzaktnih dokaza da one zaista smanjuju učestalost postoperativnog krvarenja. Jedna od često korišćenih metoda je i upotreba zavoja pod pritiskom sa idejom da se na taj način spreči nakupljanje tečnosti i krvi u operativnoj rani. U studiji iz 2008. godine *Piromchai* navodi da nema razlike u količini sadržaja

u drenu, kao ni u tiroidnoj loži, između dve grupe pacijenta, onih kod kojih je primenjen zavoj pod pritiskom i onih kod kojih to nije učinjeno (68).

Drenaža operativne rane se primenjuje sa ciljem evakuacije krvi iz lože štitaste žlezde čime se smanjuje rizik pojave respiratornih komplikacija koje nastaju kao posledica prisustva kompresivnog hematoma. Osim toga na taj način se može uočiti pojačano oticanje krvi na dren kod postoperativnog hematoma, što za rezultat može imati blagovremeno preduzetu reoperaciju.

Kako su emirijski podaci govorili u prilog tome da upotreba drenova nema nikakvu ulogu u prevenciji postoperativnog krvarenja vremenom je njihova upotreba postala sve više selektivna. *Ahluwalia* sa saradnicim u randomizovanoj studiji iz 2007.godine pokazuje da ne postoji razlika u količini nakupljene tečnosti u loži odstranjene štitaste žlezde kod pacijenata kod kojih nije načinjena drenaža operativne rane u odnosu na one kod kojih je plasiran dren. U grupi pacijenata sa drenažom zabeležena je i duža hospitalizacija (69). Rezultati meta-analize *Samraj*-a i saradnika, u kojoj su analizirani rezultati 13 randomizovanih studija, u kojima se porede pacijenti kod kojih je načinjena drenaža u odnosu na one kod kojih nije plasiran dren, pokazuju da ne postoji razlika u učestalosti pojave postoperativnog hematoma, respiratornog distresa i infekcija hirurške rane. Sa druge strane, kod pacijenata kod kojih je načinjena drenaža operativne rane zabeleženo je duže zadržavanje u bolnici kao i veći stepen bola nakon operacije (70).

Dugo je klasična hirurška tehnika hemostaze, koja podrazumeva vezivanje ligatura, bila najčešći način podvezivanja krvnih sudova. Bipolarne pincete su korišćene kao alternativni izvor hemostaze za koagulaciju veoma malih krvnih sudova. Bipolarna koagulacija se smatra pogodnom za operacije štitaste žlezde, budući da je električna energija fokusirana u jednoj tački, čime se smanjuje prenošenje toplote na važne anatomske strukture u vratu, pre svega rekurentne nerve. Elektorkoagulacija, ni monopolarna kao ni bipolarna, nije međutim dovoljno efikasna za uspostavljanje hemostaze kod većih krvnih sudova, pa samim tim klasična tehnika vezivanja ligatura ne može biti izbegnuta (19, 39). U mnogim slučajevima reoperacije zbog krvarenja može se identifikovati jedan ili više krvnih sudova sa kojih je spaljena ligatura i koji predstavljaju uzrok nastanka postoperativnog hematoma.

Vremenom se javila potreba za razvojem novih instrumenata kojima bi se postigla optimizacija hemostaze budući da njeno uspostavljanje tokom operacije štitaste žlezde može da

traje jako dugo. Razvoj hemostatskih uređaja u prvom redu *Harmonic Scalpel-a*<sup>TM</sup> i *Liga Sure-a*<sup>TM</sup> oslobodila je hirurge potrebe za klipsovanjem i podvezivanjem krvnih sudova. Ova nova vrsta instrumenata koristi različite vrste energije za koagulaciju krvnih sudova, kao što je recimo energija ultrazvučnih talasa. Iako ovi instrumenti dovode do porasta temperature u tkivima, temperatura koja se ne ovaj način generiše nikada nije tako visoka kao kod standardnog monopolarnog sistema za koagulaciju.

*Harmonic Scalpel* se može koristiti za koagulaciju krvnih sudova promera do 5mm. Studije kojima se porede metode konvencionalne hemostaze sa upotrebom *Harmonic Scalpel-a* pokazuju da postoji značajno smanjenje u dužini trajanja operacije uz upotrebu *Harmonic Scalpel-a* (71–73). Takođe, postoji smanjenje incidencije pojave tranzitorne postoperativne hipokalcemije, smanjenje količine drenirane tečnosti, smanjenje nivoa postoperativnog bola, ali nijedna studija, za sada, ne pokazuje razliku u incidenciji pojave postoperativne hemoragije u odnosu na klasične metode hemostaze.

*Liga Sure* koristi struju veće jačine a niske voltaže, čime se postiže koagulacija kolagena i elastina u zidu krvnog suda i može se koristiti za ligiranje krvnih sudova promera do 7mm. Slično *Harmonic Scalpel-u*, jedina značajna razlika između konvencionalne tehnike hemostaze i upotrebe *Liga Sure-a* je u smanjenju dužine trajanja operacije kada se koristi *Liga Sure* dok nema razlike u incidenciji pojave postoperativnog hematoma (74, 75).

Prilikom odabira sistema koji će se koristiti, familijarnost hirurga sa određenim instrumentom je najvažnija, jer nijedan instrument nije superiorniji u odnosu na druge. Iako ovi savremeni uređaji za hemostazu mogu biti korisni za podvezivanje većih krvnih sudova gornjeg i donjeg pola štitaste žlezde, precizna hemostaza pomoću klipseva, ligatura i bipolarne pincete bi trebalo da bude metoda izbora za kontrolu sitnih krvnih sudova pored nerava, paraštitastih žlezda i Berijevo ligamenta.

## **2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

Ciljevi ovog istraživanja su:

1. Ispitivanje epidemioloških i kliničkih karakteristika operisanih pacijenata kod kojih je došlo do postoperativnog krvarenja i definisanje neophodnog vremena praćenja pacijenata u cilju eliminisanja rizika od postoperativnog krvarenja.
2. Procena učestalosti javljanja postoperativnog krvarenja kod pacijenata operisanih zbog različitih oboljenja štitaste žlezde i identifikovanje značajnih nezavisnih faktora koji doprinose nastanku postoperativnog krvarenja.

### **3. MATERIJAL I METODE**

#### **3.1 Tip studije, mesto i vreme istraživanja**

Sprovedena je kohortna retrospektivna studija kojom su obuhvaćeni svi pacijenti koji su zbog različitih oboljenja štitaste žlezde operisani u Centru za endokrinu hirurgiju, Kliničkog Centra Srbije u Beogradu, u periodu od januara 2009. godine do januara 2019. godine. Na ovaj način je identifikovano 72 pacijenta sa postoperativnim krvarenjem, koji su zatim uključeni u anamnestičku studiju, studiju slučajeva i kontrola.

Svi pacijenti su operisani u Centru za endokrinu hirurgiju a dijagnostičke procedure, terapijski pristup i postoperativni monitoring su izvedeni prema kriterijumima ovog Centra. Podaci su dobijeni uvidom u medicinsku dokumentaciju, istorije bolesti, operativne i patološke protokole i elektronsku bazu koja je implementirana u svakodnevni rad Centra za endokrinu hirurgiju.

#### **3.2 Učesnici studije**

U retrospektivnu kohortnu studiju su uključeni svi pacijenti operisani u Centru za endokrinu hirurgiju tokom desetogodišnjeg perioda (od 2009. do 2019. godine). Uvidom u medicinsku dokumentaciju i istorije bolesti identifikovano je 72 pacijenta, koji su zbog krvarenja vraćeni u operacionu salu tj. koji su imali reintervenciju i reviziju hemostaze.

U anamnestičkoj studiji, studiji slučajeva i kontrola grupu ispitanika čine pacijenti sa postoperativnim krvarenjem koje je zahtevalo reintervenciju zbog prisustva: više od 150ml krvi u kesi za drenažu, vidljivog otoka vrata ili simptoma kompresije disajnog puta.

U kontrolnu grupu je uključeno četiri puta više pacijenata nego u grupu ispitanika sa postoperativnim krvarenjem. Kontrolnu grupu čine pacijenti koji nisu imali postoperativno krvarenje posle sprovedene operacije na štitastoj žlezdi. Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem i kontrole su mečovani u odnosu na datum sprovedene operacije. Dve kontrolne grupe su sparivane sa ispitanicima sa postoperativnim krvarenjem tako što su za kontrole uzeti pacijenti operisani do dva dana pre operisanih ispitanika sa postoperativnim krvarenjem, a

sledeće dve kontrole čine pacijenti operisani do dva dana posle ispitanika sa postoperativnim krvarenjem.

Iz studije su isključeni svi pacijenti mlađi od 18 godina, pacijenti koji imaju oboljenje paraštitastih žlezda tj. primarni ili sekundarni hiperparatiroidizam, kao i pacijenti sa postoperativnim hematoma koji nije zahtevao hiruršku reintervenciju.

Indikacije za operativno lečenje su bile recidivantna hipertireoza, sumnja na malignitet i kompresivne smetnje (otežano gutanje, disanje, promukslost, nadražaj na kašalj).

### 3.3 Prikupljanje podataka

Za sve ispitanike sa postoperativnim krvarenjem i kontrole prikupljeni su sledeći podaci:

1. Demografske karakteristike

- Pol (muški, ženski);
- Uzrast (korišćeni su desetogodišnji intervali, s tim što su zbog male učestalosti pacijenata u najmlađoj i najstarijoj kategoriji formirane dve posebne grupe: pacijenti sa 30 i manje godina, i pacijenti sa 70 i više godina);
- Telesna težina;
- Indekst telesne mase (ITM);

ITM je visinsko-težinski pokazatelj uhranjenosti pojedinca. Dobija se kada se telesna masa izražena u kilogramima podeli sa kvadratom visine u metrima. Preporučena kategorizacija podrazumeva:

- Ispod 18,5 pothranjenost,
- 18,5 - 24,9 normalna telesna masa,
- 25,0 - 29,9 prekomerna telesna masa,
- 30,0 i iznad, gojaznost.

2. Pušački status (Da/Ne);

3. Komorbiditeti

- Hipertenzija (Da/Ne),
- Hronična bubrežna insuficijencija (Da/Ne),
- Plućne bolesti (Da/Ne),
- *Diabetes mellitus* (Da/Ne);

4. ASA (American Society of Anaesthesiologist) skor

Klasifikacija Američkog udruženja anesteziologa (ASA) kojom se ocenjuje operativni rizik za pacijente na osnovu njihovog opšteg stanja. Po toj klasifikaciji postoji pet grupa rizika od kojih svaka predviđa perioperativni mortalitet:

- ASA I - pacijent bez pratećih oboljenja,
- ASA II - lak ili umeren sistemski poremećaj,
- ASA III - težak sistemski poremećaj koji je pod kontrolom,
- ASA IV - dekompenzovani pacijenti,
- ASA V - moribundni pacijenti kod kojih je operacija deo reanimacije.

Kod elektivnih operacija ASA skor ne sme prelaziti III, te u studiji nema pacijenata sa skorovima IV i V;

5. Patohistološki nalaz

- težina strume,
- veličina tumora, odnosno dominantnog čvora u strumi ( $\leq 3\text{cm}$ ,  $>3\text{cm}$ ),
- tiroidni komorbiditeti u smislu postojanja hipertireoze i tiroiditisa (Da/Ne);

6. Podatak o prethodnoj operaciji štitaste žlezde (Da/Ne);

7. Podatak o postojanju retrosternalne strume (Da/Ne);

8. Podatak o vrsti operacije štitaste žlezde;

9. Podatak o obimu operacije (totalna tiroidektomija nasuprot lobektomiji, near-totalnoj tiroidektomiji i Dunhil-ovoj proceduri);

10. Podatak o disekciji limfnih nodusa vrata (Da/Ne);

11. Podatak o dužini trajanja operacije;

12. Podatak o iskustvu endokrinog hirurga;

13. Podatak o dominantnom načinu uspostavljanja hemostaze tokom operacije (klasični nasuprot upotrebi energetsik uređaja za hemostazu);

14. Podatak o postoperativnoj upotrebi *Fraxarin*-a (Da/Ne);

15. Podatak o najvećim izmerenim vrednostima sistolnog i dijastolnog pritiska u prvih šest sati postoperativno;

16. Podatak o pojavi postoperativne mučnine i povraćanja (Da/Ne).

Tiroidektomija je izvođena standardnom operativnom tehikom u uslovima opšte anestezije. Pothiodni mišići su razdvajani duž srednje linije, resekcija je rađena po principima kapsularne disekcije. Način hemostaze je birao hirurg koji izvodi operaciju. U svim operacijama korišćeni su drenovi koji su uklanjani prvog postoperativnog dana.

Svim operisanim pacijentima je naloženo da pet dana pre operacije prestanu sa uzimanjem antiagregacionih lekova. Takođe, pacijenti koji su bili na antikoagulantnoj terapiji su pet dana pre planiranog operativnog lečenja prevedeni na terapiju niskomolekularnim heparinom u terapijskim dozama. Lugolov rastvor je korišćen za pripremu pacijenata sa hipertiroidizmom, 15 dana pre planirane intervencije, kako bi se smanjila vaskularizacija parenhima štitaste žlezde.

Svi pacijenti su u postoperativnom periodu boravili u jedinici poluintenzivne nege, gde su tokom prvih šest sati nakon operacije kontinuirano praćeni.

### **3.4 Statistička analiza**

Zavisno od tipa varijabli i normalnosti raspodele, deskripcija podataka prikazana je kao  $n$  (%), aritmetička sredina $\pm$ standardna devijacija ili medijana (opseg, min-max). Od metoda za testiranje statističkih hipoteza korišćeni su: t-test, Mann-Whitney test, hi-kvadrat test i Fisherov test tačne verovatnoće. Za analizu trenda učestalosti krvarenja korišćen je hi-kvadrat test za trend.

Statističke hipoteze su testirane na nivou statističke značajnosti (alfa nivo) od 0,05. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički. Svi podaci su obrađeni u IBM SPSS Statistics 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) softverskom paketu i R-3.6.3 programskom okruženju (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Incidencija postoperativnog krvarenja izračunata je kao proporcija pacijenata koji su krvarili u odnosu na sve operisane pacijente tokom posmatranog desetogodišnjeg perioda (od 2009. do 2019. godine).

Sve varijable su analizirane univarijantnim modelom uslovne logističke regresije u odnosu na to da li je kod pacijenta došlo do postoperativnog krvarenja ili nije.

U modele multivarijantne logističke regresije uključeni su oni prediktori krvarenja koji su u univarijantnim modelima bili statistički značajni, na nivou značajnosti od 0,05. Zbog nepovoljnog odnosa broja ishoda i potencijalnih prediktora, kreirana su dva multivarijantna



logistička modela sa varijablama vezanim za karakteristike pacijenta (pol, starost, indeks telesne mase, ASA skor, upotreba antikoagulantne terapije - Model 1) i varijablama sa karakteristikama operacije (prisustvo retrosternalne strume, težina odstranjene štitaste žlezde, trajanje operacije, postoperativna upotreba *Fraxarin*-a, najviša vrednost postoperativnog sistolnog krvnog pritiska - Model 2). Statistički značajni prediktori iz Modela 1 i Modela 2 uključeni su u finalni model multivarijantne logističke regresije.

Na osnovu finalnog multivarijantnog logističkog modela kreiran je nomogram, dvodimenzionalni dijagram, dizajniran da omogući približno grafičko prikazivanje predikcije modela logističke regresije. Tokom kreiranja nomograma, a zavisno od tipa prediktora (kategorijalni ili numerički) i opsega vrednosti, prediktori iz multivarijantnog modela se konvertuju u horizontalne linije sa poenima. Linija sa zbirom poena svih prediktora paralelna je sa linijom sa procenjenom verovatnoćom ishoda od interesa, povlačenjem vertikalne linije za određenu vrednost ukupnog broja poena dobija se procenjena verovatnoća za nastanak ishoda od interesa. Nomogram je kreiran u R programskom okruženju (R Core Team, 2020) u paketu *rms*.

## 4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

U prvom delu istraživanja prikazani su rezultati retrospektivne kohortne studije a u drugom delu rezultati koji se odnose na anamnestičku studiju, studiju slučajeva i kontrola.

### 4.1 Rezultati retrospektivne kohortne studije

Retrospektivnom kohortnom studijom, koja je sprovedena za desetogodišnji period (od 2009. do 2019. godine), obuhvaćeni su svi pacijenti (njih 6938) kod kojih je urađena hirurška intervencija, operacija štitaste žlezde, u Centru za endokrinu hirurgiju. Od 6938 ispitanika, 1149 (16,6%) je bilo muškog i 5787 (83,4%) ženskog pola (tabela 3).

**Tabela 3.** Distribucija svih operisanih pacijenata u posmatranom desetogodišnjem periodu

Godina	Svi operisani		Muškarci		Žene	
	n	%	n	%	n	%
<b>2009</b>	674	9,7	100	8,7	574	9,9
<b>2010</b>	671	9,7	94	8,2	577	10,0
<b>2011</b>	720	10,4	110	9,6	610	10,5
<b>2012</b>	720	10,4	107	9,3	613	10,6
<b>2013</b>	663	9,6	120	10,4	543	9,4
<b>2014</b>	719	10,4	137	11,9	582	10,1
<b>2015</b>	758	10,9	126	11,0	632	10,9
<b>2016</b>	683	9,8	107	9,3	576	10,0
<b>2017</b>	679	9,8	114	9,9	565	9,8
<b>2018</b>	651	9,4	134	11,7	517	8,9
<b>Ukupno</b>	<b>6938</b>	<b>100,0</b>	<b>1149</b>	<b>100,0</b>	<b>5787</b>	<b>100,0</b>

Pregledom podataka iz medicinske dokumentacije, istorija bolesti, operativnih i patoloških protokola identifikovana su 72 pacijenta kod kojih je došlo do postoperativnog krvarenja i koji su zahtevali reintervenciju t.j. vraćanje u operacionu salu i reviziju hemostaze. Distribucija ispitanika koji su imali postoperativno krvarenje tokom posmatranog desetogodišnjeg perioda prikazana je u tabeli 4.

Ne postoji statistički značajan trend porasta ispitanika sa postoperativnim krvarenjem u posmatranom desetogodišnjem periodu (hi-kvadrat test za trend=1,533; p=0,216).

