

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Dr Bojan M. Milojević

**Morfološka istraživanja štitaste žlezde
čoveka i njihov klinički značaj**

Doktorska disertacija

Beograd, 2021

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Dr Bojan M. Milojević

**Morphological investigations of the
human thyroid gland and their clinical
significance**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2021

Mentor: Prof. dr Aleksandar Maliković, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Komentor: Prof. dr Ivan Paunović, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Članovi komisije za ocenu završene doktorske disertacije:

Prof. dr Milan Milisavljević, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Prof. dr Vladan Živaljević, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Doc. dr Dejan Kostić, Univerzitet odbrane, Medicinski fakultet VMA

Datum odbrane: _____

Morfološka istraživanja štitaste žlezde čoveka i njihov klinički značaj

Rezime

Ciljevi ove doktorske disertacije su bili: 1) istražiti učestalost, položaj, pružanje, odnose i veličinu piramidnog lobusa (PL), tiroidnog vezivnog snopa (TVS) i mišića podizača štitaste žlezde (LGT), 2) proceniti mogući klinički značaj PL, TVS i LGT na osnovu morfoloških nalaza, 3) istražiti prisustvo, odnose i veličinu istmusa tiroidne žlezde, 4) istražiti prisustvo, odnose i veličinu lateralnih režnjeva štitaste žlezde, i 5) istražiti lobarnost štitaste žlezde. Dobijeni rezultati bi doprineli sigurnijem hirurškom lečenju bolesti štitaste žlezde.

Istraživanja štitaste žlezde su izvedena na zbirci od 106 ljudskih *post-mortem* preparata (61 preparat osoba muškog i 45 preparata osoba ženskog pola). Preparati su predstavljali tkivne blokove u čiji su sastav ulazili: jezik, hioidna kost sa pridruženim mišićima, larinks, traheja, tiroidna žlezda, distalni deo farinksa i proksimalni deo ezofagusa. Nakon fiksacije u neutralnom formalinu istraživani preparati su disekovani pod uveličanjem uz upotrebu stereo lupe a sve istraživane strukture su identifikovane i fotografisane. Merenja struktura štitaste žlezde su izvedena direktno, uz upotrebu digitalnog kalipera. Histološka istraživanja su izvedena na 13 preparata (9 preparata TVS i 4 preparata LGT). Rezovi preparata su bojani hematoksilin eozinom (HE) i trihromnim bojenjem po Massonu. Takođe, sproveli smo i iminohistohemijska bojenja uz upotrebu specifičnih antitela na kolagen IV i aktin prisutan u poprečnoprugastom i glatkom mišićnom tkivu kako bismo dokazali građu TVS i LGT. Histološki preparati od značaja su fotografisani digitalnom kamerom uz upotrebu svetlosnog mikroskopa. Histološka istraživanja su potvrdila da su TVS i LGT dve različite strukture štitaste žlezde. Za statističku obradu podataka korišćen je softverski program dostupan na Institutu za statistiku i informatiku Medicinskog fakulteta u Beogradu.

Prisustvo PL je nađeno u 55.2% slučajeva, on se češće nalazio na levoj strani vrata i češće je bio prisutan kod osoba muškog pola. Piramidni lobus se može podeliti na pet osnovnih tipova: 1) Tip I (PL koji polazi od središnjeg dela istmusa) i tip II (PL koji polazi od mesta spoja istmusa i desnog lobusa) su dva najčešća tipa

PL (28% u oba slučaja). Tip III (PL koji polazi od mesta spoja istmusa i levog lobusa) je nađen u 22% slučajeva, dok je tip IV (PL koji polazi od levog lobusa) nađen u 19% slučajeva. Najređe se javljao tip V (PL koji polazi od desnog lobusa) koji je bio prisutan u svega 3% slučajeva. Prisustvo piramidnog lobusa je u 59% slučajeva bilo udruženo sa postojanjem TVS i LGT. Prosečna dužina piramidnog lobusa je 22.6 mm, njegova širina je 11.2 mm a debljina 3.6 mm. Prosečne vrednosti svih merenih parametara su bile veće kod osoba ženskog pola. Sa druge strane, veličina PL je bitno zavisila upravo od prisustva TVS i LGT. PL je pet puta duži, dva ipo puta širi i tri puta deblji ukoliko se javlja u koegzistenciji sa ove dve strukture.

Tiroidni vezivni snop je pronađen u 28% slučajeva i njegovo prisustvo je uvek bilo udruženo sa postojanjem PL. Uz navedeno, veličina PL je zavisila od prisustva TVS jer je u slučaju ove koegzistencije PL bio izrazito duži i značajno deblji. Ova dva nalaza ukazuju na razvojnu povezanost ove dve strukture. TVS se pružao od hioidne kosti do vrha PL i nalazio se neposredno uz mediosagitalnu ravan vrata. Prosečna dužina TVS je bila 14 mm a njegova debljina je iznosila 3 mm. Histološka istraživanja su potvrdila pretežno vezivnu građu ove strukture. Unutar TVS nismo uočili prisustvo bilo kakvog prostora nalik lumenu ali smo pronašli akcesorno tiroidno tkivo duž ove strukture, kao i prisustvo tiroidnih folikula upletenih unutar samog TVS.

Mišić podizač štitaste žlezde je pronađen u 12% slučajeva kao struktura koja se obično nalazi na levoj strani vrata i dalje od mediosagitalne ravni. Prisustvo LGT je bilo povezano sa PL u 14% slučajeva ali ova koegzistenicija nije uticala na veličinu PL. Na osnovu položaja i porekla, LGT je podeljen na tri tipa. Prvi tip je bio LGT koji je pripadao infrahioidnim mišićima. Ovaj tip je pronađen u 77% slučajeva i dodatno je podeljen na dva podtipa, hiopiramidni i hioglandularni. Drugi tip je bio LGT koji je pripadao laringealnim mišićima. Ovaj tip je bio pronađen u 15% slučajeva kao mišić sa tiropiramidnim pružanjem. Treći tip je bio LGT mešovitog porekla, infrahioidnog i laringealnog. Ovaj tip je činio jedinstven mišić koji je bio izgrađen od 3 snopa (hiopiramidnog, hiotiroidnog i tiropiramidnog) i čiji opis nismo pronašli u dostupnoj literaturi. Prosečna dužina LGT je bila 33 mm, njegova

širina je iznosila 5 mm a debljina 1.3 mm. Histološka istraživanja su pokazala da je LGT poprečnoprugasti mišić. Tiroidno tkivo pridruženo LGT je pronađeno u 50% slučajeva, i ono se nalazilo unutar samog LGT ili skriveno pod njegovom dubokom površinom.

Suženje štitaste žlezde je nestalna struktura prisutna 93% slučajeva. Istmus se obično nalazio u nivou prve tri poluprstenaste hrskavice traheje (78% slučajeva) i prosečne vrednosti njegovih dimenzija su bile: 12 mm (dužina), 12 mm (visina) i 4.4 mm debljina. Istmus je bio izrazito duži i značajno viši kada je njegovo prisustvo bilo udruženo sa postojanjem PL. Prosečne vrednosti dimenzija levog lobusa štitaste žlezde su bile: 44.5 mm (dužina), 23.4 mm (širina) i 20.8 mm debljina, dok su prosečne vrednosti dimenzija desnog lobusa štitaste žlezde iznosile: 46.6 mm (dužina), 25.1 mm (širina) i 22 mm debljina. Desni lobus štitaste žlezde je bio veći od levog.

Štitasta žlezda je trilobarna struktura izgrađena od piramidnog lobusa i dva lateralna lobusa, levog i desnog, što je pronađeno u 55% slučajeva. Prisustvo trilobarnog tipa tiroidne žlezde bitno utiče na veličinu istmusa koji je u ovom slučaju izrazito veći, jer je duži za 19% i širi za 14%. Dužina i širina piramidnog lobusa su dva puta manje od dužine i širine lateralnog lobusa. Štitasta žlezda je nešto ređe bilobarna struktura (44% slučajeva) koja se sastoji iz dva lateralna lobusa, levog i desnog. Izuzetno retko, štitasta žlezda je kvadrilobarna struktura (1%) izgrađena od dva lateralna lobusa i dva piramidna lobusa.

Ključne reči: čovek, štitasta žlezda, piramidni režanj, tiroidni vezivni snop, mišić podizač štitaste žlezde, morfologija, klinički značaj

Naučna oblast: Medicina, uža naučna oblast Endokrinologija

UDK br:

Morphological investigations of the human thyroid gland and their clinical significance

Abstract

The aims of this doctoral dissertation were: 1) to investigate the presence, position, extent, relationships to neighboring structures, size and structure of the pyramidal lobe (PL), thyroid fibrous band (TFB) and levator glandulae thyroideae muscle (LGT) of the human thyroid gland, 2) to evaluate potential clinical significance of PL, TFB and LGT according to their morphological characteristics, 3) to investigate the presence, relationships and size of the isthmus of the thyroid gland, 4) to investigate the presence, relationships and size of the lateral thyroid lobes, and 5) to investigate the lobarity of the thyroid gland. Such information can be used to perform safer and more effective thyroid surgery.

Investigation of the thyroid gland was performed in 106 human *post-mortem* specimens (61 male and 45 female). The *post-mortem* specimens were blocks of tissues including the tongue, hyoid bone with related muscles, larynx, trachea, thyroid gland, distal portion of the pharynx and proximal portion of the esophagus. After fixation in buffered formalin, the *post-mortem* specimens were carefully dissected under a dissecting magnifier and the structures of the thyroid gland were identified and photographs were taken. Measurements of the thyroid structures were performed directly, using a digital electronic caliper. The histological examination was performed in 13 specimens following the microdissection (9 specimens of TFB and 4 specimens of LGT). Sections were stained with hematoxylin and eosin (H&E) and according to the Masson's trichrome staining. In addition, the basic immune-histochemical protocol was performed using the primary antibodies against the collagen IV, striated and smooth muscle actin in order to visualize and prove the nature of TFB and LGT. Higher magnification images of the histological sections were captured with the digital color camera, mounted on the research microscope. Histological examination confirmed that TFB and LGT are two different structures. Statistical analyses were performed using an

in-house program (Institute of Medical Statistics and Informatics, Faculty of Medicine, University of Belgrade).

The pyramidal lobe was found in 55.2% of cases, it was more frequently located on the left side and more frequently present in male than in female specimens. We identified five types of the PL. The first type (PL originating from the central part of the isthmus) and the second type (PL originating from the junction of the right lobe with the isthmus) were more frequent (28% of cases each). The third type (PL originating from the junction of the left lobe with the isthmus) was found in 22% of cases, while the fourth type (PL originating from the left lobe) was found in 19% of cases. The very rare fifth type (PL originating from the right lobe) was found only in 3% of cases). PL was associated with TFB and LGT in 59% of cases. The means of the measured parameters of PL were: 22.6 mm (length), 11.2 mm (width) and 3.6 mm (thickness). The means of all measured parameters were higher in female than in male specimens. On the other hand, the size of PL was highly significantly influenced by the presence of TFB and LGT. PL was four times longer, its base was two and a half times wider and three times thicker when associated with these two structures.

The thyroid fibrous band was found in 28% of cases and it was always associated with PL. In addition, we found that the size of PL was influenced by the presence of TFB because PL was highly significantly longer and significantly thicker when associated with TFB. These two findings indicate the developmental correlation of these two structures. TFB extended from the hyoid bone to the apex of PL and it was located close to the midsagittal plan. The mean length of TFB was 14 mm while its mean thickness was 3 mm. Histological examination confirmed a predominant fibrous nature of TFB. We did not identify any lumen-like spaces within TFB but the accessory thyroid tissue was found along this structure as well as a normal thyroid follicles trapped in TFB. The thyroid tissue associated with TFB was found in 78% of cases and this tissue can be a potential site of the thyroid disease.

The levator glandulae thyroideae muscle was found in 12% of cases as the structure frequently located on the left side and farther from the midsagittal plan.

LGT was associated with PL in 14% of cases but the size of PL was not influenced by the presence of the LGT. We defined three types of LGT. The first type was LGT which belongs to the infrahyoid muscles. This type was found in 77% of cases and we additionally identified two additional subtypes, the hyopyramidal and hyoglandular. The second type was LGT which belongs to the laryngeal muscles. This type was found in 15% of cases as LGT with the thyropyramidal extent. The third type was LGT with the heterogeneous origin, infrahyoid and laryngeal. This type was unique muscle composed of the three slips (hyopyramidal, hyothyroid and thyropyramidal) which was not described in the available literature. The mean size of the LGT was 33 mm (length), 5 mm (width) and 1.3 mm (thickness). Histological examination showed that the LGT is the striated muscle. The thyroid tissue associated with the LGT was detected in 50% of cases and it was found either inside of the LGT or hidden under the deep surface of the LGT.

The isthmus is variable part of the thyroid gland which was found in 93% of cases. It was usually located in the level of the first three tracheal cartilages (78% of cases) and the mean size of the isthmus was 12 mm (length), 12 mm (height) and 4.4 mm (thickness). The thyroid isthmus was highly significantly longer and significantly higher when it was associated with PL. The mean size of **the left thyroid lobe** was 44.5 mm (length), 23.4 mm (width) and 20.8 mm (thickness), while the mean size of **the right thyroid lobe** was 46.6 mm (length), 25.1 mm (width) and 22 mm (thickness). The right thyroid lobe was larger than the left one.

Thyroid gland is **the trilobar structure** composed of the pyramidal lobe and two lateral lobes, the left and right what was found in 55% of cases. When the trilobar thyroid gland is present, the thyroid isthmus is significantly longer (19%) and wider (14%). The length and width of PL are two times smaller than the length and width of the lateral lobe. Less frequently (44% of cases), the thyroid gland is **the bilobar structure** composed of two lateral lobes, the left and right. Very rare, the thyroid gland is **the quadrilobar structure** composed of two lateral lobes and two pyramidal lobes.

Keywords: human, thyroid gland, pyramidal lobe, thyroid fibrous band, levator glandulae thyroideae muscle, morphology, clinical significance

Scientific field: Medicine, Endocrinology

UDK br:

SADRŽAJ

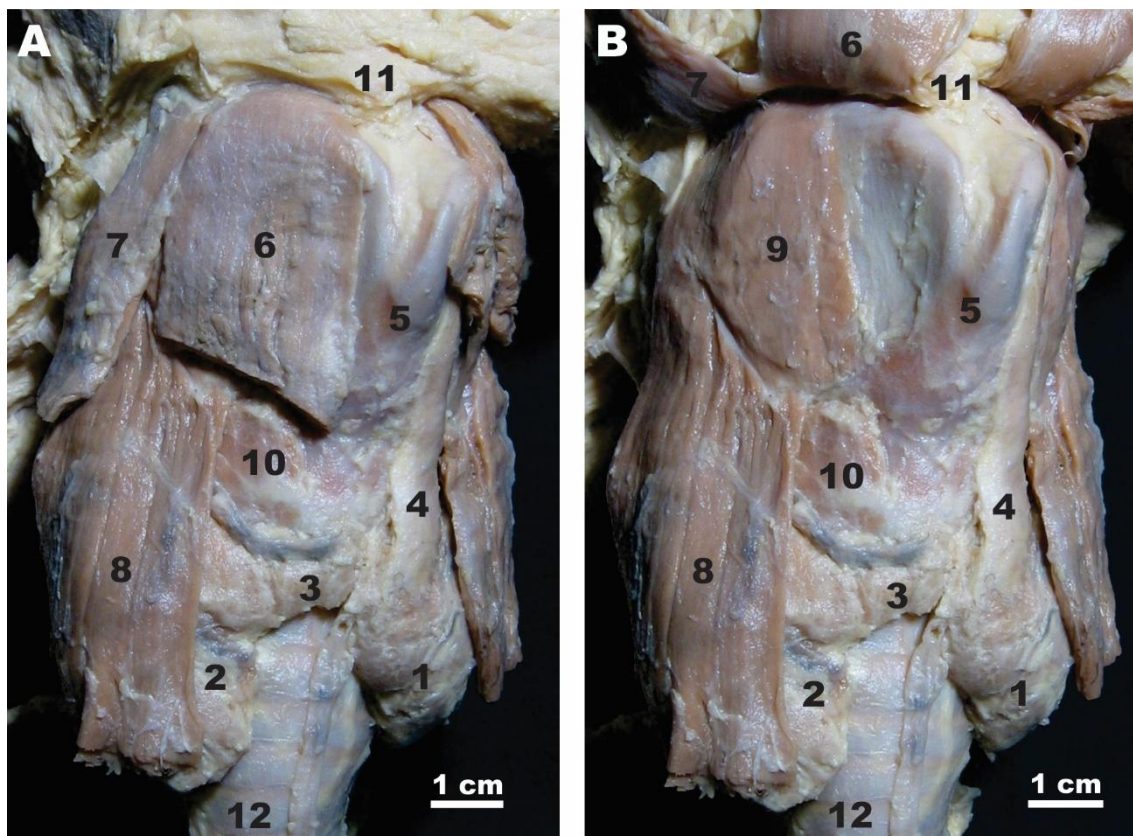
1. UVOD	1
1.1 Štitasta žlezda (<i>glandula thyroidea</i>).....	1
1.2 Morfogeneza štitaste žlezde.....	2
1.3 Morfologija štitaste žlezde.....	7
1.4 Vaskularizacija štitaste žlezde.....	13
1.5 Inervacija štitaste žlezde.....	17
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	18
3. MATERIJAL I METODE.....	19
3.1 Zbirka preparata.....	19
3.2 Disekcija i morfometrija.....	22
3.3 Histochemijske i imunohistochemijske metode.....	22
3.4 Statistička analiza.....	27
4. REZULTATI.....	28
4.1 Piramidni lobus štitaste žlezde (<i>lobus pyramidalis glandulae thyroideae</i>).....	28
4.2 Tiroidni vezivni snop.....	33
4.3 Mišić podizač štitaste žlezde (<i>m. levator glandulae thyroideae</i>).....	42
4.4 Suženje štitaste žlezde (<i>isthmus glandulae thyroideae</i>).....	56
4.5 Lateralni lobusi štitaste žlezde (<i>lobi laterales glandulae thyroideae</i>).....	60
4.6 Lobarnost štitaste žlezde.....	62
5. DISKUSIJA.....	65
6. ZAKLJUČCI.....	101
7. LITERATURA.....	107

1. UVOD

1.1 Štitasta žlezda (*glandula thyroidea*) se najčešće opisuje kao najveća endokrina žlezda koja se prva formira tokom embriološkog razvoja u poređenju sa svim ostalim endokrinim žlezdama (Benvenga i sar., 2018; Arrangoiz i sar., 2018; Maliković, 2020). Nalazi se u prednjem predelu vrata, neposredno uz prednje i bočne površine larinksa i početnog dela traheje, unutar tiroidne lože. Položaj štitaste žlezde je vratni, jer se ona uobičajeno nalazi iznad jugularnog ureza sternuma (Hojaji i sar., 2018), u visini poslednja tri vratna (C5-C7) i prvog grudnog pršljena (T1) (Benvenga i sar., 2018; Maliković, 2020). Štitasta žlezda se može lako palpirati tokom pregleda zbog svog površinskog položaja (Santrac i sar., 2014) jer se nalazi neposredno pod kožom i platizmom, pokrivena trakastim i pljosnatim pothioidnim mišićima: sternohioidnim (medijalno i površinski), sternotiroidnim (lateralno, uz samu površinu žlezde i dublje postavljen od sternohioidnog mišića) i omohioidnim (sasvim lateralno i površinski) (**Slika 1**). Površinski i lateralno od ove žlezde i navedenih pothioidnih mišića nalazi se sternokleidomastoidni mišić.

Zidove tiroidne lože gradi fascijalni omotač koji vodi poreklo od predtrahealne fascije (srednji list duboke fascije vrata). Ovaj fascijalni omotač štitaste žlezde se označava kao lažna kapsula i za njega je osobeno da zadebljava duž svoje prednje i zadnje površine. Zadebljanje fascijalnog omotača duž prednje površine štitaste žlezde gradi prednji suspenzorni ligament koji je razapet između gornje unutrašnjih delova tiroidnih lobusa i hrskavica larinksa, tiroidne i krikoidne. Zadebljanje fascijalnog omotača duž zadnje površine žlezde gradi zadnji suspenzorni ligament ili Berijev ligament (engl. "ligament of Berry") koji povezuje donje delove tiroidnih lobusa sa krikoidnom hrskavicom grkljana i prve dve poluprstenaste hrskavice traheje (Fancy i sar., 2010; Benvenga i sar., 2018). Germano i saradnici (2019) ističu postojanje hiperehogene strukture duž zadnje površine tiroidne žlezde koja se uočava tokom ultrazvučnog pregleda ove žlezde. Ovu strukturu su nazvali "septum" i istakli da je diferencijalno dijagnostički nikako ne treba zameniti sa tiroidnim nodusom ili paratiroidnom žlezdom. Položaj i opis ove strukture odgovaraju upravo zadnjem suspenzornom ligamentu kao vezivnom zadebljanju fascijalnog omotača tiroidne žlezde. Zahvaljujući ovim suspenzornim

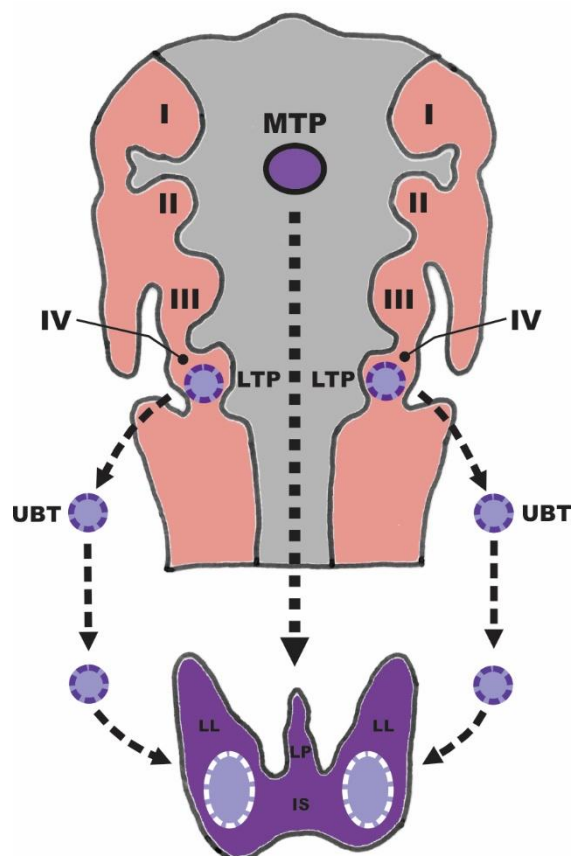
ligamentima štitasta žlezda je labavo pričvršćena uz larinks i traheju tako da prati pokrete ovih organa tokom govora, gutanja i kašlja (Maliković, 2020).



Slika 1. A. Pothiodni mišići, površinski sloj i štitasta žlezda (preparat T009). **B.** Pothiodni mišići, duboki sloj i štitasta žlezda (preparat T009). Legenda: 1 – Lobus sinister, 2 – Lobus dexter, 3 – Isthmus glandulae thyroideae, 4 – Lobus pyramidalis, 5 – Prominentia laryngea, 6 – M. sternohyoideus, 7 – M. omohyoideus, venter superior, 8 – M. sternothyroideus, 9 – M. thyrohyoideus, 10 – M. cricothyroideus, 11 – Os hyoideum, 12 – Trachea.

1.2 Morfogeneza tiroidne žlezde je složeni i dihotomni proces tokom kojeg dolazi do formiranja ove žlezde iz njenih primordijuma. Tiroidna žlezda se razvija iz dva embrionalna primordijuma, medijalnog i lateralnog (Mohebati i Shaha, 2012) (Crtež 1). **Medijalni tiroidni primordijum** se formira u trećoj gestacijskoj nedelji i čini neparnu strukturu. Predstavlja proliferaciju primordijalnog farinksa koja se nalazi neposredno kaudalno od tuberkuluma impari, na granici između prvog i drugog škržnog špaga. Mesto porekla ovog

tiroidnog primordijuma zaostaje nakon završetka razvoja kao slepi otvor (*foramen caecum*) koji se nalazi u predelu temena terminalnog žleba jezika (*sulcus terminalis linguae*) koji razdvaja prednje dve trećine jezika (telo jezika) od njegove zadnje trećine (koren jezika). Medijalni tiroidni primordijum vodi poreklo od endoderma i tokom daljeg razvoja se uvećava i gradi tiroidni divertikulum (*diverticulum thyroideum*) koji se odvaja od primordijalnog farinksa i migrira kaudalno (naniže) probijajući se kroz infrafaringealni mezenhim, ispred hioidne kosti i tiroidne hrskavice grkljana nakon čega zauzima svoju anterolateralnu poziciju u odnosu na larinks i traheju (Mohebati i Shaha, 2012; Arrangoiz i sar., 2018).



Crtež 1. Embrionalni razvoj tiroidne žlezde. Legenda: MTP – Medijalni tiroidni primordijum, LTP – Lateralni tiroidni primordijum, UBT – Ultimobranhijalno telo, LL – Lobus lateralis glandulae thyroideae, LP – Lobus pyramidalis glandulae thyroideae, IS – Isthmus glandulae thyroideae. Faringealni špagovi su označeni rimskim brojevima.

Pre zauzimanja svog konačnog položaja, medijalni tiroidni primordijum se grana na dva lateralna dela ili kraka (levi i desni) koji se postepeno udaljavaju jedan od drugog pružajući se duž odgovarajućih arterija trećeg škružnog luka (Nilsson i Fagman, 2017). Bifurkacijom medijalnog tiroidnog primordijuma dolazi do formiranja lateralnih lobusa tiroidne žlezde (levog i desnog) koji ostaju povezani istanjenim i poprečno postavljenim delom žlezde koji formira suženje tiroidne žlezde (*isthmus glandulae thyroideae*). Tokom ovog stadijuma bifurkacije dolazi do intenzivne proliferacije progenitorskih folikularnih ćelija koje vode poreklo od medijalnog tiroidnog primordijuma. Migracija medijalnog tiroidnog primordijuma se završava do kraja sedme gestacijske nedelje a po njenom završetku duž migracijskog puta zaostaje varijabilni tiroglosni kanal (*ductus thyroglossus*) (Policeni i sar., 2012; Takanashi i sar., 2015; Nikolić i sar., 2018). Tiroglosni kanal postepeno obliteriše i nestaje tokom daljeg razvoja što se dešava u periodu između sedme i desete gestacijske nedelje (Mohebati i Shaha, 2012; Ritchie i Balasubramanian, 2014). Od medijalnog tiroidnog primordijuma potiče veći, folikularni deo tiroidne žlezde u čiji sastav ulaze istmus, piramidni lobus i medijalni delovi lateralnih lobusa.

Lateralni tiroidni primordijum se formira nešto kasnije, u petoj gestacijskoj nedelji i predstavlja parnu strukturu, levu i desnu. Nalazi se značajno kaudalnije u odnosu medijalni tiroidni primordijum jer potiče od ultimobranhijalnog tela koje formira slabo izražen peti faringealni špag. Ultimobranhijalno telo (*corpus ultimobranchiale*) migrira kaudalno (naniže) i spaja se odgovarajućim i već formiranim lateralnim tiroidnim lobusom (levo ultimobranhialno telo se spaja sa levim lateralnim lobusom i obrnuto, desno ultimobranhialno telo se spaja sa desnim lateralnim lobusom). Na ovaj način se formira jedinstvena tiroidna žlezda koja konačno nastaje fuzijom medijalnog i lateralnih tiroidnih primordijuma. Smatra se da lateralni tiroidni primordijum, kao i ultimobranhijalno telo, vodi poreklo od neuralnog grebena i učestvuje u formiranju manjeg, posterolateralnog dela tiroidne žlezde (do 30% njene ukupne težine). Od njega potiču parafolikularne ili C ćelije koje stvaraju hormon kalcitonin (Organ i Organ, 2000; Janus i sar., 2012; Mohebati i Shaha, 2012; Nilsson i Fagman, 2017; Benvenga i sar., 2018). Parafolikularne ćelije ili C ćelije su neuroendokrine

ćelije za koje se od nedavno zna da vode poreklo od endoderma, baš kao i folikularne ćelije koje stvaraju tiroidne hormone. Ovo značajno otkriće je posledica genetičkih eksperimenata sprovedenih *in vivo* na transplantatima embriona i *in vitro* na ćelijskim kulturama progenitorskih tiroidnih ćelija (Johansson i sar., 2015; Nilsson i Williams, 2016). Otkrićem jedinstvenog endodermalnog porekla folikularnih i parafolikularnih ćelija (C ćelija) sada je moguće objasniti histogenezu mešovitih tiroidnih tumora (Nilsson i Williams, 2016).

Nakon formiranja jedinstvene tiroidne žlezde, u daljem toku morfogeneze dolazi do usložnjavanja i diferencijacije histološke građe tiroidne žlezde tokom procesa folikulogeneze (Nilsson i Fagman, 2017). Sazrevanje i diferencijacija tiroidnih folikula omogućava sintezu tiroglobulina koja je uslovljena ekspresijom TSH-zavisnih gena. Sinteza tiroidnih hormona se ne dešava pre 11 gestacijske nedelje (Szinnai i sar., 2007). Usložnjavanje histološke građe tiroidne žlezde se odvija postepeno kroz dugotrajniji proces koji se završava početkom 8 meseca intrauterinog razvoja kada histološka građa ove žlezde poprima izgled osoben za odrasle (Rocha i sar., 2010).

U morfogenezi štitaste žlezde ključnu ulogu ostvaruju **tiroidni transkripcioni faktori**. Transkripcioni faktori su proteini koji se vezuju za specifične DNK nizove nukleotida čime kontrolišu prenošenje (transkripciju) genetičke informacije sa DNK na specifične gene. Na ovaj način transkripcioni faktori učestvuju u regulaciji ekspresije gena koji kontrolišu morfogenezu štitaste žlezde tokom njenog razvoja. Najvažniji tiroidni transkripcioni faktori su: Hhex, Nkx2-1 (stari naziv – tiroidni transkripcioni factor 1, TTF-1), Pax8 i Foxe 1 (stari naziv – tiroidni transkripcioni factor 2, TTF-2). Ovi transkripcioni faktori se smatraju “tiroidnim potpisom” unutar endoderma prednjeg creva iz kojeg se, između ostalog, razvijaju tiroidni primordijumi (medijalni i lateralni) koji sadrže prekursorske tiroidne ćelije (Fernandez i sar., 2015; Nilsson i Fagman, 2017). Ekspresija i uloge tiroidnih transkripcionih faktora na nivou ćelija endoderma embrionalnog prednjeg creva (prednji deo primitivnog creva) su prikazane u **tabeli 1**.

Tabela 1. Ekspresija i uloge tiroidnih transkripcionih faktora (TTF) na nivou ćelija endoderma embrionalnog prednjeg creva.

TTF	Ekspresija	Uloga
Hhex	Tiroidni pupoljak Folikularne ćelije	Preživljavanje Nepoznata
Nkx2-1	Tiroidni pupoljak Folikularne ćelije Ultimobranhijalno telo Parafolikularne ćelije	Preživljavanje Diferencijacija Preživljavanje Diferencijacija
Pax8	Tiroidni pupoljak Folikularne ćelije	Preživljavanje Diferencijacija
Foxe 1	Tiroidni pupoljak Folikularne ćelije Endoderm primordijalnog farinksa	Preživljavanje, migracija Sinteza hormona Nepoznata

Smatra se da je **disgenezija tiroidne žlezde** najčešći uzrok kongenitalnog hipotiroidizma koji u slučaju izostanka supstitucione terapije tiroksinom dovodi do mentalne zaostalosti (kretenizma) i usporavanja rasta (Wassner i Brown, 2015). Najteži oblik disgenezija je atireoza (tiroidna agenezija) kod koje se ne uočava prisustvo ove žlezde unutar tiroidne lože ili prisustvo njenih ektopičnih zaostataka tokom scintigrafskog ispitivanja. Atireoza je posledica odsustva tiroidnih primordijuma čije se progenitorske ćelije ne razvijaju unutar endoderma primitivnog prednjeg creva. Blaži oblik tiroidne disgenezije je tiroidna hipoplazija koja se ispoljava nedovoljno razvijenom tiroidnom žlezdom koja se nalazi unutar tiroidne lože ili prisustvom ektopičnog tiroidnog tkiva koje se obično nalazi lingvalno (90% slučajeva), submandibularno, laterofaringealno, u nivou hioidne kosti ili u gornjem medijastinumu (Guerra i sar., 2014; Germano i sar., 2019). Smatra se da je tiroidna hipoplazija posledica zaostajanja tiroidnog divertikuluma koji se ne odvaja od primordijalnog farinksa ili zaostajanja tiroidnog divertikuluma tokom njegove kaudalne migracije kroz infrafaringealni mezenhim. Tiroidna hemiagenezija je poremećaj u razvoju tiroidne žlezde kod kojeg ne dolazi do razvića jednog od lateralnih lobusa. Predstavlja razvojni poremećaj koji se javlja u periodu kada dolazi do bifurkacije medijalnog tiroidnog primordijuma, upravo kada se i formiraju lateralni lobusi tiroidne žlezde. Ukoliko postoji, obično se ispoljava odsustvom levog lateralnog lobusa (Nilsson i Fagman, 2017).

1.3 Štitasta žlezda je endokrina žlezda **polumesečastog ili potkovičastog oblika** (Sobotta, 1914; Ozgur i sar., 2011; Tanriover i sar., 2011) (*Slike 2, 3, 4*). Njena težina je 14-26 g (Harjeet i sar., 2004; Tanriover i sar., 2011) i obično je veća i teža kod osoba muškog pola u poređenju sa osobama ženskog pola (Hegedus i sar., 1983; Joshi i sar., 2010; Tanriover i sar., 2011). Veličina tiroidne žlezde u daleko većoj meri zavisi od telesne težine u poređenju sa polnim razlikama i starosnom dobi (Hegedus i sar., 1983) a ova žlezda je obično veća tokom jeseni i zime (Tanriover i sar., 2011).