**Tabela 4.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem tokom desetogodišnjeg perioda

Godina	Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem	
	n	%
2009	5	6,9
2010	9	12,5
2011	10	13,9
2012	2	2,8
2013	8	11,1
2014	8	11,1
2015	7	9,7
2016	7	9,7
2017	6	8,3
2018	10	13,9
Ukupno	72	100,0

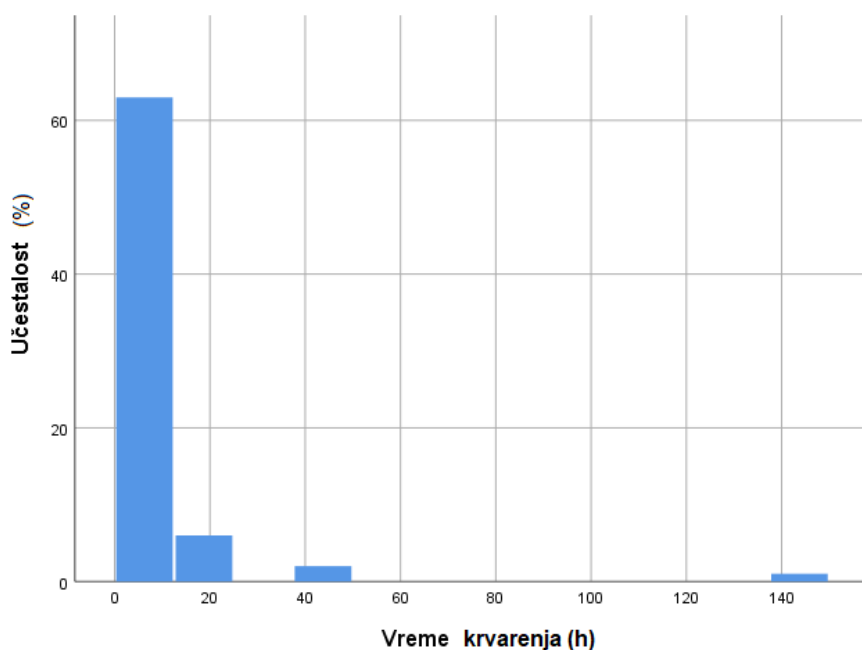
p-vrednost prema hi-kvadrat testu za trend =0,216

U prvih 6 časova nakon operacije došlo je do pojave postoperativnog hematoma kod 58 (80,6%) ispitanika sa postoperativnim krvarenjem, dok je u prva 24 časa nakon operacije krvarilo 69 (97,1%) ispitanika sa postoperativnim krvarenjem (tabela 5, grafikon 2). Kod tri ispitanika postoperativno krvarenje se javilo nakon 24 časa od operacije. Kod jednog ispitanika krvarenje se javilo 6 dana nakon operacije, nakon otpusta iz bolnice, te je ponovo hospitalizovan kao hitan slučaj sa znacima otoka vrata i respiratornog distresa.

Medijana vremena revizije iznosila je 2 časa (opseg, 1-144).

**Tabela 5.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem prema vremenu nastanka krvarenja

Vreme krvarenja	n	%
≤ 6h	58	80,5
7- 24h	11	15,2
> 24 h	3	4,1
Ukupno	72	100,0



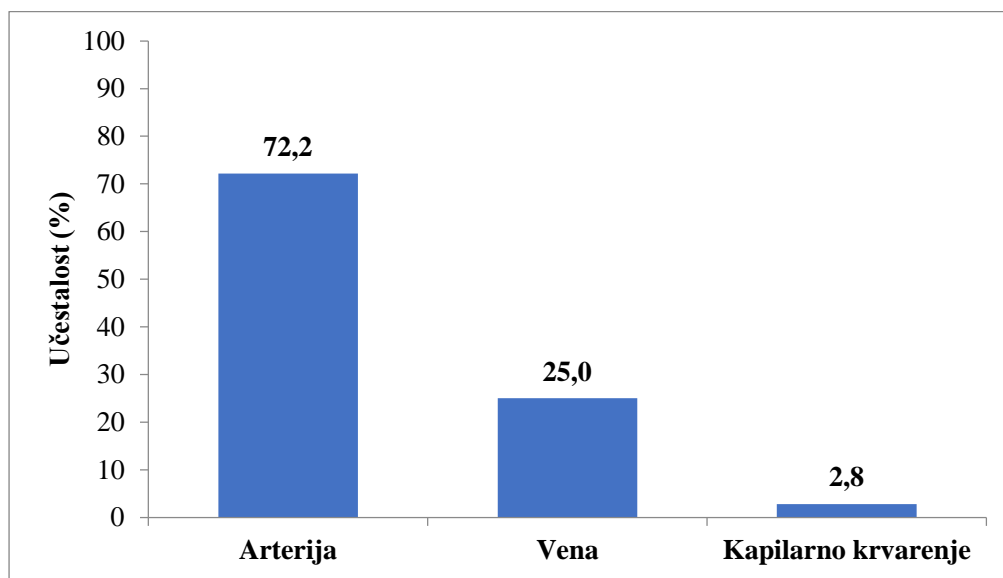
**Grafikon 2.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem prema vremenu nastanka krvarenja

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 sa postoperativnim krvarenjem nije bilo moguće sa sigurnošću ustanoviti jedno mesto krvarenja, tj. kod njih je bilo uočljivo samo generalno kapilarno krvarenje („oozing“).

Na tabeli 6 i grafikonu 3 prikazana je distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem prema vrsti krvarenja.

**Tabela 6.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem prema vrsti krvarenja

Vrsta krvarenja	n	%
Arterija	52	72,2
Vena	18	25,0
Kapilarno krvarenje („oozing“)	2	2,8
Ukupno	72	100,0



**Grafikon 3.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem prema vrsti krvarenja

## 4.2 Rezultati anamnestičke studije, studije slučajeva i kontrola

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 mečovao sa četiri kontrole, koje nisu imale krvarenje nakon operacije, tako da je kontrolnu grupu činilo 288 pacijenata (tabela 7).

**Tabela 7.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola prema istraživačkim grupama

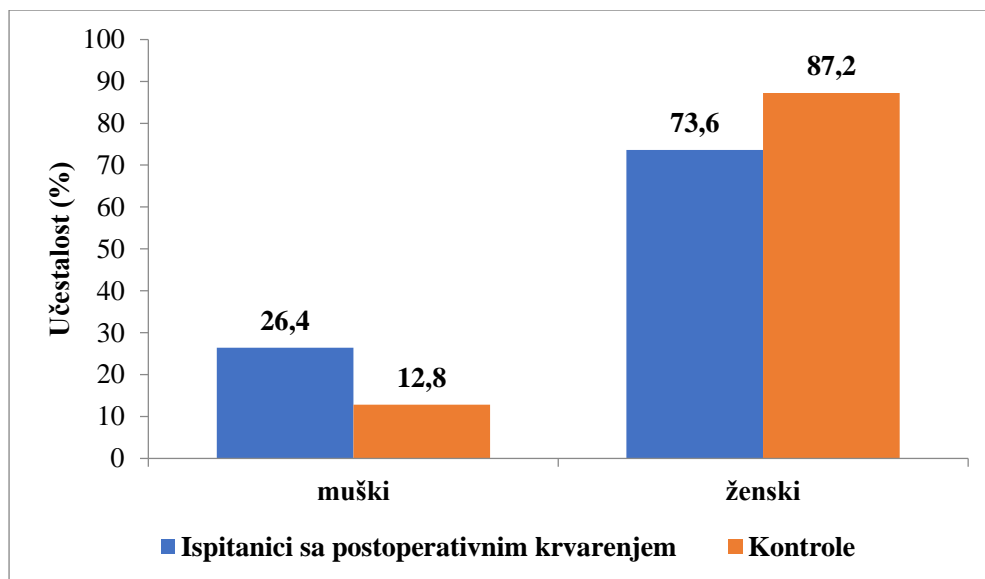
Istraživačka grupa	n	%
Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem	72	20,0
Kontrole	288	80,0
Ukupno	360	100,0

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. Postoji statistički značajna razlika u učestalosti pola u odnosu na istraživačke grupe (hi-kvadrat=8,041; p=0,005). Pacijenti muškog pola su značajno češće krvarili u odnosu na pacijente ženskog pola (tabela 8 i grafikon 4).

**Tabela 8.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola prema polu

Pol	Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem		Kontrole		p-vrednost *
	n	%	n	%	
Muški	19	26,4	37	12,8	0,005
Ženski	53	73,6	251	87,2	
Ukupno	72	100,0	288	100,0	

\*p-vredost prema hi-kvadrat testu



p-vrednost prema hi-kvadrat testu = 0,005

**Grafikon 4.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola prema polu

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 ( $t=3,997$ ;  $p<0,001$ ). Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem su značajno stariji u odnosu na kontrole (tabela 9).

**Tabela 9.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola prema godinama starosti

Starost (godine)	as	sd	med	min	max*	p-vrednost**
Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem	59,4	12,4	61,5	19,0	78,0	<0,001
Kontrole	52,7	14,0	55,0	20,0	85,0	

\***as**-aritmetička sredina, **sd**-standardna devijacija, **med** – medijana, **min**- minimalna vrednost, **max** -maksimalna vrednost

\*\*p-vrednost prema t testu

Postoji statistički značajna razlika u kategorijama godina starosti u odnosu na postojanje krvarenja ( $U=0,588$ ;  $p=0,000$ ). Ispitanici sa krvarenjem su značajno stariji u odnosu na kontrole (tabela 10).

**Tabela 10.** Distribucija ispitanika sa postoperativnom krvarenjem i kontrola prema kategorijama godina starosti

Kategorije godina starosti	Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem		Kontrole	
	n	%	n	%
≤30	1	1,4	16	5,6
31-40	6	8,3	51	17,7
41-50	8	11,1	56	19,4
51-60	19	26,4	67	23,3
61-70	26	36,1	70	24,3
≥71	12	16,7	28	9,7
Ukupno	72	100,0	288	100,0

p-vrednost prema Mann-Whitney U testu = 0,000



Prosečna telesna težina ispitanika sa postoperativnim krvarenjem iznosila je  $76,9 \pm 17,5$  kg, a kontrola  $73,1 \pm 13,4$  kg, što nije statistički značajna razlika ( $t=1,686$ ;  $p=0,095$ ). Na tabeli 10 prikazana je distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola prema telesnoj težini.

**Tabela 11.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola prema telesnoj težini

Telesna težina (kg)	as	sd	med	min	max*	p-vrednost**
Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem	76,9	17,5	75,0	50,0	148,0	0,095
Kontrole	73,1	13,4	72,0	45,0	112,0	

\* **as**-aritmetička sredina, **sd**-standardna devijacija, **med** – medijana, **min**- minimalna vrednost, **max** -maksimalna vrednost  
 \*\*p-vrednost prema t-testu

Prosečna vrednost indeksa telesne mase (ITM) ispitanika sa postoperativnim krvarenjem je  $27,0 \pm 5,1$ , dok je prosečan ITM kontrola  $25,8 \pm 4,2$ , što je statistički značajna razlika ( $t=1,991$ ;  $p=0,047$ ). Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem imaju značajno više vrednosti ITM u odnosu na kontrole (tabela 12).

**Tabela 12.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola prema indeksu telesne mase (ITM)

ITM	as	sd	med	min	max*	p-vrednost**
Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem	27,0	5,1	26,6	17,7	44,5	0,047
Kontrole	25,8	4,2	25,6	17,6	38,6	

\* **as**-aritmetička sredina, **sd**-standardna devijacija, **med** – medijana, **min**- minimalna vrednost, **max** -maksimalna vrednost  
 \*\*p-vrednost prema t-testu

Ne postoji statistički značajna razlika u kategorijama indeksa telesne mase u odnosu na postojanje postoperativnog krvarenja ( $U=1,588$ ;  $p=0,133$ ) (tabela 13).

**Tabela 13.** Distribucija ispitanika sa postoperativnom krvarenjem i kontrola prema kategorijama indeksa telesne mase (ITM)

Kategorije ITM	Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem		Kontrole	
	n	%	n	%
$\leq 18,5$	1	1,4	3	1,1
18,5-24,9	25	36,2	124	44,0
25-29,9	25	36,2	107	37,9
$\geq 30$	18	26,2	48	17,0
Ukupno	69	100,0	282	100,0

p-vrednost prema Mann-Whitney U testu =0,133

U grupi ispitanika sa postoperativnim krvarenjem je bilo 15 aktivnih pušača (21,1%) dok je u kontrolnoj grupi bilo 75 aktivnih pušača (26,0%), što nije statistički značajna razlika (hi-kvadrat=0,732;  $p=0,392$ ). Na tabeli 14 prikazana je distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola prema pušačkom statusu.

**Tabela 14.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola prema pušačkom statusu

Pušački status	Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem		Kontrole		p-vrednost*
	n	%	n	%	
Ne	56	78,9	213	74,0	0,392
Da	15	21,1	75	26,0	
Ukupno	71	100,0	288	100,0	

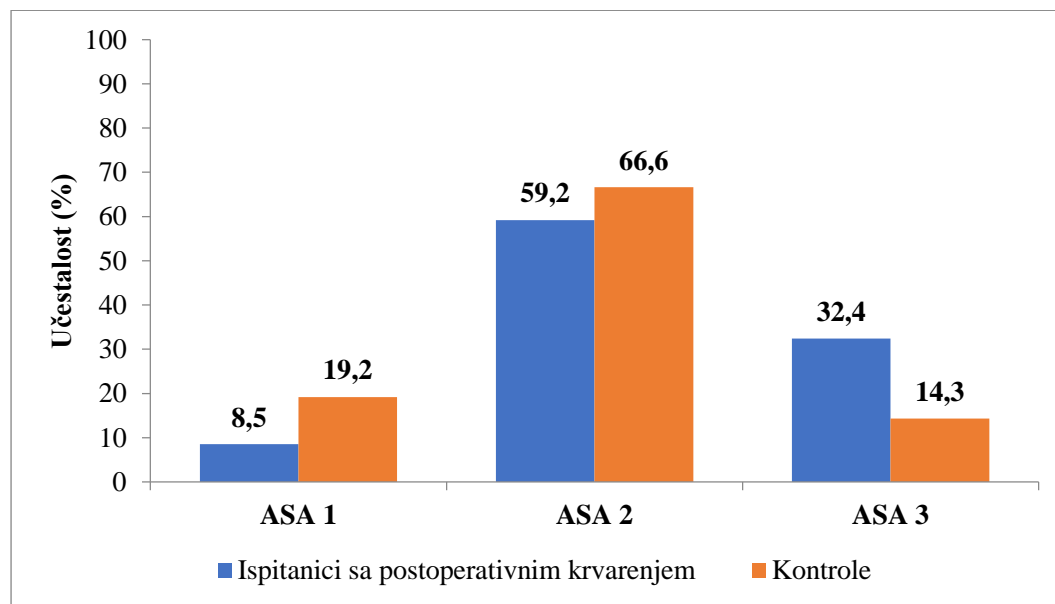
\*p-vrednost prema hi-kvadrat testu

Oko 60% ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i 66,6% kontrola su najčešće imali ASA 2 skor. Postoji statistički značajna razlika u stepenu ASA skora u odnosu na istraživačke grupe ( $U=7761,5$ ;  $p<0,001$ ). Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem imaju viši ASA skor u odnosu na kontrole (tabela 15, grafikon 5).

**Tabela 15.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola prema ASA skoru

ASA skor	Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem		Kontrole		p-vrednost*
	n	%	n	%	
ASA 1	6	8,5	55	19,2	<0,001
ASA 2	42	59,2	191	66,6	
ASA 3	23	32,4	41	14,3	
Ukupno	71	100,0	287	100,0	

\*p-vrednost prema Mann-Whitney U testu



p-vrednost prema Mann-Whitney U testu <0,001

**Grafikon 5.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola prema ASA skoru

Kada je reč o prisutnim komorbiditetima, hroničnu bubrežnu slabost je imalo 1,4% ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i 0,3% kontrola, što nije statistički značajna razlika (Fisherov test tačne verovatnoće;  $p=0,360$ ).

*Diabetes mellitus* je imalo 13,9% ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i 9,7% kontrola, što nije statistički značajna razlika (hi-kvadrat=1,059;  $p=0,303$ ).

Plućne bolesti je imalo 9,7% ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i 7,3% kontrola, što nije statistički značajna razlika (hi-kvadrat=0,474;  $p=0,491$ ).

Arterijsku hipertenziju je imalo 61,1% ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i 53,3% kontrola, što nije statistički značajna razlika (hi-kvadrat=1,358;  $p=0,244$ ).

Medijana trajanja arterijske hipertenzije ispitanika sa postoperativnim krvarenjem iznosila je 9 godina (opseg, 1-30), dok je kod kontrolne grupe iznosila 6 (opseg, 1-35), što nije statistički značajna razlika ( $U=1511,5$ ;  $p=0,586$ ).

Na tabeli 16 i grafikonu 6 prikazana je distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola prema prisutnim komorbiditetima.

**Tabela 16.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola prema prisutnim komorbiditetima

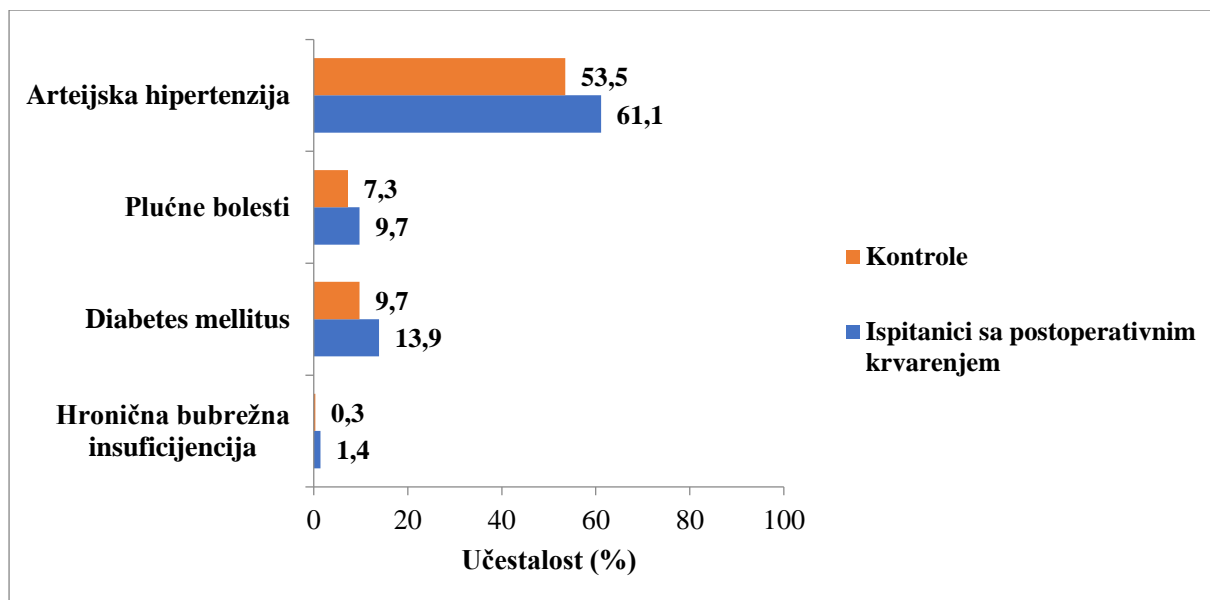
Komorbiditeti	Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem		Kontrole		p-vrednost
	n	%	n	%	
Hronična bubrežna insuficijencija	1	1,4	1	0,3	0,360*
<i>Diabetes mellitus</i>	10	13,9	28	9,7	0,303**
Plućne bolesti	7	9,7	21	7,3	0,491***
Arterijska hipertenzija	44	61,1	154	53,5	0,244****

\*p-vrednost prema Fisherovom testu tačne verovatnoće

\*\*p-vrednost prema hi-kvadrat testu

\*\*\*p-vrednost prema hi-kvadrat testu

\*\*\*\*p-vrednost prema Mann-Whitney U testu



**Grafikon 6.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola prema prisutnim komorbiditetima

Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem i kontrole najčešće nisu imali plućne bolesti (90,3% prema 92,2%, respektivno). Na tabeli 17 prikazana je distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola prema vrsti plućnih bolesti koje su imali.