Tiroidna žlezda se sastoji od **dva lateralna režnja, levog i desnog** (*lobus sinister et dexter*) koji su veoma često povezani žlezdanim suženjem (*isthmus*) (*Slike 2, 3, 4*). Lateralni režnjevi su kupastog oblika sa širim donjim delovima koji se označavaju kao baze ili donji polovi i užim gornjim delovima koji su poznati kao vrhovi ili gornji polovi (Arrangoiz i sar., 2018; Veerahanumaiah i sar., 2015; Maliković, 2020). Veličina lateralnih režnjeva je varijabilna. Gornje-donji ("kranio-kaudalni") dijametar ili dužina lateralnog lobusa je 4.2-5.2 cm, medijalno-lateralni dijametar ili širina iznosi 2.5-2.9 cm a prednje-zadnji dijametar ili debljina je 2-2.3 cm (Joshi i sar., 2010; Tanriover 2011; Maliković, 2020). Lateralni lobusi se pružaju duž spoljašnje površine tiroidne hrskavice larinksa (*Slika 2*), naniže do nivoa šeste poluprstenaste hrskavice traheje (Ritchie i Balasubramanian, 2014), u nivou od petog vratnog do prvog grudnog pršljena (C5-T1) (Stewart i Rizzolo, 2012). Smatra se da oblik i položaj tiroidne žlezde imaju neznatan ili nikakav uticaj na njenu funkciju u poređenju sa različitim oblicima disgenezije ove žlezde (Nilsson i Fagman, 2017).

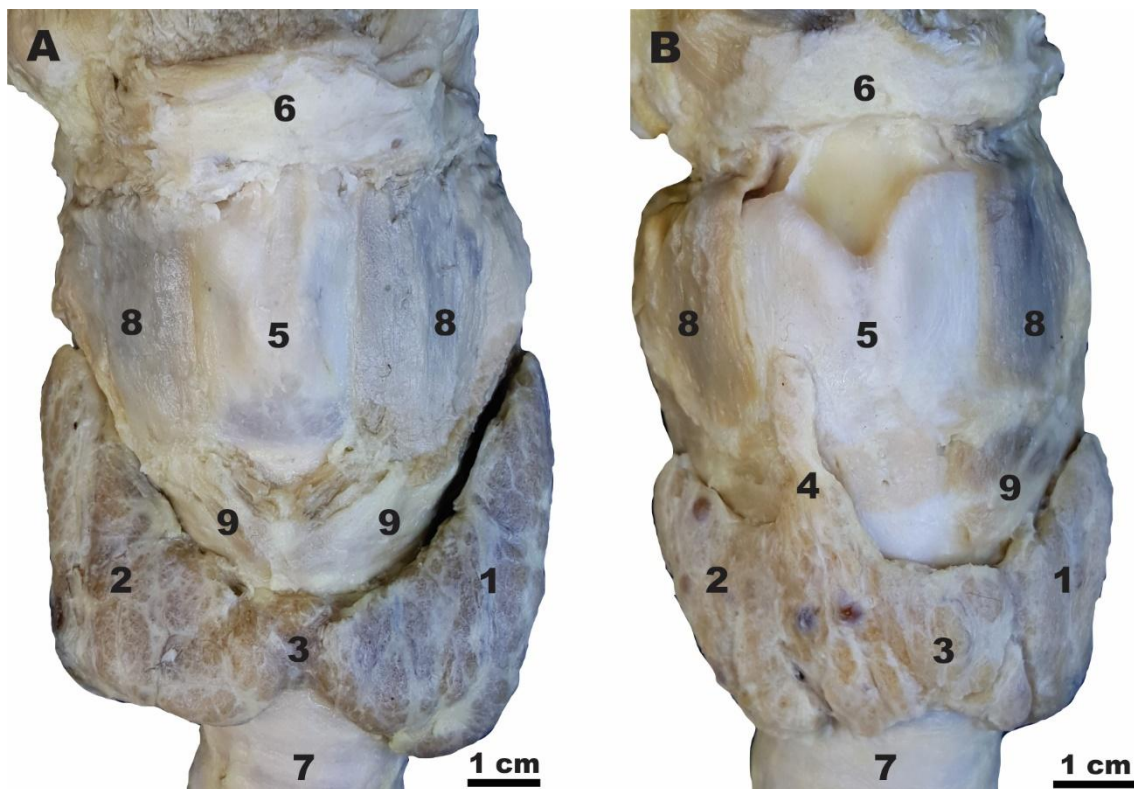
Zadnji ili zadnje spoljašnji deo lateralnog lobusa je često ispupčen u vidu kvržice različite veličine koja se naziva **Cukerkandlova kvržice** (nem. Zuckerkandl), prema nemačkom anatomu Emilu Cukerkandlu koji je ovu strukturu opisao 1879. godine, rukovodeći se prethodno sprovedenim istraživanjima od strane Ota Madelunga koji je prvi ustanovio postojanje ovog ispupčenja tiroidne žlezde 1867. godine (Sobotta, 1914; Germano i sar., 2019; Viveka, 2018). Cukerkandlova kvržica je prisutna u 76.5% slučajeva, češće se uočava na desnom lateralnom lobusu (Sheahn i Murphy, 2011), nalazi se u visini krikotiroidnog spoja

i smatra se da odgovara mestu spoja medijalnog i lateralnog tiroidnog primordijuma (Germano i sar., 2019; Viveka, 2018).

Duž zadnje površine lateralnog režnja nalaze se odgovarajuće paratiroidne žlezde, gornja i donja (Maliković, 2020). Gornja paratiroidna žlezda se nalazi u visini srednje trećine lateralnog lobusa (Stewart i Rizzolo, 2012), uz zadnju površinu Cukerkandlove kvržice (Viveka, 2018) i obično 1 cm iznad mesta ulaska donje tiroidne arterije u odgovarajući lateralni lobus (Maliković, 2020). Donja paratiroidna žlezda se nalazi u visini donje trećine lateralnog lobusa (Stewart i Rizzolo, 2012) i obično 1 cm ispod mesta ulaska donje tiroidne arterije u odgovarajući lateralni lobus (Maliković, 2020). Pozadi i spolja od lateralnog režnja nalaze se odgovarajuća zajednička karotidna arterija (*a. carotis communis*) i unutrašnja jugularna vena (*v. jugularis interna*) unutar karotidnog omotača (Germano i sar., 2019). Takođe, klinički je važan i odnos lateralnog lobusa i povratnog živca grkljana (*n. laryngeus recurrens*), grane vagusnog živca. Ovaj živac se pruža duž zadnje površine Cukerkandlove kvržice (Viveka, 2018) i delimično je fiksiran unutar zadnjeg suspenzornog ligamenta ili Berijevog ligamenta (Irawati i sar., 2016). Ove dve strukture su najbolji anatomske orijentiri za lokalizaciju povratnog grkljanskog živca tokom tiroidektomije u cilju sprečavanja njegovog povređivanja (Sheahn i Murphy, 2011; Irawati i sar., 2016; Viveka, 2018).

Suženje ili istmus tiroidne žlezde (*isthmus glandulae thyroideae*) je središnje postavljen žlezdani mostić u obliku poprečnog luka koji povezuje bazalne delove lateralnih lobusa (**Slike 1, 2, 3A, 4B**). Tiroidni istmus se obično nalazi u nivou prve četiri polumesečaste hrskavice traheje (Joshi i sar., 2010; Arrangoiz i sar., 2018; Germano i sar., 2019) i njegova dužina i visina su oko 2 cm, dok njegova debljina iznosi 2-6 mm (Hoyes i Kershaw, 1985; Benvenga i sar., 2018). Odustvo istmusa tiroidne žlezde postoji u 2.2-16.7% slučajeva (Won i Chung 2002; Harjeet i sar., 2004; Braun i sar., 2007; Joshi i sar., 2010; Tanriover i sar., 2011; Das i sar., 2018; Dave i sar., 2019) (**Slika 4A**). Agenezija istmusa tiroidne žlezde može biti udružena sa tiroidnom hemiagenezijom ili prisustvom ektopičnog tiroidnog tkiva (Duh i sar., 1994; Kaur i sar., 2019). Tiroidni istmus postoji kod većine sisara, tako da se tiroidna žlezda sastoji od dva lateralna lobusa povezana istmusom (Nilsson i Fagman, 2017), ali kod vodozemaca, riba i pojedinih sisara, uključujući i rezus

majmuna (*Macaca mulatta*), tiroidni istmus ne postoji pa je tiroidna žlezda bilobarna struktura (Gorbman, 1955; Pastor i sar., 2006).



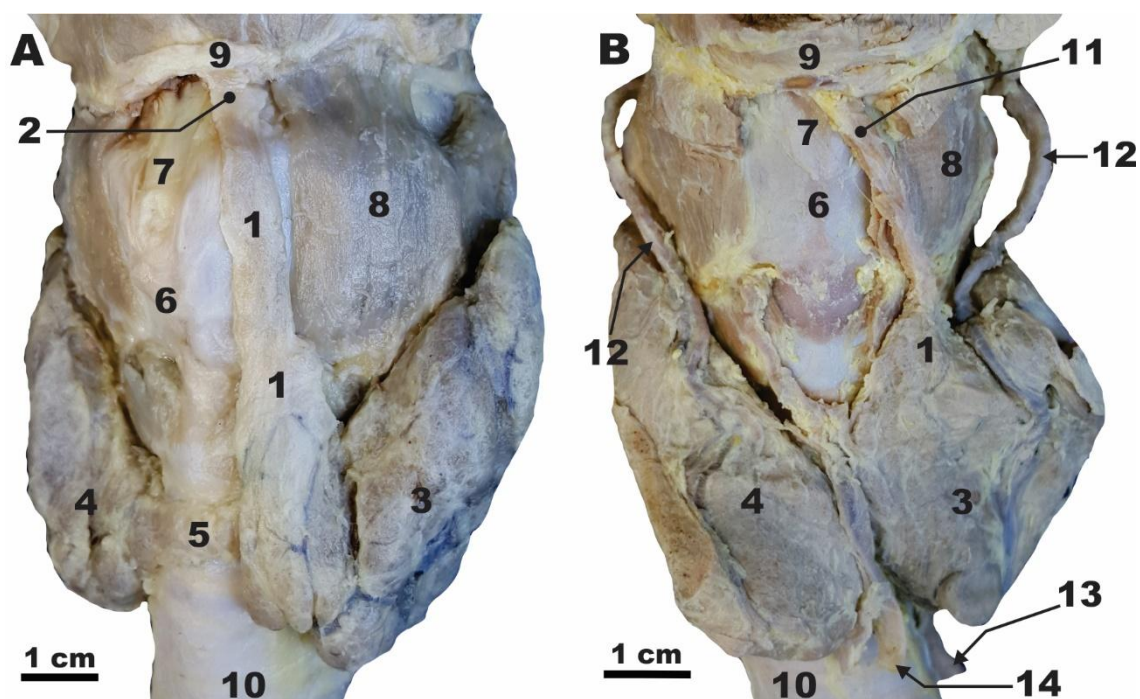
Slika 2. A. Štitasta žlezda, lateralni lobusi i suženje (preparat T076). B. Štitasta žlezda, lateralni lobusi, piramidni lobus i suženje (preparat T097). Legenda: 1 – Lobus sinister, 2 – Lobus dexter, 3 – Isthmus glandulae thyroideae, 4 – Lobus pyramidalis, 5 – Prominentia laryngea, 6 – Os hyoideum, 7 – Trachea, 8 – M. thyrohyoideus, 9 – M. cricothyroideus.

Pored dva lateralna tiroidna režnja, postoji i središnji, **piramidni režanj** (*lobus pyramidalis*) koji se opisuje kao “treći” režanj štitaste žlezde ili Lauletov režanj (fr. Lalouette, po francuskom anatomu koji ga je opisao 1743. godine) (Sobotta, 1914) (**Slike 1, 2B, 3, 4**). Piramidni lobus je prisutan u 41-61% slučajeva (Živić i sar., 2011; Ozgur i sar., 2011; Park i sar., 2012; Milojević i sar., 2013; Veerahanumaiah i sar., 2015; Dave i sar., 2019; Muguregowda i sar., 2020). Obično polazi od istmusa žlezde ili lateralnih lobusa, odakle se pruža naviše prema podjezičnoj kosti i smatra se uobičajenom strukturom tiroidne žlezde (Braun i sar.,

2007; Milojević i sar., 2013; Chaudhary i sar., 2016), morfološkom varijacijom (Rande i sar., 2008; Muguregowda i sar., 2020) ili anomalijom tiroidne žlezde (Bhatnagar i sar., 1997). Poreklo ovog lobusa se obično dovodi u vezu sa distalnim delom tiroglosnog kanala koji se pruža duž migracijskog puta tiroidne žlezde tokom njenog razvoja (Mohebati i Shaha, 2012; Stewart i Rizzolo, 2012; Chou i sar., 2013; Ritchie i Balasubramanian, 2014; Sinos i Sakorafas, 2015; Takanashi i sar., 2015). Piramidni lobus potiče od medijalnog tiroidnog primordijuma i pretpostavljamo da nastaje kao posledica njegove nepotpune bifurkacije i spuštanja tokom sedme gestacijske nedelje. Češće se nalazi nešto ulevo od mediosagitalne ravni (Sinos i Sakorafas, 2015; Chaudhary i sar., 2016) i retko svojim vrhom doseže do tela hioidne kosti (Milojević i sar., 2013; Maliković, 2020). Piramidni lobus može biti kontinuiran ili segmentiran i obično je nešto veći kod osoba ženskog pola (Ozgur i sar., 2011; Mohebati i Shaha, 2012; Milojević i sar., 2013). Izuzetno, piramidni lobus može biti dvostruk (Ignjatovic, 2009; Ozgur i sar., 2011). Ustanovljeno je da na veličinu ovog lobusa bitno utiče njegova udruženost sa vezivnomišićnim snopom koji, ukoliko postoji, povezuje njegov vrh sa telom hioidne kosti. Naime, piramidni lobus je četiri puta duži, dva ipo puta širi i 3 puta deblji u slučaju kada je udružen sa postojanjem ovog vezivnomišićnog snopa, što je prisutno u 59% slučajeva (Milojević i sar., 2013).

Poreklo ovog **vezivnomišićnog snopa** koji bitno utiče na veličinu piramidnog lobusa, kao i njegova građa i funkcija su još uvek nerazjašnjeni (**Slika 3**). Pretpostavlja se da je on zaostatak tiroglosnog kanala i/ili mišić podizač tiroidne žlezde (*m. levator glandulae thyroideae*) (Bergman i sar., 1988; Ozgur i sar., 2011; Mohebati i Shaha, 2012; Viswanath, 2017; i sar., 2013, 2021). **Mišić podizač tiroidne žlezde** (*m. levator glandulae thyroideae*) se opisuje kao varijabilni mišić koji se svojim gornjim delom pripaja najčešće na tiroidnoj hrskavici grkljana ili hioidnoj kosti, dok se svojim donjim delom pripaja duž vezivne kapsule tiroidne žlezde (u predelu istmusa ili lateralnih lobusa) ili vrhu piramidnog lobusa (**Slika 3B**). Učestalost prisustva ovog mišića izrazito varira i kreće se od 0.49% do 85.7% (Bergman i sar., 1988; Loukas i sar., 2008; Kim i sar., 2013; Chaudhary i sar., 2016), obično se javlja jednostrano (Raut i sar., 2018) i može biti prisutan u formi jednostavnog ili višestrukog mišićnog snopa (Gregory i

Guse, 2007; Loukas i sar., 2008; Viswanath, 2017). Ovako velike razlike u učestalosti bude sumnju u ispravan način identifikacije ovog mišića i mogućnost njegove zamene sa nekom susednom strukturom. Mišljenja o poreklu ovog mišića su podeljena. Smatra se da ima isto embrionalno poreklo kao i pothioidni mišići (Mori, 1964) ali se navodi i da se radi o mišiću koji ima isto poreklo kao krikotiroidni mišić larinksa (Lehr, 1979). Ukoliko se pomenuti vezivnomišićni snop razmatra kao zaostatak tiroglosnog kanala, onda bi se radilo o vezivnoj strukturi izgrađenoj od kolagenih i elastičnih vezivnih vlakana koja fiksira tiroidnu žlezdu uz hioidnu kost poput suspenzornog ligamenta. U drugom slučaju, ukoliko je u pitanju mišić, očekivalo bi se prisustvo poprečnoprugastih mišićnih vlakana i neurovaskularnih peteljki.



Slika 3. A. Piramidni lobus (*lobus pyramidalis*) i tiroidni vezivni snop (preparat T090). B. Piramidni lobus i mišić podizač štitaste žlezde (*m. levator glandulae thyroideae*) (preparat T031). Legenda: 1 – Lobus pyramidalis, 2 – Tiroidni vezivni snop, 3 – Lobus sinister, 4 – Lobus dexter, 5 – Isthmus glandulae thyroideae, 6 – Prominentia laryngea, 7 – Membrana thyrohyoidea, 8 – M. thyrohyoideus, 9 – Os hyoideum, 10 – Trachea, 11 – M. levator glandulae thyroideae, 12 – A. thyroidea superior, 13 – A. thyroidea inferior, 14 – V. thyroidea inferior.

Tiroglosni kanal, oko čijeg se distalnog dela formira piramidni lobus, najčešće involuira do kraja desete gestacijske nedelje, kao što je navedeno. Ukoliko do ovog ne dođe, tiroglosni kanal zaostaje u vidu prethodno opisanog vezivnog zaostatka ili perzistirajućeg i neobliterisanog kanala. Perzistirajući tiroglosni kanal se javlja u svega 7% slučajeva u populaciji odraslih ali predstavlja strukturu u kojoj se mogu razviti cista tiroglosnog kanala, kao najčešća kongenitalna anomalija vrata ili daleko ređe karcinom na bazi ektopičnog tiroidnog tkiva (Chou i sar., 2014; de Tristan i sar., 2014; Wei i sar., 2015). Položaj perzistirajućeg tiroglosnog kanala koji se pruža najčešće ispred hioidne kosti opredeljuje i hirurški pristup u vidu Sistrankove operacije tokom koje se vrši uklanjanje ovog kanala do korena jezika, kao i središnjeg dela (tela) hioidne kosti (de Tristan i sar., 2014).

Pod fascijalnim omotačem tiroidne lože koji vodi poreklo od predtrahealne fascije nalazi se **vezivna kapsula tiroidne žlezde** koja je u potpunosti obavija (Maliković, 2020). Ova kapsula se označava i kao “peritiroidni omotač”, “prava kapsula” ili “hirurška kapsula” (Ozgur i sar., 2011; Das i sar., 2018; Arrangoiz i sar., 2018). Od duboke površine vezivne kapsule odvajaju se tanke i razgranate vezivne pregrade koje prodiru u parenhim žlezde deleći je na nepravilne lobuluse koji sadrže 20-40 folikula (mehurića) čija veličina varira od 45 do 250 μm (Benvenga i sar., 2018). Veličina folikula je u direktnoj korelaciji sa funkcionalnom aktivnošću žlezde pri čemu su sitniji folikuli aktivniji u stvaranju i sekreciji tiroidnih hormona (Bumbaširević i sar., 2016).

Folikuli su ovičeni tankom bazalnom membranom duž koje se uočava neprekidni sloj kockastih folikularnih ćelija (kuboidni epitel) između kojih se nalaze parafolikularne ili C ćelije. Unutrašnjost folikula sadrži koloid, želatinoznu masu unutar koje se nalazi tiroglobulin (Bumbaširević i sar., 2016). Tiroglobulin stvaraju **folikularne ćelije ili tirociti** a njegovom razgradnjom dolazi do oslobađanja tiroidnih hormona, trijodtironina (T3) i tiroksina (T4) pod kontrolom tirostimulirajućeg hormona adenohipofize (TSH). Tiroidni hormoni imaju važnu ulogu u razvoju centralnog nervnog sistema, kontroli rasta i regulaciji bazalnog metabolizma (Nilsson i Fagman, 2017). **Parafolikularne ili C ćelije** čine svega 2-5% parenhimskih ćelija i za razliku od tirocita ne dolaze u dodir sa koloidom. Ove

ćelije su veće od tirocita, ovalnog su ili višougaoanog oblika i na histološkim preparatima izgledaju neobojeno zbog čega se i nazivaju "C" ćelije u prevodu sa engleskog jezika (engl. "clear" - svetao) (Bumbaširević i sar., 2016). Parafolikularne ćelije stvaraju i oslobađaju kalcitonin, hormon koji učestvuje u regulaciji nivoa kalcijuma u krvnoj plazmi izazivajući hipokalcemiju pa stoga deluje kao antagonist parathormonu (Nilsson i Fagman, 2017).

Folikule okružuje fina i isprepletana mreža kolagenih i retikularnih vezivnih vlakana unutar koje se uočava prisustvo fibroblasta i mastocita. Ovaj interfolikularni deo tiroidne strome sadrži gustu kapilarnu mrežu koju čine kapilari fenestriranog tipa koji u potpunosti okružuju folikule doprinoseći izuzetnoj vaskularizaciji tiroidne žlezde i efikasnom preuzimanju tiroidnih hormona. U interfolikularnoj stromi se nalazi i dobro razvijena mreža limfnih kapilara (Bumbaširević i sar., 2016; Nilsson i Fagman, 2017) od kojih potiču veći interlobularni i subkapsularni limfni sudovi.

1.4 Vaskularizacija tiroidne žlezde potiče od dva para tiroidnih arterija, gornje i donje, kao i od varijabilnih vena, gornje, donje i nestalne srednje tiroidne vene. **Gornja štitasta arterija** (*a. thyroidea superior*) je najčešće prva bočna grana spoljašnje karotidne arterije (*a. carotis externa*) koja nastaje neposredno iznad bifurkacije zajedničke karotidne arterije, u nivou gornje ivice tiroidne hrskavice grkljana (Skandalakis, 2004; Jianu i sar., 2009). Izuzetno, ova arterija može voditi poreklo od karotidne bifurkacije (9.4% slučajeva) ili zajedničke karotidne arterije (*a. carotis communis*) što se viđa u (6.2% slučajeva) (Tsegay i sar., 2019). Gornja tiroidna arterija se od mesta početka pruža naniže i unutra, prema gornjem polu lateralnog lobusa tiroidne žlezde pokrivena gornjim trbuhom omohoidnog mišića (lateralno) i sternohoidnim mišićem (medijalno). Tokom svog ekstraglandularnog puta prate je delimično istoimena vena i spoljašnja grana gornjeg grkljanskog živca (*n. laryngeus superior, r. externus*) (Arrangoiz i sar., 2018) (**Slike 3B i 4A**). Gornja tiroidna arterija se u visini gornjeg pola lateralnog lobusa deli na tri završne grane: prednju, zadnju i lateralnu granu koja je nestalna (*r. glandularis anterior, posterior et lateralis*) (Skandalakis, 2004; Jianu i sar., 2009). Prednja završna grana vaskularizuje pretežno prednje gornje delove lateralnih lobusa, istmus i piramidni lobus dok zadnja završna grana vaskularizuje zadnje gornje delove lateralnog

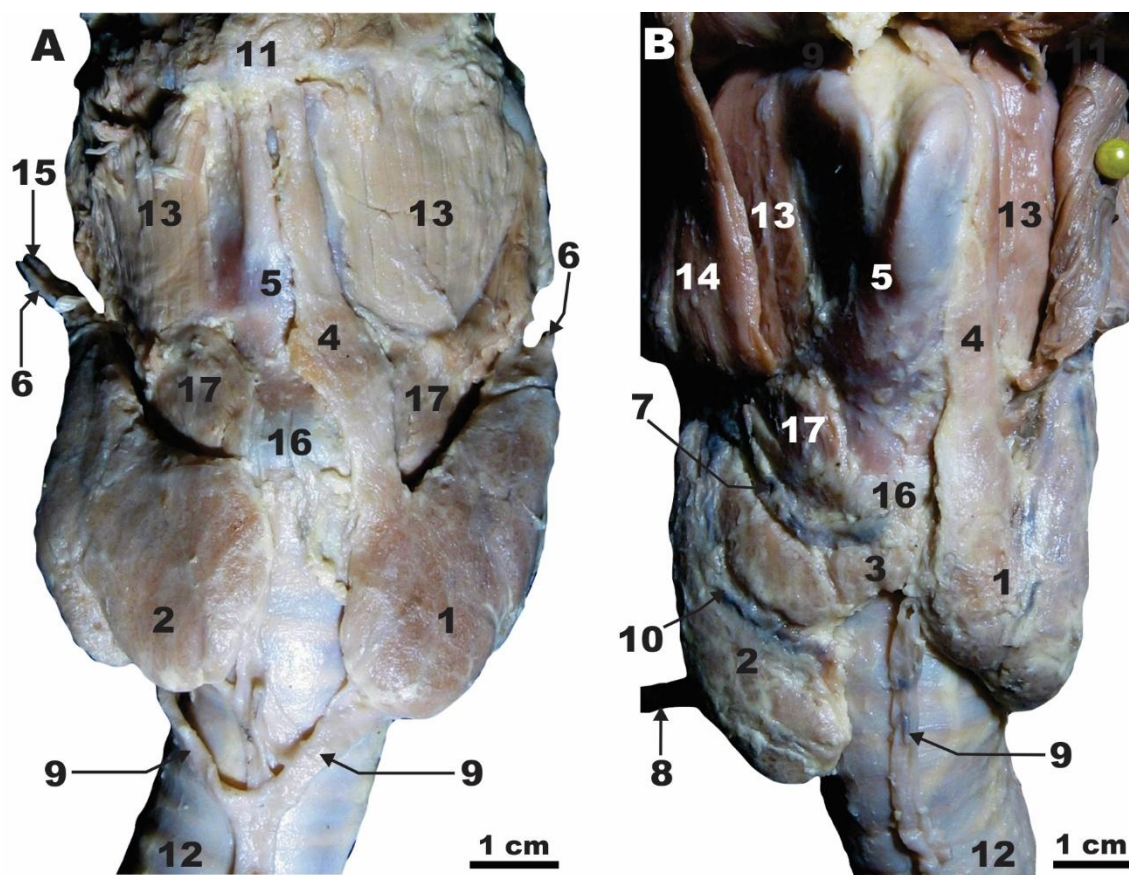
lobusa i odgovarajuću gornju paratiroidnu žlezdu (Skandalakis, 2004, Jianu i sar., 2009). Pored navedenih završnih grana, gornja tiroidna arterija daje i pet bočnih grana različitog dijametra: infrahioidnu (*r. infrahyoideus*), sternokleidomastoidnu (*r. sternocleidomastoideus*), gornju grkljansku (*a. laryngea superior*), krikotiroidnu (*r. cricothyroideus*) i granu za mišić donji konstriktor ždrela (Skandalakis, 2004).

Donja štitasta arterija (*a. thyroidea inferior*) je najčešće grana tirocervikalnog stabla (*truncus thyrocervicalis*) koje vodi poreklo od potključne arterije (*a. subclavia*), mada može biti i direktna grana potključne arterije što se viđa u svega 15% slučajeva (Skandalakis, 2004; Tsegay i sar., 2019). Od mesta nastanka, donja tiroidna arterija se pruža lučno i medijalno, ukršta zadnju površinu karotidnog omotača i prelazi preko prednje površine dugog mišića vrata (*m. longus cervicis*) nakon čega ponire u traheozofagealni žleb (Skandalakis, 2004; Mohebati i Shaha, 2012). U svom završnom delu ukršta povratni grkljanski živac (*n. laryngeus recurrens*) pod pravim uglom i smatra se pouzdanim anatomskim orijentirrom za lokalizaciju ovog živca (Rajabian i sar., 2017) (**Slike 3B i 4B**). Donja tiroidna arterija pristupa donjem polu lateralnog lobusa duž njegovog posteromedijalnog dela i obično se pre ulaska u njega deli na dve završne grane, medijalnu i lateralnu (Jianu i sar., 2009). Svojim završnim granama vaskularizuje donji deo lateralnog lobusa i donju parotidnu žlezdu (Skandalakis, 2004; Arrangoiz i sar., 2018). Uz navedene strukture ova značajna arterija vaskularizuje i grkljan, vratne delove dušnika i jednjaka (Mohebati i Shaha, 2012). Pored ove dve tiroidne arterije može postojati i treća tiroidna arterija, najniža štitasta arterija (*a. thyroidea ima*). Ova arterija postoji svega u 10% slučajeva (Maliković, 2020) i obično predstavlja neparan krvni sud koji potiče od potključne arterije, brahiocefaličnog stabla (*truncus brachiocephalicus*) ili aotnog luka (*arcus aortae*) (Yilmaz i sar., 1993) i u veoma retkim slučajevima može zameniti donju tiroidnu arteriju kada preuzima njeno vaskularno područje (Hoyes i Kershaw, 1985).

Tiroidne arterije su međusobno povezane brojnim i gustim **anastomotičnim mrežama** koje obezbeđuju veoma efikasnu kolateralnu cirkulaciju (Maliković, 2020). Ove anastomoze su i ipsilateralne (intratiroidne), i bilateralne (intertiroidne) i među njima se posebno izdvajaju: supraistmusna, infraistmusna i perilobarne anastomoze (Jianu i sar., 2009). Supraistmusna

anastomoza je u vidu arkade koja se pruža duž gornje ivice istmusa i postoji između prednjih završnih grana leve i desne gornje tiroidne arterije. Predstavlja stalno prisutnu intratiroidnu anastomozu koja vaskularizuje piramidni lobus i istmus. Infraistmusna anastomoza je takođe u vidu arkade koja prati donju ivicu istmusa i postoji između završnih grana leve i desne donje tiroidne arterije. Predstavlja intratiroidnu anastomozu koja postoji u svega 35% slučajeva (Jianu i sar., 2009). Perilobarne anastomoze su stalno prisutne intratiroidne anastomoze između završnih grana gornje i donje tiroidne arterije koje se pružaju duž zadnje površine lateralnih lobusa (Jianu i sar., 2009). Poznavanje arterijske vaskularizacije tiroidne žlezde poprima sve veći značaj razvojem interventne radiologije zahvaljujući kojoj je moguće vršiti ograničenu embolizaciju tiroidne žlezde u cilju lečenja Grejvsove bolesti čime se izbegava izvođenje tiroidektomije (Xiao i sar., 2002).

Venska drenaža tiroidne žlezde se sastoji iz dva para tiroidnih vena, gornje i donje, kao i nestalne srednje tiroidne vene (**Slike 3B i 4**). Gornja štitasta vena (*v. thyroidea superior*) je stalan krvni sud koji prati istoimenu arteriju i završava se kao pritoka unutrašnje jugularne vene (*v. jugularis interna*), direktno (52% slučajeva) ili indirektno, preko zajedničkih venskih stabala sa lingvalnom i facijalnom venom (Wafae i sar., 2008). Drenira gornje delove lateralnih lobusa i piramidni lobus. Srednja štitasta vena (*v. thyroidea media*) postoji u 62% slučajeva, obično drenira srednju trećinu lateralnog lobusa (80% slučajeva) i značajno češće postoji kod pacijenata koji boluju od hipertiroidizma (Dionigi i sar., 2010). Obično je direktna pritoka unutrašnje jugularne vene. Donja štitasta vena (*v. thyroidea inferior*) postoji u 90-97% slučajeva i predstavlja izrazito varijabilan krvni sud koji se obično uliva u odgovarajuću brahiocefaličnu venu (Belli i sar., 1988; Wafae i sar., 2008). Često je višestruka (2-5 venskih sudova) i uz brojne pritoke, kada gradi venski splet duž prednje strane cervikalnog dela traheje. Za ove vene se navodi da su "čuvari" vratnog dela traheje i ishodište masivnog jatrogeno izazvanog krvarenja tokom traheostomije (Krausen, 1976). U retkim slučajevima, leva i desna donja tiroidna vena se mogu spojiti i formirati zajedničko vensko stablo na prednjoj površini traheje koje se naziva najniža štitasta vena (*v. thyroidea ima*) (Skandalakis, 2004).



Slika 4. A. Štitasta žlezda i njeni krvni sudovi (preparat T005). **B.** Štitasta žlezda i njeni krvni sudovi (preparat T009). Legenda: 1 – Lobus sinister, 2 – Lobus dexter, 3 – Isthmus glandulae thyroideae, 4 – Lobus pyramidalis, 5 – Prominentia laryngea, 6 – A. thyroidea superior, 7 – V. thyroidea superior, 8 – A. thyroidea inferior, 9 – V. thyroidea inferior, 10 – V. thyroidea media, 11 – Os hyoideum, 12 – Trachea, 13 – M. thyrohyoideus, 14 – M. sternothyroideus, 15 – N. laryngeus superior, 16 – Cartilago cricoidea laryngis, 17 – M. cricothyroideus. Isthmus tiroidne žlezde ne postoji na preparatu prikazanom na slici 4A.

Limfna drenaža tiroidne žlezde je veoma dobro razvijena, prati pružanje tiroidnih vena i odlikuje se formiranjem gustih limfnih spletova, intraglandularnih i interglandularnih (Mohebat i Shaha, 2012). Limfotok gornjih i medijalnih delova lateralnih lobusa, kao i gornjeg dela istmusa prati gornju tiroidnu venu i dospeva posredstvom predtrahealnih, paratrahealnih i predlaringealnih limfnih čvorova do limfnih čvorova digastrične podgrupe dubokih lateralnih limfnih čvorova vrata.

Limfotok donjih i medijalnih delova lateralnih lobusa, kao i donjeg dela istmusa prati donju tiroidnu venu i dospeva do predtrahealnih i brahiocefaličnih limfnih čvorova. Limfotok lateralnih delova levog i desnog lobusa se pruža dihotomno prateći gornju i donju tiroidnu venu i formira dalji limfotok duž ovih krvnih sudova. Limfotok iz zadnjih i medijalnih delova lateralnih lobusa dospeva u limfne čvorove koji se nalaze duž stabla povratnog grkljanskog živca ili u retrofaringealne limfne čvorove (Hollinshead, 1982; Arrangoiz i sar., 2018). Limfna drenaža tiroidne žlezde je veoma važna za širenje malignog procesa. Mogućnost opstrukcije limfotoka usled metastatskog širenja bolesti može dovesti do retrogradnog toka limfe pa diseminacije bolesti može odstupati od uobičajenog anatomskog pružanja limfnih puteva.

1.5 Štitasta žlezda poseduje simpatičku i parasimpatičku inervaciju. Simpatička inervacija potiče od srednjeg vratnog gangliona (*ganglion cervicale medium*) i ova nervna vlakna dospevaju do žlezde direktno ili periarterijskim simpatičkim spletovima (*plexus thyroideus superior et inferior*) (Maliković, 2020). Simpatička nervna vlakna su vazomotorna i deluju vazokonstriksijski (pri stimulaciji simpatikusa) čime se smanjuje dotok krvi u tiroidnu žlezdu, pa na ovaj način indirektno utiču na oslobađanje tiroidnih hormona jer smanjuju protok krvi kroz tiroidnu žlezdu (Nilsson i Fagman, 2017; Maliković, 2020). Parasimpatička inervacija tiroidne žlezde vodi poreklo od vagusnog živca i njegovih grana, gornjeg i povratnog grkljanskog živca (*n. laryngeus superior et recurrens*). Simpatička i parasimpatička inervacija štitaste žlezde nemaju nikakav direktan efekat na stvaranje i lučenje tiroidnih hormona jer je aktivnost štitaste žlezde je uslovljena aktivnošću hipotalamusa i hipofize (Maliković, 2020).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Istražiti učestalost, položaj, pružanje, odnose i veličinu piramidnog režnja tiroidne žlezde i izvršiti njegovu morfološku tipizaciju.
2. Istražiti učestalost, položaj, pružanje, odnose, veličinu i građu tiroidnog vezivnog snopa (vezivnog zaostatka tiroglosnog kanala).
3. Istražiti učestalost, položaj, odnose, pružanje, veličinu i građu mišića podizača štitaste žlezde.
4. Proceniti mogući klinički značaj piramidnog režnja, tiroidnog vezivnog snopa i mišića podizača tiroidne žlezde na osnovu morfoloških nalaza.
5. Istražiti prisustvo, odnose i veličinu istmusa tiroidne žlezde.
6. Istražiti prisustvo, odnose i veličinu lateralnih režnjeva tiroidne žlezde.
7. Istražiti lobarnost tiroidne žlezde.

3. MATERIJAL I METODE

3.1 Istraživanja štitaste žlezde su izvedena u vidu **eksperimentalne studije** na Institutu za anatomiju “Dr Niko Miljanić”, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Sprovedena su na zbirci od 106 ljudskih *post-mortem* preparata (45 preparata osoba ženskog pola i 61 preparat osoba muškog pola, starosti od 15 do 85 godina, postmortalno vreme od 13 do 34 časa). Istraživanja su odobrena od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu (odluka broj 29/X-11 od 13.10.2011. godine) i izvedena su u skladu sa etičkim načelima Helsinške deklaracije i načelima Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu. Na korišćenim preparatima iz navedene zbirke nisu uočeni vidljivi znaci patoloških promena, niti su u pratećoj medicinskoj dokumentaciji postojali podaci o bolestima tiroidne žlezde. **Preparati** su bili u vidu tkivnih blokova u čiji su sastav ulazili: jezik, hioidna kost sa pridruženim mišićima, larinks, traheja, tiroidna žlezda, distalni deo farinksa i proksimalni deo ezofagusa (**Tabela 2**). Svi preparati su fiksirani u puferovanom formalinu (4% rastvor formalaldehida). 13-34.

Tabela 2. Zbirka preparata korišćena tokom istraživanja struktura tiroidne žlezde. Preparat broj 10 nije korišćen tokom istraživanja.

PREPARAT	POL	STAROST	PM VREME	UZROK SMRTI
1	M	58	18	Insufitientia CP
2	M	32	29	Insufitientia renalis
3	Ž	39	26	Embolia pulmonis
4	Ž	65	23	Glomerulonephritis
5	Ž	31	27	Ca. mammae
6	Ž	29	19	Infarctus cerebri
7	M	35	22	Infarctus myocardi
8	M	33	28	Insufitientia CP
9	M	37	24	Schock heamorrhagicus
11	M	62	22	Morbus Hodgkin
12	M	81	17	Pneumonia
13	M	71	25	Embolia pulmonis
14	Ž	80	21	Insufitientia CP
15	Ž	59	18	Pneumonia
16	Ž	71	26	Ca. mammae

17	Ž	55	24	Embolia pulminis
18	Ž	38	21	Peritonitis diffusa
19	Ž	32	28	Pneumonia
20	Ž	31	18	Pyelonephritis chronica
21	M	53	24	Thromboembolia
22	Ž	37	31	Insufitentia CP
23	M	16	25	Suffocatio
24	Ž	34	21	Schock heamorrhagicus
25	Ž	27	19	Septicemia
26	Ž	33	22	Ruptura aortae
27	M	24	31	Schock heamorrhagicus
28	Ž	58	14	Contusio cerebri
29	M	27	25	Fibrilatio ventricularis
30	Ž	52	28	Schock heamorrhagicus
31	Ž	61	22	Septicemia
32	M	35	29	Ca. colona
33	Ž	51	20	Ca. mammae
34	M	26	31	Infarctus myocardi
35	M	15	22	Contusio cerebri
36	M	62	22	Glomerulonephritis
37	M	68	28	Sepsis
38	M	73	24	Sepsis
39	M	79	20	Ca. prostatae
40	Ž	73	26	Ca. pulmonis
41	M	60	21	Ruptura aorte
42	M	62	26	Hepatitis chronica
43	Ž	53	30	Thrombosis mesenterialis
44	Ž	84	25	Insufitentia CP
45	Ž	61	28	Sepsis
46	M	71	20	Infarctus myocardi
47	Ž	61	19	Infarctus cerebri
48	M	71	22	Insufitentia CP
49	Ž	58	34	Infarctus myocardi
50	M	60	32	Ca. pulmonis
51	M	46	27	Ruptura aortae
52	M	52	20	Ca. hepatis
53	M	63	30	Insufitentia CP
54	M	64	19	Embolia pulmonis
55	M	54	17	Schock heamorrhagicus
56	Ž	57	21	Infarctus myocardi
57	Ž	84	18	Pneumonia, Sepsis
58	M	48	31	Insufitentia CP
59	M	72	21	Septicemia

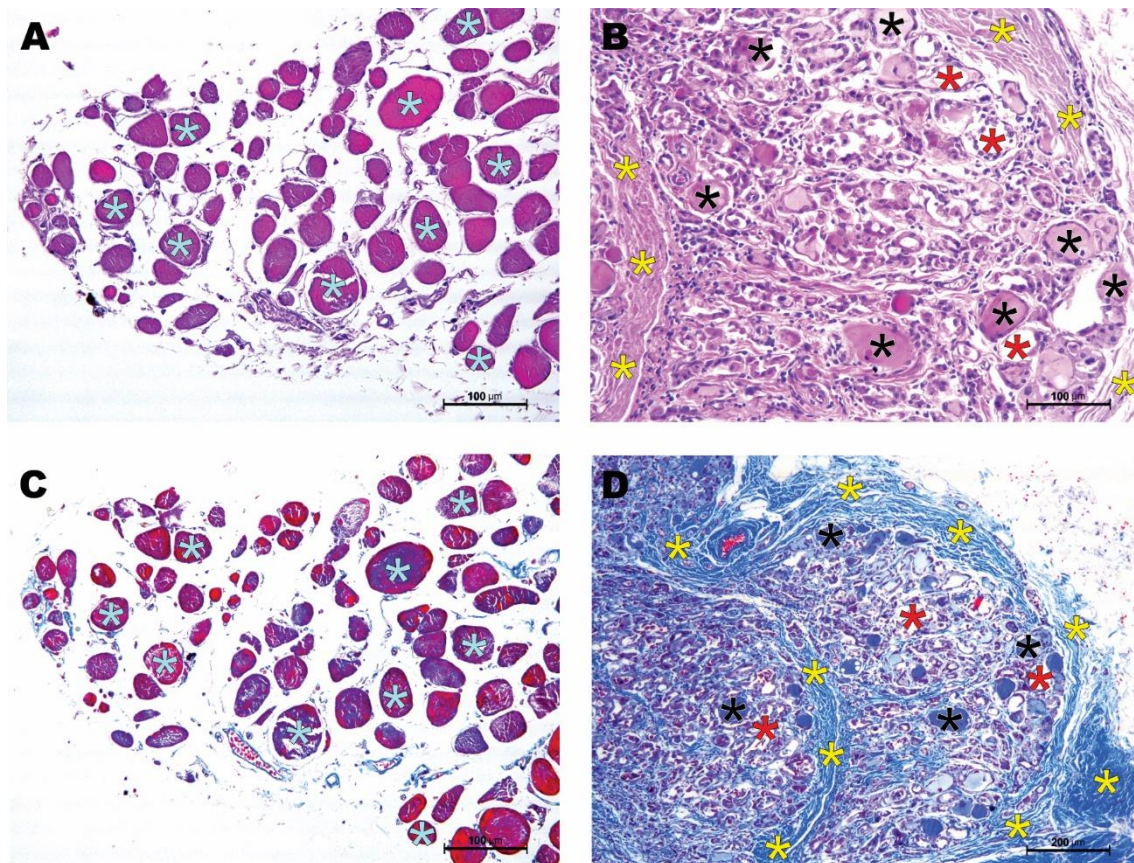
60	M	68	18	Infarctus cerebri
61	Ž	85	23	Epilepsia idiopathica
62	Ž	64	28	Pancitopenia
63	M	53	16	M. Hodgkin
64	M	60	17	Ca. vesicae urinariae
65	M	67	15	Insufitientio CP
66	M	61	19	Contusio cerebri
67	Ž	59	13	Peritonitis
68	M	64	15	Infarctus myocardi
69	Ž	73	31	Ca. mammae
70	M	64	27	Schock heamorrhagicus
71	Ž	51	31	Peritonitis, sepsis
72	Ž	58	21	Insufitientio CP
73	Ž	66	16	Ca. mammae
74	M	61	28	Ca. pancreatis
75	M	72	30	Infarctus myocardi
76	M	69	17	Infarctus myocardi
77	Ž	58	32	Ca. uteri
78	M	65	17	Ca. coli
79	M	46	21	Insufitientio CP
80	M	71	22	Infarctus cerebri
81	M	66	16	Ruptura aortae
82	M	59	19	Schock heamorrhagicus
83	Ž	49	13	Infarctus myocardi
84	M	45	20	Ca. esophagealis
85	M	73	23	Insufitientio CP
86	M	64	31	Ca. pulmonis
87	Ž	70	29	Embolia pulmonis
88	M	64	25	Insufitientio CP
89	M	69	23	Contusio cerebri
90	Ž	59	29	Ca. ovari
91	Ž	67	30	Sepsis
92	M	74	37	Infarctus myocardi
93	Ž	53	34	Embolia pulmonis
94	Ž	59	35	Peritonitis diffusa
95	M	54	23	Ca. coli
96	Ž	75	27	Ca. pulmonis
97	Ž	72	29	Pneumonia
98	M	56	20	Nephritis
99	Ž	78	18	HOBP
100	M	81	17	Chirosos hepatis
101	M	70	22	Insufitientio CP
102	M	56	28	Ca. pancreatis

103	M	60	31	Ca. coli
104	Ž	71	18	Embolia pulmonis
105	M	69	23	Chirosis hepatis
106	M	60	17	Infarctus myocardi
107	M	78	16	Suicid

3.2 Nakon fiksacije, svi preparati su pažljivo **disekovani** pod uveličanjem uz upotrebu stereo lupe kako bi se uočile, otkrile i sačuvale istraživane strukture. Svi *post-mortem* preparati su fotografisani, nakon čega smo pristupili merenjima istraživanih struktura (morfometriji). **Morfometrija** piramidnog lobusa, tiroidnog vezivnog snopa, mišića podizača tiroidne žlezde, istmusa i lateralnih lobusa tiroidne žlezde je izvedena direktno, uz upotrebu digitalnog kalipera (Womax, SR Nemačka) sa preciznošću od 0,01 mm. Dužina piramidnog lobusa je merena od njegove baze do vrha, njegovu širinu smo definisali kao transverzalni dijametar baze, a debljinu kao prednje-zadnji dijametar baze. Dijametri tiroidnog vezivnog snopa (dužina i debljina) i mišića podizača tiroidne žlezde (dužina, širina i debljina) su mereni na isti način. Morfometrija istmusa tiroidne žlezde je obuhvatala merenja dužine (transverzalni dijametar između spojeva istmusa sa lateralnim lobusima), visine (uzdužni dijametar između gornje i donje ivice istmusa) i debljine (prednje-zadnji dijametar istmusa). Morfometrija lateralnih lobusa tiroidne žlezde, levog i desnog je obuhvatala merenja visine (uzdužni dijametar između najviše tačke vrha i najniže tačke baze lateralnog lobusa), širine (transverzalni dijametar između najisturenijih tačaka duž unutrašnje i spoljašnje površine lateralnog lobusa) i debljine (prednje-zadnji dijametar između najisturenijih tačaka duž prednje i zadnje površine lateralnog lobusa). U cilju što veće preciznosti, sva merenja su vršena tri puta nakon čega smo za važeću vrednost uzimali srednju vrednost izmerenih parametra. Dobijene rezultate smo upoređivali međusobno, kao i između polova.

3.3 Po završetku disekcije, identifikacije, tipizacije i merenja istraživanih struktura pristupili smo izvođenju **histohemijskih i imunohistochemijskih istraživanja** u cilju bojenja i prikazivanja vezivnog, mišićnog i žlezdanog tkiva. Ova istraživanja smo izveli kako bismo definisali histološku građu i poreklo tiroidnog vezivnog snopa i mišića podizača tiroidne žlezde, ali i u cilju prikazivanja

ektopičnog tiroidnog tkiva (tiroidnih folikula) ukoliko ono zaista postoji u ovim strukturama ili duž njih. Histochemijska i imunohistochemijska istraživanja tiroidnog vezivnog snopa su izvedena na 9 isečaka, dok smo istraživanja mišića podizača tiroidne žlezde izveli na 4 isečaka korišćenih preparata.



Slika 5. Histochemijska bojenja. **A.** Hematoksin eozin (HE), detalj preparata mišića podizača tiroidne žlezde. **B.** Hematoksin eozin (HE), detalj preparata tiroidnog vezivnog snopa. **C.** Trihromno bojenje po Massonu sa anilinski plavim, detalj preparata mišića podizača tiroidne žlezde. **D.** Trihromno bojenje po Massonu sa anilinski plavim, detalj preparata tiroidnog vezivnog snopa. Legenda: plave zvezdice označavaju mišićna vlakna, žute zvezdice označavaju vezivno tkivo, crne zvezdice označavaju tiroidne folikule ispunjene koloidom, crvene zvezdice označavaju tiroidne folikule bez koloida.

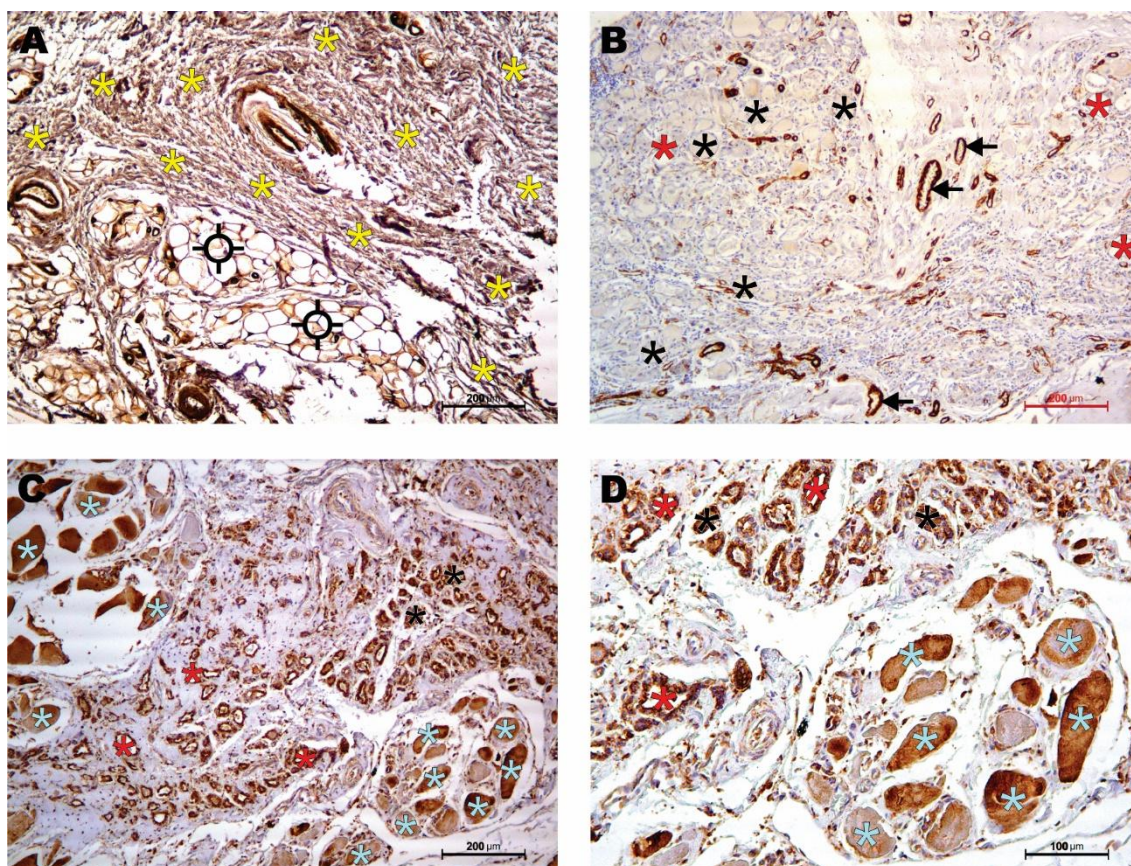
Iseći preparata su uklopljeni u parafin (Bio Plast, BioOptica, Milano, Italija) nakon čega su sečeni transverzalno i serijski (mikrotom RM 2255, Leica, Frankfurt,

Nemačka) na rezove debljine 3 mikrometra, montirani na adhezivna predmetna stakla (25x75x1 mm, Superforst ultra plus, Thermo Scientific, Menzel-Gläser, Braunschweig, Nemačka), sušeni jedan sat u termostatu na temperaturi od 60°C i ostavljeni tokom noći na sobnoj temperaturi. Montirani rezovi tiroidnog vezivnog snopa i mišića podizača tiroidne žlezde su deparafinizovani i bojani **hematoksilin eozinom (HE)** u cilju lakše orijentacije i uočavanja struktura vezivnog, mišićnog i žlezdaog tkiva i **trihromnim bojenjem po Massonu sa anilinski plavim** koje je specifično za kolagen kao osnovni sastojak vezivnog tkiva (**Slika 5**). Pored ova dva histohemijska bojenja, sproveli smo i iminohistohemijska bojenja uz upotrebu specifičnih antitela a u cilju prikazivanja kolagena prisutnog u vezivnom tkivu istraživanih struktura i aktina prisutnog u poprečnoprugastom i glatkom mišićnom tkivu istraživanih struktura. Ova bojenja su vršena u cilju definisanja i razlikovanja histološke građe tiroidnog vezivnog snopa i mišića podizača tiroidne žlezde kao struktura od kojih potiče vezivnomišićni snop pridružen piramidnom lobusu (**Slika 6**).

Koristili smo standardizovanu **imunohistohemijsku Ultravision LP-HRP polimer detekcijsku tehniku** sledeći preporuke proizvođača (DAKO, Glostrup, Danska). Tkivni rezovi ispitivanih struktura su pripremljeni i montirani na isti način kao i kod histohemijskih bojenja ali smo u daljem toku sproveli njihovu deparafinizaciju provođenjem kroz ksilol (2 puta po 5 minuta) i hidraciju u opadajućim koncentracijama etanola (100% - 2 puta po 3 minuta, 96% - 3 minuta i 70% - 3 minuta) do destilovane vode. Nakon deparafinizacije i hidratacije, izvršili smo inkubaciju tkivnih uzoraka u 3% vodenom rastvoru vodonik peroksida (H₂O₂) tokom 5 minuta na sobnoj temperaturi u cilju blokiranja aktivnosti endogene peroksidaze, nakon čega smo isprali tkivne uzorke u destilovanoj vodi.

Izvođenje imunohistohemijske detekcijske tehnike smo nastavili postupkom demaskiranja antigena potapanjem tkivnih rezova u odgovarajuće pufere za demaskiranje i njihovom izlaganju visokoj temperaturi (**Tabela 3**). Nakon dvadesetominutnog izlaganja visokoj temperaturi (780W u mikrotalasnoj pećnici), tkivni rezovi su hlađeni 20 minuta u istom puferu nakon čega su ispirani destilovanom vodom tokom 5 minuta i potopljeni u TBS pufer (pH 7.6). U daljem toku izvođenja ove tehnike, sproveli smo inkubaciju tkivnih rezova primarnim

antitelima (**Tabela 3**) u vlažnoj komori nakon čega smo ih ispirali u TBS puferu (3 puta po 3 minuta). Po završenom ispiranju usledila je inkubacija tkivnih rezova upotrebom "Primary Antibody Enhancer" komponente kita tokom 12 minuta na sobnoj temperaturi u vlažnoj komori. Tkivni rezovi su ponovo ispirani u TBS puferu (3 puta po 3 minuta). Tokom sledećeg koraka, izvršena je inkubacija tkivnih rezova HRP polimernim reagensom tokom 15 minuta na sobnoj temperaturi u vlažnoj komori, nakon čega je sprovedeno njihovo novo ispiranje u TBS puferu (3 puta po 3 minuta). Poznato je da je ovaj agens je fotosenzitivan pa smo tokom ovog koraka izbegavali njegovo nepotrebno izlaganje svetlosti.



Slika 6. Imunohistohemijska bojenja. **A.** Anti-Kolagen IV, detalj preparata tiroidnog vezivnog snopa. Kružići označavaju reznjice masnog tkiva unutar kojih se jasno uočavaju tamnije obojene vezivne pregrade. **B.** Anti-Aktin glatkog mišićnog tkiva, detalj preparata tiroidnog vezivnog snopa sa ektopičnim tiroidnim žlezdanim tkivom. Strelice označavaju krvne sudove kao jedine strukture u čijem se zidu nalazi glatko mišićno tkivo (tamno braon obojeni precipitat hromogena). **C.** Anti-

Aktin poprečnoprugastog mišićnog tkiva, detalj preparata mišića podizača tiroidne žlezde sa ektopičnim tiroidnim žlezdanim tkivom. **D.** Anti-Aktin poprečnoprugastog mišićnog tkiva, detalj preparata mišića podizača tiroidne žlezde sa ektopičnim tiroidnim žlezdanim tkivom. Legenda: žute zvezdice označavaju vezivno tkivo, crne zvezdice označavaju tiroidne folikule ispunjene koloidom, crvene zvezdice označavaju tiroidne folikule bez koloida, plave zvezdice označavaju mišićna vlakna.

Tokom završnog dela ove detekcijske tehnike izvršili smo inkubaciju tkivnih rezova u rastvoru mešavine supstrat-hromogen (3.3-diamino benzidin ili DAB, Dako Liquid DAB + Substrate Chromogen System K3467) tokom 5 minuta na sobnoj temperaturi. Tkivni rezovi su potom isprani tekućom vodom i kontrastirani Majerovim hematoksilinom jedan minut, nakon čega su još jednom isprani u tekućoj vodi. Nakon svega, izvršena je dehidratacija tkivnih rezova etanolom uz upotrebu rastućih koncentracija (70%, 90% i 100%), njihovo potapanje u ksilol, pokrivanje sintetskom smolom (DPX) i zaptivanje pokrovnim staklom (25x25 mm, Thermo Scientific, Menzel-Gläser, Braunschweig, Nemačka). Ukoliko je traženi antigen prisutan u istraživanim strukturama na preparatima tkivnih rezova se uočava precipitat hromogena na mestima njegovog prisustva. Precipitat hromogena je obojen braon za razliku od okolnog tkiva koje je obojeno plavo.

Tabela 3. Imunohistohemijska detekcijska tehnika.

Tehnika	ULTRAVISION LP-HRP POLIMER DETEKCIJSKA TEHNIKA		
Antitelo	Anti-Actin (Sarcomeric), Clone Alpha-Sr-1	Anti-Collagen IV, Clone CIV 22	Anti-Actin (Smooth Muscle), Clone 1A4
Proizvođač	DAKO, br. M0874	DAKO, br. M0785	DAKO, br. M0851
Razblaženje	1:100	1:50	1:100
Pretretman	Epitope retrieval solution pH9, mikrotalsna pećnica, 20 min	0,01M citratni pufer pH6, mikrotalsna pećnica, 20 min	Epitope retrieval solution pH9, mikrotalsna pećnica, 20 min
Inkubacija	60 min na sobnoj temp.	60 min na sobnoj temp.	60 min na sobnoj temp.
Kit	Ultravision LP-HRP polimer	Ultravision LP-HRP polimer	Ultravision LP-HRP polimer
Proizvođač	Thermoscientific, br. TL-125-HL	Thermoscientific, br. TL-125-HL	Thermoscientific, br. TL-125-HL

Histološki preparati od značaja su fotografisani digitalnom kamerom (Leica DFC295) uz upotrebu svetlosnog mikroskopa (Leica DMLS) koji je korišćen tokom istraživanja histološke građe tiroidnog vezivnog snopa i mišića podizača tiroidne žlezde, kao i prisustva ektopičnog tiroidnog tkiva. Pri fotografisanju su korišćena različita uveličanja uz isticanje dimenzija u vidu merne skale. Histochemijska i imunohistochemijska istraživanja su potvrdila dvostruku prirodu istraživanog vezivnomišićnog snopa jer je ustanovljeno da se radilo ili o vezivnom snopu, ili o poprečnoprugastom mišiću. U slučajevima kada je u građi ovog snopa dominiralo vezivno tkivo označili smo ga kao **tiroidni vezivni snop**, za razliku od slučajeva kada je ovaj snop bio izgrađen od poprečnoprugastih mišićnih vlakana i kada smo ga označili kao **mišić podizač tiroidne žlezde** (*m. levator glandulae thyroideae*). Oba termina ukazuju na dominantnu histološku građu ovih struktura i njihovu povezanost sa tiroidnom žlezdom.

3.4 Za statističku analizu podataka koristili smo deskriptivne statističke metode i metode za testiranje statističkih hipoteza. Od deskriptivnih statističkih metoda koristili smo mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana i mod) i mere varijabiliteta (standardna devijacija, koeficijent varijacije). Od metoda za testiranje statističkih hipoteza koristili smo t-test i z-test (upoređivanje numeričkih parametara), Hi-kvadrat test (procena značajnosti razlike na osnovu učestalosti) i analizu varijanse (uticaj jednog ili više faktora). Analiza raspodele numeričkih podataka je izvršena Kolmogorov-Smirnovovim testom. U slučajevima kada se nije radilo o normalnoj distribuciji numeričkih podataka koristili smo neparametarske metode testiranja za proveru rezultata: test sume rangova (Mann-Whitney test) i izračunavanje koeficijenta korelacije (Pirsonovog ili Spirmenovog) u zavisnosti od toga da li je odnos između varijabli bio linearan ili nelinearan. Statističke hipoteze su testirane na nivou značajnosti od 0.05. Za statističku obradu podataka korišćen je softverski program dostupan na Institutu za statistiku i informatiku Medicinskog fakulteta u Beogradu.

4. REZULTATI

4.1 Piramidni lobus štitaste žlezde (*Lobus pyramidalis glandulae thyroideae*)

Istraživanja piramidnog lobusa tiroidne žlezde (PL) su izvedena na 58 ljudskih *post-mortem* preparata (29 preparata osoba ženskog pola i 29 preparata osoba muškog pola, prosečne starosne dobi od 52.6 godina). Ova istraživanja su prethodila svim kasnije sprovedenim i poslužila su nam kao potvrda valjanosti i interesovanja za odabranu temu doktorske disertacije. Tokom kasnije sprovedenih istraživanja povećali smo broj *post-mortem* preparata do konačnog broja od 106 (**Tabela 2**) što je bilo uslovljeno vremenom potrebnim za disekciju i morfometriju ovako velikog broja preparata.

Prisustvo PL je nađeno u **55.2% slučajeva** (32/58 preparata) u vidu jedinstvenog žlezdanog produžetka u obliku kupe koji se pružao duž medijalnog dela lamine tiroidne hrskavice larinksa. PL se češće nalazio neposredno ulevo od mediosagitalne ravni vrata (53.1%, 17/32 preparata) ali ova razlika u odnosu na položaj nije bila statistički značajna ($\chi^2 = 0.500$, $p > 0.05$). PL je češće bio prisutan kod osoba muškog pola (53.1%, 17/32 preparata) u poređenju sa osobama ženskog pola (46.9%, 15/32 preparata) ali ova polna razlika takođe nije bila statistički značajna ($\chi^2 = 0.279$, $p > 0.05$).

Donji, prošireni deo PL kojim je on bio spojen sa ostatkom tiroidne žlezde smo označili kao **bazu**, dok je gornji, suženi deo označen kao **vrh** piramidnog lobusa. U odnosu na ishodište i položaj baze, definisali smo **pet osnovnih tipova PL** (**Tabela 4, Slika 7**). **Tip I** je predstavljao PL koji je svojom bazom polazio od središnjeg dela istmusa tiroidne žlezde. **Tip II** je predstavljao PL koji je svojom bazom polazio od mesta spoja istmusa i desnog lateralnog lobusa. Tipovi I i II su bili najčešći i oba ova tipa su bila prisutna u 28.1% slučajeva (9/32 preparata). **Tip III** je predstavljao PL koji je svojom bazom polazio od mesta spoja istmusa i levog lateralnog lobusa. Njegovo prisustvo je uočeno u 21.9% slučajeva (7/32

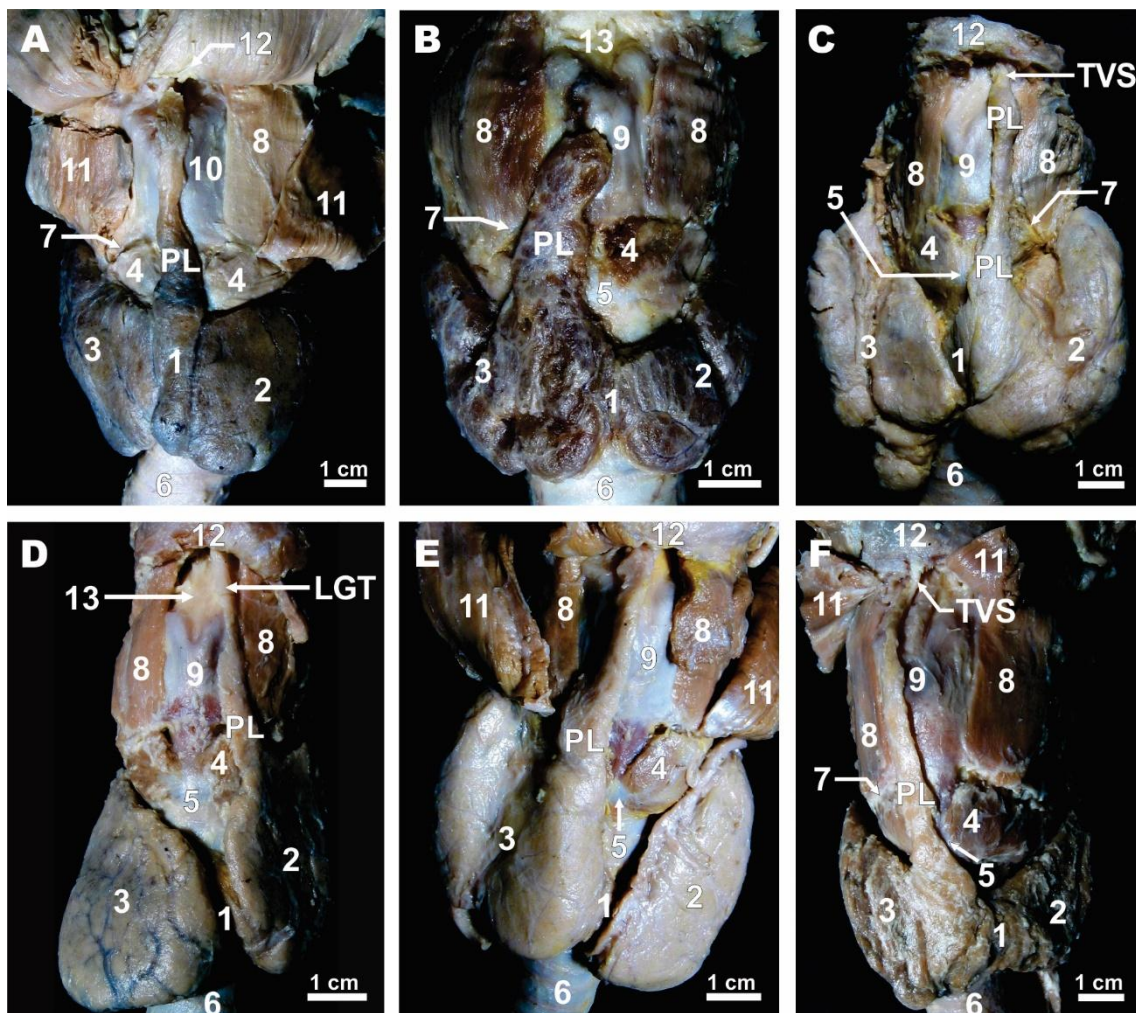
preparata). **Tip IV** je predstavljao PL koji je svojom bazom polazio od medijalne površine levog lateralnog lobusa. Njegovo prisustvo je uočeno u 18.8% slučajeva (6/32 preparata). **Tip V** je predstavljao PL koji je svojom bazom polazio od medijalne površine desnog lateralnog lobusa. Predstavljao je najređi tip PL koji je bio prisutan u svega 3.1% slučajeva (1/32 preparata). Analizirajući učestalost pet osnovnih tipova PL nismo ustanovili postojanje statistički značajne razlike u učestalosti njihovog prisustva ($\chi^2 = 6.750$, $p > 0.05$). Takođe, nismo ustanovili ni postojanje statistički značajnih razlika vezanih za pojavu osnovnih tipova PL u odnosu na pol ($\chi^2 = 2.408$, $p > 0.05$).