**Tabela 17.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola prema vrsti plućne bolesti

Vrsta plućne bolesti	Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem		Kontrole	
	n	%	n	%
Nema	65	90,3	267	92,2
Bronhijalna astma	2	2,8	11	3,8
Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP)	4	5,6	6	2,1
Emfizem	1	1,4	0	0,0
Preležana tuberkuloza	0	0,0	3	1,0
Restriktivni poremećaj ventilacije	0	0,0	1	0,3
Ukupno	72	100,0	288	100,0

Sedam ispitanika sa postoperativnim krvarenjem (9,7%) je preoperativno bilo na nekoj vrsti antikoagulantne terapije (AT), a taj broj je u kontrolnoj grupi bio 4 (1,4%), što predstavlja statistički značajnu razliku (Fisherov test tačne verovatnoće;  $p=0,002$ ). Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem su značajno češće bili na antikoagulantnoj terapiji u odnosu na kontrole (tabela 18).

**Tabela 18.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola u odnosu na upotrebu antikoagulantne terapije (AT)

Upotreba AT	Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem		Kontrole		p-vrednost*
	n	%	n	%	
Ne	65	90,3	284	98,6	0,002
Da	7	9,7	4	1,4	
Ukupno	72	100,0	288	100,0	

\*p-vrednost prema Fisherovom testu tačne verovatnoće

Na tabeli 19 predstavljena je distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola prema vrsti antikoagulantne terapije koju su dobijali preoperativno.

**Tabela 19.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola prema vrsti korišćene antikoagulantne terapije (AT)

Vrsta AT	Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem		Kontrole	
	n	%	n	%
Nema	65	90,3	284	98,6
Pradaxa	1	1,4	0	0,0
Sincum	3	4,2	2	0,7
Farin	3	4,2	2	0,7
Ukupno	72	100,0	288	100,0

Antiagregacionu terapiju (Aspirin) preoperativno je koristilo 16,7% ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i 11,5% pacijenata iz kontrolne grupe, što nije statistički značajna razlika (hi-kvadrat=1,429; p=0,232) (tabela 20). Svi pacijenti su prestali sa uzimanjem antiagregacione terapije najmanje pet dana pre operativnog lečenja.

**Tabela 20.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola na osnovu preoperativne upotrebe Aspirina

Upotreba Aspirina	Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem		Kontrole		p-vrednost*
	n	%	n	%	
Ne	60	83,3	255	88,5	0,232
Da	12	16,7	33	11,5	
Ukupno	72	100,0	288	100,0	

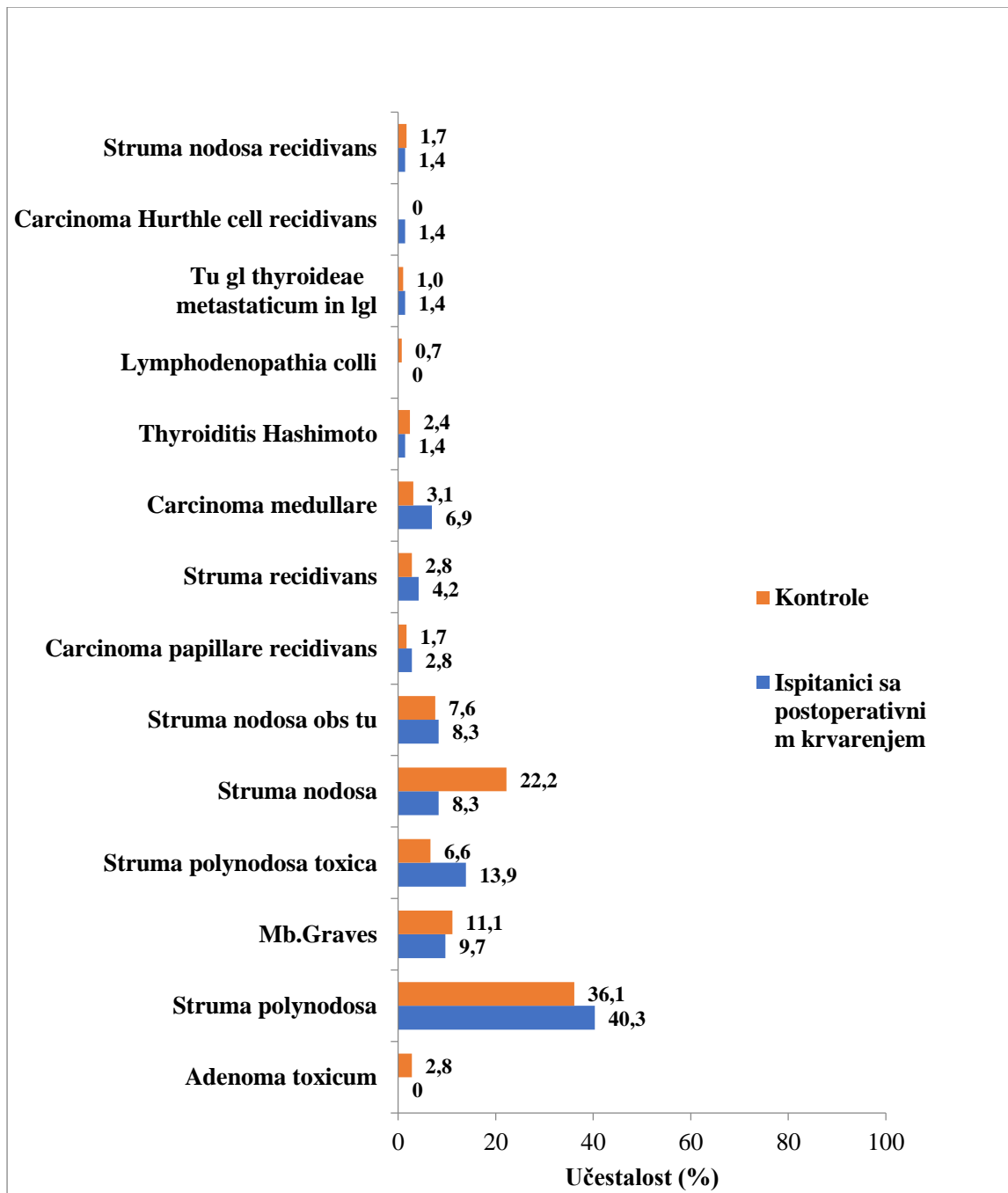
\*p-vrednost prema hi-kvadrat testu

Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem i kontrole su najčešće kao uputnu dijagnozu imali polinodoznu strumu (40,3% i 36,1%), zatim slede dijagnoze solitarnog nodusa (8,3% i 22,2%) solitarnog nodusa sa sumnjom na tumor (na osnovu poreoperativno načinjene aspiracije tankom iglom) (8,3% i 7,6%), toksične polinodozne strume (13,9% i 6,3%) i *Graves*-ove bolesti (9,7% i 11,1%). Pet ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i devet kontrola operisano je zbog preoperativno postavljene dijagnoze medularnog karcinoma (tabela 21 i grafikon 7).

**Tabela 21.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola prema uputnoj dijagnozi

Uputna dijagnoza	Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem		Kontrole	
	n	%	n	%
Adenoma toxicum	0	0,0	8	2,8
Struma polynodosa	29	40,3	104	36,1
<i>Mb. Graves</i>	7	9,7	32	11,1
Struma polynodosa toxica	10	13,9	19	6,6
Struma nodosa	6	8,3	64	22,2
Struma nodosa obs tu	6	8,3	22	7,6
Carcinoma papillare recidivans	2	2,8	5	1,7
Struma recidivans	3	4,2	8	2,8
Carcinoma medullare	5	6,9	9	3,1
Thyroiditis Hashimoto	1	1,4	7	2,4
Lymphodenopathia colli	0	0,0	2	0,7
Tu glandulae thyroideae metastaticum in Igl	1	1,4	3	1,0
Carcinoma Hurthle cell recidivans	1	1,4	0	0,0
Struma nodosa recidivans	1	1,4	5	1,7
Ukupno	72	100,0	288	100,0





**Grafikon 7.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola prema uputnoj dijagnozi

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 (hi-kvadrat=0,698; p=0,403) (tabela 22).

**Tabela 22.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola u odnosu na prisustvo hipertireoze

Hipertireoza	Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem		Kontrole		p-vrednost*
	n	%	n	%	
Ne	54	75,0	229	79,5	0,403
Da	18	25,0	59	20,5	
Ukupno	72	100,0	288	100,0	

\*p vrednost prema hi-kvadrat testu

Autoimunu difuznu toksičnu strumu tj. *Graves*-ovu bolest je imalo 6 ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i 32 kontrole, što ne predstavlja statistički značajnu razliku (hi-kvadrat=0,471; p=0,493). Pacijenti sa *Graves*-ovom bolešću, osim što su primali neku vrstu antitiroidne terapije, preoperativno su pripremani i Lugolovim rastvorom (zasićen rastvor kalijum jodida) u cilju smanjena vaskularizacije parenhima štitaste žlezde.

Na tabeli 23 prikazana je distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola u odnosu na prisustvo *Graves*-ove bolesti.

**Tabela 23.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola prema prisustvu *Graves*-ove bolesti

<i>Graves</i> -ova bolest	Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem		Kontrole		p-vrednost*
	n	%	n	%	
Ne	66	91,7	256	88,9	0,493
Da	6	8,3	32	11,1	
Ukupno	72	100,0	288	100,0	

\*p vrednost prema hi-kvadrat testu

Na osnovu definitivnog patohistološkog nalaza ustanovljeno je da je 18,1% ispitanika sa postoperativnim krvarenjem imalo neku vrstu tiroiditisa, dok je u kontrolnoj grupi taj procenat iznosio 25,3%, što nije statistički značajna razlika (hi-kvadrat=1,684; p=0,194) (tabela 24).

**Tabela 24.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola u odnosu na prisustvo tiroiditisa

Prisustvo tiroiditisa	Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem		Kontrole		p-vrednost*
	n	%	n	%	
Ne	59	81,9	215	74,7	0,194
Da	13	18,1	73	25,3	
Ukupno	72	100,0	288	100,0	

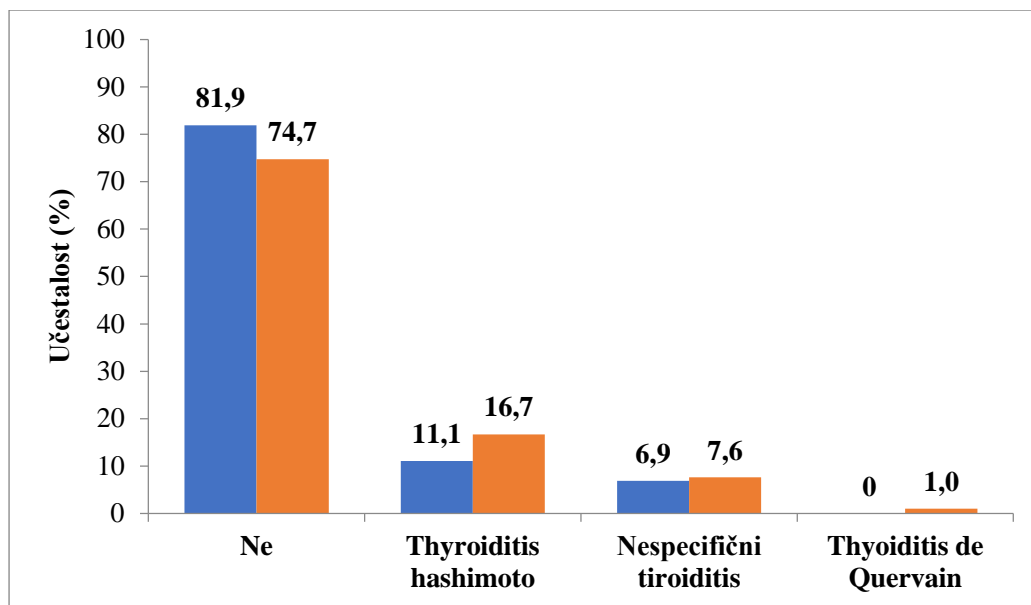
\*p-vrednost prema hi-kvadrat testu

Kao što se vidi na tabeli 25 i grafikonu 8, ispitanici sa postoperativnim krvarenjem i kontrole najčešće nisu imali tiroiditis (81,9% prema 74,7%). Ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti kategorija vrste tiroiditisa u odnosu na istraživačke grupe (Fisherov test tačne verovatnoće; p=0,588).

**Tabela 25.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola prema vrsti tiroiditisa

Vrsta tiroiditisa	Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem		Kontrole		p-vrednost*
	n	%	n	%	
Ne	59	81,9	215	74,7	0,588
Tiroiditis Hashimoto	8	11,1	48	16,7	
Nespecifični tiroiditis	5	6,9	22	7,6	
Tiroiditis de Quervain	0	0,0	3	1,0	
Ukupno	72	100,0	288	100,0	

\*p-vrednost prema Fisherovom testu tačne verovatnoće



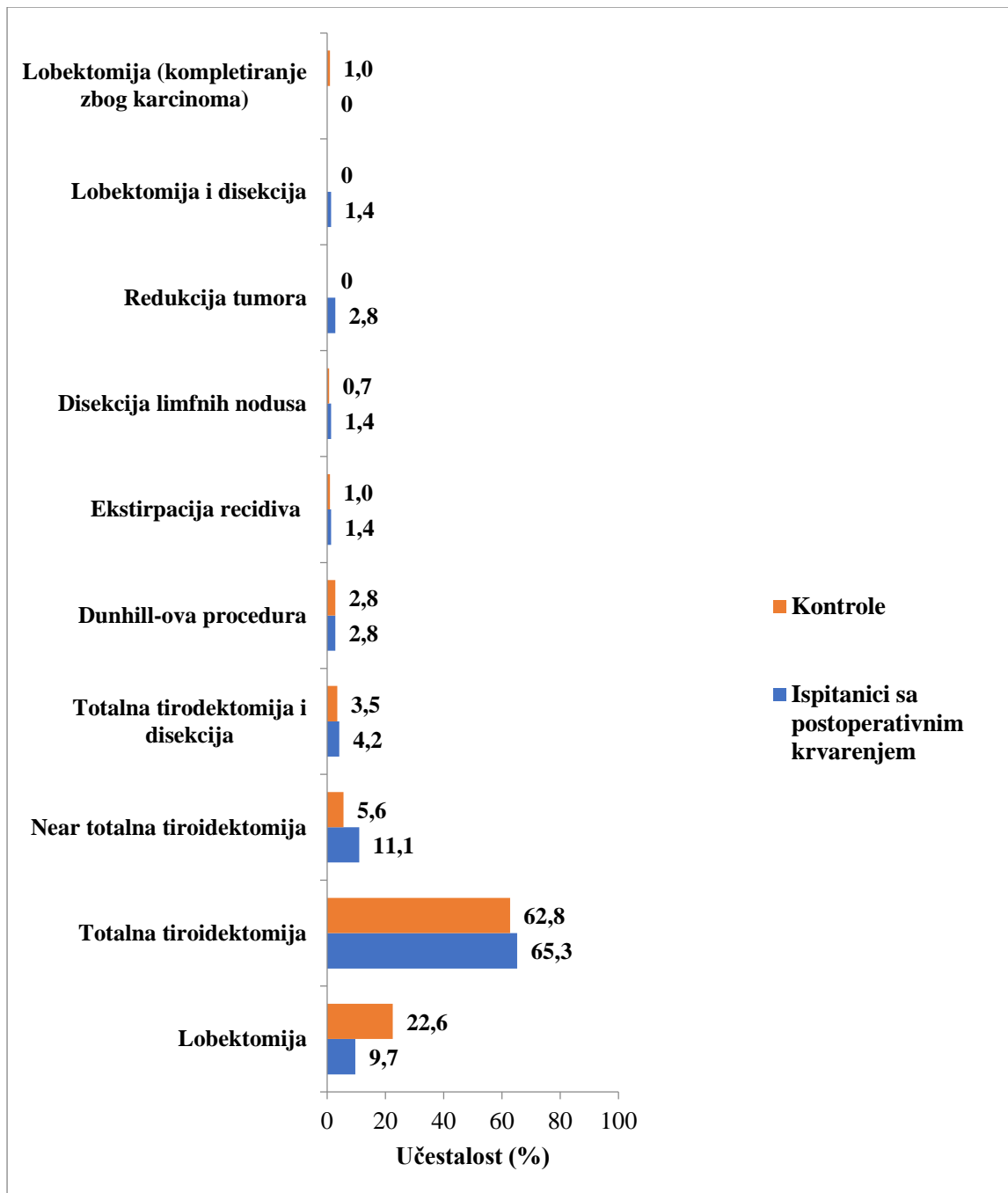
\*p-vrednost prema Fisherovom testu tačne verovatnoće =0,588

**Grafikon 8.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola prema vrsti tiroiditisa

U grupi ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i u kontrolnoj grupi, kod najvećeg broja pacijenata učinjena je totalna tiroidektomija (65,3% prema 62,8%). Kod 4,2% ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i 3,5% kontrola uz totalnu tiroidektomiju učinjena je i disekcija limfnih nodusa vrata. Kod 7 ispitanika sa postoperativnim krvarenjem (9,7%) i 65 kontrola (22,6%) načinjena je lobektomija. Kod dva pacijenta iz grupe ispitanika sa postoperativnim krvarenjem je načinjena redukcija tumora a kod jednog lobektomija (kompletiranje tiroidektomije zbog karcinoma štitaste žlezde) uz disekciju limfnih nodusa vrata (tabela 26 i grafikon 9).

**Tabela 26.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola prema vrsti operacije

Vrsta operacije	Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem		Kontrole	
	n	%	n	%
Lobektomija	7	9,7	65	22,6
Totalna tiroidektomija	47	65,3	181	62,8
Near totalna tiroidektomija	8	11,1	16	5,6
Totalna tiroidektomija i disekcija limfnih nodusa	3	4,2	10	3,5
Dunhill-ova procedura	2	2,8	8	2,8
Ekstirpacija recidiva	1	1,4	3	1,0
Disekcija limfnih nodusa	1	1,4	2	0,7
Redukcija tumora	2	2,8	0	0,0
Lobektomija i disekcija limfonodusa	1	1,4	0	0,0
Lobektomija (kompletiranje zbog karcinoma)	0	0,0	3	1,0
Ukupno	72	100,0	288	100,0



**Grafikon 9.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola prema vrsti operacije

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 (hi-kvadrat=0,260; p=0,610) (tabela 27).