Tabela 4. Tipovi piramidnog lobusa (PL) u odnosu na ishodište i položaj njegove baze i učestalost njihovog prisustva.

TIP PL	Ishodište i položaj	Učestalost
I	Središnji deo istmusa	28.1% (9/32 preparata)
II	Spoj istmusa i desnog lateralnog lobusa	28.1% (9/32 preparata)
III	Spoj istmusa i levog lateralnog lobusa	21.9% (7/32 preparata)
IV	Levi lateralni lobus	18.8% (6/32 preparata)
V	Desni lateralni lobus	3.1% (1/32 preparata)

Analizirajući **položaj i odnose baze PL** ustanovili smo da je prednja površina baze PL bila u neposrednom odnosu sa sternohioidnim mišićem od kojeg je bila razdvojena dobro razvijenim i višeslojnim listom predtrahealne fascije koja je ograničavala zidove tiroidne lože. Uklanjanjem sternohioidnog i omohioidnog mišića bili smo u prilici da analiziramo položaj baze PL u odnosu na vidljive anatomske orijentire. Baza PL se obično nalazila neposredno ispod luka krikoidne hrskavice larinksa (*arcus cartilaginis cricoideae*) i inferomedijalno od lučne linije tiroidne hrskavice larinksa (*linea obliqua cartilaginis thyroideae*) (**Slika 7**). Zadnja površina baze PL je najčešće bila u odnosu sa krikotiroidnim mišićem larinksa (*m. cricothyroideus*) ili prednjom površinom luka krikoidne hrskavice. Analizirajući **položaj i odnose vrha PL** ustanovili smo da se ovaj gornji i suženi deo piramidnog lobusa nalazi obično neposredno medijalno od sternohioidnog mišića i najčešće ispod nivoa gornje ivice tiroidne hrskavice grkljana (71.9%, 23/32 preparata) (**Slike 7B, D, F, 8A**). Na manjem broju preparata uočili smo da se vrh PL pružao do

nivoa hioidne kosti, što je zabeleženo u 15.6% slučajeva (5/32 preparata) (*Slike 7A, E, 8B*).



Slika 7. Tipovi piramidnog lobusa (PL) u odnosu na ishodište i položaj njegove baze. **A.** Tip I, 28.1% (preparat T007). **B.** Tip II, 28.1% (preparat T055). **C.** Tip III, 21.9% (preparat T033). **D.** Tip IV, 18.8% (preparat T051). **E.** Tip V, 3.1% (preparat T035). **F.** Tiroidni vezivni snop (TVS), (preparat T058). Legenda: LGT – M. levator glandulae thyroideae, 1 – Isthmus glandulae thyroideae, 2 – Lobus sinister, 3 – Lobus dexter, 4 – M. cricothyroideus, 5 – Arcus cartilaginis cricoideae, 6 – Trachea, 7 – Linea obliqua cartilaginis thyroideae, 8 – M. thyrohyoideus, 9 – Prominentia laryngea, 10 – Cartilago thyroidea, 11 – M. sternothyroideus, 12 – Os hyoideum, 13 – Membrana thyrohyoidea.

Prisustvo PL je često bilo udruženo sa postojanjem tiroidnog vezivnog snopa ili mišića podizača tiroidne žlezde što je uočeno u **59.4% slučajeva** (19/32 preparata) (*Slike 3A i B, 7C, D i F*). Prisustvo ove dve strukture je često bilo udruženo sa tipovima III (PL koji bazom polazi od mesta spoja istmusa i levog lateralnog lobusa, 21.9% slučajeva ili 7/32 preparata) i IV piramidnog lobusa (PL koji bazom polazi od medijalne površine levog lateralnog lobusa, 18.8% slučajeva ili 6/32 preparata).

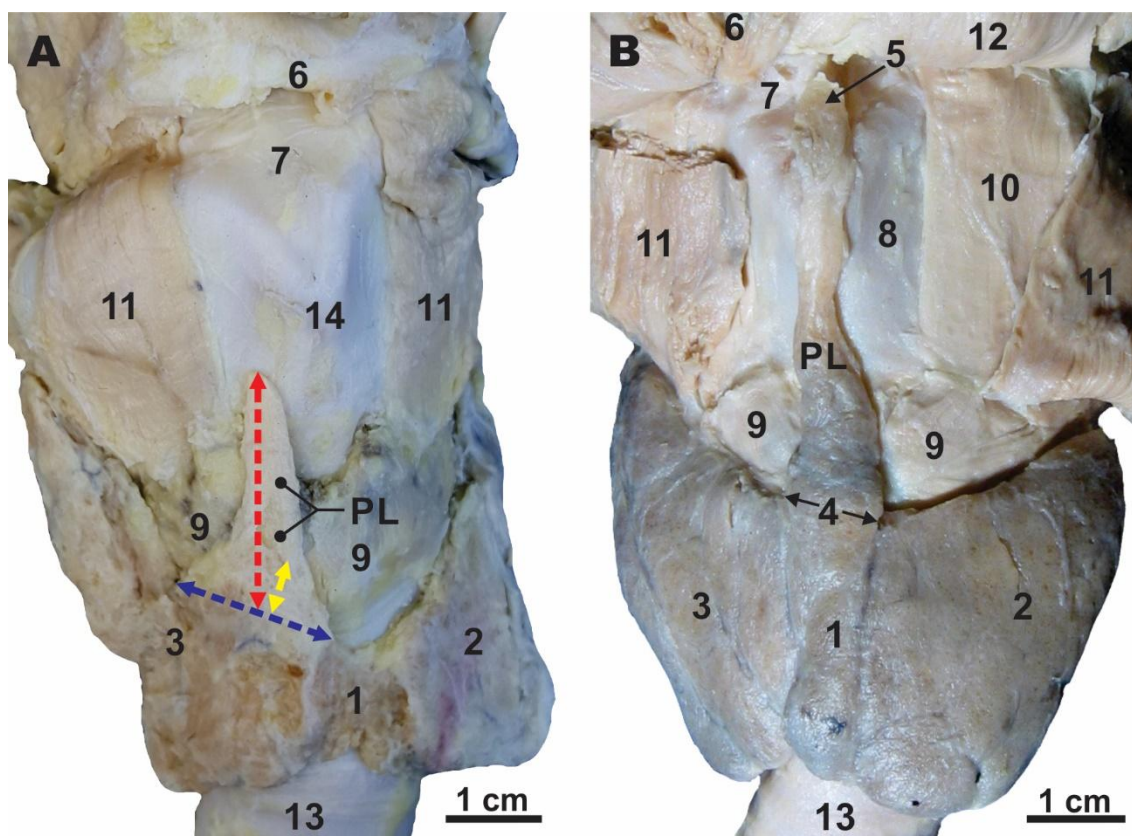
Veličina PL je određivana u odnosu na tri dimenzije. Dužina PL je definisana kao vrednost uzdužnog dijametra koji se pružao od sredine baze do vrha PL. Širina PL je definisana kao vrednost transverzalnog dijametra njegove baze a debljina PL kao vrednost prednje-zadnjeg dijametra njegove baze. Prosečna dužina PL je iznosila 22.6 mm, njegova širina je bila 11.2 mm, dok je debljina ove strukture iznosila 3.6 mm (*Tabela 5, Slike 8A*).

Tabela 5. Veličina piramidnog lobusa (PL). Prikazane su srednje vrednosti (Xsr) dužine, širine i debljine piramidnog lobusa, dok su najmanje i najveće izmerene vrednosti navedene u zagradama. SD – standardna devijacija.

PL	Xsr (mm)	SD
Dužina	22.6 (7.9–45.8)	10.5
Širina	11.2 (6.1–18.5)	3.1
Debljina	3.6 (1.8–6.8)	1.1

Vrednosti sva tri merena dijametra PL su bile veće kod osoba ženskog pola u poređenju sa osobama muškog pola. PL je bio 2.3 mm duži, 1.6 mm širi i 0.4 mm deblji kod osoba ženskog pola ali ove polne razlike nisu bile statistički značajne ($p > 0.05$). Sa druge strane, ustanovili smo da na veličinu PL u presudnoj meri utiču prisustvo tiroidnog vezivnog snopa i mišića podizača tiroidne žlezde. Naime, PL je bio pet puta duži ($Z=4.939$, $p=0.000$), dva ipo puta širi ($Z=3.361$, $p=0.001$) i tri puta deblji ($Z=3.937$, $p=0.000$) ukoliko se javljao u koegzistenciji sa ove dve strukture, u poređenju sa slučajevima kada se javljao izolovano i bez prisustva ove dve strukture. Ova povezanost i njen uticaj na veličinu PL posebno dobija na značaju uvažavajući i nalaz da ona nije bila uslovljena razlikama u godinama starosti ($Z=0.324$, $p=0.917$) što ukazuje na dobru uporedivost grupa koje su izabrane

metodom slučajnog uzorka. Tiroidni vezivni snop i mišić podizač tiroidne žlezde su bilo relativno slično zastupljeni kod svih tipova PL jer nije ustanovljena statistički značajna razlika u zastupljenosti ove dve strukture u odnosu na tipove PL ($\chi^2 = 9.120$, $p > 0.05$). Veličina PL (dužina, širina i debljina) nije pokazivala razlike u odnosu na tip PL.



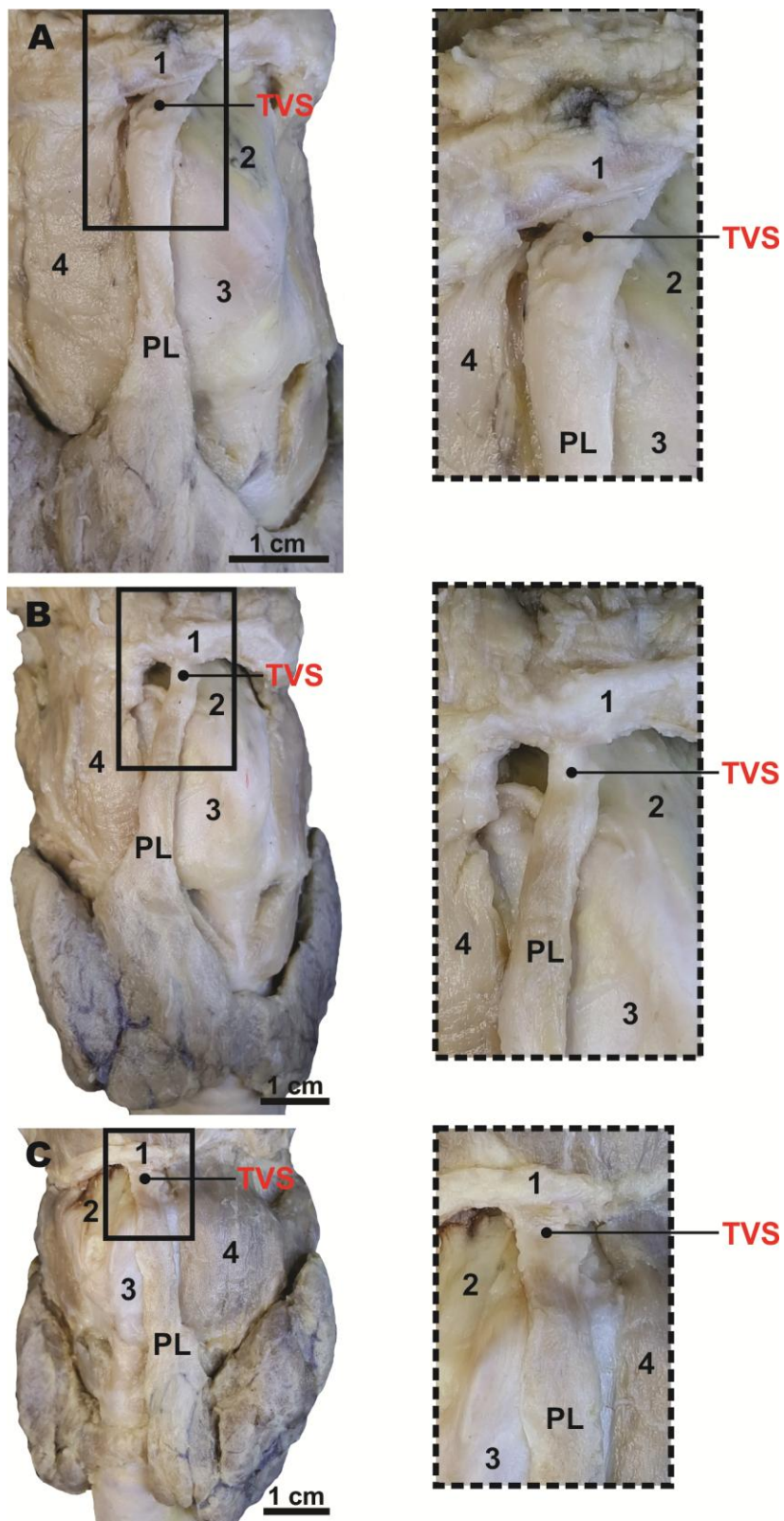
Slika 8. Piramidni lobus (PL). **A.** Dijametri koji određuju veličinu piramidnog lobusa (preparat T007). Crvenom isprekidanom linijom je označen dijametar koji odgovara dužini, plavom isprekidanom linijom je označen dijametar koji odgovara širini a žutom isprekidanom linijom je označen dijametar koji odgovara debljini PL. **B.** Izgled, delovi i odnosi piramidnog lobusa (preparat T016). Legenda: 1 – Isthmus glandulae thyroideae, 2 – Lobus sinister, 3 – Lobus dexter, 4 – Baza piramidnog lobusa, 5 – Vrh piramidnog lobusa, 6 – Os hyoideum, 7 – Membrana thyrohyoidea, 8 – Cartilago thyroidea, 9 – M. cricothyroideus, 10 – M. thyrohyoideus, 11 – M. sternothyroideus (odignut), 12 – M. sternohyoideus (odignut), 13 – Trachea, 14 – Prominentia laryngea.

4.2 Tiroidni vezivni snop (TVS)

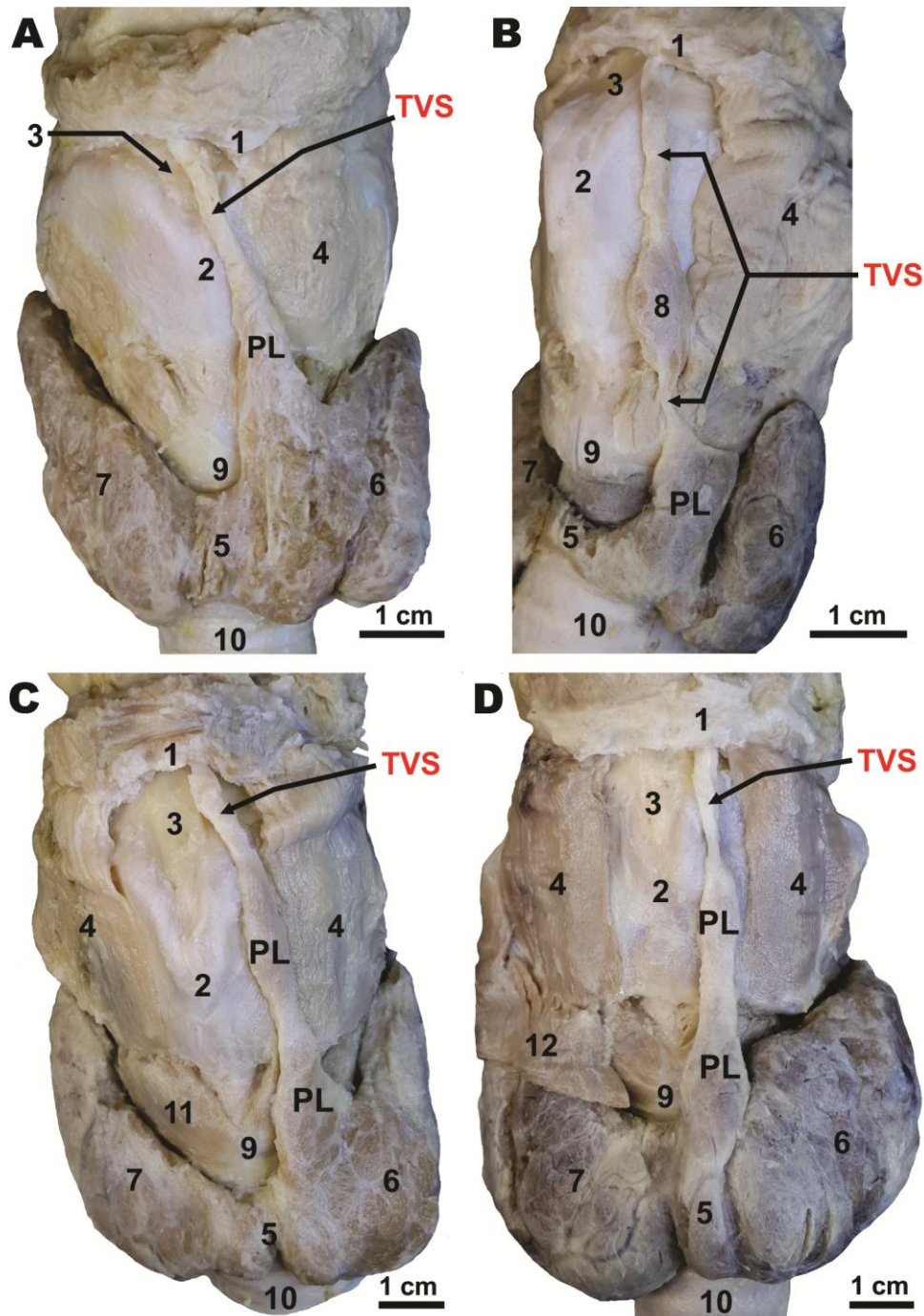
Prisustvo TVS je nađeno u **28.3%** slučajeva (30/106 preparata). Njegovo prisustvo je uvek bilo povezano sa piramidnim lobusom koji je postojao u 55.7% slučajeva na uzorku od 106 preparata (59/106 preparata) što je gotovo identično učestalosti PL zabeleženoj na prvobitnom uzorku od 58 preparata (55.2% slučajeva, 32/58 preparata). Prisustvo TVS i njegova **koegzistencija sa PL** su neobično važne jer smo ustanovili da veličina PL zavisi u velikoj meri upravo od prisustva TVS. PL je bio izrazito **duži** ($Z=2.720$, $p=0.008$) i značajno **deblji** ($Z=2.000$, $p=0.048$) kada se javljao u koegzistenciji sa TVS, u poređenju sa slučajevima kada je PL bio prisutan bez udruženosti sa TVS (**Sluke 9 i 10**).

TVS se pružao od hoidne kosti naniže, do vrha PL duž kojeg se pripajao na dva načina: cirkularnim i perifernim pripojem duž vezivne kapsule žlezde jednim delom, i središnjim pripojem u vidu vlakana koja su radijalno prodirala kroz vrh PL u njegov parenhim. **Pripoj TVS** na hoidnoj kosti je uočen duž zadnje površine tela hoidne kosti (63.3% slučajeva, 19/30 preparata) ili duž donje ivice tela hoidne kosti (36.7% slučajeva, 11/30 preparata). TVS se uvek pružao duž prednje površine tirohoidne membrane, gde se nalazio iznad gornjeg tiroidnog ureza (*incisura thyroidea superior*), unutar listova predtrahealne fascije (**Sluke 9 i 10**). Njegov položaj je uvek bio neposredno **uz mediosagitalnu ravan vrata**. Analizirajući položaj TVS u odnosu na stranu vrata, ustanovili smo podjednaku zastupljenost (na 15/30 preparata TVS se nalazio neposredno ulevo od mediosagitalne ravni vrata, dok se na 15/30 preparata nalazio neposredno udesno od ove ravni) (**Sluke 9 i 10**).

TVS se javljao u obliku snopa zaobljenih ivica tako da smo u cilju određivanja njegove **veliĉine** merili njegovu dužinu i debljinu. Proseĉna dužina TVS je iznosila 14.1 mm, dok je njegova debljina iznosila 3.0 mm. Dužina TVS je bila izrazito varijabilna jer se kretala u opsegu od 2.9 do 49.6 mm ($CV = 0.76$). Varijabilnost debljine TVS je bila znaĉajno manja i kretala se u opsegu od 1.1 do 5.4 mm ($CV = 0.32$) (**Tabela 6**).



Slika 9. Tiroidni vezivni snop (TVS) i piramidni lobus (PL). **A.** Preparat T068. **B.** Preparat T073. **C.** Preparat T090. Legenda: 1 - Os hyoideum, 2 - Membrana thyrohyoidea, 3 - Cartilago thyroidea, 4 - M. thyrohyoideus.



Slika 10. Tiroidni vezivni snop (TVS) i piramidni lobus (PL). **A.** Preparat T082. **B.** Preparat T091. **C.** Preparat T096. **D.** Preparat T106. Legenda: 1 – Os hyoideum, 2 – Prominentia laryngea, 3 – Membrana thyrohyoidea, 4 – M. thyrohyoideus, 5 – Isthmus glandulae thyroideae, 6 – Lobus sinister, 7 – Lobus dexter, 8 – Glandula thyroidea accessoria, 9 – Arcus cartilaginis cricoideae, 10 – Trachea, 11 – M. cricothyroideus, 12 – M. sternothyroideus (odignut).

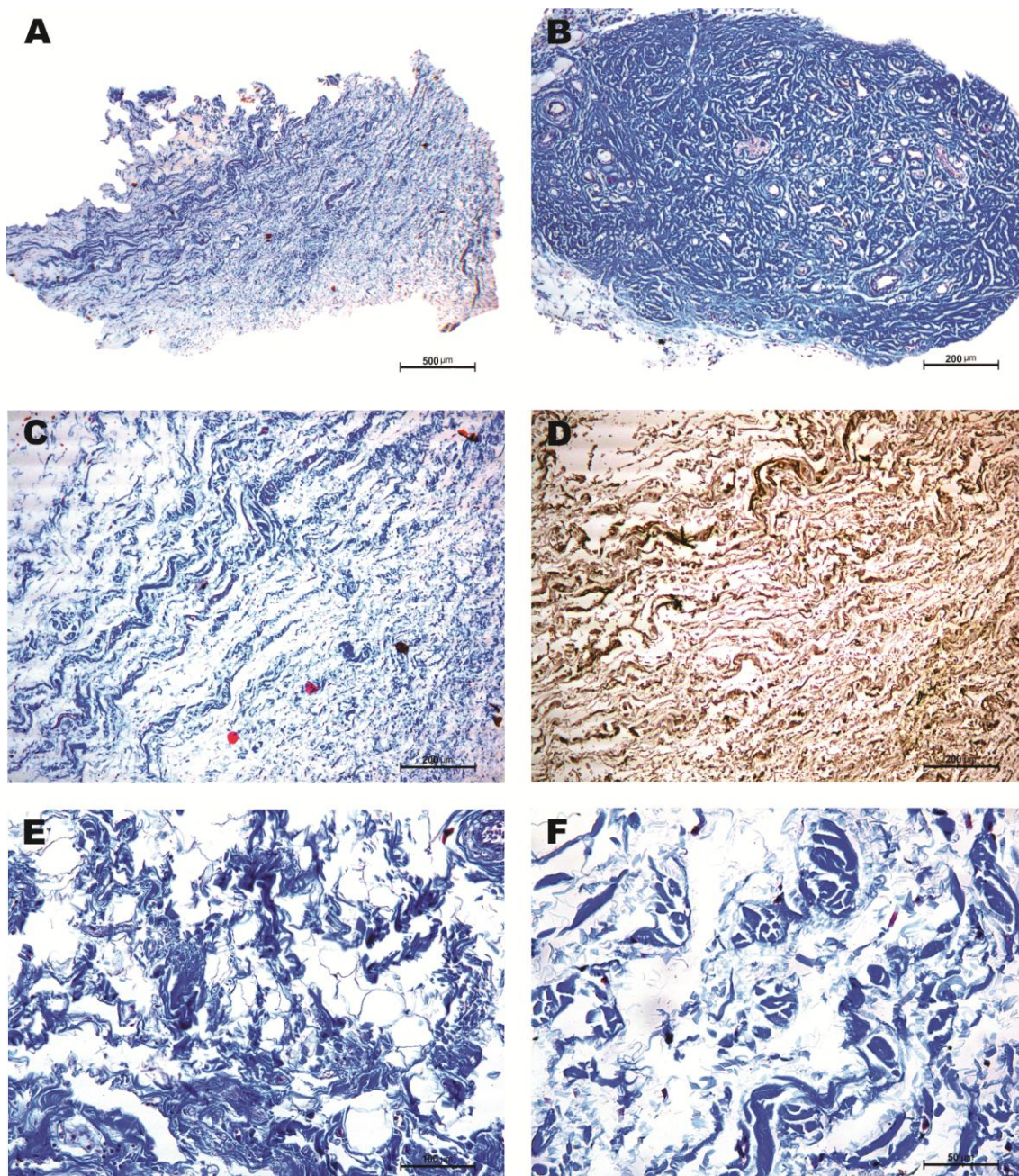
Tabela 6. Veličina tiroidnog vezivnog snopa (TVS). Prikazane su srednje vrednosti (Xsr) dužine i debljine TVS, dok su najmanje i najveće izmerene vrednosti navedene u zagradama. SD – standardna devijacija.

TVS	Xsr (mm)	SD
Dužina	14.1 (2.9–49.5)	10.74
Debljina	3.0 (1.1–5.4)	0.96

Histološka istraživanja TVS su potvrdila dominantno vezivnu građu TVS koja se odlikovala dominacijom **gustog iregularnog vezivnog tkiva**. Vezivna vlakna unutar ovog tkiva nisu pokazivala jasnu orijentaciju već su se pružala u različitim pravcima gradeći gustu mrežu isprepletanih vlakana. Među ovim vlaknima su dominirala kolagena vezivna vlakna prepoznatljiva po osobenom vijugavom načinu pružanja uz mestimično prisustvo fibroblasta, kao dominantnih ćelija veziva rasutih i upletenih u gustu mrežu vezivnih vlakana (*Slike 11 i 12*). Gustina kolagenih vlakana je bila najveća u najvišem delu TVS, neposredno ispod tela hioidne kosti. Gustina kolagenih vlakana je bila nešto manja u srednjem delu TVS, dok je u najnižem delu ove strukture, neposredno iznad vrha PL, gustina ovih vlakana bila najmanja. Na svim istraživanim preparatima nismo uočili prisustvo prostora nalik lumenu unutar TVS. Pored gustog iregularnog vezivnog tkiva, uočili smo i prisustvo masnog tkiva duž hiopiramidnog pružanja TVS (44.4% slučajeva, 4/9 preparata). Masno tkivo se nalazilo uglavnom periferno (površinski) duž TVS i stiče se utisak da je bilo utkano u predtrahealnu fasciju koja je neposredno okruživala TVS (*Slika 13A*). TVS je bio dobro vaskularizovna struktura, uz mestimično prisustvo većih krvnih sudova i koncentrično raspoređene manje krvne sudove (*Slika 13B*).

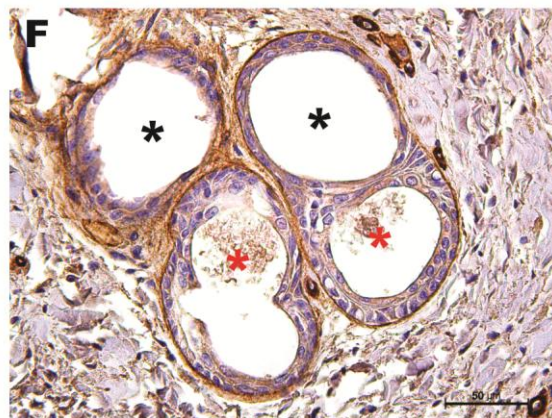
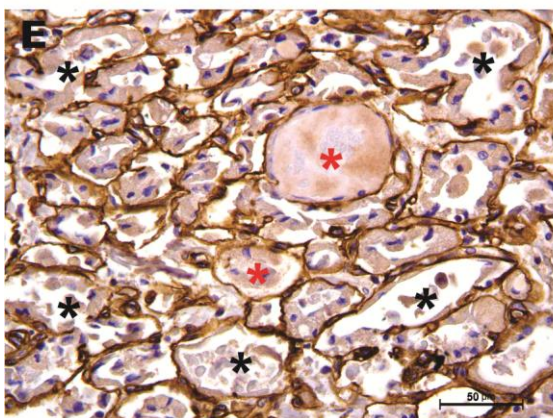
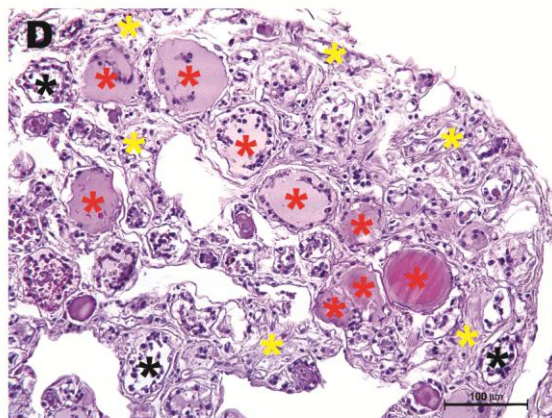
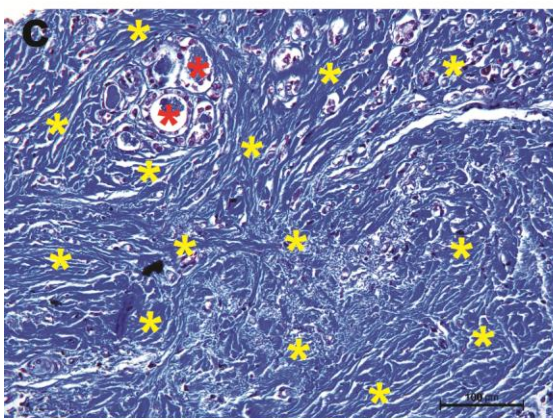
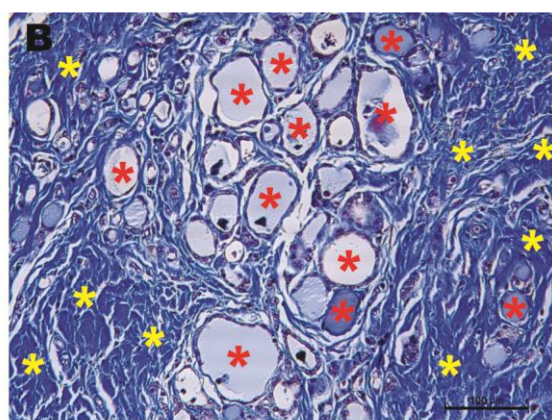
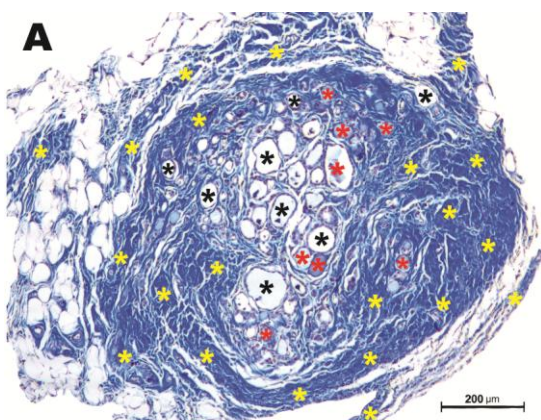
Prisustvo **akcesornog tiroidnog žlezdanog tkiva** je uočeno duž čitavog hiopiramidnog pružanja TVS (*Slika 10B*). Pored navedenog žlezdanog tkiva, uočili smo i tiroidne folikule uobičajene građe koji su se nalazili unutar samog TVS gde su bili upleteni i razbacani unutar guste mreže vezivnih vlakana (*Slike 6A, 11B, 12*). Tiroidno žlezdano tkivo povezano sa TVS je bilo nađeno u 77.8% slučajeva (7/9 preparata). Prisustvo tiroidnih folikula je bilo posebno brojno unutar gornjeg dela

TVS, u delu neposredno ispod tela hioidne kosti. Ovi tiroidni folikuli su se grupisali u vidu većih ostrvaca žlezdanog tkiva umetnutih između vezivnih vlakana.



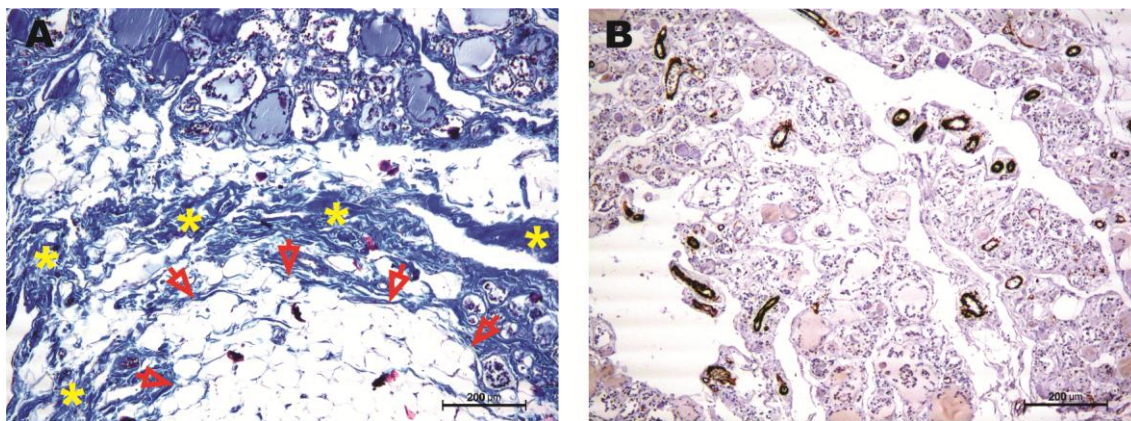
Slika 11. Histološki preparati tiroidnog vezivnog snopa (TVS). **A.** Trihromno bojenje po Massonu (preparat T106), TVS unutar kojeg dominira gusto iregularno vezivno tkivo (uočiti plavo obojena kolagena vezivna vlakna osobena po vijugavom načinu pružanja). **B.** Trihromno bojenje po Massonu (preparat T077), TVS unutar kojeg dominira gusta mreža kolagenih vezivnih vlakana uz mestimično prisustvo tiroidnih folikula (svetlije i ljubičasto obojene strukture). **C.** Trihromno bojenje po

Massonu (preparat T106), detalj TVS unutar kojeg dominiraju plavo obojena kolagena vezivna vlakna osobena po vijugavom načinu pružanja. **D.** Anti-Kolagen IV (preparat T106), detalj TVS koji prikazuje izvijugana kolagena vlakna usled nakupljanja precipitata hromogena zbog čega su ona obojena braon. **E i F.** Trihromno bojenje po Massonu (preparati T102 i T106), detalji TVS unutar kojih se uočava gusta mreža kolagenih vezivnih vlakana.



Slika 12. Histološki preparati tiroidnog vezivnog snopa (TVS). **A, B i C.** Trihromno bojenje po Massonu (preparati T078 i T082), TVS unutar kojeg se uočava gusta mreža kolagenih vezivnih vlakana uz prisustvo tiroidnih folikula. **D.** Hematoksilin eozin bojenje (preparat T102), TVS unutar kojeg se uočava prisustvo tiroidnih folikula. **E i F.** Anti-Kolagen IV (preparati T096 i T108), detalji TVS koji prikazuju tiroidne folikule (uočiti bazalne membrane koje okružuju folikule i koje su obojene braon usled nakupljanja precipitata hromogena). Legenda: crne zvezdice označavaju tiroidne folikule bez koloida, crvene zvezdice označavaju tiroidne folikule ispunjene koloidom a žute zvezdice označavaju vezivno tkivo.

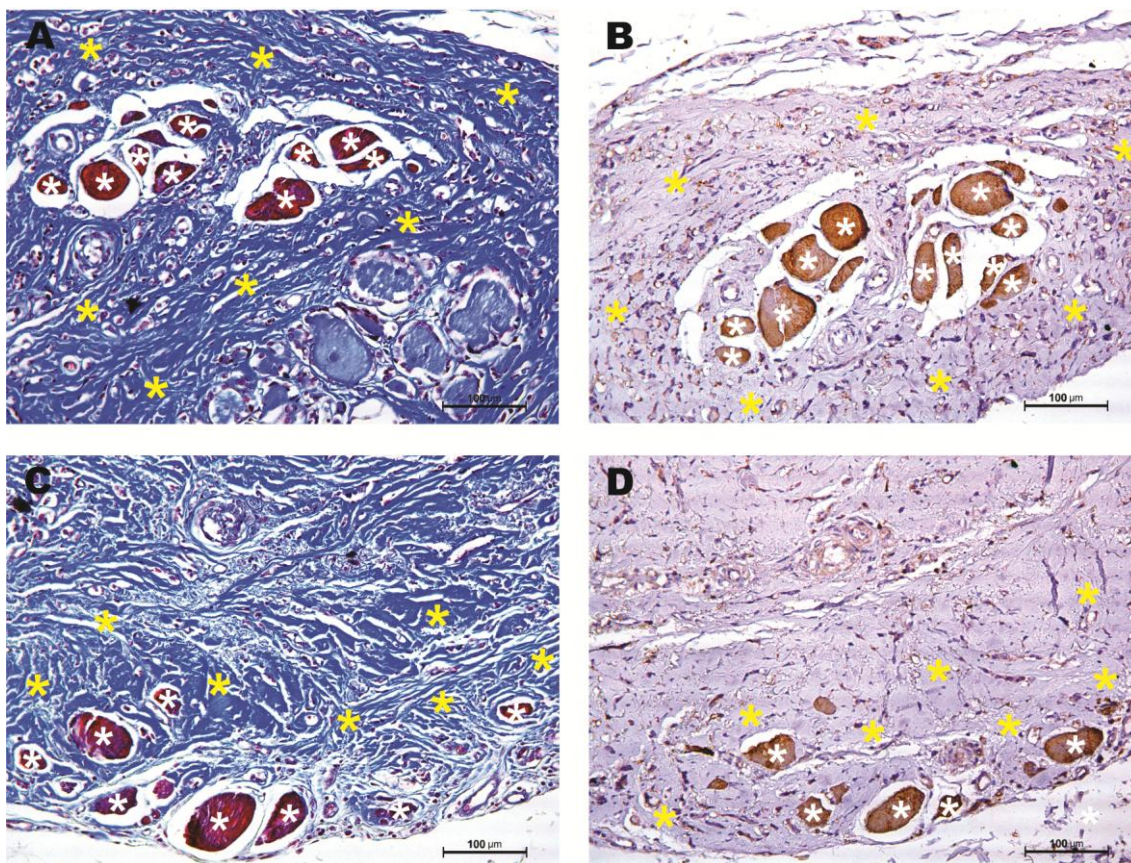
Folikuli su bili oivičeni tankom bazalnom membranom duž koje se jasno uočavao neprekidni sloj kockastih folikularnih ćelija koji se označava kao kuboidni epitel. Veličina folikula je varirala, od veoma malih, preko srednjih, do neobično velikih koji su bili nalik malim cistama. Unutrašnjost folikula je često bila ispunjena sadržajem nalik koloidu, ukazujući na stepen funkcionalne aktivnosti folikula (**Slika 12**).



Slika 13. Histološki preparati tiroidnog vezivnog snopa (TVS). **A.** Trihromno bojenje po Massonu (preparat T102), TVS sa prisustvom masnog tkiva (oivičeno crvenim strelicama). Adipociti se prikazuju kao velike ćelije kružnih kontura (tamno plavo obojena membrana) bez prisustva masnog sadržaja koji je razložen upotrebljenim rastvaračem (ksilol) tokom pripreme histoloških preparata. **B.** Anti-Aktin glatkog mišićnog tkiva, detalj preparata TVS (preparat T102). Uočiti tamno

braon obojene krvne sudove (precipitate hromogena) u čijem se zidu nalazi glatko mišićno tkivo. Legenda: žute zvezdice označavaju gusto iregularno vezivno tkivo unutar kojeg dominiraju kolagena vezivna vlakna.

Posebno interesantan nalaz se odnosio na prisustvo **poprečnoprugastih mišićnih vlakana** unutar TVS. Naime, u 11.1% slučajeva (1/9 preparata) uočili smo prisustvo poprečnoprugastih mišićnih vlakana unutar ove strukture (*Slika 14*). Ova vlakna su bila u vidu dve male i izolovane grupice mišićnih vlakana koje su se nalazile periferno, uz površinu TVS. Ova poprečnoprugasta mišićna vlakna su bila okružena gustim iregularnim vezivnim tkivom (*Slika 14*).



Slika 14. Histološki preparati tiroidnog vezivnog snopa (TVS). **A.** Trihromno bojenje po Massonu (preparat T102), detalj. **B.** Anti-Aktin poprečnoprugastog mišićnog tkiva (preparat T102), detalj. **C.** Trihromno bojenje po Massonu (preparat T102), detalj. **D.** Anti-Aktin poprečnoprugastog mišićnog tkiva, detalj (preparat

T102), detalj. Legenda: bele zvezdice označavaju poprečnoprugasta mišićna vlakna a žute zvezdice označavaju vezivno tkivo unutar kojeg dominiraju kolagena vezivna vlakna.

4.3 Mišić podizač štitaste žlezde (*M. levator glandulae thyroideae*)

Prisustvo mišića podizača štitaste žlezde (LGT) je nađeno u 12.3% slučajeva (13/106 preparata). LGT se češće nalazio neposredno ulevo od mediosagitalne ravni vrata (61.5%, 8/13 preparata) ali ova razlika u odnosu na položaj nije bila statistički značajna ($p>0.05$). LGT je bio udaljeniji od mediosagitalne ravni vrata u poređenju sa TVS. Prisustvo LGT je bilo povezano sa piramidnim lobusom u 13.6% (8/59 preparata) što je bio dvostruko ređe u poređenju sa koegzistencijom TVS i piramidnog lobusa. Takođe, prisustvo LGT nije uticalo na veličinu piramidnog lobusa ($p>0.05$) za razliku od prisustva TVS. U odnosu na položaj i poreklo pripoja, definisali smo tri tipa LGT (*Tabela 7*).

Tabela 7. Položaj i poreklo pripoja mišića podizača štitaste žlezde (LGT). Definisana su tri tipa LGT a učestalost njihovog javljanja je navedena u zagradama.

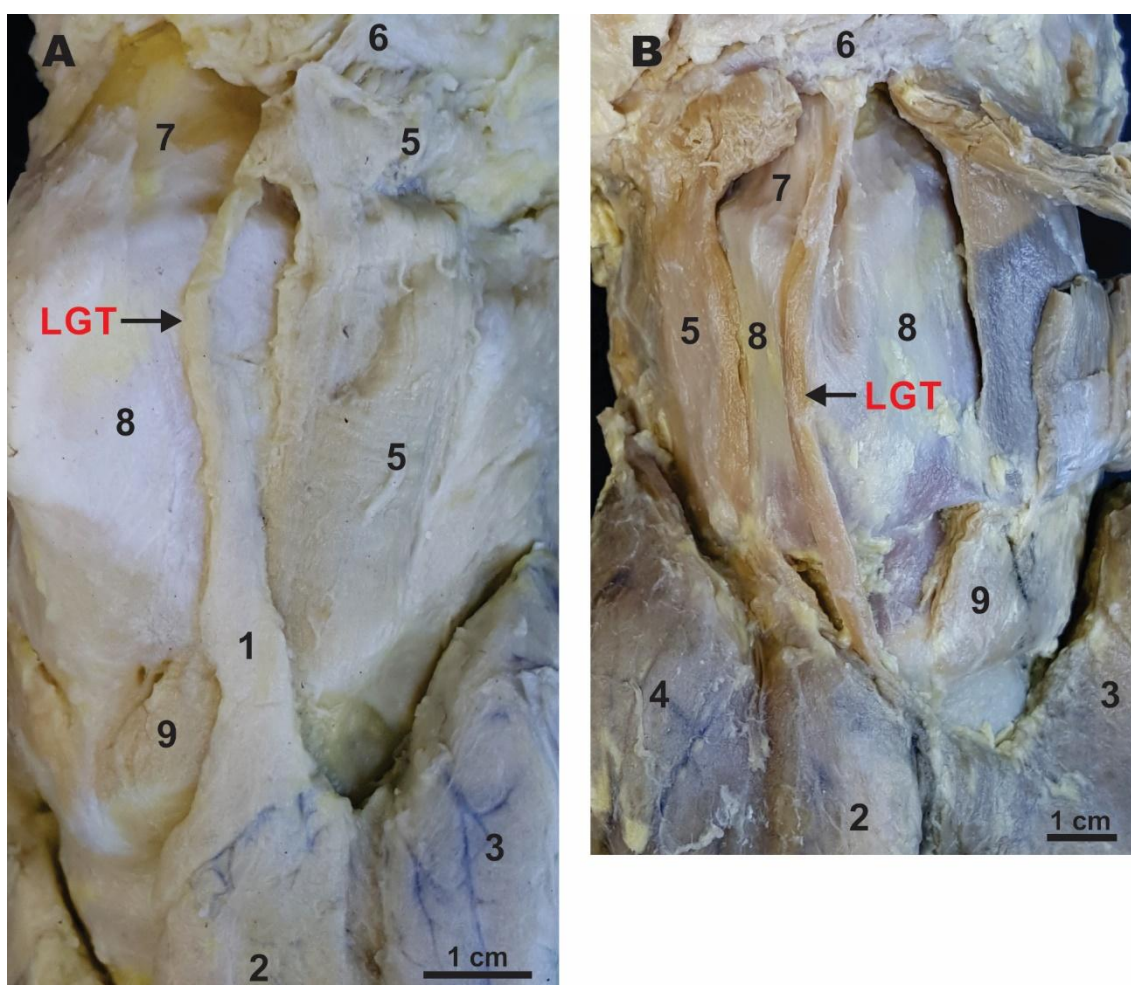
LGT (12.3%, 13/106)			
Tip I, infrahioidni (76.9%, 10/13)		Tip II, laringealni (15.4%, 2/13)	Tip III, mešoviti (7.7%, 1/13)
Hiopiramidni (50%, 5/10)	Hioglandularni (50%, 5/10)	Tiropiramidni (15.4%, 2/13)	Složeni: hiopiramidni, hiotiroidni, tiropiramidni

Tip I je predstavljao LGT koji je pripadao grupi **infrahioidnih mišića**. Nalazio se ispod hioidne kosti i svojim gornjim pripojem se pripajao na telu ove kosti, duž njegove donje ivice. Ovaj tip LGT je bio daleko najčešći jer se javljao u 76.9% slučajeva (10/13 preparata). Analizirajući donji pripoj ovog najčešćeg tipa LGT ustanovili smo da se on pripajao na piramidnom lobusu (hiopiramidni podtip, prisutan u 50% slučajeva ili 5/10 preparata) ili na ostalim delova tiroidne žlezde: istmusu, levom ili desnom lateralnom lobusu (hioglandularni podtip, prisutan u 50% slučajeva ili 5/10 preparata) (*Slika 15*). Jedan od mišića koji je pripadao hiopiramidnom podtipu LGT se sastojao iz dva snopa, površinskog i dubokog (preparat T031) (*Slika 16a*). Površinski snop ovoga mišića je bio razapet između donje ivice tela hioidne kosti i vrha piramidnog lobusa (hiopiramidno pružanje). Duboki snop ovoga mišića je bio kraći jer se pružao između donje ivice tela hioidne

kosti i kose linije (*linea obliqua*) leve tiroidne hrskavice larinksa (hiotiroidno pružanje). U svim ostalim slučajevima hiopiramidni tip se pružao kao jedinstven i usamljen mišićni snop koji se nalazio medijalno od tirohoidnog mišića (*Slika 17*). Jedan od mišića koji je pripadao hioglandularnom podtipu (preparat T027) je predstavljao složeni mišić koji se sastojao iz tri snopa, površinskog i dva duboka, medijalnog i lateralnog. Površinski snop ovog mišića je bio razapet između tela hioidne kosti i vrha levog lateralnog lobusa (hioglandularno pružanje). Predstavljao je deo tirohoidnog mišića. Medijalni duboki snop ovog mišića se gornjim pripojem pripajao na donjoj ivici tela hioidne kosti. Njegov donji pripoj je bio dvostruk, delom na unutrašnjem uglu lamine leve tiroidne hrskavice, a delom na luku krikoidne hrskavice larinksa (hiotirokrikoidno pružanje). Lateralni duboki snop ovog složenog mišića je bio razapet između tela hioidne kosti i unutrašnjeg ugla lamine leve tiroidne hrskavice (hiotiroidno pružanje). Bio je pokriven površinskim snopom ali se nalazio medijalnije (*Slika 16B*). Drugi od mišića koji je pripadao hioglandularnom podtipu (preparat T094) se sastojao iz dva snopa, površinskog i dubokog. Površinski snop je bio razapet između donje ivice tela hioidne kosti i desnog lateralnog lobusa (hioglandularno pružanje), dok se njegov duboki snop pružao između donje ivice tela hioidne kosti i kose linije desne tiroidne hrskavice larinksa (hiotiroidno pružanje) (*Slika 16C*). Treći od mišića koji je pripadao hioglandularnom podtipu (preparat T074) odlikovao se dvostrukim donjim pripojem u vidu glavnog i pomoćnog ili odbijenog snopa. Glavni snop ovog mišića se pripajao duž medijane površine levog lobusa dok se pomoćni ili odbijeni snop pripajao na donje unutrašnjem uglu leve tiroidne lamine (*Slika 16D*). U preostalim slučajevima hioglandularni tip se pružao kao jedinstven i usamljen mišićni snop koji se pružao medijalno od tirohoidnog mišića. Tip I LGT se nalazio medijalno od tirohoidnog mišića i obično je bio jasno odvojen od njega, i svojim gornjim pripojem, i svojim mišićnim telom (*Slike 15B, 17*). Veoma retko (2/10 preparata), Tip I LGT je bio spojen sa tirohoidnim mišićem i predstavljao je delimično izdvojen snop ovog mišića (*Slika 15a*).

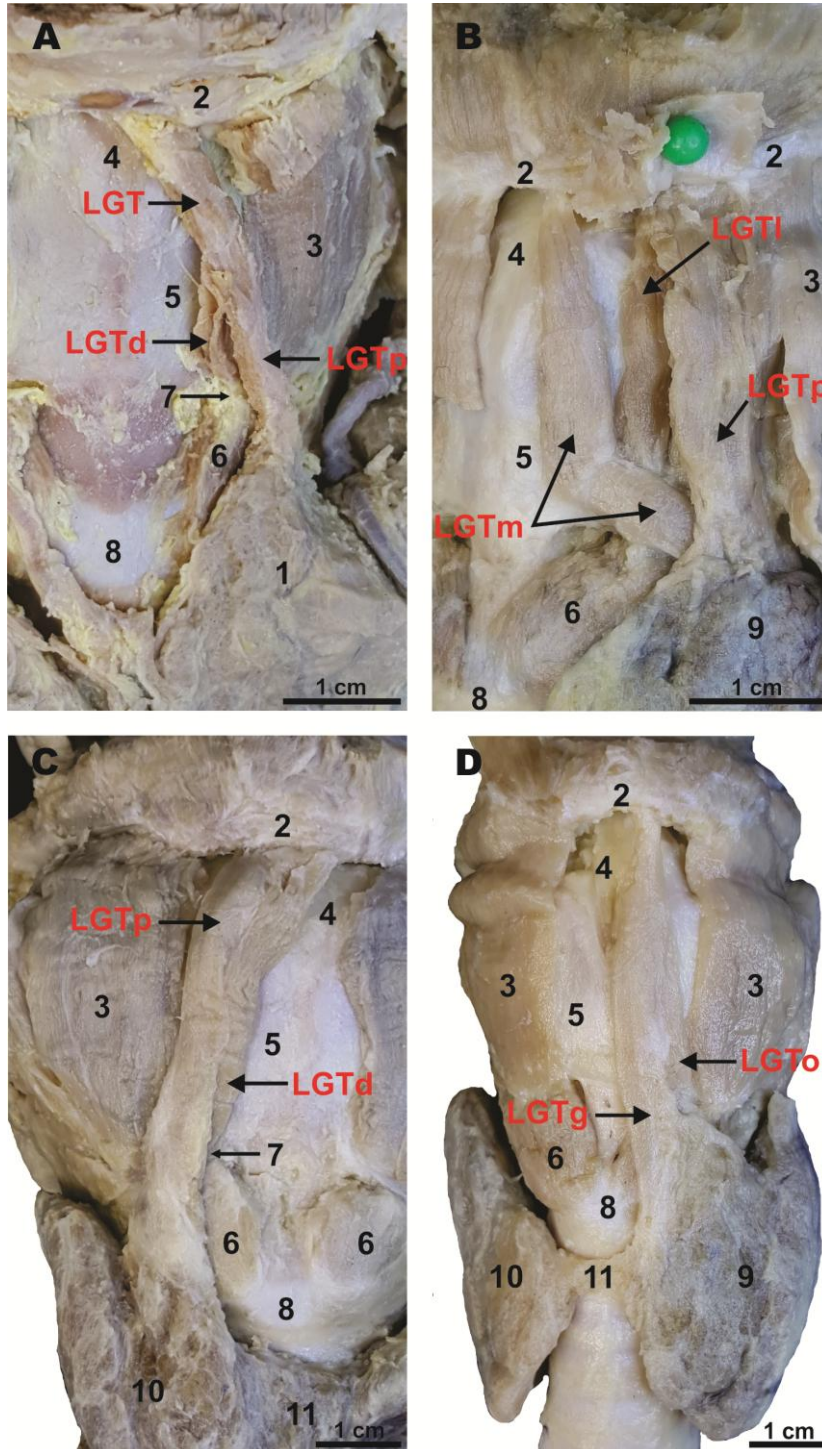
Tip II je predstavljao LGT koji je pripadao grupi **mišića larinksa**. Nalazio se ispod hioidne kosti ali se jednim svojim pripojem pripajao na tiroidnoj hrskavici grkljana, dok se svojim drugim pripojem pripajao na piramidnom lobusu

(tiropiramidno pružanje). Ovaj tip LGT je bio daleko ređi jer se javljao u 15.4% slučajeva (2/13 preparata). Tip II LGT se nalazio neposredno uz krikotiroidni mišić. Svojim tiroidnim pripojem pripajao se duž kose linije tiroidne hrskavice larinksa, neposredno uz pripoj krikotiroidnog mišića. Tiroidni pripoji ova dva mišića su bili zajednički. Na jednom od istraživanih preparata pronašli smo zajedničko prisustvo LGT i TVS (*Slike 18 i 19*). Ovo je jedan od važnih nalaza koji ukazuje da su LGT i TVS dve različite strukture povezane sa piramidnim lobusom tiroidne žlezde, ukoliko se javljaju u koegzistenciji sa njim.



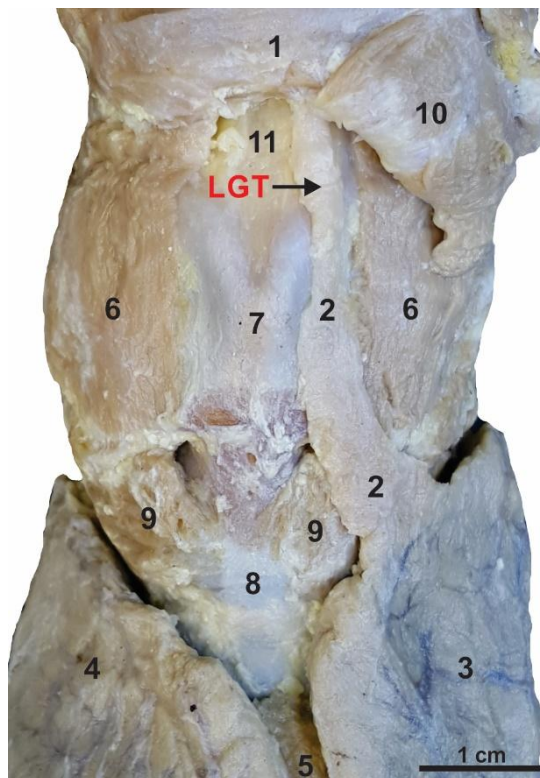
Slika 15. Tip I mišića podizača tiroidne žlezde (LGT) koji je pripadao grupi infrahioidnih mišića. **A.** Hiopiramidni podtip LGT (preparat T039). **B.** Hioglandularni podtip LGT (preparat T006). Legenda: 1 – Lobus pyramidalis, 2 – Isthmus glandulae thyroideae, 3 – Lobus sinister, 4 – Lobus dexter, 5 – M.

thyrohyoideus, 6 - Os hyoideum, 7 - Membrana thyrohyoidea, 8 - Cartilago thyroidea, 9 - M. cricothyroideus.

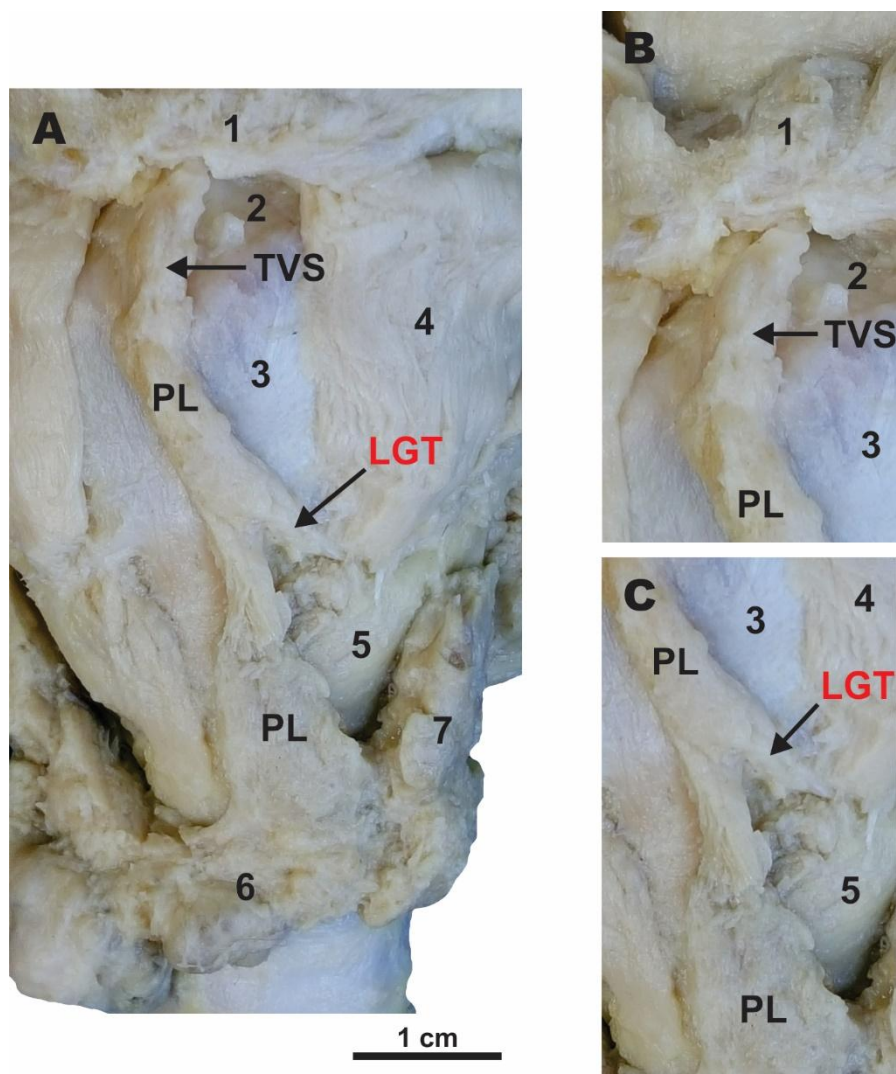


Slika 16. Tip I mišića podizača tiroidne žlezde (LGT) koji je pripadao grupi infrahioidnih mišića. **A.** Hiopiramidni podtip LGT sa dva snopa (preparat T031). **B.**

Hioglandularni podtip LGT sa tri snopa (preparat T027). C. Hioglandularni podtip LGT sa dva snopa (preparat T094). D. Hioglandularni podtip LGT sa dvostrukim donjim pripojem (preparat T074). Legenda: LGTp – površinski snop LGT, LGTd – duboki snop LGT, LGTl – lateralni snop LGT, LGTm – medijalni snop LGT, LGTg – glavni snop LGT, LGTo – pomoćni ili odbijeni snop LGT, 1 – Lobus pyramidalis, 2 – Os hyoideum, 3 – M. thyrohyoideus, 4 – Membrana thyrohyoidea, 5 – Cartilago thyroidea, 6 – M. cricothyroideus, 7 – Linea obliqua cartilaginis thyroideae, 8 – Arcus cartilaginis cricoideae, 9 – Lobus sinister, 10 – Lobus dexter, 11 – Isthmus glandulae thyroideae.



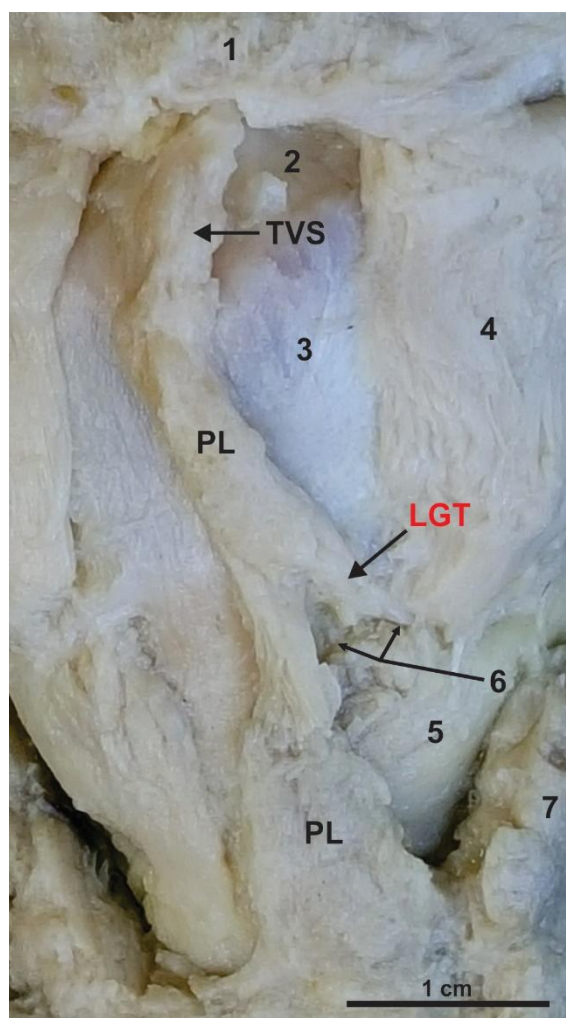
Slika 17. Tip I mišića podizača tiroidne žlezde (LGT) koji je pripadao grupi infrahioidnih mišića. Hiopiramidni podtip (preparat T051). Legenda: 1 – Os hyoideum, 2 – Lobus pyramidalis, 3 – Lobus sinister, 4 – Lobus dexter, 5 – Isthmus glandulae thyroideae, 6 – M. thyrohyoideus, 7 – Prominentia laryngea, 8 – Arcus cartilaginis cricoideae, 9 – M. cricothyroideus, 10 – M. sternothyroideus (odignut), 11 – Membrana thyrohyoidea.



Slika 18. Tip II mišića podizača tiroidne žlezde (LGT) koji je pripadao grupi laringealnih mišića (preparat T083). Tirohoidno pružanje LGT. Koegzistencija LGT i tiroidnog vezivnog snopa (TVS). Legenda: PL – Lobus pyramidalis, 1 – Os hyoideum, 2 – Membrana thyrohyoidea, 3 – Prominentia laryngea, 4 – M. thyrohyoideus, 5 – M. cricothyroideus, 6 – Isthmus glandulae thyroideae, 7 – Lobus sinister.

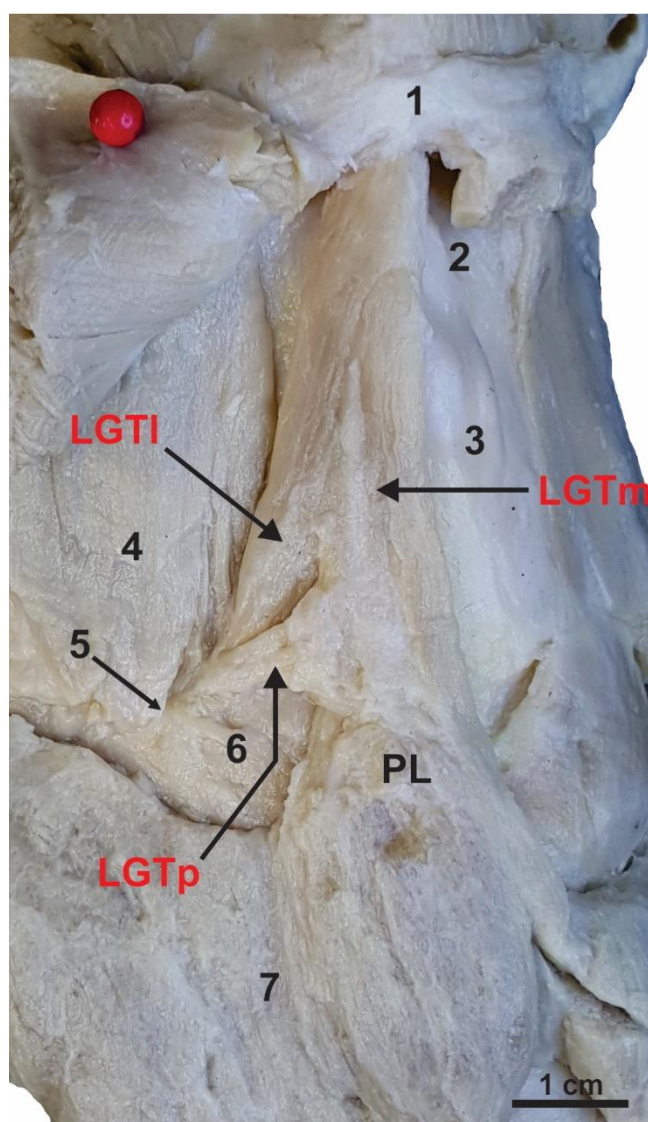
Tip III je predstavljao LGT **mešovitog porekla** u odnosu na svoje pripoje. U ovom slučaju radilo se o jedinstvenom i složenom mišiću čiji opis nismo pronašli u dostupnoj literaturi (preparat T088). Ovaj mišić je bio izgrađen od **tri snopa**: dva uzdužna (medijalnog i lateralnog) i jednog poprečnog. Medijalni uzdužni snop se svojim gornjim pripojem pripajao na donjoj ivici tela hioidne kosti, dok se svojim

donjim pripojem pripajao na piramidnom lobusu (hiopiramidno pružanje). Lateralni uzdužni snop je svoj gornji pripoj delio sa medijalnim uzdužnim snopom ovog mišića ali se svojim donjim pripojem pripajao na kosoj liniji desne tiroidne hrskavice (hioiroidno pružanje). Poprečni snop ovog mišića je bio veoma kratak sa užim lateralnim i širim medijalnim pripojem. Bio je razapet između donjeg pripoja lateralnog uzdužnog snopa na kosoj liniji tiroidne hrskavice (lateralni pripoj) i baze piramidnog lobusa (medijalni pripoj) (tiropiramidno pružanje) (*Slika 20*). Zbog činjenice da su se snopovi ovog mišića pripajali i na hioidnoj kosti, i na tiroidnoj hrskavici grkljana sa jedne strane, odnosno na piramidnom lobusu sa druge strane, odlučili smo da ga izdvojimo i svrstamo kao poseban mišićni tip.