**Tabela 27.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola prema obimu operacije

Obim operacije	Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem		Kontrole		p-vrednost*
	n	%	n	%	
Lobektomija, near totalna tiroidektomija, <i>Dunhill</i> -ova procedura	21	29,2	93	32,3	0,610
Totalna tiroidektomija i totalna tiroidektomija i disekcija	51	70,8	195	67,7	
Ukupno	72	100,0	288	100,0	

\*p-vrednost prema hi-kvadrat testu

Zbog recidivante bolesti štitaste žlezde je operisano 11,1% ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i 7,6% kontrola, što nije statistički značajna razlika (hi-kvadrat=0,909; p=0,343) (tabela 28).

**Tabela 28.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola prema prisustvu recidivantne bolesti štitaste žlezde

Recidivantna bolest štitaste žlezde	Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem		Kontrole		p-vrednost*
	n	%	n	%	
Ne	64	88,9	266	92,4	0,343
Da	8	11,1	22	7,6	
Ukupno	72	100,0	288	100,0	

\*p-vrednost prema hi-kvadrat testu

Retrosternalnu strumu je imalo 31,9% ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i 5,2% kontrola, što je statistički značajna razlika (hi-kvadrat=43,414;  $p < 0,001$ ). Kod ispitanika sa postoperativnim krvarenjem je značajno češće bila prisutna retrosternalna stuma u odnosu na kontrolu (tabela 29).

**Tabela 29.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola prema prisustvu retrosternalne strume

Retrosternalna struma	Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem		Kontrola		p-vrednost*
	n	%	n	%	
Ne	49	68,1	272	94,8	<0,001
Da	23	31,9	15	5,2	
Ukupno	72	100,0	287	100,0	

\*p-vrednost prema hi-kvadrat testu

Kod 5 ispitanika sa postoperativnim krvarenjem (6,9%) i 12 kontrola (4,2%) učinjena je disekcija limfnih nodusa zbog metastaza malignog tumora štitaste žlezde, što nije statistički značajna razlika (Fisherov test tačne verovatnoće;  $p = 0,350$ ). Na tabeli 30 prikazana je distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola u odnosu na disekciju limfnih nodusa.

**Tabela 30.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola u odnosu na disekciju limfnih nodusa

Disekcija limfnih nodusa	Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem		Kontrola		p-vrednost*
	n	%	n	%	
Ne	67	93,1	276	95,8	0,350
Da	5	6,9	12	4,2	
Ukupno	72	100,0	288	100,0	

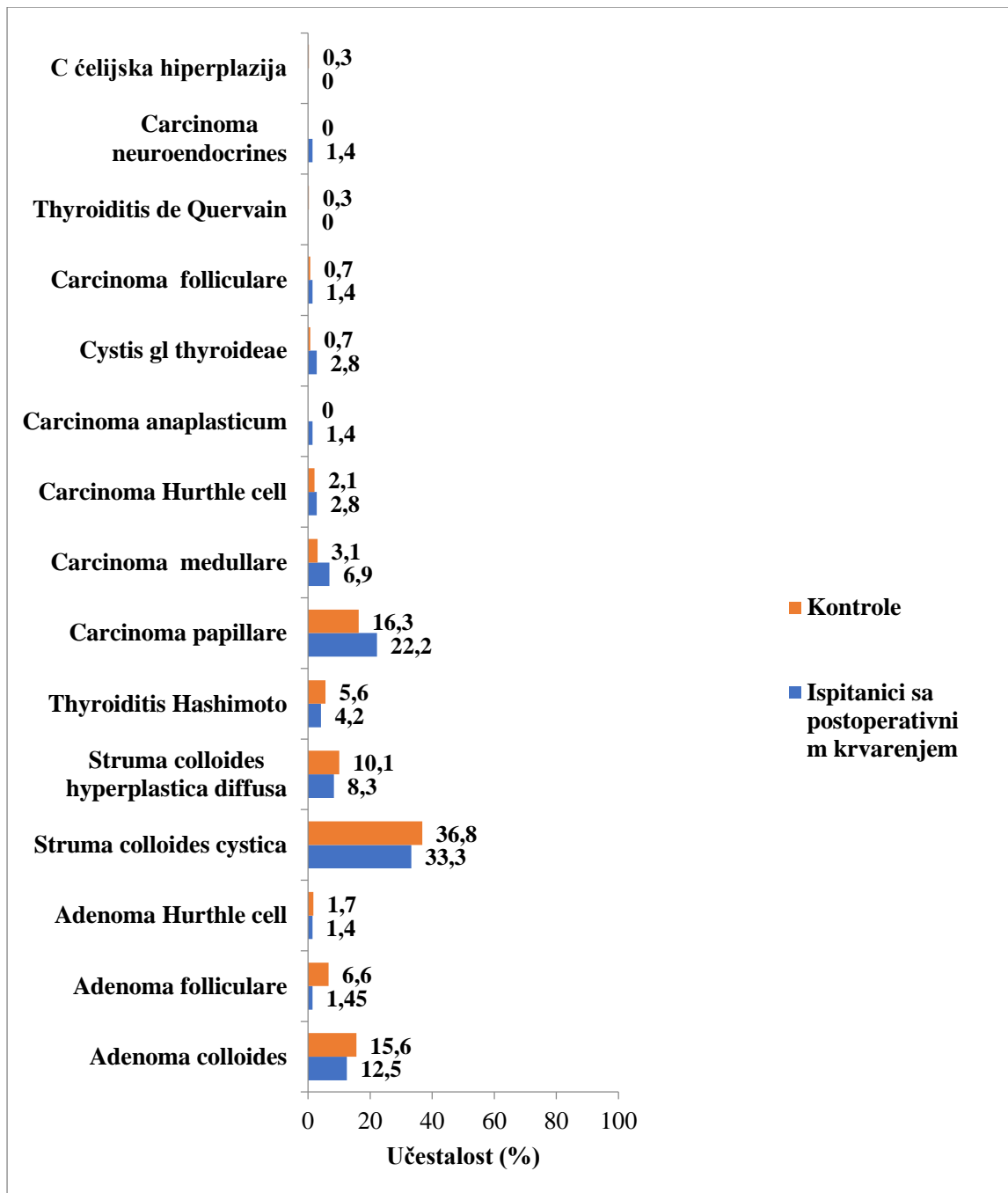
\*p-vrednost prema Fisherovom testu tačne verovatnoće



Na definitivnom histopatološkom nalazu nakon operacije, najveći broj ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola imao je kao primarnu dijagnozu koloidno-cističnu strumu (33,3% i 36,8%). Dvadeset šest pacijenata iz grupe ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i 69 pacijenata iz kontrolne grupe je na definitivnom histopatološkom nalazu imalo dijagnozu malignog tumora štitaste žlezde (tabela 31 i grafikon 10).

**Tabela 31.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola prema histopatološkom nalazu

Histopatološki nalaz	Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem		Kontrola	
	n	%	n	%
Adenoma colloides	9	12,5	45	15,6
Adenoma folliculare	1	1,45	19	6,6
Adenoma Hurthle cell	1	1,4	5	1,7
Struma colloides cystica	24	33,3	106	36,8
Struma colloides hyperplastica diffusa	6	8,3	29	10,1
Thyroiditis de Quervain	0	0,0	1	0,3
Cystis gl thyroideae	2	2,8	2	0,7
Thyroiditis Hashimoto	3	4,2	16	5,6
Carcinoma papillare	16	22,2	47	16,3
Carcinoma medullare	5	6,9	9	3,1
Carcinoma Hurthle cell	2	2,8	6	2,1
Carcinoma anaplasticum	1	1,4	0	0,0
Carcinoma folliculare	1	1,4	2	0,7
Carcinoma neuroendocrines	1	1,4	0	0,0
C ćelijska hiperplazija	0	0,0	1	0,3
Ukupno	72	100,0	288	100,0



**Grafikon 10.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola prema histopatološkom nalazu

Maligni tumor štitaste žlezde na definitivnom histopatološkom nalazu je imalo 36,1% ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i 25,3% pacijenata kontrolne grupe, što nije statistički značajna razlika (hi-kvadrat=3,347; p=0,067). Na tabeli 32 prikazana je distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola prema prisustvu maligne bolesti.

**Tabela 32.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola u odnosu na prisustvo malignog tumora

Maligni tumor	Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem		Kontrola		p-vrednost*
	n	%	n	%	
Ne	46	63,9	219	74,7	0,067
Da	26	36,1	69	25,3	
Ukupno	72	100,0	288	100,0	

\*p-vrednost prema hi-kvadrat testu

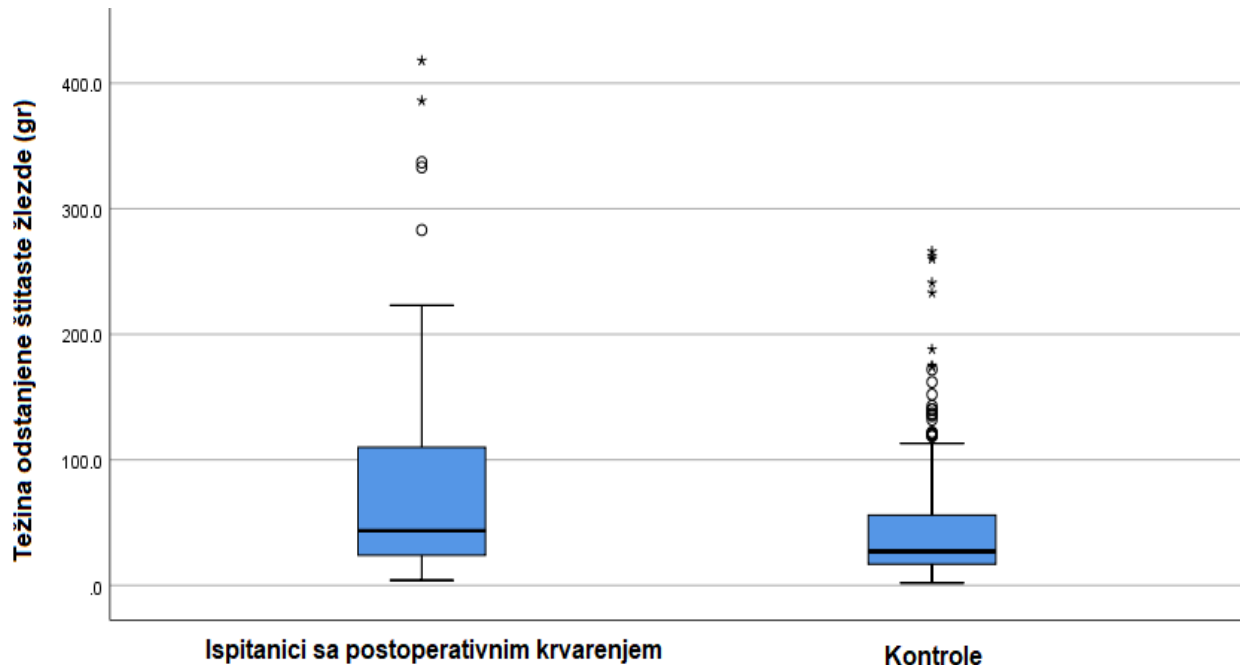
U grupi ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i grupi kontrola poređena je težina strume, tačnije težina tkiva štitaste žlezde koje je odstranjeno operacijom. Medijana težine odstranjene štitaste žlezde u grupi ispitanika sa postoperativnim krvarenjem je iznosila 43,5 grama (opseg 4,0-418,0), dok je u kontrolnoj grupi iznosila 27,0 (opseg 2,0-266,0), što je statistički značajna razlika (U=7179,0; p=0,001). U grupi ispitanika sa postoperativnim krvarenjem težina odstranjene štitaste žlezde je značajno veća u odnosu na kontrolnu grupu (tabela 33 i grafikon 11).

**Tabela 33.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola prema težini odstranjene štitaste žlezde

Težina odstranjene štitaste žlezde (gr)	as	sd	med	min	max*	p-vrednost**
Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem	83,5	94,8	43,5	4,0	418,0	0,001
Kontrole	45,9	46,7	27,0	2,0	266,0	

\*as-aritmetička sredina, sd-standardna devijacija, med – medijana, min- minimalna vrednost, max -maksimalna vrednost

\*\*p-vrednost prema Mann-Whitney U testu



p-vrednost prema Mann-Whitney U testu =0,001

**Grafikon 11.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola prema težini odstranjene štitaste žlezde

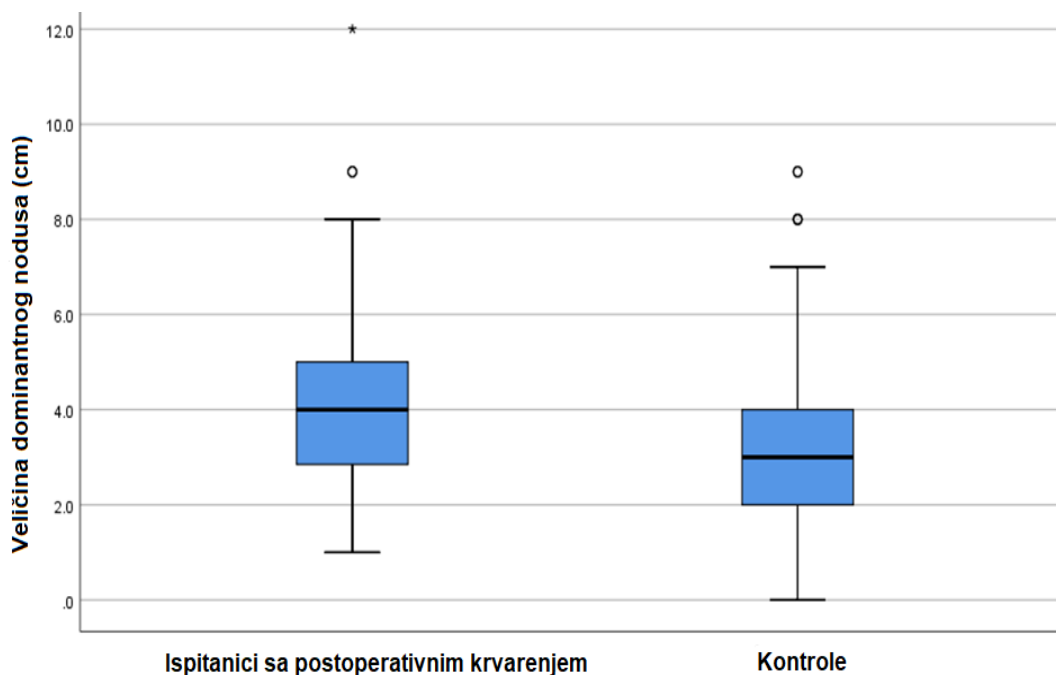
U grupi ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i grupi kontrola je poređena i veličina dominantnog nodusa u polinodoznoj strumi, odnosno veličina solitarnog nodusa ili tumora kod nodoznih struma. Medijana veličine dominantnog čvora u grupi ispitanika sa postoperativnim krvarenjem je iznosila 4,0 cm (opseg 1,0-12,0), dok je u kontrolnoj grupi iznosila 3,0 cm (opseg 1,0-9,0), što je statistički značajna razlika ( $U=5326,0$ ;  $p<0,001$ ) (tabela 34).

**Tabela 34.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola prema veličini dominantnog nodusa

Veličina dominantnog nodusa (cm)	as	sd	med	min	max*	p-vrednost**
Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem	4,1	2,1	4,0	1,0	12,0	<0,001
Kontrole	3,2	1,5	3,0	1,0	9,0	

\*as-aritmetička sredina, sd-standardna devijacija, med – medijana, min- minimalna vrednost, max -maksimalna vrednost

\*\*p-vrednost prema Mann-Whitney U testu



p-vrednost prema Mann-Whitney U testu <0,001

**Grafikon 12.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola prema veličini dominantnog nodusa

Na tabeli 35 prikazna je distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola prema kategorijama veličine dominantnog nodusa u strumi. Učestalost dominantnih nodusa većih od 3,0 cm kod ispitanika sa postoperativnim krvarenjem iznosila je 74,6%, dok je u kontrolnoj grupi iznosila 59,5%, što je statistički značajna razlika (hi-kvadrat=4,869; p=0,027).

**Tabela 35.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola prema kategorijama veličine dominantnog nodusa

Kategorije veličine dominantnog nodusa (cm)	Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem		Kontrole	
	n	%	n	%
≤ 3,0	16	25,4	98	40,5
>3,1	47	74,6	144	59,5
Ukupno	63	100,0	242	100,0

p-vrednost prema hi-kvadrat testu =0,027

Medijana trajanja operacije u grupi ispitanika sa postoperativnim krvarenjem je iznosila 82,5 minuta (opseg 35,0-225,0), dok je kod pacijenata kontrolne grupe iznosila 70,0 minuta (opseg 15,0-190,0), što je statistički značajna razlika (U=8087,5; p=0,011). Trajanje operacije je bilo znatno duže kod ispitanika sa postoperativnim krvarenjem u odnosu na kontrole.

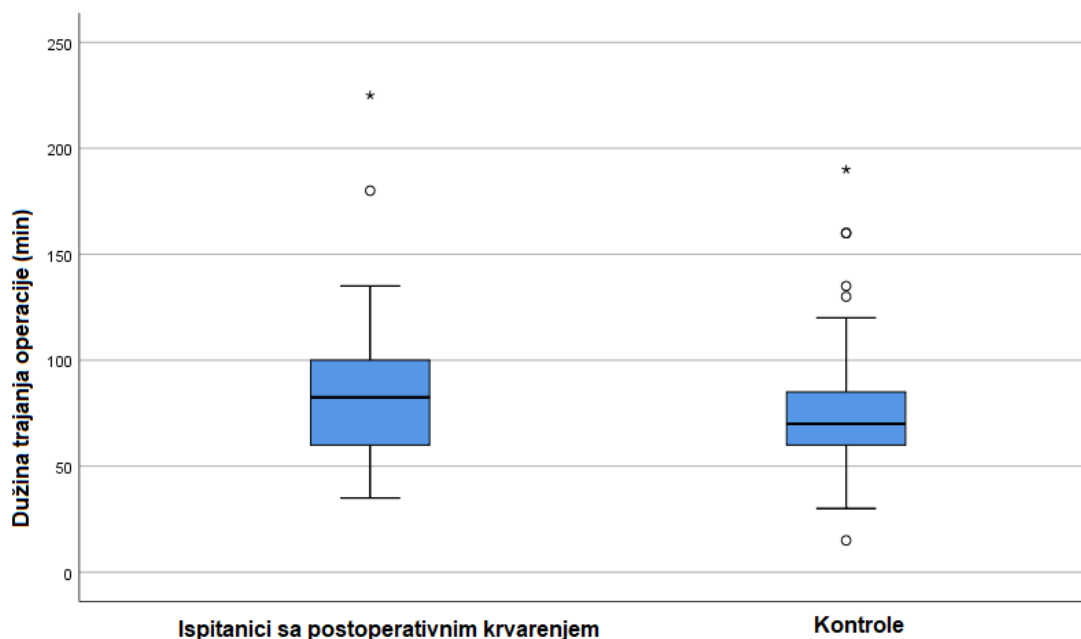
Na tabeli 36 i grafikonu 13 prikazana je distribucija ispitanika i kontrola u odnosu na dužinu trajanja operacije.