Slika 19. Tip II mišića podizača tiroidne žlezde (LGT) koji je pripadao grupi laringealnih mišića (preparat T083). Tirohioidno pružanje LGT. Koegzistencija LGT

i tiroidnog vezivnog snopa (TVS). Legenda: PL – Lobus pyramidalis, 1 – Os hyoideum, 2 – Membrana thyrohyoidea, 3 – Prominentia laryngea, 4 – M. thyrohyoideus, 5 – M. cricothyroideus, 6 – Linea obliqua cartilaginis thyroideae, 7 – Lobus sinister.



Slika 20. Tip III mišića podizača tiroidne žlezde (LGT). Mešoviti tip LGT (preparat T088). Legenda: LGTI – lateralni snop LGT, LGTm – medijalni snop LGT, LGTp – poprečni snop LGT, PL – Lobus pyramidalis, 1 – Os hyoideum, 2 – Membrana thyrohyoidea, 3 – Prominentia laryngea, 4 – M. thyrohyoideus, 5 – Linea obliqua cartilaginis thyroideae, 6 – M. cricothyroideus, 7 – Lobus dexter.

Analizirajući **broj snopova LGT**, ustanovili smo da se ovaj mišić najčešće javljao kao jedinstveni i usamljen mišićni snop (61.5% slučajeva, 8/13 preparata). U manjem broju slučajeva LGT se javljao kao mišić izgrađen od dva mišićna snopa (23.1% slučajeva, 3/13 preparata). U ovim slučajevima radilo se ili o hioglandularnom pružanju LGT (2/3 preparata) ili o hiopiramidnom pružanju LGT (1/3 preparata). U najmanjem broju slučajeva (15.4% slučajeva, 2/13 preparata), LGT se javljao kao složeni mišić izgrađen od tri mišićna snopa. U ovim slučajevima radilo se o LGT koji je pripadao ili mišiću mešovitog porekla (tip III LGT, preparat T088) ili LGT koji je imao hioglandularno pružanje (preparat T027) (*Slike 20 i 16B*).

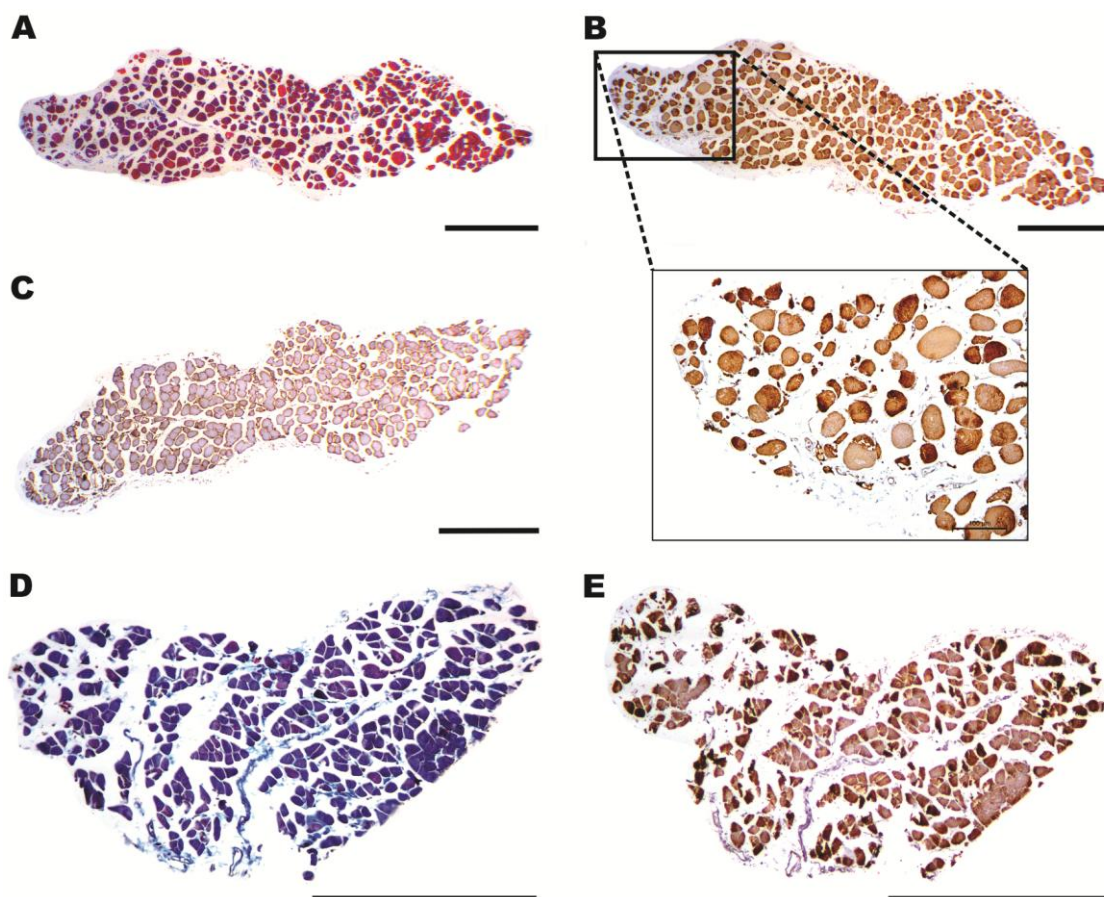
Veličina LGT je određivana u odnosu na tri dimenzije. Dužina LGT je definisana kao vrednost uzdužnog dijametra mišića. Širina LGT je definisana kao vrednost njegovog transverzalnog dijametra a debljina LGT je odgovarala vrednosti njegovog prednje-zadnjeg dijametra. Prosečna dužina LGT je iznosila 33.1 mm, njegova širina je bila 4.8 mm, dok je debljina ovog mišića iznosila svega 1.3 mm (*Tabela 8*).

Tabela 8. Veličina mišića podizača štitaste žlezde (LGT). Prikazane su srednje vrednosti (Xsr) dužine, širine i debljine LGT, dok su najmanje i najveće izmerene vrednosti navedene u zagradama. SD – standardna devijacija.

LGT	Xsr (mm)	SD
Dužina	33.1 (10.1-52.7)	15.1
Širina	4.8 (6.1-18.5)	2.3
Debljina	1.3 (0.7-2.4)	0.5

Histološka istraživanja LGT su potvrdila da je ovaj mišić izgrađen od **poprečnoprugastog mišićnog tkiva**. Poprečnoprugasta mišićna vlakna su se uočavala na transverzalnim rezovima histoloških preparata u vidu jasno ograničenih kružnih ili poligonalnih polja (*Slike 21, 22 i 23*). Ova vlakna su se grupisala u vidu nepravilnih i manjih mišićnih snopova (fascikulusa) koji su se uočavali unutar LGT. Poprečnoprugasto mišićno tkivo se jasno uočavalo na imunohistohemijskim preparatima uz upotrebu antitela na aktin poprečnoprugastog mišićnog tkiva što nam je ukazivalo na poreklo mišićnog tkiva

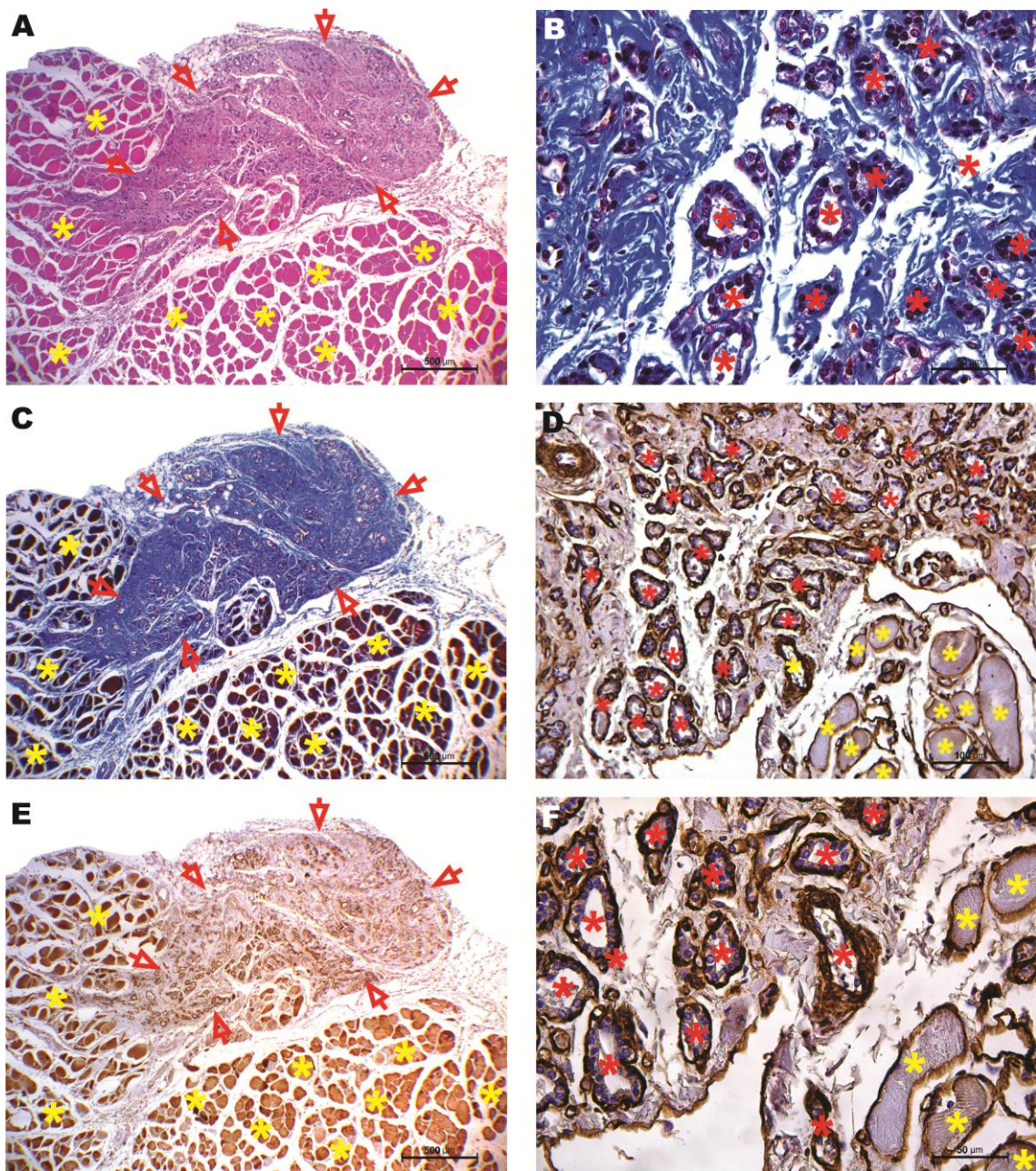
LGT. Ova mišićna vlakna su bila negativna na aktin glatkog mišićnog tkiva koji se prikazivao samo u zidovima krvnih sudova koji su vaskularizovali LGT. Između mišićnih snopova uočavale su se tanke vezivne pregrade unutar kojih su se nalazili manji krvni sudovi. Površinu LGT je obavijala tanka vezivna opna koja je predstavljala njegovu fasciju ili epimisijum (*Slika 21*).



Slika 21. Histološki preparati mišića podizača štitaste žlezde (LGT). **A.** Trihromno bojenje po Massonu (preparat T092), poprečnoprugasta mišićna vlakna u vidu kružnih ili poligonalnih polja (obojena bordo), mišićni snopovi razdvojeni finim vezivnim pregradama (obojene plavo). **B.** Anti-Aktin poprečnoprugastog mišićnog tkiva, precipitati hromogena prožimaju mišićna vlakna bojeći ih braon ukazujući na vrstu mišićnog tkiva (preparat T092, uvećan deo LGT). **C.** Anti-Kolagen IV, uočiti precipitate hromogena u vidu tamno obojenih kontura koje ukazuju na vezivnu građu membrane mišićnih vlakana (preparat T092). Mišićna fascija se uočava

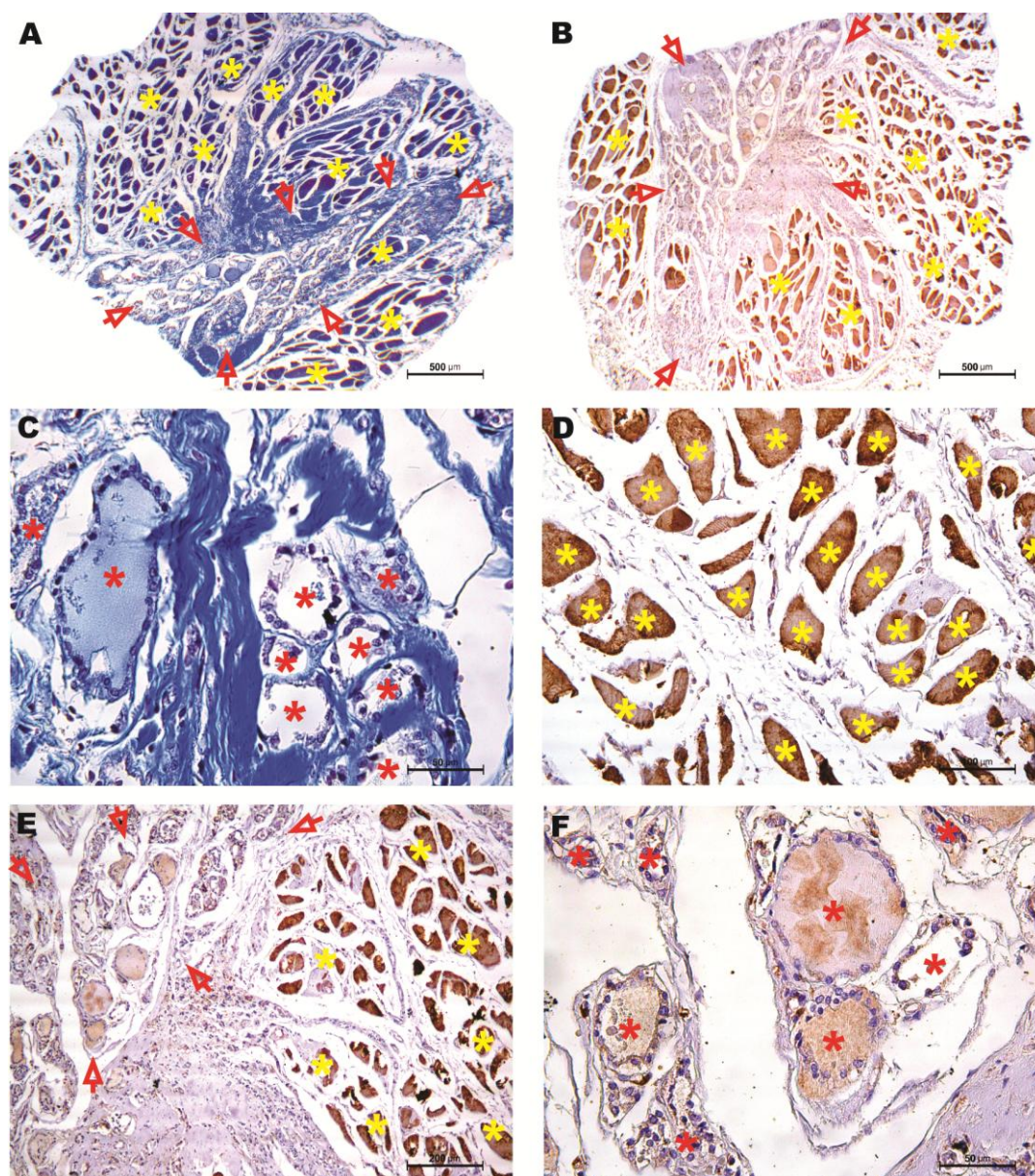
površinski u vidu tamno obojenih vezivnih snopova. **D.** Trihromno bojenje po Massonu (preparat T039), uočiti poprečnoprugasta mišićna vlakna u obliku kružnih ili poligonalnih polja (obojena ljubičasto), mišićni snopovi razdvojeni finim trakastim vezivnim pregradama (obojene plavo). **E.** Anti-Aktin poprečnoprugastog mišićnog tkiva, precipitati hromogena prožimaju mišićna vlakna (obojena braon) ukazujući na vrstu mišićnog tkiva, mišićni snopovi razdvojeni finim trakastim vezivnim pregradama (obojene plavo) unutar kojih se uočavaju manji krvni sudovi (preparat T039). Skala označava dijametar od 500 μm .

Prisustvo **akcesornog tiroidnog žlezdanog tkiva** je uočeno na histološkim preparatima LGT. Tiroidno žlezdano tkivo povezano sa LGT je bilo nađeno u 50.0% slučajeva (2/4 preparata). Nalazilo se unutar samog LGT gde je bilo umetnuto između snopova LGT ili je bilo skriveno pod dubokom površinom LGT gde se nalazilo u vidu većih i jasno izdvojenih ostrvaca žlezdanog tkiva. Ovo je bilo vezano za jedan od hioglandularnih podtipova LGT (preparat T094) kod kojeg se akcesorno tiroidno tkivo nalazilo umetnuto između dva snopa ovog mišića, površinskog hioglandularnog i dubokog hiotiroidnog snopa (**Slika 22**). Površina koju je zauzimalo ovo tiroidno tkivo je odgovarala polju promera 2.5x1.5 mm na histološkim preparatima ovog mišića. Takođe, površina koju je zauzimalo tiroidno žlezdano tkivo je bila značajna i u okviru histoloških preparata jednog od hiopiramidnih podtipova LGT (preparat T074) kod kojeg je zauzimala polje promera 2.5x1.0 mm (**Slika 23**). Unutar žlezdanog tkiva uočavali su se folikuli uobičajene građe koji su grupisali u vidu većih ostrvaca nalik lobulusima. Folikuli su bili oivičeni tankom bazalnom membranom duž koje se uočavao neprekidni sloj kockastih (kuboidnih) folikularnih ćelija. Veličina folikula je varirala, od veoma malih do prilično velikih. Unutrašnjost folikula je mestimično bila ispunjena sadržajem nalik koloidu, ukazujući na stepen funkcionalne aktivnosti folikula (**Slike 22 i 23**).



Slika 22. Histološki preparati mišića podizača štitaste žlezde (LGT, preparat T094). **A.** Hematoksilin eozin bojenje, LGT unutar kojeg se uočava prisustvo tiroidnog žlezdanog tkiva umetnutog između njegovih snopova. **B.** Trihromno bojenje po Massonu, tiroidni folikuli. **C.** Trihromno bojenje po Massonu, LGT unutar kojeg se uočava prisustvo tiroidnog žlezdanog tkiva. **D.** Anti-Kolagen IV preparata LGT, precipitati hromogena prožimaju bazalne membrane tiroidnih folikula i membrane mišićnih vlakana (tamno braon). **E.** Anti-Aktin poprečnoprugastog mišićnog tkiva preparata LGT, precipitati hromogena

prožimaju mišićna vlakna (obojena braon) ukazujući na vrstu mišićnog tkiva LGT. F. Anti-Kolagen IV preparata LGT, tiroidni folikuli i poprečnoprugasta mišićna vlakna. Legenda: tiroidno žlezdano tkivo je oivičeno crvenim strelicama, žute zvezdice označavaju snopove poprečnoprugastih mišićnih vlakana a crvene zvezdice označavaju tiroidne folikule. Uočiti jednoredan sloj kockastih folikularnih ćelija (kuboidni epitel) duž bazalne membrane folikula (B, D i F).



Slika 23. Histološki preparati mišića podizača štitaste žlezde (LGT, preparat T074). A. Trihromno bojenje po Massonu, LGT unutar kojeg se uočava prisustvo tiroidnog žlezdanog tkiva umetnutog između poprečnoprugastih mišićnih snopova.

B. Anti-Aktin poprečnoprugastog mišićnog tkiva, LGT unutar kojeg se uočava prisustvo tiroidnog žlezdanog tkiva umetnutog između njegovih snopova. **C.** Trihromno bojenje po Massonu, tiroidni folikuli. **D.** Anti-Aktin poprečnoprugastog mišićnog tkiva, mišićna vlakna LGT u vidu kružnih ili poligonalnih braon obojenih polja na transversalnom preseku. **E.** Anti-Aktin poprečnoprugastog mišićnog tkiva, precipitati hromogena prožimaju mišićna vlakna (obojena braon) ukazujući na vrstu mišićnog tkiva LGT. **F.** Anti-Aktin preparata LGT, tiroidni folikuli. Legenda: tiroidno žlezdano tkivo je oivičeno crvenim strelicama, žute zvezdice označavaju snopove poprečnoprugastih mišićnih vlakana LGT a crvene zvezdice označavaju tiroidne folikule. Uočiti jednoređan sloj kockastih folikularnih ćelija (kuboidni epitel) duž bazalne membrane folikula (B, D i F).

4.4 Suženje štitaste žlezde (*Isthmus glandulae thyroideae*)

Odsustvo istmusa tiroidne žlezde je nađeno u svega **6.6% slučajeva** (7/106 preparata). Isthmus je češće nedostajao kod osoba muškog pola (57.1%, 4/7 preparata) u poređenju sa osobama ženskog pola ali ova razlika nije bila statistički značajna ($\chi^2 = 0.001$, $p=0.982$). Takođe, odsustvo istmusa je obično pratilo prisustvo piramidnog lobusa (71.4% slučajeva, 5/7 preparata). Isthmus je nestalni deo tiroidne žlezde prisutan u 93.4% slučajeva (99/106 preparata). Predstavljao je središnje postavljen i varijabilan deo tiroidne žlezde koji je u vidu poprečnog mostića povezivao bazalne delove lateralnih lobusa (*Sluke 24 i 25*). Takođe, baza piramidnog lobusa je potpuno ili delimično počivala na gornjoj površini istmusa tiroidne žlezde što smo uočili u 75.8% slučajeva (75/99 preparata). Položaj baze piramidnog lobusa u odnosu na isthmus tiroidne žlezde je korišćen kao jedan od kriterijuma za morfološku tipizaciju piramidnog lobusa.

Položaj istmusa smo definisali u odnosu na vidljive strukture koje su se nalazile neposredno iza njega (krikoidnu hrskavicu larinksa i poluprstenaste hrskavice traheje, počevši od prve koja je bila najviše postavljena). Isthmus se najčešće nalazio u nivou prve tri poluprstenaste hrskavice traheje (T1-T3) što smo pronašli u 77.8% slučajeva (77/99 preparata). Isthmus se uvek nalazio iznad nivoa sedme poluprstenaste hrskavice traheje (T7). Isthmus se nikada nije nalazio iznad nivoa gornje ivice luka krikoidne hrskavice larinksa. Gornji deo istmusa se u svega 4% slučajeva (4/99 preparata) nalazio neposredno ispred luka krikoidne hrskavice larinksa. Niži položaj istmusa, kod kojeg se njegova donja ivica nalazila ispod nivoa četvrte poluprstenaste hrskavice traheje (T4) je pronađen u svega 4.6% slučajeva (5/99 preparata) (*Tabela 9*).

Veličina istmusa tiroidne žlezde je određivana u odnosu na tri dimenzije. Dužina istmusa je definisana kao vrednost njegovog transverzalnog (levo-desnog) dijametra. Visina istmusa je definisana kao vrednost njegovog gornje-donjeg dijametra a debljina istmusa je odgovarala vrednosti njegovog prednje-zadnjeg dijametra. Prosečna dužina istmusa je iznosila 11.9 mm, njegova visina je iznosila 11.8 mm, dok je debljina ove strukture iznosila 4.4 mm (*Tabela 10*). Dužina

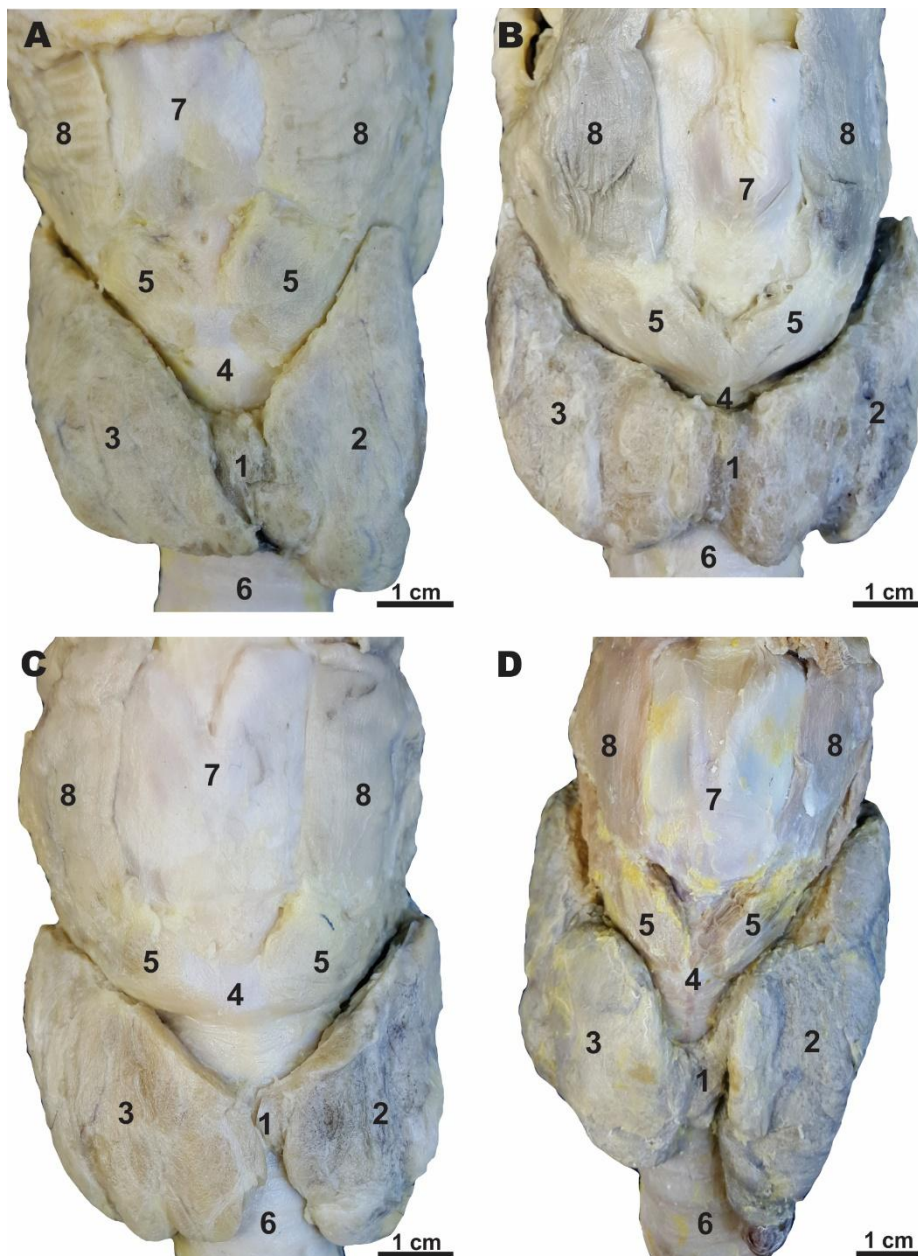
istmusa je bila izrazito veća kod osoba muškog pola u poređenju sa osobama ženskog pola ($t = 3.035$, $p=0.003$). Takođe, na veličinu istmusa je značajno uticalo prisustvo piramidnog lobusa. Istmus tiroidne žlezde je bio izrazito duži ($Z = 2.766$, $p=0.007$) i značajno viši ($Z = 1.877$, $p=0.049$) ukoliko je postojao piramidni lobus. Pored navedenog, ustanovili smo statistički značajne povezanost između dužine i visine istmusa ($r = 0.185$, $p=0.050$), visine i debljine istmusa ($r = 0.705$, $p=0.000$), visine istmusa i visine desnog lateralnog lobusa ($r = 0.238$, $p=0.018$) i debljine istmusa i visine desnog lateralnog lobusa ($r = 0.202$, $p=0.045$). Sve ove korelacije su bile pozitivne, što znači da povećanje jednog od ovih dijametara dovodi do povećanja drugog u paru i obrnuto, smanjenje jednog dovodi do smanjenja drugog. Veličina istmusa je bila delimično uslovljena veličinom desnog lateralnog lobusa.

Tabela 9. Položaj istmusa tiroidne žlezde. Cr – krikoidna hrskavica larinksa, T – popuprstenasta hrskavica traheje. Brojevi označavaju nivo hrskavice, od najviše (1) do najniže (7).

POLOŽAJ ISTMUSA	Broj preparata	Učestalost (%)
T1-T3	29	29.3
T1-T2	13	13.1
Cr-T4	1	1.0
T2-T5	3	3.0
T1	5	5.1
T2-T4	4	4.1
T2-T3	12	12.1
Cr-T3	1	1.0
T3	10	10.1
T3-T4	5	5.1
T1-T4	2	2.0
T2	8	8.1
T4	1	1.0
T3-T5	1	1.0
Cr-T2	2	2.0
T2-T7	1	1.0
T2-T4	1	1.0
	99	100

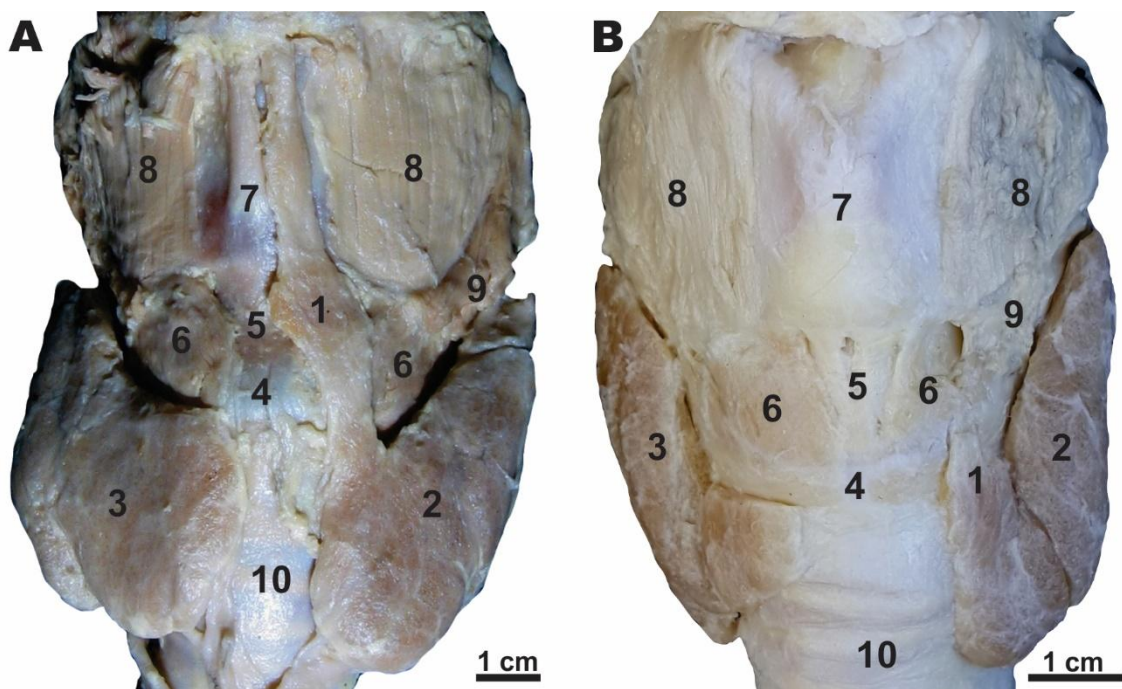
Tabela 10. Veličina istmusa tiroidne žlezde. Prikazane su srednje vrednosti (Xsr) njegove dužine, visine i debljine, dok su najmanje i najveće izmerene vrednosti navedene u zagradama. SD – standardna devijacija.

ISTMUS	Xsr (mm)	SD
Dužina	11.9 (3.9–30.6)	4.3
Visina	11.8 (4.4–27.9)	4.5
Debljina	4.4 (1.6–10.8)	1.8



Slika 24. Suženje štitaste žlezde (*isthmus glandulae thyroideae*). **A.** Kratak, visok i izbrazdan istmus (preparat T013). **B.** Dug, visok i izdubljen istmus (preparat

T069). **C.** Kratak i istanjen istmus (preparat T093). **D.** Kratak, visok i istanjen istmus (preparat T024) Legenda: 1 – Isthmus glandulae thyroideae, 2 – Lobus sinister, 3 – Lobus dexter, 4 – Arcus cartilaginis cricoideae, 5 – M. cricothyroideus, 6 – Trachea, 7 – Prominentia laryngea, 8 – M. thyrohyoideus.



Slika 25. Suženje štitaste žlezde (*isthmus glandulae thyroideae*) je nedostajalo u 6.6% slučajeva (7/106 preparata). **A.** Preparat T005. **B.** Preparat T064. Odsustvo istmusa je obično pratilo prisustvo piramidnog lobusa (85.7% slučajeva, 6/7 preparata). Legenda: 1 – Lobus pyramidalis, 2 – Lobus sinister, 3 – Lobus dexter, 4 – Arcus cartilaginis cricoideae, 5 – Membrana cricothyroidea, 6 – M. cricothyroideus, 7 – Prominentia laryngea, 8 – M. thyrohyoideus, 9 – M. sternothyroideus (odignut i presečen gornji pripoj), 10 – Trachea.

4.5 Lateralni lobusi štitaste žlezde

(Lobi laterales glandulae thyroideae, sinister et dexter)

Lateralni lobusi tiroidne žlezde, levi i desni (*lobus sinister et dexter*) su pokazivali izrazitu varijabilnost u odnosu na položaj, oblik i veličinu (**Slike 24, 25 i 26**). Uočeni su na svim istraživanim preparatima i njihovi bazalni delovi su u velikoj većini slučajeva bili **povezani istmusom** (93.4% slučajeva, 99/106 preparata). U značajno manjem broju slučajeva (6.6% slučajeva, 7/106 preparata), lateralni lobusi su bili potpuno razdvojeni što je bilo uslovljeno odsustvom istmusa tiroidne žlezde. U retkim slučajevima kada su lateralni lobusi bili međusobno potpuno razdvojeni, obično je postojao piramidni lobus (71.4% slučajeva, 5/7 preparata) koji je neznatno češće bio spojen sa levim lobusom (60% slučajeva, 3/5 preparata) u poređenju sa desnim (40% slučajeva, 2/5 preparata). Lateralni režnjevi su bili obično **kupastog oblika** sa širim donjim delom koji je predstavljao bazu ili donji pol i užim gornjim delom koji je predstavljao vrh ili gornji pol. Vrh lateralnog lobusa se nikada nije nalazio iznad nivoa sredine lamine tiroidne hrskavice, posmatrajući njenu visinu.

Veličina lateralnih lobusa tiroidne žlezde je određivana u odnosu na tri dimenzije: visinu (uzdužni dijametar između najviše tačke vrha i najniže tačke baze), širinu (transverzalni dijametar između najisturenijih tačaka duž unutrašnje i spoljašnje površine) i debljinu (prednje-zadnji dijametar između najisturenijih tačaka duž prednje i zadnje površine). Rezultati morfometrije lateralnih lobusa su prikazani u okviru **tabele 11**. Prosečna visina **levog lobusa** je iznosila 44.5 mm, njegova širina je bila 23.4 mm, dok je njegova debljina iznosila 20.8 mm. Prosečna visina **desnog lobusa** je iznosila 46.6 mm, njegova širina je bila 25.1 mm, dok je njegova debljina iznosila 22.0 mm. **Desni lobus je bio veći od levog**: viši za 2.1 mm, širi za 1.7 mm i deblji za 1.2 mm ali ove razlike u veličini nisu bile statistički značajne ($p > 0.05$). Takođe, lateralni lobusi su bili **neznatno veći kod osoba muškog pola** u poređenju sa ženskim, uvažavajući prosečne vrednosti svih merenih dijametara. Levi lobus je bio širi (za 1.6 mm) i deblji (za 0.6 mm), dok je desni lobus bio širi (za 1.3 mm) kod osoba muškog pola u poređenju sa ženskim. Sa

druge strane, desni lobus je bio viši (za 0.8 mm) i deblji (za 0.2 mm), dok je levi lobus bio viši (za 0.6 mm) kod osoba ženskog pola u poređenju sa muškim. Ove polne razlike u veličini nisu bile statistički značajne ($p>0.05$).

Tabela 11. Veličina lateralnih lobusa štitaste žlezde. Prikazane su srednje vrednosti visine, širine i debljine, dok su najmanje i najveće izmerene vrednosti navedene u zagradama. SD – standardna devijacija. Vrednosti su u milimetrima.

LATERALNI LOBUS ŠTITASTE ŽLEZDE		
	LEVI	DESNI
Visina	44.5 (21.3-65.0), SD=9.2	46.6 (32.1-69.3), SD=7.4
Širina	23.4 (11.0-36.8), SD=5.0	25.1 (12.7-42.1), SD=5.7
Debljina	20.8 (11.4-36.8), SD=5.0	22.0 (11.0-34.8), SD=4.9

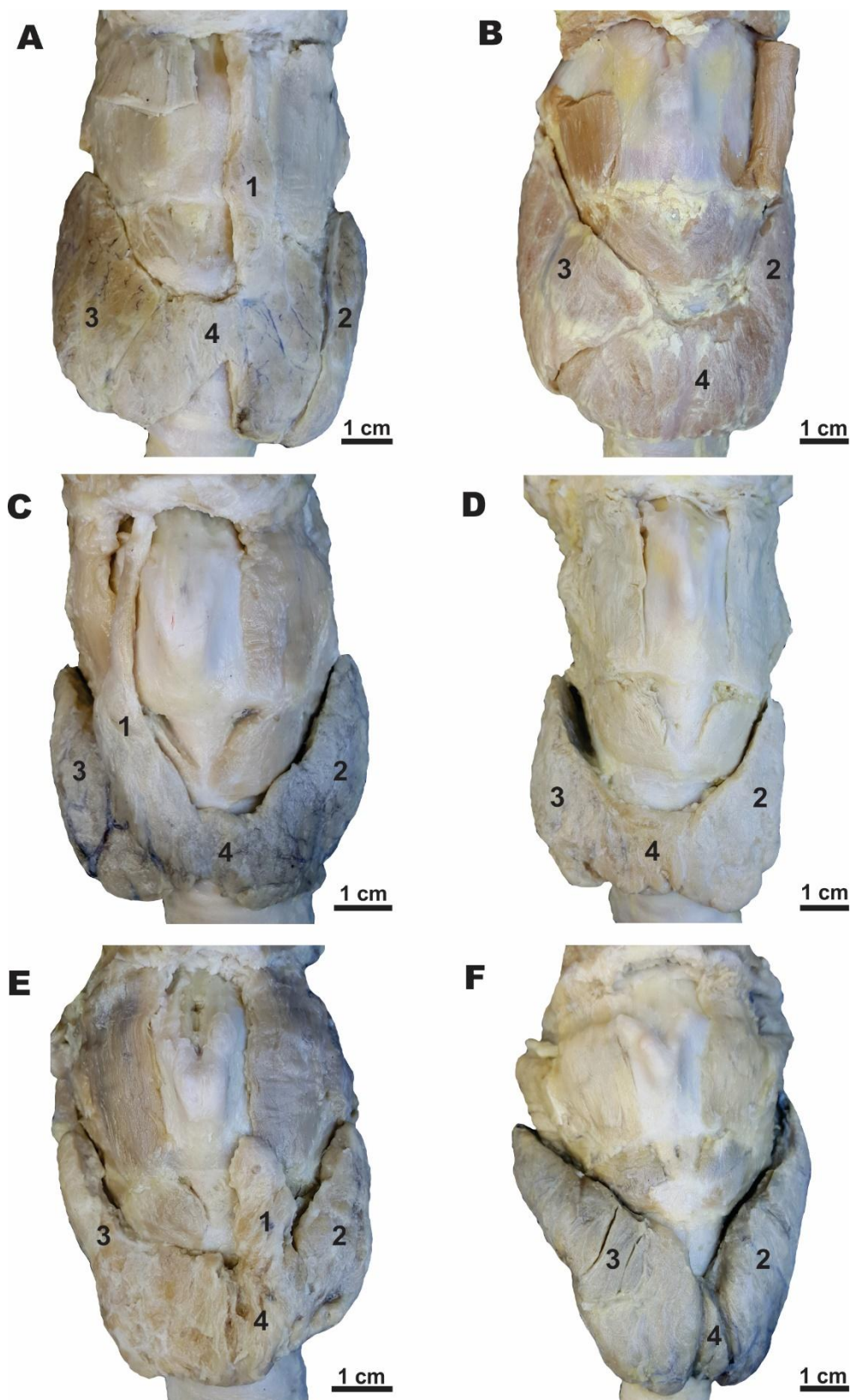
Rezultati morfometrije lateralnih lobusa ukazuju na statistički značajne **povezanosti** između pojedinih merenih dijametara. Kada je u pitanju **levi lobus** ustanovili smo postojanje statistički visoko značajne povezanosti između njegove visine i širine ($r = 0.423$, $p=0.00$), visine i debljine ($r = 0.549$, $p=0.00$) i širine i debljine ($r = 0.355$, $p=0.00$). Kada je u pitanju **desni lobus** ustanovili smo postojanje statistički visoko značajne povezanosti između njegove visine i širine ($r = 0.487$, $p=0.00$) i širine i debljine ($r = 0.434$, $p=0.00$). Statistički visoko značajne povezanosti su ustanovljene i između merenih dijametara **levog i desnog lobusa**. Ovo se odnosi na povezanost između širina levog i desnog lobusa ($r = 0.495$, $p=0.00$), širine levog i visine desnog lobusa ($r = 0.459$, $p=0.00$), debljine levog i visine desnog lobusa ($r = 0.433$, $p=0.00$) i debljine levog i širine desnog lobusa ($r = 0.429$, $p=0.00$). Sve ove korelacije su bile pozitivne, što znači da povećanje jednog od ovih dijametara dovodi do povećanja drugog u paru i obrnuto, smanjenje jednog dovodi do smanjenja drugog.

4.6 Lobarnost štitaste žlezde

Lobarnost tiroidne žlezde je posmatrana u zavisnosti od prisustva piramidnog lobusa. Na osnovu ovog kriterijuma, definisali smo dva tipa tiroidne žlezde, bilobarni i trilobarni tip (*Slika 26*). **Trilobarni tip tiroidne žlezde** kod kojeg su postojala dva lateralna i piramidni lobus kao treći je bio češće prisutan (55.7% slučajeva, 59/106 preparata). Trilobarni tip tiroidne žlezde je nađen i u slučajevima kada nije postojao istmus. U ovim retkim slučajevima (4.7% slučajeva, 5/106 preparata) piramidni lobus je bio spojen sa jednim od lateralnih lobusa, češće levim (3/5 preparata) u poređenju sa desnim lobusom (2/5 preparata). Na jednom preparatu sa trilobarnim tipom tiroidne žlezde kod kojeg nije bilo istmusa, ustanovili smo postojanje **dvostrukog piramidnog lobusa** (preparat T105). U ovom slučaju nađen je dobro formirani piramidni lobus koji je bio spojen sa desnim lobusom. Ovaj desno pozicionirani piramidni lobus se pružao do hoidne kosti sa čijim je telom bio spojen tiroidnim vezivnim snopom. Sa druge strane, uočili smo i postojanje rudimentiranog piramidnog lobusa koji je bio spojen sa levim lobusom (*Slika 27*). Učestalost trilobarnog tipa tiroidne žlezde je bila zanemarljivo češća kod osoba muškog pola (55.7% slučajeva, 34/61 preparat) u poređenju sa osobama ženskog pola (55.6% slučajeva, 25/45 preparat) ($\chi^2 = 0.035$, $p=0.852$).

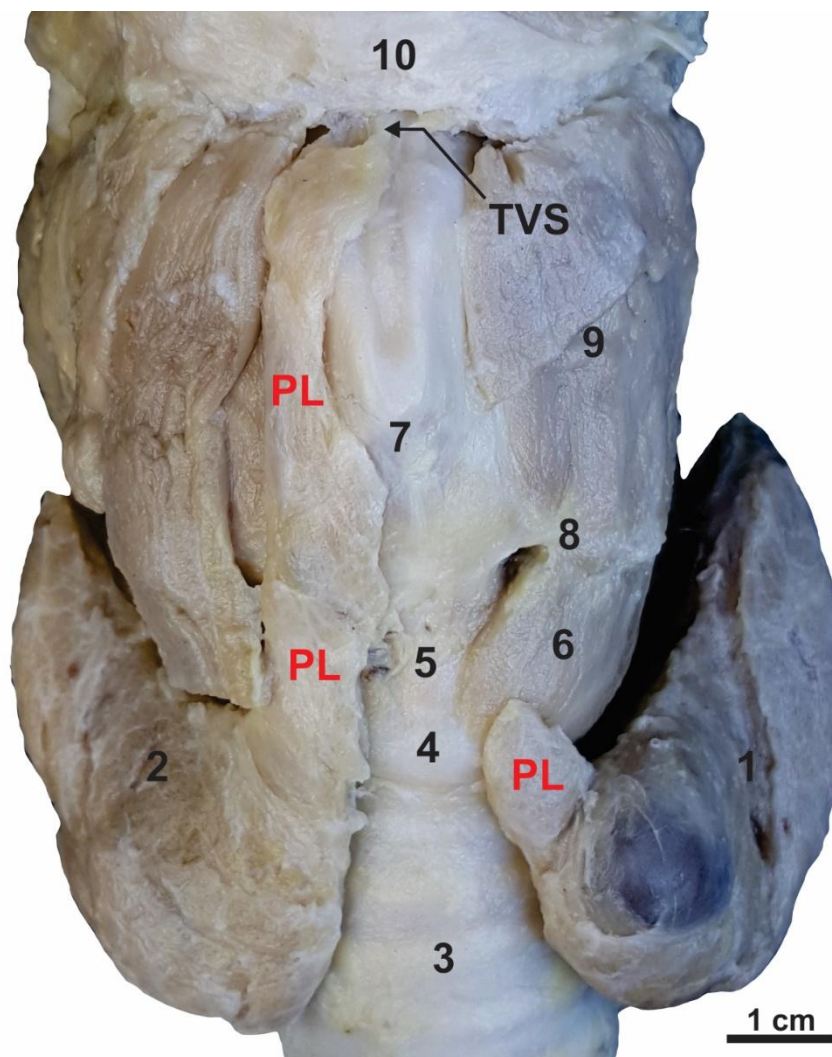
Bilobarni tip tiroidne žlezde kod kojeg su postojala samo dva lateralna lobusa je bio ređe prisutan (44.3% slučajeva, 47/106 preparata). Kod bilobarnog tipa tiroidne žlezde lateralni lobusi su obično bili spojeni istmusom (95.7% slučajeva, 45/47 preparata). Samo u 4.3% slučajeva (2/47 preparata), kada nije postojao istmus tiroidne žlezde, lateralni lobusi su bili u potpunosti međusobno razdvojeni. Učestalost bilobarnog tipa tiroidne žlezde je bila zanemarljivo češća kod osoba ženskog pola (44.4% slučajeva, 20/45 preparat) u poređenju sa osobama muškog pola (44.3% slučajeva, 27/61 preparat) ($\chi^2 = 0.002$, $p=0.985$).

Tip lobarnosti tiroidne žlezde je bitno uticao na veličinu njenog istmusa. Ustanovili smo da je istmus bio značajno duži (za 2.3 mm) i viši (za 1.7 mm) kod ispitanika koji su imali trilobarnu tiroidnu žlezdu. Ove vrednosti su bile statistički visoko značajne ($Z=2.766$, $p=0.007$) i značajne ($Z=1.877$, $p=0.049$).



Slika 26. Lobarnost štitaste žlezde. Tiroidna žlezda je češće bila trilobarna (55.7%, 61/106 preparata) a ređe bilobarna struktura (44.3%, 47/106 preparata). **A. C. E.**

Trilobarna tiroidna žlezda izgrađena od piramidnog lobusa i dva lateralna lobusa, levog i desnog, koji su povezani istmusom (preparati T065, T073 i T080). **B. D. F.** Bilobarna tiroidna žlezda izgrađena od dva lateralna lobusa, levog i desnog, koji su povezani istmusom (preparati T008, T012 i T072). Legenda: 1 – Lobus pyramidalis, 2 – Lobus sinister, 3 – Lobus dexter, 4 – Isthmus glandulae thyroideae.



Slika 27. Dvostruki piramidni lobus (PL) (preparat T105). Legenda: TVS – Tiroidni vezivni snop, 1 – Lobus sinister, 2 – Lobus dexter, 3 – Trachea, 4 – Arcus cartilaginis cricoideae, 5 – Membrana cricothyroidea, 6 – M. cricothyroideus, 7 – Prominentia laryngea, 8 – Linea obliqua cartilaginis thyroideae, 9 – M. thyrohyoideus, 10 – Os hyoideum.

5. DISKUSIJA

Prisustvo, položaj u odnosu na stranu i polne razlike u zastupljenosti piramidnog lobusa su istraživani u brojnim studijama, anatomskim i kliničkim. Anatomske studije su izvođene *post-mortem*, metodom disekcije na svežim preparatima ili preparatima fiksiranim formalinom. Kliničke studije su, po pravilu bile hirurške ili radiološke. Izvođene su na grupama pacijenata koji su lečeni od benignih ili malignih oboljenja tiroidne žlezde, ali i na grupama pacijenata bez patoloških promena tiroidne žlezde. Učestalost javljanja piramidnog lobusa, položaj u odnosu na stranu i polne razlike u njegovoj zastupljenosti pokazuju naglašenu varijabilnost, sudeći po rezultatima različitih studija (**Tabela 12**). U **tabeli 12** su prikazani rezultati 16 studija kod kojih je uzorak bio reprezentativan a korišćena metodologija dobro utemeljena i prihvatljivo sprovedena. Analizirajući **učestalost javljanja PL** uočljive su velike razlike u dobijenim rezultatima. Prisustvo PL je zabeleženo u opsegu od 12% do 65.7% slučajeva. Razlozi za ovako velike razlike u učestalosti javljanja PL su višestruki. Velike razlike u učestalosti javljanja PL mogu biti posledica razlika u metodološkim pristupima korišćenim u anatomskim i kliničkim studijama. Prisustvo PL je ustanovljeno u 48.1% slučajeva, uvažavajući srednju vrednost proisteklu iz svih anatomskih studija (10) prikazanih u tabeli 12. Sa druge strane, prisustvo PL je ustanovljeno u 38.5% slučajeva, rukovodeći se srednjim vrednostima proisteklih iz svih kliničkih studija (5) prikazanih u tabeli 12. Učestalost PL od 55.2% u našoj studiji je nešto veća od srednje vrednosti njegove učestalosti proistekle iz anatomskih studija. Velike razlike u učestalosti PL mogu biti posledica genetičkih razlika vezanih za životno podneblje i etničku pripadnost, kao i polnih i starosnih razlika. Prisustvo PL je ustanovljeno u svega 42.6% slučajeva, uvažavajući srednju vrednost proisteklu iz svih studija izvedenih u Indiji (8) u poređenju sa učestalošću PL od 62.8% slučajeva, uvažavajući srednju vrednost proisteklu iz tri studije izvedene u Turskoj koje su navedene u tabeli 12. Izvedeni zaključci su delimično ograničeni manjim i neproporcionalnim brojem upoređivanih studija između ove dve grupe.

Tabela 12. Piramidni lobus štitaste žlezde (PL): prisustvo, položaj u odnosu na stranu i prisustvo vezano za pol upoređivani između različitih studija.

Studija	Zemlja	Vrsta studije	Prisustvo ¹	Strana ²	Pol/prisustvo ³
Geraci, 2008	Italija	Hirurška	12% (72/604)	Levo	Muški
Zaman, 2013	Pakistan	Radiološka	14% (156/1116)	Levo	Ženski
Chaudhary, 2016	Indija	Anatomska	19.2% (10/52)	Levo	Muški
Raut, 2018	Indija	Anatomska	25% (15/60)	Sredina	Ženski
Prakash, 2012	Indija	Anatomska	35.7% (25/70)	Levo	Muški
Irawati, 2016	Indija	Hirurška	36.9 (38/103)	Levo	Muški
Sravani, 2019	Indija	Anatomska	38% (19/50)	Sredina	Muški
Park, 2012	J. Koreja	Radiološka	41.3 (135/327)	Levo	-
Braun, 2007	Austrija	Anatomska	55% (32/58)	Levo	Muški
Milojević, 2021	Srbija	Anatomska	55.2% (32/58)	Levo	Muški
Tanriover, 2011	Turska	Anatomska	57.8% (52/90)	Levo	Podjednako
Dave, 2019	Indija	Anatomska	58.1% (50/86)	-	Ženski
Živić, 2011	Srbija	Hirurška	61% (61/100)	Sredina	Ženski
Muguregowda, 2020	Indija	Anatomska	63.6% (35/65)	-	Muški
Diana, 2019	Indija	Anatomska	64% (32/50)	Levo	Muški
Ozgur, 2011	Turska	Anatomska	65% (26/40)	Levo	Muški
Gurleyik, 2015	Turska	Hirurška	65.7% (109/166)	Sredina	Podjednako

¹ Prisustvo PL je izraženo procentualno i numerički (u zagradi). ² Položaj PL je definisan u odnosu na stranu na kojoj se češće javljao (levo ili desno od mediosagitalne ravni vrata ili duž nje, kada PL zauzima središnji položaj). ³ Češće prisustvo PL vezan za pol (naveden je pol).

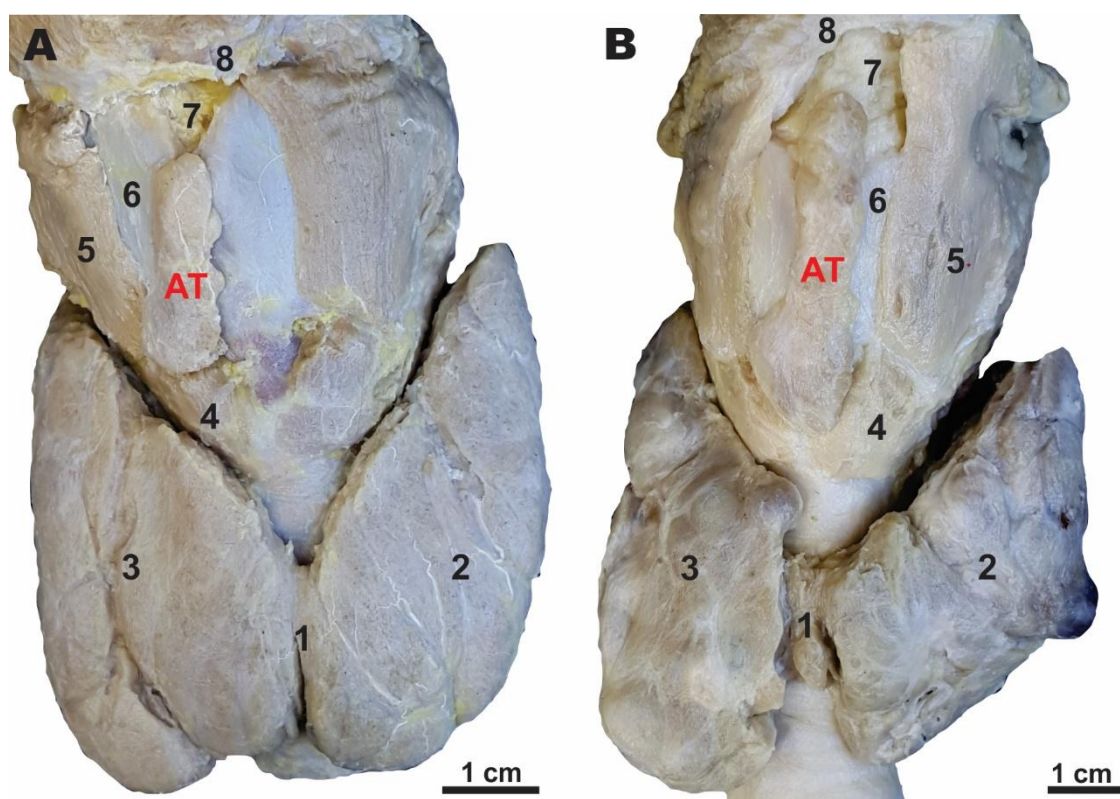
Na osnovu pronađenog prisustva od **55.2%**, piramidni lobus se može smatrati **uobičajenom strukturom tiroidne žlezde** u našoj populaciji i može se razmatrati kao treći lobus ove žlezde. Našu tvrdnju podržava i nalaz nešto veće učestalosti PL od 61% koja je proistekla iz hirurške studije Živića i saradnika (2011) izvedenoj takođe u našoj populaciji. Identično mišljenje je već istaknuto u pet većih studija (Braun i sar., 2007; Milojević i sar., 2013; Gurleyik i sar., 2015; Chaudhary i sar., 2016; Irawati i sar. 2016). Pored navedene tvrdnje, izvestan broj istraživača smatra PL morfološkom varijacijom (Rande i sar., 2008; Veerahanumaiah i sar., 2015; Das i sar., 2018; Dave i sar., 2019; Koimtzis i

Papavramidis, 2019; Muguregowda i sar., 2020) ili razvojnom anomalijom tiroidne žlezde (Bhatnagar i sar., 1997; Laxmi i sar., 2017).

Naši rezultati pokazuju da se PL javlja kao **neparna struktura**. Na jednom od naših preparata ustanovili smo postojanje **dvostrukog piramidnog lobusa** (preparat T105, **Slika 27**). Na ovom preparatu pronašli smo dobro formiran desni piramidni lobus koji je bio spojen sa istostranim lateralnim lobusom, ali i rudimentirani levi piramidni lobus koji je bio spojen sa istostranim lateralnim lobusom. Dvostruki PL je opisan i od strane drugih autora (Harjeet i sar., 2004; Ozgur i sar., 2011; Park i sar., 2012; Sravani i sar., 2019; Hakeem i sar., 2019) kao veoma redak nalaz. Takođe, prisustvo dvostrukog PL je pronađeno kod pacijentkinje operisane od polinodozne strume. U ovom veoma retkom slučaju, vrhovi dobro formiranih piramidnih lobusa, i levog i desnog, su bili povezani sa hioidnom kosti vezivnim snopom koji odgovara tiroidnom vezivnom snopu koji smo definisali (Ignjatović, 2009). Prisustvo dvostrukog PL se može objasniti razvojnim zaostajanjem medijalnog tiroidnog primordijuma tokom njegove bifurkacije u sedmoj gestacijskoj nedelji. Naime, medijalni tiroidni primordijum se grana na dva lateralna dela ili kraka (levi i desni) koji se postepeno udaljavaju jedan od drugog da bi formirali lateralne lobuse tiroidne žlezde koji potom obično ostaju povezani istmusom tiroidne žlezde. Migracija medijalnog tiroidnog primordijuma se završava do kraja sedme gestacijske nedelje a po završetku njegove migracije formira se folikularni deo tiroidne žlezde u čiji sastav ulaze PL, istmus i medijalni delovi lateralnih lobusa, kao što je navedeno. Zaostajanje i zaustavljanje migracije medijalnog tiroidnog primordijuma tokom sedme gestacijske nedelje dovodi do formiranja dvostrukog PL od njegovih lateralnih krakova koji su se razdvojili ali se nisu u potpunosti spustili, zauzimajući uobičajene lateralne pozicije u odnosu na larinks i vratni deo traheje.

Ozgur i saradnici (2011) ističu da PL može biti segmentirana struktura koja se sastoji od dva ili više delova. Naše mišljenje je da PL predstavlja **jedinstvenu strukturu** koja je spojena sa istmusom ili lateralnim lobusima tiroidne žlezde, a da mestimični nalazi akcesornog tiroidnog tkiva duž migratornog puta medijalnog tiroidnog primordijuma predstavljaju ektopično tiroidno tkivo. Ovo se posebno

odnosi na akcesorno tiroidno tkivo koje se može pronaći duž medijalnog dela lamine tiroidne hrskavice ili tirohoidne membrane, u delu neposredno ispod hoidne kosti. Ovo akcesorno tiroidno tkivo obično postoji u vidu manjih ovalnih čvorića koje smo uočavali duž tiroidnog vezivnog snopa, neposredno iznad vrha piramidnog lobusa (*Slika 10B*). Na dva preparata smo uočili akcesorno tiroidno tkivo duž migratornog puta medijalnog tiroidnog primordijuma. U ovim slučajevima radilo se o dobro formiranim strukturama koje su bile jasno odvojene od ostalih delova bilobarne tiroidne žlezde (*Slika 28*).



Slika 28. Akcesorno tiroidno tkivo (AT). **A.** Preparat T028. **B.** Preparat T101. Legenda: 1 – Isthmus glandulae thyroideae, 2 – Lobus sinister, 3 – Lobus dexter, 4 – M. cricothyroideus, 5 – M. thyrohyoideus, 6 – Lamina cartilaginisa thyroideae, 7 – Membrana thyrohyoidea, 8 – Os hyoideum.

PL se neznatno češće nalazio neposredno **ulevo od mediosagitalne ravni vrata** što je u saglasnosti sa velikom većinom prethodno dobijenih rezultata (*Tabela 12*). U dostupnoj literaturi nismo pronašli podatke o desnom položaju PL

u odnosu na mediosagitalnu ravan vrata, ali se u ređim slučajevima ističe središnji položaj PL koji se pružao duž same mediosagitalne ravni vrata (Živić i sar., 2011; Raut i sar., 2018; Sravani i sar., 2019). Takođe, PL je neznatno češće bio prisutan **kod osoba muškog pola** u poređenju sa osobama ženskog pola. Ovaj naš nalaz je takođe u saglasnosti sa velikom većinom prethodno dobijenih rezultata (**Tabela 12**). Manji broj autora navodi češću učestalost PL kod osoba ženskog pola (Živić i sar., 2011; Zaman i sar., 2013; Raut i sar., 2018; Dave i sar., 2019) dok najmanji broj autora ističe podjednaku polnu zastupljenost PL (Tanriover i sar., 2011 i Gurleyik i sar., 2015).

Tipizaciju PL smo izvršili na osnovu ishodišta i položaja njegove baze. Definisali smo pet osnovnih tipova PL (**Tabela 4, Slika 7**) od kojih su najčešća prva dva tipa kod kojih je PL svojom bazom polazio od središnjeg dela istmusa tiroidne žlezde (Tip I), odnosno od mesta spoja istmusa i desnog lobusa (Tip II). Ova dva tipa su bila podjednako zastupljena i činili su 56.2% (18/32 preparata) od svih istraživanih slučajeva. Učestalost prisustva pet osnovnih tipova PL nije pokazivala značajne razlike a nismo ustanovili ni značajnost razlika vezanih za pol. Naš nalaz vezan za učestalost tipa I (28.1%), kod kojeg je PL svojom bazom polazio od središnjeg dela istmusa je identičan učestalosti do koje su došli Braun i saradnici (2007) i gotovo identičan učestalosti od 27.1% do koje su došli Tanriover i saradnici (2011). Značajne razlike u odnosu na ove dve studije postoje kada je u pitanju tip III kod kojeg je baza PL polazila od mesta spoja istmusa i levog lobusa. Učestalost ovoga tipa je bila 21.9% slučaja u našoj studiji u poređenju sa učestalostima od 40.3% (Tanriover i sar., 2011) i 50% (Braun i sar., 2007).

Položaj vrha PL se u nešto više od dve trećine slučajeva (72%) nalazio ispod nivoa gornje ivice tiroidne hrskavice grkljana. Ovaj naš nalaz je u dobroj saglasnosti sa učestalošću od 76.4% do koje su došli Harjeet i saradnici (2004) i navodom da se vrh PL “u većini slučajeva nalazio ispod gornje ivice tiroidne hrskavice” (Gurleyik i sar., 2015). Sa druge strane, Ozgur i saradnici (2011) navode da je vrh PL dosezao do sredine tiroidne hrskavice grkljana u 30% slučajeva, i do grkljanskog ispupčenja u 27.5% slučajeva. Zbir ove dve učestalosti vezane za položaj vrha PL je 57.5% i ovako dobijen rezultat je značajno manji u poređenju sa

našim rezultatima. Ova razlika se može delimično objasniti nalazom manje prosečne dužine PL u studiji Ozgura i saradnika (2011). Vrh PL se pružao do nivoa hioidne kosti u svega 15.6% slučajeva, što je u dobroj saglasnosti sa učestalošću od 17.5% koju navode Ozgur i saradnici (2011) ali i značajno veća vrednost u odnosu na učestalost od 5.5% koju ističu Harjeet i saradnici (2004).

Prisustvo PL je često bilo udruženo sa postojanjem tiroidnog vezivnog snopa i mišića podizača tiroidne žlezde što je pronađeno u **59%** slučajeva. Ovaj nalaz je od izuzetnog značaja jer **koegzistencija ovih struktura bitno utiče na položaj i veličinu PL**. Ukoliko postoji jedna od ove dve strukture, PL je češće zauzimao levi položaj u odnosu na mediosagitalnu ravan vrata. Prisustvo ove dve strukture je nešto češće kod tipova III i IV PL, kod kojih je njegova baza polazila sa mesta spoja istmusa i levog lobusa, odnosno od medijalne površine levog lobusa. Ipak, daleko važniji podaci od ovog su da je PL bio pet puta duži, dva ipo puta širi i tri puta deblji ukoliko se javljao u koegzistenciji sa tiroidnim vezivnim snopom i mišićem podizačem tiroidne žlezde. Pri tome, ova povezanost i njen uticaj na veličinu PL nisu bili uslovljeni razlikama u godinama starosti.

Prosečna dužina PL je 22.6 mm, njegova širina je 11.2 mm a debljina 3.6 mm (Tabela 13). Rezultati merenja dužine PL do kojih smo došli su u dobroj saglasnosti sa dužinom PL od 21.2 mm koja predstavlja srednju vrednost njegove dužine proisteklu iz svih anatomskih studija (6) prikazanih u tabeli 13. Dužina PL je bila izrazito varijabilna jer se kretala u opsegu od 7.9 do 45.8 mm (CV = 0.46) u poređenju sa varijabilnošću širine i debljine PL. Rezultati vezani za merenja širine PL su veoma retki. Jedina anatomska studija u kojoj je širina PL merena na način identičan našem je studija Ozgura i saradnika (2011) koji navode prosečnu vrednost od 11.8 mm, što je neznatno veća vrednost u poređenju sa našom. Rezultate merenja debljine PL nismo pronašli u nama dostupnoj literaturi. Na osnovu rezultata merenja dužine PL, Prabhakaran i saradnici (2015) u svojoj hirurškoj studiji ističu starosne razlike u dužini PL. Oni navode da je prosečna dužina PL u grupi pacijenata koji su bili stariji od 50 godina bila 42.3 mm, što je značajno veća vrednost u poređenju sa prosečnom dužinom od 30 mm koja je bila izmerena u grupi pacijenata koji su bili mlađi od 50 godina. Ova razlika je pod

delimičnim znakom pitanja jer se radilo o studiji izvedenoj na grupi od 45 pacijenata koji su hirurški lečeni od oboljenja tiroidne žlezde. Autori ističu da je kod 76% njihovih pacijenata građa PL bila normalna, dok je u ostalim slučajevima PL bio zahvaćen difuznom koloidnom strumom (15%) ili tiroiditisom (9%). Smatramo da su ove patološke promene uticale na vrednosti veličine PL i doprinele razlici između dve starosne grupe. U našoj anatomskoj studiji starosne razlike nisu uticale ni na jednu od vrednosti koje definišu veličinu PL.