**Tabela 36.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola prema dužini trajanja operacije

Dužina trajanja operacije (min)	as	sd	med	min	max	p-vrednost*
Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem	83,9	32,2	82,5	35,0	225,0	0,011
Kontrole	73,1	22,2	70,0	15,0	190,0	

\* **as**-aritmetička sredina, **sd**-standardna devijacija, **med** – medijana, **min**- minimalna vrednost, **max** -maksimalna vrednost

\*\*p vrednost prema Mann-Whitney U testu



p- vrednost prema Mann-Whitney U testu =0,011

**Grafikon 13.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola prema dužini trajanja operacije

Ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti kategorija dužine trajanja operacije u odnosu na istraživačke grupe (prema U testu  $p=0,588$ ). Na tabeli 37 prikazana je distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola prema kategorijama dužine trajanja operacije.

**Tabela 37.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola prema kategorijama dužine trajanja operacije

Kategorije dužine trajanja operacije (min)	Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem		Kontrole	
	n	%	n	%
≤ 60	15	21,4	64	22,3
61-120	48	68,6	213	74,2
≥121	7	10,0	10	3,5
Ukupno	72	100,0	287	100,0

p-vrednost prema Mann-Whitney U testu =0,322

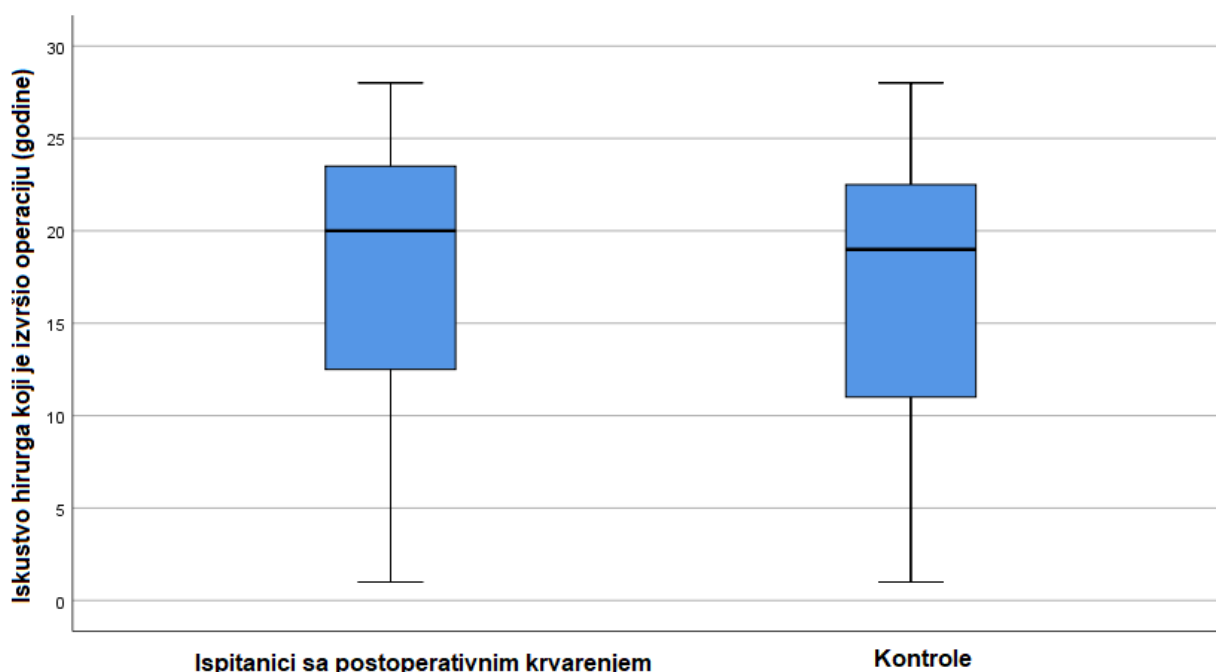
Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem i kontrole su poređeni i na osnovu iskustva hirurga koji ih je operisao, izraženom u godinama prakse (tabela 38 i grafikon 14). Medijana iskustva hirurga u grupi ispitanika sa postoperativnim krvarenjem je iznosila 20 godina (opseg 1-28), dok je u kontrolnoj grupi iznosila 19 godina (opseg, 1-28), što nije statistički značajna razlika (U=9229,0; p=0,149).

**Tabela 38.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola u odnosu na godine iskustva hirurga koji je izvršio hiruršku intervenciju

Iskustvo hirurga (godine)	as	sd	med	min	max*	p-vrednost*
Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem	18,2	7,0	20,0	1,0	28,0	0,149
Kontrole	16,9	7,0	19,0	1,0	28,0	

\* **as**-aritmetička sredina, **sd**-standardna devijacija, **med** – medijana, **min**- minimalna vrednost, **max** -maksimalna vrednost

\*\*p-vrednost prema Mann-Whitney U testu



p-vrednost prema Mann-Whitney U testu =0,149

**Grafikon 14.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola u odnosu na godine iskustva hirurga koji je izvršio hiruršku intervenciju



Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem i kontrole su poređeni i na osnovu dominantnog načina uspostavljanja hemostaze tokom operacije (tabela 39). Jedan od savremenih uređaja za hemostazu (*Harmonic scalpel* ili *Liga Sure*) korišćen je kod 46,5% ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i 39,4% kontrola što nije statistički značajna razlika (hi-kvadrat=1,189; p=0,276).

**Tabela 39.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola prema upotrebi energetske uređaja za hemostazu

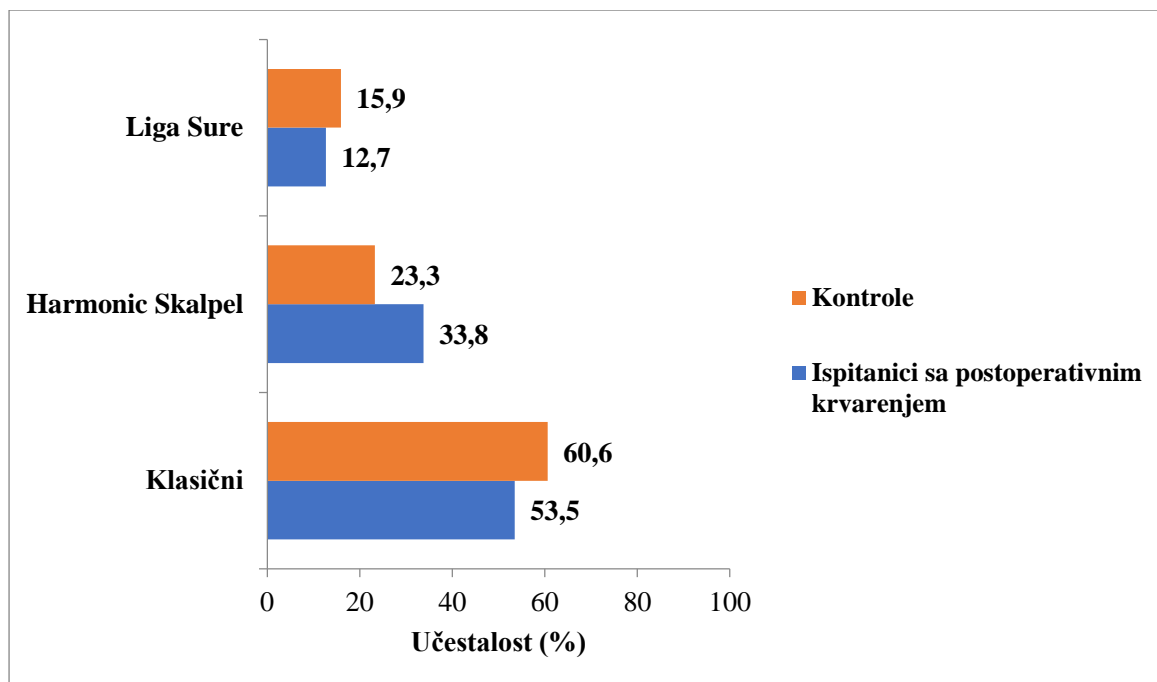
Upotreba energetske uređaja za hemostazu	Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem		Kontrole		p-vrednost*
	n	%	n	%	
Ne	38	53,5	168	60,6	0,276
Da	33	46,5	109	39,4	
Ukupno	71	100,0	277	100,0	

\*p-vrednost prema hi-kvadrat testu

Na tabeli 40 i grafikonu 15 je prikazana raspodela ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola prema dominantnom načinu uspostavljanja hemostaze tokom operacije.

**Tabela 40.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola prema načinu uspostavljanja hemostaze

Način hemostaze	Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem		Kontrole	
	n	%	n	%
Klasični	38	53,5	168	60,6
<i>Harmonic Scalpel</i>	24	33,8	65	23,3
<i>Liga Sure</i>	9	12,7	44	15,9
Ukupno	71	100,0	277	100,0



**Grafikon 15.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola prema načinu uspostavljanja hemostaze

*Fraxarin*, preparat niskomolekularnog heparina, se primenjuje preoperativno radi prevencije nastanka tromboze dubokih vena. *Fraxarin* je dobijalo 90,3% ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i 61,8% pacijenata iz kontrolne grupe, što je statistički značajna razlika (hi-kvadrat=21,285;  $p < 0,001$ ). Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem su značajno češće dobijali *Fraxarin* u odnosu na kontrole (tabela 41).

**Tabela 41.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola u odnosu na preoperativnu upotrebu *fraxarin*-a

Postoperativna upotreba <i>Fraxarin</i> -a	Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem		Kontrole		p-vrednost*
	n	%	n	%	
Ne	7	9,7	110	38,2	<0,001
Da	65	90,3	178	61,8	
Ukupno	72	100,0	288	100,0	

\*p-vrednost prema hi-kvadrat testu

Svi operisani pacijenti su intenzivno praćeni tokom prvih šest sati nakon operacije uz merenje sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska na svakih sat vremena. Analizirane su najviše zabeležene vrednosti sistolnog i dijastolnog pritiska u prvih šest sati nakon operacije. Najviša zabeležena vrednost postoperativnog sistolnog krvnog pritiska ispitanika sa postoperativnim krvarenjem je iznosila  $139,4 \pm 16,6$  mmHg, a u kontrolnoj grupi  $133,6 \pm 16,0$  mmHg, što je statistiĉki znaĉajna razlika ( $t=2,722$ ;  $p=0,007$ ). Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem imaju znaĉajno više vrednosti postoperativnog sistolnog pritiska u odnosu na kontrole (tabela 42).

**Tabela 42.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola prema vrednosti najvišeg postoperativnog sistolnog krvnog pritiska

Sistolni pritisak	as	sd	med	min	max*	p-vrednost**
Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem	139,4	16,6	140,0	100,0	180,0	0,007
Kontrole	133,6	16,0	130,0	85,0	180,0	

\***as**-aritmetiĉka sredina, **sd**-standardna devijacija, **med** – medijana, **min**- minimalna vrednost, **max** -maksimalna vrednost

\*\*p-vrednost prema t- testu

Najviša zabeležena vrednost postoperativnog dijastolnog krvnog pritiska ispitanika sa postoperativnim krvarenjem je iznosila  $84,2 \pm 10,6$  mmHg, a u kontrolnoj grupi  $81,8 \pm 11,0$  mmHg što nije statistiĉki znaĉajna razlika ( $t=1,673$ ;  $p=0,095$ ) (tabela 43).

**Tabela 43.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola prema vrednosti najvišeg postoperativnog dijastolnog pritiska

Dijastolni pritisak	as	sd	med	min	max	p-vrednost**
Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem	84,2	10,6	80,0	60,0	110,0	0,095
Kontrole	81,8	11,0	80,0	50,0	110,0	

\***as**-aritmetiĉka sredina, **sd**-standardna devijacija, **med** – medijana, **min**- minimalna vrednost, **max** -maksimalna vrednost

\*\*p-vrednost prema t testu

Kod 10,0% ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i 8,1% kontrola u neposrednom postoperativnom periodu, uprkos upotrebi antiemetika, je došlo do povraćanja, koje se navodi kao jedan od faktora rizika za pojavu postoperativnog krvarenja. Razlika između ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrolne grupe nije statistički značajna (hi-kvadrat=0,262; p=0,609).

Na tabeli 44 prikazana je distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola prema pojavi postoperativnog povraćanja.

**Tabela 44.** Distribucija ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola prema pojavi postoperativnog povraćanja

Postoperativno povraćanje	Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem		Kontrola		p-vrednost*
	n	%	n	%	
Ne	63	90,0	250	91,9	0,609
Da	7	10,0	22	8,1	
Ukupno	70	100,0	272	100,0	

\*p-vrednost prema hi-kvadrat testu

### **4.3 Univarijantni model uslovne logističke regresije i finalni model multivarijantne logističke regresije**

Sve varijable su analizirane univarijantnim modelom uslovne logističke regresije u odnosu na to da li je kod ispitanika došlo do postoperativnog krvarenja ili nije. Na tabeli 45 su prikazani rezultati univarijantne uslovne logističke regresije.

Značajni faktori rizika za krvarenje su pol, starost, telesna težina, indeks telesne mase, ASA skor, primena antikoagulantne terapije preoperativno, prisustvo retrosternane strume, veća težina odstranjene štitaste žlezde, valičina dominantnog nodusa, duže trajanje operacije, primena *Fraxarin*-a postoperativno, postoperativni sistolni pritisak.

U modele multivarijantne uslovne logističke regresije uključeni su oni prediktori krvarenja koji su u univarijantnim modelima bili statistički značajni, na nivou značajnosti od 0,05. Zbog nepovoljnog odnosa broja ishoda i potencijalnih prediktora, kreirana su dva multivarijantna logistička modela sa varijablama vezanim za karakteristike pacijenta (pol, starost, indeks telesne mase, ASA skor, upotreba antikoagulantne terapije - Model 1) i varijablama sa karakteristikama operacije (prisustvo retrosternalne strume, težina odstranjene štitaste žlezde, trajanje operacije, postoperativna upotreba *Fraxarin*-a, najviša vrednost postoperativnog sistolnog krvnog pritiska - Model 2). Statistički značajni prediktori iz Modela 1 i Modela 2 uključeni su u finalni model multivarijantne logističke regresije. Na tabelama 46, 47 i 48 su prikazani modeli multivarijantne uslovne logističke regresije.

**Tabela 45.** Univarijantni model uslovne logističke regresije

Nezavisna varijabla	B	p	OR	95% interval poverenja	
				Donja granica	Gornja granica
<b>Pol</b>	0,968	<b>0,004</b>	<b>2,63</b>	1,36	5,10
<b>Starost</b>	0,038	<b>&lt;0,001</b>	<b>1,04</b>	1,02	1,06
<b>Telesna težina</b>	0,018	<b>0,046</b>	<b>1,02</b>	1,00	1,04
<b>Indeks telesne mase</b>	0,060	<b>0,048</b>	<b>1,06</b>	1,00	1,13
Aktivno pušenje	-0,248	0,433	0,78	0,42	1,45
<b>ASA klasifikacija</b>	0,872	<b>&lt;0,001</b>	<b>2,39</b>	1,49	3,83
Hronična bubrežna insuficijencija	1,386	0,327	4,00	0,25	63,95
<i>Diabetes mellitus</i>	0,404	0,306	1,50	0,69	3,25
Plućne bolesti	0,299	0,502	1,35	0,56	3,23
Hipertenzija	0,336	0,229	1,40	0,81	2,42
<b>Antikoagulantna terapija</b>	2,154	<b>0,002</b>	<b>8,62</b>	2,21	33,63
Antiagregaciona terapija	0,435	0,236	1,54	0,75	3,17
Hipertireoza	0,252	0,410	1,29	0,71	2,34
Mb. Graves	-0,310	0,501	0,73	0,30	1,81
Tiroditis	-0,447	0,192	0,64	0,33	1,25
Opseg operacije	0,142	0,616	1,15	0,66	2,01
Recidivantna bolest	0,397	0,352	1,49	0,64	3,43
<b>Retrosternalna struma</b>	2,042	<b>&lt;0,001</b>	<b>7,70</b>	3,73	15,90
Disekcija limfnih nodusa	0,572	0,315	1,77	0,58	5,41
Maligna bolest	0,533	0,064	1,70	0,97	2,99
<b>Težina odstranjene štitaste žlezde (gr)</b>	0,008	<b>&lt;0,001</b>	<b>1,01</b>	1,00	1,01
<b>Veličina dominantnog nodusa (cm)</b>	0,305	<b>0,001</b>	<b>1,36</b>	1,14	1,61
<b>Dužina trajanja operacije (min)</b>	0,020	<b>0,001</b>	<b>1,02</b>	1,01	1,03
Iskustvo hirurga koji je izvršio operaciju (godine)	0,027	0,171	1,03	0,99	1,07
Način hemostaze	0,418	0,165	1,52	0,84	2,74
<b>Primena <i>Fraxarin</i>-a postoperativno</b>	1,778	<b>&lt;0,001</b>	<b>5,92</b>	2,59	13,49
<b>Postoperativni sistolni pritisak</b>	0,025	<b>0,004</b>	<b>1,02</b>	1,01	1,04
Postoperativni dijastolni pritisak	0,024	0,062	1,02	1,00	1,05
Postoperativno povraćanje	0,092	0,860	1,10	0,39	3,05

U Modelu 1 multivarijantne uslovne logističke regresije, koji obuhvata varijable vezane za pacijenta, statistički značajni i nezavisni prediktori krvarenja su bili: **Muški pol** (B=0,918; p=0,018) i **Primena antikoagulantne** terapije (B=1,508; p=0,048).

**Tabela 46.** Multivarijantni logistički Model 1 sa varijablama vezanim za karakteristike pacijenta

Nezavisna varijabla	B	p	OR	95% interval poverenja	
				Donja granica	Gornja granica
Pol (muški u odnosu na ženski)	0,918	0,018	2,50	1,17	5,37
Starost (godine)	0,023	0,092	1,02	0,99	1,05
ITM	0,031	0,379	1,03	0,96	1,11
ASA klasifikacija	0,317	0,322	1,37	0,73	2,57
Antikoagulantna terapija	1,508	0,048	4,52	1,01	20,16

U Modelu 2 multivarijantne uslovne logističke regresije, koji obuhvata varijable vezane za operaciju, statistički značajni i nezavisni prediktori krvarenja su bili: **Retrosternalna struma** (B=1,691; p=0,002), **Trajanje operacije** (B=0,016; p=0,018) i **Primena fraxarin-a postoperativno** (B=1,425; p=0,001).

**Tabela 47.** Multivarijantni logistički Model 2 sa varijablama vezanim za karakteristike operacije

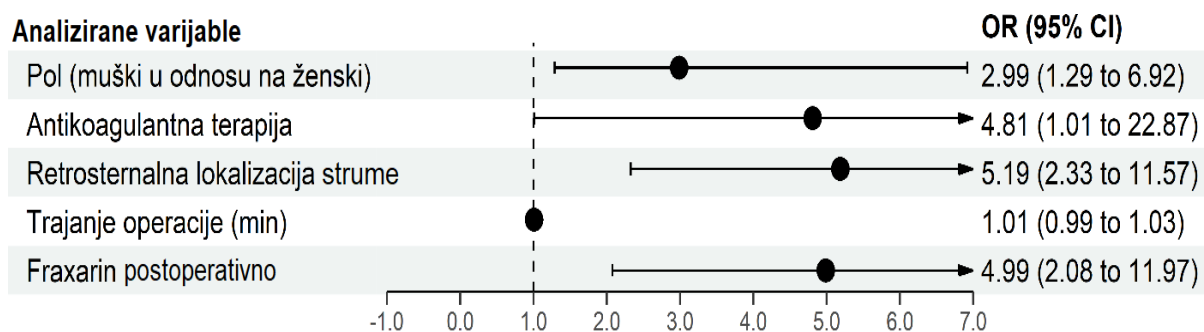
Nezavisna varijabla	B	p	OR	95% interval poverenja	
				Donja granica	Gornja granica
Retrosternalna struma	1,691	0,002	5,43	1,83	16,05
Težina uzorka	-0,001	0,863	1,00	0,99	1,01
Trajanje operacije (min)	0,016	0,018	1,02	1,00	1,03
Fraxarin postoperativno	1,425	0,001	4,16	1,76	9,79
AT sistolni	0,013	0,194	1,01	0,99	1,03

U finalni multivarijantni uslovni logistički model uključeni su statistički značajni prediktori krvarenja koji su bili statistički značajni i nezavisni u Modelu 1 i Modelu 2. Finalni model sadrži 5 statistički značajnih i nezavisnih prediktora koji su navedeni u Tabeli 49. Nije postojala statistički značajna multikolinearnost između prediktora.

**Tabela 48.** Finalni model multivarijantne logističke regresije

Nezavisna varijabla	B	p	OR	95% interval poverenja	
				Donja granica	Gornja granica
Pol (muški u odnosu na ženski)	1,096	0,010	2,99	1,29	6,92
Antikoagulantna terapija	1,571	0,048	4,81	1,01	22,87
Retrosternalna struma	1,648	<0,001	5,19	2,33	11,57
Trajanje operacije (min)	0,013	0,057	1,01	0,99	1,03
Fraxarin postoperativno	1,608	<0,001	4,99	2,08	11,97

Na grafikonu 16 dat je grafički prikaz finalnog multivarijantnog logističkog modela sa nastankom krvarenja kao zavisnom varijablom.



**Grafikon 16.** Grafički prikaz finalnog uslovnog logističkog modela sa nastankom krvarenja kao zavisnom varijablom



U finalnom modelu multivarijantne logističke regresije, statistički značajni i nezavisni prediktori nastanka krvarenja bili su:

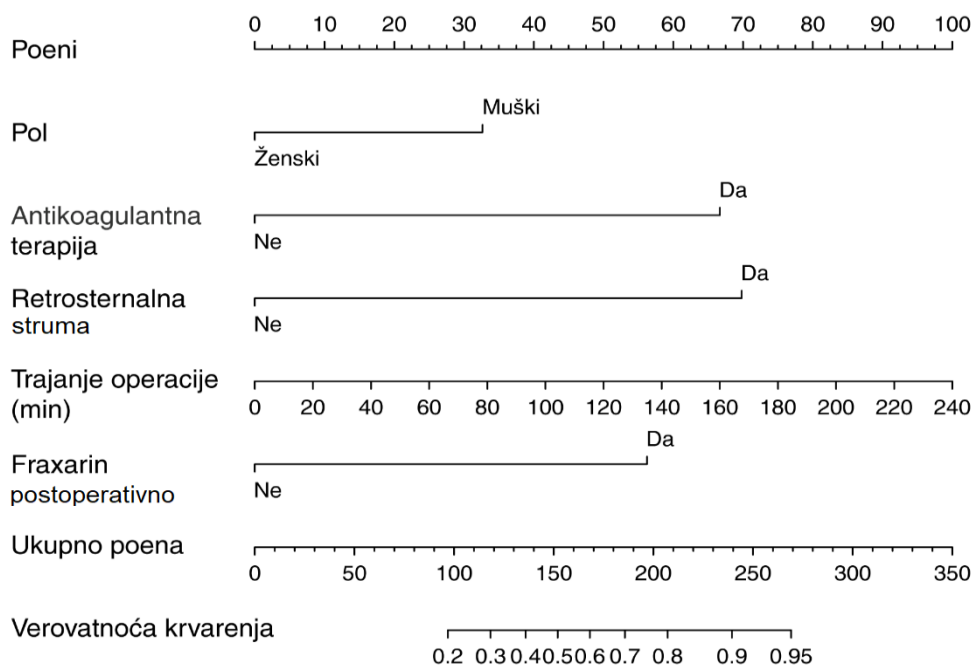
- **Pol** (muški u odnosu na ženski) ( $B=1,096$ ;  $p=0,010$ ), čiji je odnos šansi  $OR=2,99$ . To pokazuje da pacijenti muškog pola imaju 3 puta veću šansu za nastanak krvarenja u odnosu na žene, uz kontrolu svih ostalih faktora u modelu.
- **Antikoagulantna terapija** ( $B=1,571$ ;  $p=0,048$ ), čiji je odnos šansi  $OR=4,81$ . To pokazuje da pacijenti koji dobijaju antikoagulantnu terapiju imaju 4,81 puta veću šansu za nastanak krvarenja, uz kontrolu svih ostalih faktora u modelu.
- **Retrosternalna stuma** ( $B=1,648$ ;  $p<0,001$ ), čiji je odnos šansi  $OR=5,19$ . To pokazuje da pacijenti sa retrosternalnom strumom imaju preko 5 puta veću šansu za nastanak krvarenja, uz kontrolu svih ostalih faktora u modelu.
- **Primena *fraxarin*-a postoperativno** ( $B=1,608$ ;  $p<0,001$ ), čiji je odnos šansi  $OR=4,99$ . To pokazuje da pacijenti koji dobijaju fraxarin imaju 5 puta veću šansu za nastanak krvarenja, uz kontrolu svih ostalih faktora u modelu.

## 4.4 Nomogram

Na osnovu finalnog multivarijantnog logističkog modela kreiran je nomogram, dvodimenzionalni dijagram, dizajniran da omogući približno grafičko prikazivanje predikcije modela logističke regresije. Tokom kreiranja nomograma, a zavisno od tipa prediktora (kategorijalni ili numerički) i opsega vrednosti, prediktori iz multivarijantnog modela se konvertuju u horizontalne linije sa poenima. Linija sa zbirom poena svih prediktora paralelna je sa linijom sa procenjenom verovatnoćom ishoda od interesa, povlačenjem vertikalne linije za određenu vrednost ukupnog broja poena dobija se procenjena verovatnoća za nastanak ishoda od interesa. Nomogram je kreiran u R programskom okruženju (R Core Team, 2020) u paketu rms.

Nomogram se sastoji od više horizontalnih skala:

- skala *Poeni* služi za konverziju vrednosti pojedinačnih prediktora u broj poena
- skale pojedinačnih prediktora prikazuju mapirane vrednosti varijabli u modelu
- skala *Ukupno poena* je zbirna skala i pokazuje ukupan skor za konkretnog ispitanika
- skala *Verovatnoća krvarenja* prikazuje predikciju verovatnoća pojave ishoda od interesa.



**Grafikon 17.** Nomogram – predikcija iz multivarijantnog modela logističke regresije

## 5. DISKUSIJA

Krvarenje nakon operacije štitaste žlezde je retka komplikacija koja se teško može predvideti i sprečiti. Međutim, kada se tiroidektomija izvodi pod adekvatnim uslovima, od strane hirurga koji dobro poznaju anatomiju centralnog kompartmenta vrata, incidencija ove, kao i drugih komplikacija, svedena je na minimum.

U našoj studiji incidencija postoperativnog krvarenja iznosi 1,04% (72 ispitanika sa postoperativnim krvarenjem, od toga 53 žene i 19 muškaraca). Ova incidencija je slična 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 (25, 27, 29, 30, 32, 35–37, 50, 76–78).

Jednu od najvećih studija sprovedenih u jednom centru su objavili *Promberger* i saradnici 2012. godine. Od 30,142 operisana pacijenta, tokom posmatranog tridesetogodišnjeg perioda, kod 519 pacijenata (1,7%) došlo je do pojave postoperativne hemoragije. *Promberger* prijavljuje progresivno povećanje incidencije krvarenja tokom trajanja studije, uz smanjenje incidencije povrede rekurentnih nerava, sugerišući da promene u hirurškoj tehnici koje su dovele do pada incidencije povrede rekurentnih nerava nisu dovele do pada incidencije pojave postoperativnog hematoma (6). U našoj studiji incidencija postoperativnog krvarenja je neizmenjena tokom posmatranog desetogodišnjeg perioda. Moguće objašnjenje leži u činjenici da su skoro sve operacije u našoj studiji izvedene od strane hirurga koji imaju veliko iskustvo u tiroidnoj hirurgiji i izvode više od 150 tiroidektomija godišnje. Incidencija komplikacija je obrnuto proporcionalna broju izvedenih operacija. *Sosa* i saradnici navode da je incidencija komplikacija značajno niža kod hirurga koji izvode više od 100 tiroidektomija godišnje (13).

Rastući je trend da se operacije štitaste žlezde izvode kao jednodnevne procedure zbog čega je neophodno izučavati faktore rizika za pojavu komplikacija, pre svega postoperativnog krvarenja, i definisati visokorizičnu grupu pacijenata za pojavu ove komplikacije. Rezultati poslednje meta-analize *Khadre* i saradnika o bezbednosti jednodnevne hirurgije štitaste žlezde pokazuju da je jednodnevna hirurgija bezbedna za određenu grupu pacijenata. Pacijenti kojima je na osnovu prethodno definisanih faktora rizika bio potreban duži postoperativni monitoring su imali 17,5 puta veći rizik od pojave postoperativne hemoragije u odnosu na pacijente koji su

otpuštani kući nekoliko sati nakon operacije (79). Zbog toga je adekvatna selekcija pacijenata za jednodnevnu hirurgiju štitaste žlezde od izuzetnog značaja.

Većina ispitanika sa postoperativnim krvarenjem (80,6%) u našoj studiji je pokazala znake postoperativnog krvarenja u okviru prvih šest sati nakon operacije, međutim, tri ispitanika sa postoperativnim krvarenjem su razvila postoperativni hematoma nakon 24 časa od operacije. Kod svih ispitanika sa postoperativnim krvarenjem utvrđena je vrsta i mesto krvarenja, samo je kod dva ispitanika krvarenje okarakterisano kao generalizovano kapilarno krvarenje; oba ispitanika su imala visoke vrednosti postoperativnog sistolnog krvnog pritiska. U skoro svim publikovanim studijama mesto krvarenja je identifikovano kod većine pacijenata koji su zahtevali reviziju hemostaze, međutim u studiji *Dixon*-ove i saradnika, mesto krvarenja je ustanovljeno kod samo 55,5% reoperisanih pacijenata (37). Takođe u studiji *de Carvalho*-a i saradnika, tačno mesto krvarenja je identifikovano kod 58,1% pacijenata (80). Rezultati naše studije mogu da budu upotrebljeni za selekciju pacijenata koji mogu biti otpušteni iz bolnice istog dana nakon operacije, u uslovima Klinike za endokrinu hirurgiju, kao i za identifikaciju onih pacijenata koji zahtevaju duže postoperativno praćenje.

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, dijabetes melitus, hronična bubrežna insuficijencija, zatim upotreba antikoagulantne i antiagregacione terapije (11, 18-20, 30-32, 35-38, 43,44). 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 jednoj od retkih meta-analiza *Liu* i saradnici zaključuju da su starije životno doba (OR=4,3,  $p<0,0001$ ), muški pol (OR=1,73,  $p<0,0001$ ), *Graves*-ova bolest (OR=1,76,  $p<0,0001$ ), upotreba antikoagulantne terapije (OR=1,96,  $p<0,0001$ ), bilateralna disekcija štitaste žlezde (OR=1,71,  $p<0,0001$ ), disekcija limfnih nodusa vrata (OR=1,53,  $p<0,0001$ ) i prethodna operacija štitaste žlezde (OR=1,62,  $p=0,01$ ), značani nezavisni faktori rizika za

pojavu postoperativnog krvarenja. Maligna patologija (OR=1,07, p=0,46) i postoperativna upotreba drenova (OR=1,27, p=0,40) nisu bili udruženi sa većim rizikom pojave postoperativnog krvarenja (81).

Rezultati univarijantne logističke regresione analize u našoj studiji pokazuju da su faktori rizika za pojavu postoperativnog krvarenja: starije životno doba, muški pol, veći indeks telesne mase (ITM), viši ASA skor, preoperativna upotreba antikoagulantne terapije, prisustvo retrosternalne strume, veća težina odstranjene štitastaste žlezde, veliki dominantni nodusi u strumi, duže trajanje operacije, postoperativna upotreba Fraxarin-a i povišen sistolni krvni pritisak postoperativno. Kada je urađena multivarijantna logistička regresiona analiza, u koju su uključene sve varijable koje su bile povezane sa pojavom postoperativnog krvarenja na nivou značajnosti od  $p \leq 0,05$ , kao nezavisni faktori rizika za pojavu postoperativnog hematoma izdvojili su se: muški pol (RR=2,21, 95%CI=1,29-6,92), prethodna upotreba antikoagulantne terapije (RR=4,81, 95%CI=1,01-22,87), prisustvo retrosternalne strume (RR=5,19, 95%CI=2,33-11,57), duže trajanje operacije (RR=1,01, 95%CI=0,99-1,03) i postoperativna upotreba Fraxarin-a (RR=4,99, 95%CI=2,08-11,97). Međutim svi ovi faktori, izuzev upotrebe Fraxarin-a postoperativno, se odnose na samog pacijenta i teško je na njih uticati.

U većini prethodnih studija starije životno doba je povezano sa povećanim rizikom za pojavu postoperativne hemoragije (6, 18, 25, 35, 36, 82). Jedino u studiji *Morton*-a i saradnika i *Leyre*-a i saradnika starije životno doba nije faktor rizika za pojavu postoperativne hemoragije (30,32). *Morton*-ova studija je sprovedena na manjem broju ispitanika i moguće je da nema dovoljnu snagu da detektuje statistički značajnu razliku. U našoj studiji, starije životno doba je povezano sa većim rizikom pojave postoperativne hemoragije, međutim nije definisan najznačajniji prag godina za pojavu krvarenja. Budući da je ovo faktor rizika na koji se ne može uticati, treba naglasiti da na starije pacijente treba obratiti posebnu pažnju nakon tiroidektomije.

Muški pol je značajan nezavistan faktor rizika za pojavu postoperativne hemoragije u našoj studiji (RR=2,21, 95%CI=1,29-6,92), pacijenti muškog pola imaju za 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% (88 pacijenata). Kao jedan od 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 napinjuje i kašalj prilikom ekstubacije mogu dovesti do spadanja ligatura i otvaranja prethodno koaguliranih krvnih sudova (82). U našoj studiji, 63% pacijenata muškog pola imalo je arterijsko krvarenje u prvih šest sati nakon operacije, bili su aktivni pušači i imali su povišen sistolni arterijski krvni pritisak.

Povišen arterijski krvni pritisak, hronična bubrežna slabost, *diabetes mellitus*, plućne bolesti i aktivno pušenje, nisu pojedinačno identifikovani kao faktori rizika za pojavu postoperativnog krvarenja u našoj studiji. U studiji *Perera*-e i saradnika, na 205 tiroidektomija, *diabetes mellitus* je značajan nezavisni faktor rizika za pojavu postoperativne hemoragije ( $p < 0,001$ ) (74). U studiji *Liu*-a i saradnika hipertenzija je značajan nezavisni faktor rizika za pojavu postoperativnog hematoma (OR=7,94,  $p=0,000$ ) (83). Obe studije su sprovedene u pojedinačnim hirurškim centrima. Međutim, u studiji *Suzuki*-jeve i saradnika, koja analizira veliku kohortu bolesnika iz nekoliko japanskih bolnica, nijedan od ovih faktora nije identifikovan kao faktor rizika za pojavu postoperativne hemoragije (51). U još jednoj velikoj nacionalnoj studiji, *Dehal* takođe ne identifikuje nijedan od ovih faktora kao faktor rizika za pojavu postoperativnog hematoma u tiroidnoj hirurgiji (78).

S druge strane, u našoj studiji pacijenti sa većim ASA skorom su imali veći rizik pojave postoperativne hemoragije u univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi ( $B=0,858$ ,  $p < 0,001$ ). ASA skor je klasifikacija Američkog udruženja anesteziologa kojim se procenjuje operativni rizik za bolesnike na osnovu opšteg stanja bolesnika (koje nije nužno u vezi sa aktuelnim hirurškim oboljenjem). Dakle, iako nijedan od komorbiditeta pojedinačno ne povećava rizik pojave postoperativne hemoragije, kada se posmatraju zajedno u okviru ASA skora doprinose povećanju rizika. U studiji *Morton*-a i saradnika ASA skor nije imao uticaja na pojavu postoperativne hemoragije (32), dok *Dehal* u svojoj studiji umesto ASA skora koristi Indeks komorbiditeta, koji predstavlja značajan faktor rizika za pojavu hemoragije. 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 nezavisni faktor rizika za pojavu hematoma (OR=2,95, 95%CI=1,6-2,6) (78).

Veća telesna težina i indeks telesne mase (ITM) su opisani kao faktori rizika za pojavu krvarenja u nekoliko studija (27, 43, 51, 77). U studiji *Zhang*-a i saradnika ITM veći od 28 povećava rizik krvarenja i kod pacijenata sa malignim (OR=2,11, 95%CI=1,54-2,99) i kod onih sa benignim oboljenjima štitaste žlezde (OR=2,11, 95%CI=1,48-3,74). Jedno od objašnjenja za

ovu pojavu u hirurgiji štitaste žlezde jeste da se kod gojaznih osoba ne može postići adekvatna ekstenzija vrata prilikom operacija, što dovodi do smanjene ekspozicije hirurškog polja, značajno otežavajući hiruršku disekciju. *Suzuki* se u svojoj studiji osvrće na činjenicu da visok ITM možda nije sam po sebi faktor rizika za pojavu postoperativnog hematoma, već da kod gojaznih pacijenata i manja količina krvi u loži odstranjene štitaste žlezde može dovesti do respiratornih tegoba, te se hirurzi brže odlučuju na reintervenciju nego što je to slučaj kod pacijenata koji imaju normalan ITM. U našoj studiji, visoka telesna težina i visok ITM su faktori rizika za pojavu postoperativne hemoragije u univarijantnoj analizi ali nisu značajni nezavisni faktori rizika u multivarijantnoj analizi.

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 (18, 27, 30, 31, 35). U našoj studiji, preoperativna upotreba antikoagulantnih lekova je značajan nezavisni faktor rizika, koji može da poveća rizik nastanka postoperativnog hematoma skoro pet puta ( $B=1,571$ ;  $p=0,048$ ,  $OR=4,81$ ). Svi pacijenti koji su bili na antikoagulantnoj terapiji su dobijali antagoniste vitamina K i svi su pet dana pre operacije prestali da uzimaju terapiju i umesto antagonista vitamina K su dobijali terapijske doze niskomolekularnog heparina. Pacijenti su mogli biti operisani tek kada su vrednosti INR-a bile niže od 1,2. INR (International normalized ratio) je laboratorijski određeno vreme koje je potrebno da se formira koagulim i koristi se za određivanje uticaja oralnih antikoagulantnih lekova na sistem za koagulaciju. Dakle, 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.

Neke od studija pokazuju da se postoperativno krvarenje češće javlja kod pacijenata koji imaju karcinom štitaste žlezde (6, 25). U studiji *Promberger-a* i saradnika pacijenti sa malignom bolešću imaju veći rizik nastanka postoperativnog hematoma u univarijantnoj analizi ( $OR=1,2$ ,  $95\%CI=0,95-1,72$ ) ali maligna patologija nije značajan nezavisni faktor rizika za pojavu postoperativne hemoragije. U studiji *Godballe-a* i saradnika maligna patologija povećava rizik pojave hematoma 1,5 put ( $RR=1.5$ ,  $95\%CI=1,0-2,1$ ). Međutim u studiji *Campbell-a* i saradnika, koja ima sličan dizajn kao naša studija, u kojoj je 207 ispitanika sa

postoperativnim krvarenjem mečovano sa po tri kontrole, pacijenti sa benignom strumom imaju veći rizik nastanka postoperativnog hematoma u univarijantnoj analizi (OR=2,22, 95%CI=1,35-3,57), međutim benigna patologija nije značajan nezavisni faktor rizika u multivarijantnoj analizi (18). Nalazi naše studije ne ukazuju na povezanost između vrste tiroidne patologije i pojave postoperativnog hematoma, i u skladu su sa nalazima nekoliko skorašnjih meta-analiza (76, 81, 84).

Ne postoji konsenzus kada je u pitanju uticaj opsežnosti hiruške resekcije na pojavu postoperativnog hematoma. Veći rizik nastanka postoperativnog hematoma opisan je i nakon totalne tiroidektomije (6, 18, 51) kao i nakon lobektomije i drugih manje opsežnih operacija (35). U studiji *Edafe-a* i saradnika na 1913 pacijenata koji su operisani tokom sedmogodišnjeg perioda, sa incidencijom krvarenja od 1,3%, jedini faktor rizika za pojavu postoperative hemoragije jeste totalna tiroidektomija u odnosu na lobektomiju ( $p=0,006$ ) (90). Kod totalne tiroidektomije veći je plan disekcije tkiva, te veća mogućnost nastanka postoperativnog krvarenja. S druge strane, kod manje opsežnih operacija se ostavlja deo dobro prokrvljenog tiroidnog tkiva koje se najčeće proširiva i koje može biti uzrok pojave postoperativnog hematoma. U našoj studiji nije nađena statistički značajna razlika između ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i kontrola u odnosu na obim preduzetog hirurškog lečenja.

Operacije recidivantne strume mogu biti veoma komplikovane i izazovne za hirurge. Tokom prve operacije odstranjuje se deo tkiva štitaste žlezde, što dovodi do promena u anatomskim odnosima važnih struktura na vratu kroz proces ožiljavanja i fibroze. Svaka sledeća operacija se izvodi kroz ožiljno tkivo, što može značano doprineti nastanku hematoma (85). U studiji *Promberger-a* i saradnika pacijenti operisani zbog recidivantne bolesti štitaste žlezde imaju 1,5 put veći rizik od pojave postoperativnog hematoma (OR=1,5, 95%CI=1,14-2,10). U studiji *Lin-a* i saradnika prethodna operacija štitaste žlezde nosi sa sobom četiri puta veći rizik od nastanka krvarenja u multivarijantnoj analizi (OR=4,391,  $p=0,000$ ), predstavljajući značajan nezavisni faktor rizika. U našoj studiji ne postoji povećan rizik pojave hematoma kod pacijenata koji su operisani zbog recidivantnih bolesti štitaste žlezde. Jedan od razloga može biti i taj što je mali broj pacijenata operisan zbog recidivantne bolesti štitaste žlezde, od toga, kod jednog broja je kompletirana tiroidektomija zbog karcinoma štitaste žlezde. U ovim slučajevima, tokom druge operacije, izbegava se disekcija kroz ožiljno tkivo sa prve operacije, čime se i smanjuje rizik pojave krvarenja.



Operacija zbog retrosternalne strume povećava rizik pojave postoperativnog krvarenja u našoj studiji pet puta (OR=5,19, 95%=2,33-11,57). Prisustvo retrosternalne strume je značajan nezavisni faktor rizika za pojavu postoperativne hemoragije u finalnoj multivarijantnoj analizi. 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 nezavisni faktor rizika (86). U još jednoj velikoj nacionalnoj studiji *Dehal*-a i saradnika, tiroidektomija zbog retrosternalne strume predstavlja značajan nezavisni faktor rizika za pojavu hemoragije (OR=3,3, 95%CI=2,8-3,9)(78). *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 nezavisni faktor rizika za pojavu hemoragije kod pacijenata kod kojih je učinjena totalna tiroidektomija (OR=3,3, 95%CI=2,8-3,9) (87). Jedno od objašnjenja zašto retrosternalna lokalizacija strume može dovesti do postoperativnog krvarenja jeste da veća površina disekcije ostavlja veći „mrtav” prostor, što povećava mogućnost pojave hematoma.

U našoj studiji svi pacijenti su imali retrosternalnu strumu koja nastaje sekundarno, spuštanjem cervikalne strume u grudni koš. Svi pacijenti su operisani kroz cervikalni pristup, ni u jednom slučaju nije bilo potrebe da se učini sternotomija. Nastanku retrosternalne strume doprinosi postojanje anatomskog kontinuiteta između vrata i grudnog koša, negativan intorakalni pritisak ali i konstitucionalni faktori kao što su kratak vrat i snažni cervikalni mišići (88). U velikoj italijanskoj studiji sa skoro 20 hiljada pacijenata, *Testini* poredi pacijente koji su operisani zbog retrosternalne strume sa svim operisanim pacijentima u šest italijanskih centara tokom desetogodišnjeg perioda. Jedan od zaključaka je da pacijenti operisani zbog retrosternalne strume cervikalnim pristupom, imaju veći rizik pojave postoperativnog hematoma u odnosu na pacijente kod kojih je struma bila lokalizovana samo u vratu (OR =2,02, p=0,03) (89).

U našoj studiji ispitanici sa postoperativnom hemoragijom imaju veću težinu odstranjene štitaste žlezde. Veća težina odstranjene štitaste žlezde je faktor rizika u univarijantnoj analizi ali ne i značajan nezavisni faktor rizika u finalnoj multivarijantnoj analizi. *Lang* i saradnici takođe

navode da je veća težina odstranjenog tkiva štitaste žlezde faktor rizika za pojavu krvarenja u univarijantnoj analizi (31). *Salem* i saradnici u velikoj švedskoj nacionalnoj studiji navode da je veća težina odstranjene štitaste žlezde značajan nezavisni faktor rizika za pojavu postoperativnog krvarenja. Za štitaste žlezde težine od 200-500gr rizik iznosi 2,34 (95%CI=0,53.10,39). Ova povezanost se može objasniti potrebom za većom disekcijom tkiva kod većih štitastih žlezda, što ostavlja veći “mrtav” prostor, kao i kod retrosternalnih struma. Međutim, verovatno i drugi faktori utiču na pojavu krvarenja kod velikih struma, budući da kod disekcije limfnih nodusa vrata, gde takođe ostaje veliki “mrtav” prostor, nema povećanog rizika za nastanak postoperativnog hematoma. U našoj studiji, veća težina odstranjene štitaste žlezde ima samo mali doprinos nastanku postoperativne hemoragije budući da je OR=1,01. U studiji *Van Slycke*-a i saradnika, u kohorti od 1500 pacijenata, veća težina odstranjene štitaste žlezde ima protektivnu ulogu za nastanak postoperativnog krvarenja (OR=0,25, 95%CI=0,08-0,75) (91).

*Lang* i saradnici su u svojoj studiji takođe ustanovili da kod pacijenata kod kojih veličina dominantnog nodusa u strumi iznosi više od 3cm postoji 4,5 puta veći rizik pojave postoperativnog hematoma (31). U našoj studiji, prisustvo većih dominantnih nodusa u strumi je takođe povezano sa većim rizikom pojave postoperativne hemoragije u univarijantnoj analizi ali nije značajan nezavisni faktor rizika u finalnoj multivarijantnoj analizi. Veći dominantni nodusi u strumi znače da postoji veća površina disekcije tkiva, što ostavlja za sobom veću ranjavu površinu, čime se povećava mogućnost nastanka krvarenja iz lože operativno odstranjene štitaste žlezde. S toga u postoperativnom toku treba obratiti veću pažnju na bolesnike sa strumama u kojima dominiraju veliki nodusi.

Duže trajanje operacije u našoj studiji predstavlja faktor rizika za nastanak postoperativnog krvarenja u univarijantnoj analizi (OR=1,02; p=0,018), ali ne i značajan nezavisni faktor rizika u finalnoj multivarijantnoj analizi. 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 nezavisni faktor rizika za nastanak krvarenja kod pacijenata sa malignim tumorima štitaste žlezde (OR=1,55, 95%CI=1,07-1,99) (44). 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, niskomolekularnog heparina, je povezana sa pet puta većim rizikom nastanka postoperativnog hematoma (OR=4.99,  $p<0,001$ ). Fraxarin je dobilo 90,3% ispitanika sa postoperativnim krvarenjem i 61,8% kontrola. Glavni razlog upotrebe niskomolekularnog heparina je prevencija nastanka tromboze dubokih vena i potencijalne posledične plućne embolije kod pacijenata u riziku (92). Neveliki broj publikacija koje se bave faktorima rizika za pojavu postoperativne hemoragije se posebno osvrće na upotrebu niskomolekularnog heparina u postoperativnom periodu. U multi-institucionalnoj studiji *Campbell* i saradnici ne nalaze veza između upotrebe niskomolekularnog heparina i pojave hematoma (18). Takođe, u studiji *Burkey*-a perioperativna upotreba niskomolekularnog heparina ne povećava rizik nastanka hematoma ( $p=1,00$ ) (27). S druge strane, *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 (93). 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. Incidencija tromboze dubokih vena u njihovoj studiji iznosi 0,1% a incidencija postoperativnog krvarenja 0,8% (94). 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 (upotreba kompresivnih zavoja na donjim ekstremitetima) 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,  $p=0,004$ ,) ali ne i značajan nezavisni faktor rizika u multivarijantnoj analizi. Neki autori smatraju da postoperativni hematoma nakon operacije štitaste žlezde nastaje uglavnom kao posledica visokog postoperativnog sistolnog krvnog pritiska (18, 20, 27). 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 ( $p < 0,0005$ ). Logističkom regresionom analizom ustanovljeno je da pacijenti sa postoperativnim krvnim pritiskom preko 150 mmHg imaju čak 20,3 puta veći rizik da razviju postoperativni hematoma. U studiji mečovanih parova *Morton-a* i saradnika, koja je sprovedena u jednom centru tokom petogodišnjeg perioda, jedini faktor rizika koji se izdvojio kao značajan za pojavu postoperativnog krvarenja bio je povišen postoperativni sistolni krvni pritisak ( $p = 0,005$ ) (32).

Dugotrajna hipertenzija utiče na krvne sudove čineći ih manje elastičnim, što može biti faktor rizika za pojavu postoperativne hemoragije. Posebno treba obratiti pažnju na povišen sistolni pritisak neposredno nakon operacije i pažljivo opservirati pacijente, naročito u prvih šest sati nakon operacije, kada nastaje i najviše krvarenja. Neophodno je brzo kupirati lekovima sve kliničke manifestacije hipertenzije i obratiti posebnu pažnju na pacijente sa dugotrajnom hipertenzijom, pogotovo ako je antihipertenzivna terapija isključena pre same operacije. Laka ekstubacija bez značajnog napinjanja i kašlja pacijenta, kao i kontrola postoperativnog povraćanja i bola da bi se izbegao porast arterijskog ali i venskog krvnog pritiska, su veoma važni manevri koji doprinose smanjivanju rizika pojave postoperativnog krvarenja (4, 38, 60).

Glavni nedostatak naše studije je njena retrospektivna priroda i relativno mali broj ispitanika sa postoperativnim krvarenjem, budući da je postoperativno krvarenje retka komplikacija u hirurgiji štitaste žlezde. S druge strane, prednost ove studije je uniformnost podataka, činjenica da su svi pacijenti operisani u jednoj ustanovi, tercijarnom referentnom centru, pod istim uslovima, od strane hirurga sa velikim iskustvom u tiroidnoj hirurgiji.

## 6. ZAKLJUČCI

U skladu sa zadatim ciljevima istraživanja a na osnovu predstavljenih rezultata mogu se doneti sledeći zaključci:

1. Incidencija postoperativnog krvarenja nakon operacije štitaste žlezde u našoj studiji iznosi 1,04%;
2. Incidencija postoperativnog krvarenja je neizmenjena tokom posmatranog desetogodšnjeg perioda;
3. Većina ispitanika sa postoperativnim krvarenjem (80,6%) u našoj studiji je pokazala znake postoperativnog krvarenja u okviru prvih šest sati nakon operacije, međutim kod tri ispitanika krvarenje se javilo nakon 24 časa od operacije;
4. Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem su, u odnosu na pacijente kontrolne grupe, bili značajno češće muškarci, starijeg životnog doba i sa većim indeksom telesne mase;
5. 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;
6. Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem su u odnosu na pacijente kontrolne grupe značajno češće imali više ASA skorove, i češće su preoperativno dobijali neku vrstu antikoagulantne terapije;
7. Kod ispitanika sa postoperativnim krvarenjem je značajno češće postojala retrosternalna struma, veća težina hirurški odstranjene štitaste žlezde i veći dominantni nodusi u strumi, u odnosu na kontrole;
8. Ispitanici sa postoperativnim krvarenjem u odnosu na kontrole su značajno češće postoperativno dobijali *Fraxarin* i češće su imali povišene vrednosti sistolnog krvnog pritiska.
9. Prema modelu multivarijantne analize, muški pol, prethodna upotreba antikoagulantne terapije, retrosternalna struma i postoperativna upotreba *Fraxarin*-a, su značajni i nezavisni prediktori krvarenja.
10. Nomogramom, dvodimenzionalnim dijagramom, koji je kreiran na osnovu finalnog multivarijantnog logističkog modela, omogućena je u praksi jednostavna i brza procena pojave postoperativnog krvarenja za svakog ispitanika ponaosob.

## 7. LITERATURA

1. Miccoli P, Minuto MN, Miccoli M. Incidence of Morbidity Following Thyroid Surgery. In: Miccoli P, Teris DJ, Minuto MN and Seybt MW Thyroid Surgery: Preventing and Managing Complications, First Edition. John Wiley and Sons LTD 2013: 1-12.
2. Williams RT, Angelos P. Postoperative Bleeding. In: Miccoli P, Teris DJ, Minuto MN and Seybt MW Thyroid Surgery: Preventing and Managing Complications, First Edition. John Wiley and Sons LTD 2013:199–207.
3. Smith RB, Coughlin A. Thyroidectomy Hemostasis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2016;49(3):727–48.
4. Harding J, Sierra M. Thyroid surgery: postoperative hematoma — prevention and treatment. 2006;169–73.
5. Hannan SA. The magnificent seven: a history of modern thyroid surgery. *Int J Surg.* 2006;4(3):187–91.
6. Promberger R, Ott J, Kober F, Koppitsch C, Seemann R, Freissmuth M, et al. Risk factors for postoperative bleeding after thyroid surgery. *Br J Surg.* 2012;99(3):373–9.
7. Frilling A, Weber F, Kornasiewicz O. Complications in thyroid and parathyroid surgery. *Surg Thyroid Parathyroid Gland.* 2012;9783642234:197–205.
8. Sakorafas GH. Historical evolution of thyroid surgery: From the ancient times to the dawn of the 21st century. *World J Surg.* 2010;34(8):1793–804.
9. Prinz RA. Complications of thyroid surgery. In: Prinz RA, Staren ED *Endocrine Surgery.* 1st Edition. Landes Bioscience 2000:87–92.
10. Rosenbaum MA, Haridas M, McHenry CR. Life-threatening neck hematoma complicating thyroid and parathyroid surgery. *Am J Surg.* 2008;195(3):339–43.
11. Hurtado-López LM, Zaldivar-Ramirez FR, Basurto Kuba E, Pulido Cejudo A, Garza Flores JH, Muñoz Solis O, et al. Causes for early reintervention after thyroidectomy.

Med Sci Monit. 2002;8(4):247–51.

12. Sabljak V, Kalezić N, Ivanović B, Zivaljević V, Diklić A, Paunović I. Modern concepts of preoperative preparation of patients with thyroid gland disease. *Acta Chir Iugosl.* 2011;58(2):103–8.
13. Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman R. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg.* 1998;228(3):320–30.
14. Ríos-Zambudio A, Rodríguez J, Riquelme J, Soria T, Canteras M, Parrilla P. Prospective study of postoperative complications after total thyroidectomy for multinodular goiters by surgeons with experience in endocrine surgery. *Ann Surg.* 2004;240(1):18–25.
15. Udelsman R. Experience counts. *Ann Surg.* 2004;240(1):26–7.
16. Songun I, Kievit J, van de Velde CJH. Complications of thyroid surgery. In Clark OH and Duh QY *Textbook of Endocrine Surgery.* 1st edition. Philadelphia:WB Saunders, 1997: 167-174.
17. Paunović I, Diklić A, Živaljević V. *Hirurgija štitaste žlezde.* Prvo izdanje. Beograd: Zavod za udžbenike 2017.
18. Campbell MJ, McCoy KL, Shen WT, Carty SE, Lubitz CC, Moalem J, et al. A multi-institutional international study of risk factors for hematoma after thyroidectomy. *Surg.* 2013;154(6):1283–91.
19. Materazzi G, Ambrosini CE, Fregoli L, Napoli L De, Frustaci G, Matteucci V, et al. Prevention and management of bleeding in thyroid surgery. *Gland Surg.* 2017;6(5):510–5.
20. Samona S, Hagglund K, Edhayan E. Case cohort study of risk factors for post-thyroidectomy hemorrhage. *Am J Surg.* 2016;211(3):537–40.
21. Branca JJV, Bruschi AL, Pilia AM, Carrino D, Guarnieri G, Gulisano M, et al. The Thyroid Gland: A Revision Study on Its Vascularization and Surgical Implications. *Med.*

2022;58(1).

22. Mohebati A, Shaha AR. Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations. *Clin Anat.* 2012;25(1):19–31.
23. Shaha AR, Jaffe BM. Practical management of post-thyroidectomy hematoma. *J Surg Oncol.* 1994;57(4):235–8.
24. Rosato L, Avenia N, Bernante P, De Palma M, Gulino G, Nasi PG, et al. Complications of Thyroid Surgery: Analysis of a Multicentric Study on 14,934 Patients Operated on in Italy over 5 Years. *World J Surg.* 2004;28(3):271–6.
25. Godballe C, Madsen AR, Pedersen HB, Sørensen CH, Pedersen U, Frisch T, et al. Post-thyroidectomy hemorrhage: A national study of patients treated at the Danish departments of ENT Head and Neck Surgery. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2009;266(12):1945–52.
26. Bergamaschi R, Becouarn G, Ronceray J, Arnaud JP. Morbidity of thyroid surgery. *Am J Surg.* 1998;176(1):71–5.
27. Burkey SH, Van Heerden JA, Thompson GB, Grant CS, Schleck CD, Farley DR. Reexploration for symptomatic hematomas after cervical exploration. *Surgery.* 2001;130(6):914–20.
28. Calò PG, Erdas E, Medas F, Pisano G, Barbarossa M, Pomata M, et al. Late bleeding after total thyroidectomy: Report of two cases occurring 13 days after operation. *Clin Med Insights Case Reports.* 2013;6:165–70.
29. Abbas G, Dubner S, Heller KS. Re-operation for bleeding after thyroidectomy and parathyroidectomy. *Head Neck.* 2001;23(7):544–6.
30. Leyre P, Desurmont T, Lacoste L, Odasso C, Bouche G, Beaulieu A, et al. Does the risk of compressive hematoma after thyroidectomy authorize 1-day surgery? *Langenbeck's Arch Surg.* 2008;393(5):733–7.
31. Lang BH, Yih PC. A Review of Risk Factors and Timing for Postoperative Hematoma



After Thyroidectomy : Is Outpatient Thyroidectomy Really Safe ? 2012;2497–502.

32. Morton RP, Mak V, Moss D, Ahmad Z, Sevaio J. Risk of bleeding after thyroid surgery: Matched pairs analysis. *J Laryngol Otol.* 2012;126(3):285–8.
33. Dimov P, Mutafchiski V, Stanimirov T, Naseva E, Popivanov G. A rare case report of a delayed postoperative cervical hematoma after thyroid redo surgery. *Int J Surg Med.* 2018;1.
34. Ryu KA, Seo ST, Rha K-S, Koo BS. Life-Threatening Upper Airway Obstruction Caused by Delayed Hematoma Occurring 8 Days Post-Thyroidectomy. *Int J Thyroidol.* 2015;8(2):187.
35. Weiss A, Lee KC, Brumund KT, Chang DC, Bouvet M. Risk factors for hematoma after thyroidectomy: Results from the nationwide inpatient sample. *Surg.* 2014;156(2):399–404.
36. Bergenfelz A, Jansson S, Kristoffersson A, Mårtensson H, Reihner E, Wallin G, et al. Complications to thyroid surgery: Results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients. *Langenbeck's Arch Surg.* 2008;393(5):667–73.
37. Dixon JL, Snyder SK, Lairmore TC, Jupiter D, Govednik C, Hendricks JC. A novel method for the management of post-thyroidectomy or parathyroidectomy hematoma: A single-institution experience after over 4,000 central neck operations. *World J Surg.* 2014;38(6):1262–7.
38. Lee HS, Lee BJ, Kim SW, Cha YW, Choi YS, Park YH, et al. Patterns of post-thyroidectomy hemorrhage. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2009;2(2):72–7.
39. Pontin A. Postoperative Bleeding After Thyroid Surgery: Care Instructions. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2019 Nov 21;53(4):329-336.
40. Gut L, Bernet S, Huembelin M, Mueller M, Baechli C, Koch D, et al. Sex-Specific Differences in Outcomes following Thyroidectomy: A Population-Based Cohort Study. *Eur Thyroid J.* 2021;10(6):476–85.

41. Breuer CK, Solomon D, Donovan P, Rivkees SA, Udelsman R. Effect of patient Age on surgical outcomes for Graves' disease: a case-control study of 100 consecutive patients at a high volume thyroid surgical center. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2013;2013(1):1.
42. Li P, Luo R, Guo L, Li W, Qi J. Impact of the body mass index on hemorrhage after surgery for thyroid cancer. *Cancer Manag Res*. 2020;12:557-65.
43. Zhang X, Du W, Fang Q. Risk factors for postoperative haemorrhage after total thyroidectomy: Clinical results based on 2,678 patients. *Sci Rep*. 2017;7(1):1-5.
44. Sun N, Zhang D, Zheng S, Fu L, Li L, Liu S, et al. Incidence and Risk Factors of Postoperative Bleeding in Patients Undergoing Total Thyroidectomy. *Front Oncol*. 2020;10(July):1-8.
45. Erbil Y, Ozluk Y, Giriş M, Salmaslioglu A, Issever H, Barbaros U, et al. Effect of lugol solution on thyroid gland blood flow and microvessel density in the patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(6):2182-9.
46. Ansaldo GL, Pretolesi F, Varaldo E, Meola C, Minuto M, Borgonovo G, et al. Doppler evaluation of intrathyroid arterial resistances during preoperative treatment with Lugol's iodide solution in patients with diffuse toxic goiter. *J Am Coll Surg*. 2000;191(6):607-12.
47. Hope N, Kelly A. Pre-Operative Lugol's Iodine Treatment in the Management of Patients Undergoing Thyroidectomy for Graves' Disease: A Review of the Literature. *Eur Thyroid J*. 2017;6(1):20-5.
48. Mercier F, Bonal M, Fanget F, Maillard L, Laplace N, Peix JL, et al. Does Surgery Without Lugol's Solution Pretreatment for Graves' Disease Increase Surgical Morbidity? *World J Surg* [Internet]. 2018;42(7):2123-6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00268-017-4443-3>
49. Menegaux F, Turpin G, Dahman M, Leenhardt L, Chadarevian R, Aurengo A, et al. Secondary thyroidectomy in patients with prior thyroid surgery for benign disease: A study of 203 cases. *Surgery*. 1999;126(3):479-83.

50. Pankhania M, Mowat A, Snowden C, England J. Post-thyroidectomy haemorrhage in a tertiary centre: analysis of 1280 operations and comparison with the BAETS audit 2012. *Clin Otolaryngol.* 2017;42(2):484–7.
51. Suzuki S, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Saito Y, Yamasoba T. Factors associated with neck hematoma after thyroidectomy a retrospective analysis using a Japanese inpatient database. *Med (United States).* 2016;95(7):e2812.
52. White ML, Doherty GM, Gauger PG. Evidence-based surgical management of substernal goiter. *World J Surg.* 2008;32(7):1285–300.
53. Miccoli P, Minuto MN, Barellini L, Galleri D, Massi M, D’agostino J, et al. Tiroidectomia video-assistita minimamente invasiva (mivat) - cenni di tecnica e risultati di 4 anni di esperienza (analisi della casistica 1999-2002). *Ann Ital Chir.* 2004;75(1):47–51.
54. Miccoli P, Fregoli L, Rossi L, Papini P, Ambrosini CE, Bakkar S, et al. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy (MIVAT). *Gland Surg.* 2020;9(Suppl 1):S1–5.
55. Haitao Z, Jie X, Lixin J. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy: Experience of 200 cases in a single center. *Wideochirurgia I Inne Tech Maloinwazyjne.* 2014;9(3):337–43.
56. Cougard P, Osmak L, Esquis P, Ognois P. La thyroïdectomie totalement endoscopique. Etude préliminaire portant sur 40 patients [Endoscopic thyroidectomy. A preliminary report including 40 patients]. *Ann Chir.* 2005 Feb;130(2):81-5. French.
57. Gagner M, Inabnet BW 3rd, Biertho L. Thyroïdectomie endoscopique pour nodules thyroïdiens isolés [Endoscopic thyroidectomy for solitary nodules]. *Ann Chir.* 2003 Dec;128(10):696-701. French.
58. Morton RP, Vandal AC. Postoperative Systolic Blood Pressure as a risk factor for haematoma following thyroid surgery. *Clin Otolaryngol.* 2015;40(5):462–7.
59. Bononi M, Amore Bonapasta S, Vari A, Scarpini M, De Cesare A, Miccini M, Meucci M, Tocchi A. Incidence and circumstances of cervical hematoma complicating

- thyroidectomy and its relationship to postoperative vomiting. *Head Neck*. 2010 Sep;32(9):1173-7.
60. Lee M, Rhee J, Kim Y, Jung YH, Ahn SH, Jeong WJ. Perioperative risk factors for post-thyroidectomy hematoma: Significance of pain and ketorolac usage. *Head Neck*. 2019;41(10):3656–60.
  61. Farooq MS, Nouraei R, Kaddour H, Saharay M. Patterns , timing and consequences of post-thyroidectomy haemorrhage. *Ann R Coll Surg Engl*. 2017 Jan;99(1):60-62.
  62. Mowschenson PM, Hodin RA. Outpatient thyroid and parathyroid surgery: A prospective study of feasibility, safety, and costs. *Surgery*. 1995;118(6):1051–4.
  63. Inabnet WB, Shifrin A, Ahmed L, Sinha P. Safety of same day discharge in patients undergoing sutureless thyroidectomy: A comparison of local and general anesthesia. *Thyroid*. 2008;18(1):57–61.
  64. Reinhart HA, Snyder SK, Stafford S V., Wagner VE, Graham CW, Bortz MD, et al. Same day discharge after thyroidectomy is safe and effective. *Surg*. 2018;164(4):887–94.
  65. Schwartz AE, Clark OH, Ituarte P, Lo Gerfo P. Therapeutic controversy: Thyroid surgery--the choice. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Apr;83(4):1097-105
  66. Chereau N, Godiris-Petit G, Noullet S, Di Maria S, Tezenas du Montcel S, Menegaux F. Risk Score of Neck Hematoma: How to Select Patients for Ambulatory Thyroid Surgery? *World J Surg*. 2021;45(2):515–21.
  67. Reeve T, Thompson NW. Complications of thyroid surgery: How to avoid them, how to manage them, and observations on their possible effect on the whole patient. *World J Surg*. 2000;24(8):971–5.
  68. Piromchai P, Vatanasapt P, Reechaipichitkul W, Phuttharak W, Thanaviratananich S. Is the routine pressure dressing after thyroidectomy necessary? A prospective randomized controlled study. *BMC Ear, Nose Throat Disord*. 2008;8(1):1–5.

69. Ahluwalia S, Hannan SA, Mehrzad H, Crofton M, Tolley NS. A randomised controlled trial of routine suction drainage after elective thyroid and parathyroid surgery with ultrasound evaluation of fluid collection. *Clin Otolaryngol*. 2007;32(1):28–31.
70. Samraj K, Gurusamy KS. Wound drains following thyroid surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;2007(4):CD006099.
71. Siperstein AE, Berber E, Morkoyun E. The use of the harmonic scalpel vs conventional knot tying for vessel ligation in thyroid surgery. *Arch Surg*. 2002;137(2):137–42.
72. Miccoli P, Berti P, Dionigi GL, D'Agostino J, Orlandini C, Donatini G. Randomized controlled trial of harmonic scalpel use during thyroidectomy. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2006;132(10):1069–73.
73. Shemen L. Thyroidectomy using the harmonic scalpel: Analysis of 105 consecutive cases. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2002;127(4):284–8.
74. Saint Marc O, Cogliandolo A, Piquard A, Famà F, Pidoto RR. LigaSure vs clamp-and-tie technique to achieve hemostasis in total thyroidectomy for benign multinodular goiter: a prospective randomized study. *Arch Surg*. 2007 Feb;142(2):150-6; discussion 157.
75. Yao HS, Wang Q, Wang WJ, Ruan CP. Prospective clinical trials of thyroidectomy with LigaSure vs conventional vessel ligation: A systematic review and meta-analysis. *Arch Surg*. 2009;144(12):1167–74.
76. Quimby A, Wells S, Hearn M, Javidnia H, Johnson-Obaseki S. Is there a group of patients at greater risk for hematoma following thyroidectomy? A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2017;127(6).
77. Perera M, Anabell L, Page D, Harding T, Gnaneswaran N, Chan S. Risk factors for post-thyroidectomy haematoma. *J Laryngol Otol*. 2016;130(S1):S20–5.
78. Dehal A, Abbas A, Hussain F, Johna S. Risk factors for neck hematoma after thyroid or parathyroid surgery: ten-year analysis of the nationwide inpatient sample database. *Perm J*. 2015;19(1):22–8.

79. Khadra H, Mohamed S, Hauch A, Carter J, Hu T, Kandil E. Safety of same-day thyroidectomy : meta-analysis and systematic review. 2017;6(1):292–301.
80. De Carvalho AY, Gomes CC, Chulam TC, Vartanian JG, Carvalho GB, Lira RB, et al. Risk factors and outcomes of postoperative neck hematomas: An analysis of 5,900 thyroidectomies performed at a cancer center. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2020;
81. Liu J, Sun W, Dong W, Wang Z, Zhang P, Zhang T, et al. Risk factors for post-thyroidectomy haemorrhage: A meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(5):591–602.
82. Chen E, Cai Y, Li Q, Cheng P, Ni C, Jin L, et al. Risk factors target in patients with post-thyroidectomy bleeding. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(7):1837–44.
83. Liu J, Li Z, Liu S, Wang X, Xu Z, Tang P. Risk factors for and occurrence of postoperative cervical hematoma after thyroid surgery: A single-institution study based on 5156 cases from the past 2 years. *Head Neck*. 2016 Feb;38(2):216-9.
84. Fan C, Zhou X, Su G, Zhou Y, Su J, Luo M, et al. Risk factors for neck hematoma requiring surgical re-intervention after thyroidectomy: A systematic review and meta-analysis. *BMC Surg*. 2019;19(1):1–12.
85. Shaha AR. Revision Thyroid Surgery - Technical Considerations. *Otolaryngol Clin North Am*. 2008;41(6):1169–83.
86. Salem FA, Bergenfelz A, Nordenström E, Dahlberg J, Hessman O, Lundgren CI, et al. Evaluating risk factors for re-exploration due to postoperative neck hematoma after thyroid surgery: a nested case-control study. *Langenbeck’s Arch Surg*. 2019;404(7):815–23.
87. Doran HE, Wiseman SM, Palazzo FF, Chadwick D, Aspinall S. Post-thyroidectomy bleeding: analysis of risk factors from a national registry. *Br J Surg*. 2021;108(7):851–7.
88. Bove A, Di Renzo RM, D’Urbano G, Bellobono M, D’Addetta V, Lapergola A, et al. Preoperative risk factors in total thyroidectomy of substernal goiter. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:1805–9.

89. Testini M, Gurrado A, Avenia N, Bellantone R, Biondi A, Brazzarola P, et al. Does mediastinal extension of the goiter increase morbidity of total thyroidectomy? A multicenter study of 19,662 patients. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(8):2251–9.
90. Edafe O, Cochrane E, Balasubramanian SP. Reoperation for Bleeding After Thyroid and Parathyroid Surgery: Incidence, Risk Factors, Prevention, and Management. *World J Surg*. 2020 Apr;44(4):1156-1162.
91. Van Slycke S, Van Den Heede K, Bruggeman N, Vermeersch H, Brusselaers N. Risk factors for postoperative morbidity after thyroid surgery in a PROSPECTIVE cohort of
92. Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003 Jun 17;107(23 Suppl 1):I9-16.
93. Roy M, Rajamanickam V, Chen H, Sippel R. Is DVT prophylaxis necessary for thyroidectomy and parathyroidectomy? *Surgery*. 2010;148(6):1163–9.
94. Limongelli P, Tolone S, Gubitosi A, del Genio G, Casalino G, Amoroso V, et al. Relationship between postoperative venous thromboembolism and hemorrhage in patients undergoing total thyroidectomy without preoperative prophylaxis. *Int J Surg*. 2014;12:198–201.

**Publikovani radovi iz teze:**

1. Tausanovic K, Zivaljevic V, Grujicic SS, 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 J Surg.* 2022 Oct;46(10):2416-2422. doi: 10.1007/s00268-022-06634-6.
2. Tausanovi K, Zivaljevic V. Risk factors for postoperative haemorrhage in thyroid surgery. *Medicinski podmladak.* doi: 10.5937/mp74-40905.



## **Biografija autora**

Katarina Taušanović je rođena u Beogradu 17.05.1979. godine. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu završila je školske 2006/2007.godine sa prosečnom ocenom 9,14.

Obavezan pripravnički lekarski staž je obavila kao volonter u Kliničkom centru Srbije 2007.godine i potom položila Državni ispit.

Od novembra 2007. godine volontira u Centru za endokrinu hirurgiju, Klinike za endokrinu hirurgiju i bolesti metabolizma, Kliničkog centra Srbije a od januara 2009.godine je zaposlena u Centru za endokrinu hirurgiju, najpre kao klinički lekar a zatim i kao specijalizant opšte hirurgije.

Specijalizaciju iz opšte hirurgije je započela u aprilu školske 2010/2011 godine a specijalistički ispit iz opšte hirurgije je položila oktobra 2016.godine sa odličnom ocenom. Subspecijalističke studije iz Endokrine hirurgije završila je juna 2020. godine, takođe sa odličnim uspehom.

Aprila 2018. godine je izabrana u zvanje Kliničkog asistenta na Katedri hirurgije sa anesteziologijom. Trenutno je zaposlena kao načelnica Ambulantno polikliničko konsultativnog odeljenja Klinike za endokrinu hirurgiju, Univerzitetskog kliničkog centra Srbije.

Doktorske studije iz epidemiologije je upisala školske 2014/2015 godine.

Autor je i koautor više od 90 publikacija koje su publikovane ili prezentovane na stručnim sastancima u Srbiji i inostranstvu od kojih je 18 radova indeksirano na JCR listi. Autor je i koautor tri poglavlja u udžbenicima Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Član je Evropskog udruženja endokrinih hirurga i Srpskog lekarskog društva.

Govori engleski, francuski i nemački jezik.

**Prilog 1.**

**Izjava o autorstvu**

Potpisani-a Katarina Taušanović

broj upisa ep-12/14

**Izjavljujem**

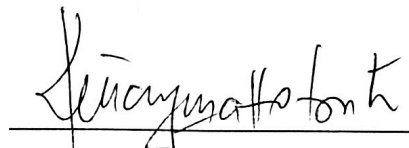
da je doktorska disertacija pod naslovom

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

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 10.02.2023.



Katarina Taušanović

## Prilog 2.

### Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Katarina Taušanović

Broj upisa ep-12/14

Studijski program Epidemiologija

Naslov rada Faktori rizika za pojavu postoperativnog krvarenja u hirurgiji štitaste žlezde: studija slučajeva i kontrola

Mentor Prof. Dr Vladan Živaljević

Komentor: Prof. Dr Sandra Šipetić Grujičić

Potpisani Katarina Taušanović

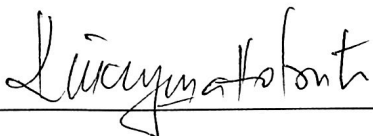
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 10.02.2023.



Katarina Taušanović

### Prilog 3.

#### Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

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

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo –bez prerade
6. Autorstvo –deliti pod istim uslovima

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 10.02.2023.