Tabela 13. Veličina piramidnog lobusa (PL). Prikazane su srednje vrednosti izražene u milimetrima u cilju poređenja između različitih studija.

Studija	Zemlja	Vrsta studije	Dužina	Širina	Debljina
Ozgur, 2011	Turska	Anatomska	16.1	11.8	-
Irawati, 2016	Indija	Anatomska	18	-	-
Tanriover, 2011	Turska	Anatomska	20	-	-
Živić, 2011	Srbija	Hirurška	20.1	-	-
Milojević, 2021	Srbija	Anatomska	22.6	11.2	3.6
Gurleyik, 2015	Turska	Hirurška	22.7	-	-
Laxmi, 2017	Indija	Anatomska	23	-	-
Braun, 2007	Austrija	Anatomska	24.1	-	-
Park, 2012	J. Koreja	Radiološka	25	-	-
Phukon, 2012	Indija	Anatomska	26	2.5	-
Prabhakaran, 2015	Indija	Hirurška	36.1		

Na osnovu naših rezultata proističe da je **PL veći kod osoba ženskog pola**. PL je bio 2.3 mm duži, 1.6 mm širi i 0.4 mm deblji kod osoba ženskog pola, mada ova razlika nije bila statistički značajna. Sličan nalaz je naveden u nekoliko studija. Braun i saradnici (2007) ističu da je PL bio duži za 15 mm kod osoba ženskog pola. Naime, prosečna vrednost dužine PL kod osoba ženskog pola je bila 29 mm, što je bilo više nego dvostruko u poređenju sa prosečnom vrednošću njegove dužine od 14 mm koja je bila izmerena kod osoba muškog pola. Gurleyik i saradnici (2015) takođe navode da je PL duži kod žena jer su 81% pacijenata kod kojih je PL bio duži od 16 mm činile žene. Prabhakaran i saradnici (2015) ističu da je PL bio duži za 3.7 mm kod osoba ženskog pola, mada ova razlika nije bila statistički značajna. U

poređenju sa ove tri studije, mi smo pronašli veće vrednosti sva tri merena parametra koji definišu veličinu PL, dok su u pomenutim studijama poređene samo vrednosti dužine PL.

Prisustvo PL se **teže uočava preoperativno** uz upotrebu pojedinih dijagnostičkih metoda pa se njegovo postojanje može prevideti ili zanemariti (Ignjatovic, 2009; Barber i sar., 2014; Prabhakaran i sar., 2015). Ovo se odnosi na ultrazvučnu i scintigrafsku dijagnostiku oboljenja tiroidne žlezde čijom se preoperativnom upotrebom prisustvo PL ne uočava u 50% slučajeva u poređenju sa intraoperativnim nalazima (Geraci i sar., 2008). Prisustvo piramidnog lobusa je uočeno u svega 13% slučajeva upotrebom scintigrafije, u poređenju sa značajno većom učestalošću od 55% slučajeva zabeleženom tokom komparativnog anatomskog istraživanja (Braun i sar., 2007). Sličan problem ističe i Ignjatović (2009) u svom prikazu slučaja pacijentkinje koja je hirurški lečena od polinodozne strume. U okviru preoperativne pripreme pacijentkinje, urađeni su ultrazvučni i scintigrafski pregledi kojima je dijagnostikovano oboljenje, ali prisustvo PL nije bilo uočeno. Tokom operacije totalne tiroidektomije uočeno je prisustvo dvostrukog PL i oni su u potpunosti uklonjeni. Oba PL su se pružala do hioidne kosti sa kojom su bili spojeni vezivnim snopom i odlikovali su se značajnom dužinom (30–35 mm) i širinom (6–8 mm). Histopatološkim nalazom je potvrđena nodozna struma ali i prisustvo normalnog tiroidnog tkiva u oba piramidna lobusa. Velika razlika između preoperativnih i intraoperativnih nalaza PL je posebno uočljiva u kliničkoj studiji Prabhakarana i saradnika (2015) koji su analizirali prisustvo PL u grupi od 45 pacijenata koji su bili podvrgnuti totalnoj tiroidektomiji. Ovi autori navode učestalost PL od 82% (37/45 slučajeva) u ovoj grupi pacijenata, što je najveća učestalost PL koju smo pronašli u literaturi koja nam je bila dostupna. Preoperativnim ultrazvučnim pregledom ustanovljena je učestalost PL od svega 7% (3/45) u istoj grupi pacijenata što predstavlja zaista veliku razliku koju ovi autori objašnjavaju upotrebom hirurške lupe koja im je značajno pomogla pri detekciji PL tokom hirurškog zahvata. Delimična pouzdanost ultrazvučne dijagnostike se posebno odnosi na ispitivanja prednjeg predela vrata za razliku od preoperativne dijagnostike koja se sprovodi u bočnom predelu vrata koja se smatra daleko korisnijom i pouzdanijom (Lee i sar., 2011). Uvažavajući podatke o

delimičnoj pouzdanosti ovih dijagnostičkih metoda u detekciji PL i njegovom čestom prisustvu, istraživanja učestalosti, položaja, pružanja, odnosa i veličine ovog lobusa bi doprinela sigurnijem, kraćem i uspješnijem izvođenju hirurških zahvata na tiroidnoj žlezdi.

Razlike u učestalosti PL i stepen njegove patološke izmenjenosti se vezuju za pojedina **oboljenja tiroidne žlezde**. PL se može zameniti sa tiroidnim nodusom lokalizovanim u predelu istmusa žlezde tokom ultrazvučnog pregleda ukoliko se sonda postavlja transverzalno (Germano i sar., 2019) ali ovaj lobus obično pokazuje isti intenzitet ehogenosti kao i susedni parenhim tiroidne žlezde (Ryu i sar., 2014). Njegovo prisustvo je često udruženo sa pojavom difuznih oboljenja tiroidne žlezde kao što su polinodозна struma (71%) i Hašimotov troiditis (78%), dok je njegovo prisustvo bilo prava retkost u slučajevima solitarnih benignih tumora (Živić i sar., 2011). Piramidni lobus je u slučajevima difuznih oboljenja tiroidne žlezde uvek bio zahvaćen patološkim procesom, za razliku od benignih tumora tiroidne žlezde kod kojih njegova zahvaćenost nije uočena (Živić i sar., 2011). Ukoliko se pomenuta difuzna oboljenja ispoljavaju hipertiroidizmom i leče hirurški, neuočen i neuklonjen piramidni lobus može biti uzrok ponovne pojave hipertiroidizma uprkos sprovedenoj tiroidektomiji (Ha i sar., 2014).

PL može biti **sedište nedijagnostikovanog primarnog malignog procesa** (Sinos i Sakorafas, 2015). Primarna lokalizacija malignog procesa u ovom lobusu je retka i često predstavlja slučajan preoperativni ili intraoperativne nalaz (Skilbeck i sar., 2007). Najčešće se radi o papilarnom (Santrac i sar., 2014; Ha i sar., 2014; Sinos i Sakorafas, 2015) ili folikularnom karcinomu (Ogawa i sar., 2009; Živić i sar., 2011; Kim i sar., 2012). Multifokalni papilarni karcinom sa ognjištima rasutim unutar PL je uočen kod 1-3% lečenih pacijenata (Geraci i sar., 2008; Sturniolo i sar., 2008; Živić i sar., 2011; Santrac i sar., 2014). Smatra se da je ovo multifokalno prisustvo posledica intraglandularnog širenja solitarnog primarnog ognjišta ili istovremene pojave većeg broja ognjišta u različitim delovima žlezdanog parenhima (Bansal i sar., 2013; Dzepina i sar., 2014). Ha i saradnici (2014) su opisali slučaj pacijentkinje kod koje je dijagnostikovan multifokalni papilarni mikrokarcinom sa ognjištima unutar PL i desnog lobusa bez malignih promena u

limfnim čvorovima. Unutar PL su pronađena dva maligna nodusa čiji su najveći dijometri bili 4.1 mm i 3.6 mm. Pacijentkinja je podvrgnuta totalnoj tiroidektomiji uz disekciju središnjeg odeljka vrata nakon čega je primala samo supstytucionu hormonsku terapiju.

Santrač i saradnici (2014) ističu da je učestalost solitarnog papilarnog karcinoma koji potiče od PL izuzetno mala, navodeći učestalost od svega 0.4% slučajeva (3 od 753 pacijenata lečenih u periodu od 2003. do 2013. godine). Veličina ovih primarnih tumora je iznosila 12, 15 i 20 mm a njihovo prisustvo nije bilo praćeno infiltracijom tiroidne kapsule. U sva tri slučaja radilo se o pacijentkinjama starosti 36, 41 i 22 godine kod kojih je pojava solitarnog papilarnog karcinoma bila udružena sa tiroidnom bolešću, bilo da se radilo o Hašimotovom tiroiditisu (2 pacijentkinje) ili koloidnoj nodoznoj strumi (1 pacijentkinja). Samo kod pacijentkinje sa tumorom prečnika 15 mm dijagnostikovano je prisustvo limfogenih metastaza u predlaringealnim limfnim čvorovima. Kod sve tri pacijentkinje izvedena je totalna tiroidektomija uz središnju disekciju vrata i one su postoperativno lečene supresivnom terapijom L-tiroksinom, uz izuzetak pacijentkinje sa limfogenim metastazama koja je bila tretirana radioaktivnim jodom. Pacijentkinje su bile praćene u dužem vremenskom periodu (10, 15 i 118 meseci) i kod njih nije bilo pojave recidiva bolesti ili limfadenopatije (Santrač i sar., 2014).

Prisustvo papilarnog karcinoma u PL navode i Irawati i saradnici (2015). Ova velika studija je izvedena u grupi od 103 pacijenata koji su bili podvrgnuti totalnoj tiroidektomiji ili hemitireidektomiji u cilju lečenja karcinoma tiroidne žlezde. U ovoj grupi pacijenata PL je nađen u 36.9% slučajeva (38/103) a patohistološkim nalazima je potvrđeno prisustvo diferenciranog papilarnog karcinoma unutar PL kod četiri pacijenta (10.5% slučajeva, 4/38). Kod dva od ovih četiri pacijenata papilarni karcinom je dospeo u PL intraglandularnim širenjem iz susednog lateralnog lobusa, dok se kod preostala dva pacijenta radilo o multifokalnom papilarnom karcinomu. Yoon i saradnici (2017) ističu postojanje okultnog papilarnog karcinoma unutar hirurški uklonjenog PL kod 3.6% pacijenata (49/1107) podvrgnutih tiroidektomiji. Prosečna veličina ovih malignih tumora je

bila 7x7 mm ali ovi autori posebno ističu da je papilarne karcinome PL odlikovala izrazita sklonost ka limfogenom širenju ("limfogena invazija") u poređenju sa svim ostalim papilarnim tiroidnim karcinomima. Na osnovu njihovih rezultata, 80% papilarnih karcinom PL su odlikovali ekstratiroidno širenje i uznapredovali stadijumi bolesti (T3 ili T4).

PL koji se nalazi visoko u vratu, pruža značajno iznad istmusa tiroidne žlezde ili je segmentirane građe može proći neopaženo i ostati neuklonjen tokom tiroidektomije (Braun i sar., 2007; Kim i sar., 2013) što za posledicu može imati pojavu rekurentnog papilarnog karcinoma tiroidne žlezde sa limfogenim metastazama u predlaringealnu i lateralnu (jugularnu) podgrupu dubokih vratnih limfnih čvorova (Lee i sar., 2011; Irawati i sar., 2016; Yoon i sar., 2017). Ovaj važan podatak veoma dobro ističe studija Wanga i saradnika (2019). Ova grupa autora navodi interesatan slučaj pacijentkinje kod koje je dijagnostikovano papilarni karcinom u vidu solitarnog nodusa unutar gornjeg pola desnog lobusa. Pacijentkinja je podvrgnuta hemitiroidektomiji uz uklanjanje desnog lobusa i istmusa tiroidne žlezde nakon čega je primala levotiroksin kao vid supstitucione terapije. Nakon 44 meseca od operacije kod ove pacijentkinje je dijagnostikovano rekurentni papilarni karcinom u vidu solitarnog nodusa unutar levog lobusa praćen maligno izmenjenim limfnim čvorom u desnom središnjem odeljku vrata. Pacijentkinja je podvrgnuta tiroidektomiji uz disekciju desnog središnjeg odeljka vrata nakon čega je primala adjuvantnu terapiju radioaktivnim jodom i supstitucionu terapiju davanjem levotiroksina. Nakon 27 meseci od druge operacije, kod pacijentkinje je ponovno dijagnostikovano rekurentni papilarni karcinom u vidu solitarnog nodusa lokalizovanog iznad tiroidne hrskavice grkljana. Pacijentkinja je podvrgnuta trećoj operaciji tokom koje je ustanovljeno prisustvo PL unutar kojeg se nalazilo ognjište rekurentnog papilarnog karcinoma. Prema tome, pažljiva intraoperativna inspekcija i hirurško uklanjanje PL bi trebalo da bude obavezni deo primarne operacije na tiroidnoj žlezdi jer bi ovaj lobus tiroidne žlezde mogao biti sedište recidivirajuće bolesti (Sinos i Sakorafas, 2015; Gurleyik i sar., 2015) kao što je ilustrovano u prethodnom slučaju. Nepotpuno uklanjanje PL tokom totalne tiroidektomije je uočeno i kod 23% pacijenata koji su hirurški lečeni od benignih bolesti tiroidne žlezde. Ovi zaostaci PL su bili detektovani scintigrafski

uz upotrebu tehnicijuma-99m i prikazivali su se kao funkcionalno aktivna ognjišta tiroidnog tkiva (Gurleyik i Dogan, 2014).

U retkim slučajevima, PL može biti i sedište folikularnog karcinoma. Ogawa i saradnici (2009) su opisali slučaj pacijentkinje kod koje je dijagnostikovani folikularni karcinom unutar vrha PL čiji je promer bio 40x27x18 mm na osnovu ultrazvučnog pregleda. Pacijentkinja je bila podvrgnuta parcijalnoj tiroidektomiji tokom koje su uklonjeni PL i istmus tiroidne žlezde uz dodatno izvedenu predlaringealnu limfadenektomiju. Tokom petnaestomesečnog postoperativnog praćenja pacijentkinje nisu bile uočene nikakve komplikacije i ona se smatra izlečenom. Smatra se da je ovo prvi naučno dokumentovani slučaj folikularnog karcinoma koji je bio primarno lokalizovan unutar PL. Takođe, na osnovu uvida u literaturu koja nam je bila dostupna smatramo da je ovo i prvi slučaj kod kojeg je bila primenjena lobektomija PL kao vid hirurškog lečenja minimalno invazivnog folikularnog tiroidnog karcinoma.

Ovaj vid **minimalno invazivnog hirurškog lečenja** se preporučuje od strane pojedinih autora u slučajevima kada se radi o patološkim procesima koji su ograničeni samo na PL (Koimtzis i Papavramidis, 2019). U ovim slučajevima preporučuje se mala uzdužna incizija (3 cm ili manje) neposredno iznad istmusa tiroidne žlezde, pri čemu njen gornji kraj leži u nivou gornje ivice tiroidne hrskavici grkljana. Na ovaj način omogućeno je operativno polje unutar kojeg je moguća inspekcija u predelu između istmusa i tiroidne kosti (Koimtzis i Papavramidis, 2019). Ovi autori preporučuju i izvođenje minimalno invazivne video asistirane tiroidektomije (MIVAT) ali u ovom slučaju incizija dužine 1.5–2 cm se izvodi 2 cm iznad jugularne incizure sternum i ima dva dela, jedan endoskopski i jedan otvoreni. Umetanje endoskopa omogućava odizanje lateralnog lobusa (levog ili desnog) nakon ligature srednje tiroidne vene i gornje tiroidne vaskularne peteljke (Bakkar i sar., 2015). Po odizanju lateralnog lobusa vrši se intraoperativna identifikacija povratnog grkljanskog živca i paratiroidnih žlezdi nakon čega se uklanjaju lateralni lobus, istmus i PL ukoliko postoji. Endoskopska operacija se može prekinuti nakon odizanja lateralnog lobusa i završiti na klasičan način, hirurškom disekcijom i uklanjanjem lateralnog lobusa, istmusa i PL, ukoliko je to

neophodno (Koimtzis i Papavramidis, 2019). Piramidnom lobusu i istmusu tiroidne žlezde se može pristupiti i tokom transaksilarne ili transoralne robotski asistirane tiroidektomije, bilo da se radi o istostrano lokalizovanom PL u odnosu na mesto hirurške incizije (aksilarna jama ili dno donjeg vestibuluma usne duplje) ili kontralateralno lokalizovanom PL u odnosu na mesto hirurške incizije (Piccoli i sar., 2017). Ove najsavremenije metode minimalno invazivnog hirurškog lečenja tiroidne žlezde imaju ograničenu upotrebu u slučajevima kada se radi o neinvazivnim patološkim procesima koji su ograničeni na PL.

Na osnovu dobro dokumentovanih hirurških studija (Živić i sar., 2011, Lee i sar., 2011, Kim i sar., 2013, Santrac i sar., 2014, Ha i sar., 2014, Gurleyik i sar., 2015, Irawati i sar., 2015, Yoon i sar., 2017, Wang i sar., 2019) možemo zaključiti da prisustvo PL bitno utiče na uspeh tiroidektomije. Ukoliko se postojanje PL previdi preoperativno ili ukoliko se on ne uoči intraoperativno, tiroidektomija se može izvesti nekompletno uz zaostajanje PL. Ovako “zaboravljeni” PL može biti sedište rekurentne benigne ili maligne bolesti tiroidne žlezde usled čega je neophodno izvršiti hiruršku reintervenciju, sprovoditi složenu postoperativnu terapiju ili invazivnu postoperativnu terapiju u cilju sprečavanja sistemskog širenja maligne tiroidne bolesti.

Klinički značaj PL leži i u činjenici da njegovo hirurško neuklanjanje tokom totalne tiroidektomije može značajno oslabiti efekte postoperativne terapije uz primenu radioaktivnog joda ^{131}I . Naime, prisustvo zaostalog žlezdanog tkiva je uočeno kod 47% pacijenata (39/83) nakon izvedene totalne tiroidektomije, iako su operacije izvedene od strane iskusnih i veštih hirurga. Ovako zaostalo žlezdano tkivo apsorbuje većinu prispelog radioaktivnog agensa (do 50% aktivnosti u predelu vrata) čime se značajno smanjuje očekivani terapijski efekat adjuvantne terapije radioaktivnim jodom kod obolelih od karcinoma tiroidne žlezde (Pacini i sar., 2005; Barber i sar., 2014; Sinos i Sakorafas, 2015; Hakeem i sar., 2019). Zaostalo žlezdano tkivo je kod ovih pacijenata detektovano uz upotrebu SPECT/CT metode.

PL i istmus tiroidne žlezde se mogu poštediti u slučajevima parcijalne tiroidektomije kod pacijenata sa hiperplazijom parafolikularnih ćelija (C ćelija).

Ove dve strukture se razvijaju iz medijalnog tiroidnog primordijuma i lišene su parafolikularnih ćelija koje stvaraju kalcitonin. Upravo ovakvo embriološko poreklo omogućava prezervaciju PL i istmusa uz tiroidektomiju lateralnih lobusa. Ovakavim vidom parcijalne tiroidektomije se ostvaruje dvostruki terapijski efekat jer se neutrališu štetni efekti hiperplazije parafolikularnih ćelija i delimično kompenzuje gubitak tiroidne funkcije (Wahl i sar., 2006). Parcijalna tiroidektomija sa uklanjanjem istmusa i PL se može izvoditi i u slučaju ograničenog papilarnog karcinoma sa lokalizacijom u piramidnom lobusu, kao što je navedeno. Smatra se da je uspešnost ovog zahvata zadovoljavajuća uz retke postoperativne komplikacije i retku pojavu recidiva bolesti (Skilbeck i sar., 2007; Ogawa i sar., 2009; Lee i sar., 2011; Kim i sar., 2012). I u ovom slučaju morfološka istraživanja PL doprinose uspešnijem izvođenju hirurških zahvata na tiroidnoj žlezdi.

U veoma retkim slučajevima, **PL može biti prisutan zajedno sa zaostatkom tiroglosnog kanala**. Zaostatak tiroglosnog kanala se obično uočava suprahoidno, u vidu malih i jasno uobličених ostrvaca krupnih ćelija unutar kojih se mestimično uočavaju višestruki i isprekidani prostori nalik lumenu (Takanashi i sar., 2015). U ovim slučajevima, piramidni lobus se pružao nešto niže od nivoa hoidne kosti a zaostatak tirohoidnog kanala nije prodirao u tiroidno tkivo, niti u hoidnu kost (Takanashi i sar., 2015). U ovoj sjajnoj embrilоškoј studiji navodi se veoma mala učestalost zaostatka tiroglosnog kanala od 2.9% slučajeva (2/70 embriona) dok je prisustvo PL uočeno u 35.9% slučajeva, što je značajno manje u poređenju sa našim rezultatima. Ova manja učestalost može biti posledica teškoća koje su ovi istraživači imali tokom detekcije PL na preparatima embriona i fetusa starosti od 6 do 15 nedelja jer se PL teže uočavao i prepoznavao zbog nepravilnog oblika tiroidne žlezde u ovako ranim periodima razvoja. Ovi autori navode i da "klasične šeme koje prikazuju spuštanje primordijuma tiroidne žlezde mogu sadržati precenjene prikaze kontinuiteta tiroglosnog kanala".

Tiroglosni kanal, oko čijeg se distalnog dela formira piramidni lobus, najčešće involuira do kraja desete gestacijske nedelje, kao što je navedeno. Ukoliko do ovog ne dođe, tiroglosni kanal zaostaje u vidu tiroidnog vezivnog snopa koji smo opisali i definisali ili u vidu perzistirajućeg i mestimično obliterisanog kanala.

Perzistirajući tiroglosni kanal se javlja u svega 7% slučajeva u populaciji odraslih ali predstavlja strukturu u kojoj se mogu razviti cista tiroglosnog kanala, kao najčešća kongenitalna anomalija vrata ili daleko ređe karcinom na bazi ektopičnog tiroidnog tkiva (Chou i sar., 2014; de Tristan i sar., 2014; Wei i sar., 2015). Položaj perzistirajućeg tiroglosnog kanala koji se pruža najčešće ispred hioidne kosti opredeljuje i hirurški pristup u vidu Sistrankove operacije tokom koje se vrši uklanjanje ovog kanala do baze jezika, kao i središnjeg dela (tela) hioidne kosti (de Tristan i sar., 2014).

Tiroglosni kanal se formira razvojno duž migratornog puta medijalnog tiroidnog primordijuma. Duž migratornih puteva oba tiroidna primordijuma, i medijalnog i lateralnog, često zaostaje ektopično tiroidno tkivo koje se teže uočava tokom ultrazvučnih, CT ili scintigrafskih pregleda. Rico i Lung (2019) u svojoj hirurškoj studiji opisuju slučajeve dve pacijentkinje koje su hirurški lečene od tiroidnih bolesti koje su se ispoljavale hipertiroidizmom. Ovi hirurzi su kod obe pacijentkinje intraoperativnom palpacijom ustanovili prisustvo ektopičnih tiroidnih masa koje su bile prikrivene osnovnom tiroidnom bolešću. Ove ektopične tiroidne mase nisu bile uočene preoperativno tokom ultrazvučnih, CT i scintigrafskih snimanja. Ovom uobičenom ektopičnom tiroidnom tkivu koje se javlja duž migratornog puta medijanog tiroidnog primordijuma pripada ektopično tiroidno tkivo koje smo opisali (*Slike 10B i 28*).

U jednoj od naših anatomskih studija ustanovili smo da na veličinu PL bitno utiče njegova udruženost sa vezivnomišićnim snopom ("fibromuscular band") koji je razapet između vrha PL i tela hioidne kosti (Milojević i sar., 2013). Poreklo ovog vezivnomišićnog snopa, njegova građa i funkcija su još uvek nerazjašnjeni. Naša radna hipoteza koju smo i potvrdili tokom daljih istraživanja je bila da ovaj snop koji koegzistira sa PL čine dve različite strukture, tiroidni vezivni snop i mišić podizač tiroidne žlezde, koje se često međusobno zamenjuju i pogrešno identifikuju. Razlike između ove dve strukture smo saželi i prikazali (*Tabela 14*).

Prisustvo TVS je pronađeno u **28%** slučajeva i njegovo postojanje je uvek bilo povezano sa PL što nam ukazuje na njihovo zajedničko poreklo. Uz navedeno, ustanovili smo da koegzistencija TVS i PL bitno utiče na veličinu PL koji je u ovom

slučaju bio izrazito duži i značajno deblji. TVS se pružao od hoidne kosti naniže, do vrha PL (hiopiramidno pružanje) i njegov položaj je uvek bio neposredno **uz mediosagitalnu ravan vrata**. Dužina i debljina TVS su izrazito varijabilne a njihove prosečne vrednosti su iznosile 14.1 mm i 3 mm. Histološkim istraživanjima smo potvrdili njegovu dominantno vezivnu građu uz preovlađivanje gustog iregularnog vezivnog tkiva i odsustvo bilo kakvog prostora nalik lumenu unutar ove vezivne strukture.

Tabela 14. Razlike između tiroidnog vezivnog snopa (TVS) i mišića podizača tiroidne žlezde (LGT).

	TVS	LGT
Učestalost	28%	12%
Građa	Dominantno vezivna	Dominantno mišićna
Pružanje	Stalni hiopiramidni	Varijabilni hiopiramidni
Položaj	Bliže mediosagitalnoj ravni	Dalje od mediosagitalne ravni
Strana	Podjednako levo/desno	Levo
Dužina	Kraći	Duži
Debljina	Deblji	Tanji
Tiroidno tkivo	Češće	Ređe

Analizirajući položaj TVS, ustanovili smo da se on pruža neposredno uz mediosagitalnu ravan vrata što se podudara sa migratornim putem medijalnog tiroidnog primordijuma duž kojeg se formira tiroglosni kanal. Takođe, poznato je da se PL formira oko donjeg dela tiroglosnog kanala pa se može smatrati njegovim najkaudalnijim zaostatkom (Ozgur i sar., 2011; Barber i sar., 2014). Po završetku migracije medijalnog tiroidnog primordijuma, tiroglosni kanal obliteriše i iščezava u period između sedme i desete gestacijske nedelje dok PL zaostaje kao treći lobus tiroidne žlezde. TVS se nalazio uvek neposredno iznad vrha PL sa kojim je bio spojen i duž čitavog njegovog pružanja često smo pronalazili prisustvo akcesornog tiroidnog tkiva (**Slika 10B**). Takođe, prisustvo tiroidnih folikula smo pronalazili i unutar samog TVS gde su se ovi folikuli jasno uočavali u vidu manjih grupica umetnutih unutar gustih mreža vezivnih vlakana (**Slika 11B, 12 A, B, C**). Upravo ovo akcesorno tiroidno tkivo koje se nalazi iznad tiroidne žlezde se opisuje kao žlezdano tkivo koje potiče od tiroglosnog kanala (Bergman i sar., 1988). Smatramo

da ovi nalazi podržavaju našu tvrdnju da TVS predstavlja vezivni zaostatak tiroglosnog kanala. U stvari, **TVS predstavlja parcijalni vezivni zaostatak tiroglosnog kanala** koji je razapet između tela hioidne kosti i vrha PL. Ukoliko TVS i PL predstavljaju zaostatke tiroglosnog kanala kao što tvrdimo, onda bismo očekivali veći stepen povezanosti između ove dve strukture. Na veći stepen povezanosti između ove dve strukture i njihovo zajedničko poreklo ukazuju dva naša nalaza. Prvi naš nalaz koji potvrđuje povezanost i zajedničko poreklo TVS i PL je nalaz stalne koegzistencije ove dve strukture. Kada god smo uočili postojanje TVS, uočili smo i postojanje PL. Na svih 30 preparata na kojima smo pronašli TVS (30/106 preparata, 28% slučajeva) uočili smo njegovo isključivo hiopiramidno pružanje, u vidu vezivnog snopa razapetog između tela hioidne kosti i vrha PL. Drugi naš nalaz koji potvrđuje ovu povezanost i ukazuje na zajedničko poreklo ove dve strukture je nalaz da veličina PL zavisi u velikoj meri upravo od prisustva TVS. Naime, PL je bio izrazito duži i značajno deblji kada se javljao u koegzistenciji sa TVS (*Slike 9 i 10*) u poređenju sa slučajevima kada je postojao bez prisustva TVS.

Ukoliko PL zaostaje nakon završetka morfogeneze tiroidne žlezde kao najkaudalniji deo obliterated tiroglosnog kanala, **kako nastaje TVS?** Struktura koja bi u odnosu na položaj i građu odgovarala TVS se ne uočava kod ljudskih embriona i fetusa u period između šeste i petnaeste gestacijske nedelje u predelu između gornje ivice tiroidne hrskavice grkljana i hioidne kosti. Tokom ovog razvojnog perioda, telo hioidne kosti se ne nalazi ispred epiglotisa grkljana, niti je jasno odvojeno od tiroidne hrskavice grkljana, kao što je to slučaj kod odraslih. Telo hioidne kosti se nalazi ispred i uz samu tiroidnu hrskavicu grkljana tako da se ove dve strukture nalaze u istom nivou usled zaostajanja u izduživanju vrata koje se dešava u kasnijem period razvoja (Takanashi i sar., 2015). Istovremeno, PL se formira u vidu tiroidnog produžetka čiji se gornji kraj nalazi u neposrednoj blizini tela hioidne kosti ili u uzanom prostoru između tela hioidne kosti i tiroidne hrskavice grkljana. Tiroidna žlezda je tokom sedme gestacijske nedelje već zauzela svoj položaj u vratu, u nivou od trećeg do sedmog vratnog pršljena (Takanashi i sar., 2015). Po završetku spuštanja tiroidnih primordijuma i nakon formiranja PL dolazi do međusobnog odmicanja hioidne kosti i tiroidne hrskavice grkljana što se dešava znatno kasnije usled kombinacije dva razvojna procesa, izduživanja vrata i

spuštanja grkljana (Rodriguez-Vazquez i sar., 2011; Takanashi i sar., 2015). Međusobnim odmicanjem i udaljavanjem hioidne kosti i tiroidne hrskavice grkljana dolazi i do izduživanja zaostatka tiroglosnog kanala ili zaostalog vezivnog tkiva koje se formira oko tiroglosnog kanala u delu neposredno uz vrh PL. Ovo zaostalo vezivno tkivo koje se nalazi neposredno iznad PL bi moglo poticati od infrafaringealnog mezenhima (Nilsson i Fagman, 2017) kroz koji se probija medijalni tiroidni primordijum tokom svoje migracije niz vrat. Ovaj infrafaringealni mezenhim okružuje neposredno tiroglosni kanal koji zaostaje tokom izvesnog perioda po završetku migracije medijalnog tiroidnog primordijuma. Pretpostavljamo da TVS vodi poreklo upravo od zaostalog vezivnog tkiva koje potiče od infrafaringealnog mezenhima i njegovih progenitorskih ćelija koje će se u daljem toku razvoja diferencirati u fibroblaste, dok bi akcesorno tiroidno tkivo koje smo pronašli duž TVS moglo poticati od zaostalih progenitorskih folikularnih ćelija medijalnog tiroidnog primordijuma duž obliterated tiroglosnog kanala.

Iz literature koja nam je bila dostupna proističe da je prisustvo i opis TVS prvi naveo Gruber (1863), rukovodeći se citatom koji smo pronašli u knjizi Sobotte (1914). Ova struktura koja po položaju, pružanju i građi odgovara TVS je tada nazvana „*ligamentum suspensorium lobi pyramidalis*“ i opisana je kao snop koji se pružao od piramidnog lobusa do hioidne kosti. Identična struktura je opisana i kao „vezivno tkivo“ (eng. *fibrous tissue*) koje povezuje PL sa hioidnom kosti i čije je prisustvo ustanovljeno u 11.5% slučajeva (12/104 preparata na kojima je bio prisutan PL) od strane Bergmana i saradnika (1988). Organ i Organ (2000) iznose tvrdnju da tiroglosni kanal može zaostati nakon razvoja u vidu vezivnog snopa, dok Ozgur i saradnici (2011) opisuju postojanje vezivne trake koja se nastavlja od vrha PL naviše, do hioidne kosti i navode da ova vezivna traka sadrži akcesorno tiroidno tkivo. Laxmi i saradnici (2017) navode da vrh PL može biti spojen sa hioidnom kosti ili prednjom površinom tiroidne hrskavice „vezivnim tkivom“ (eng. *connective tissue*). Takođe, Ignjatović (2009) u hirurškoj studiji koja predstavlja prikaz slučaja pacijentkinje operisane od polinodozne stume, ističe redak postoperativni nalaz dvostrukog PL čiji su vrhovi bili povezani sa hioidnom kosti vezivnim snopovima. U ovom slučaju, opisano je prisustvo dvostrukog TVS, levog i

desnog, što je zaista jedinstven nalaz. Ovaj snop vezivnog tkiva koji odgovara TVS kojeg smo definisali tokom naših istraživanja je opisan kao struktura koja se razvija od zaostataka vezivnog tkiva tiroglosnog kanala (Ozgur i sar., 2011) ili kao zaostatak tiroglosnog kanala (Koimtzis i Papavramidis, 2019). Pojedini nemački autori (Lanz i Wachsmuth, 2013) nemaju dilemu o poreklu ovog vezivnog snopa jer jasno ističu da se radi “zaostalom vezivnom tkivu tiroglosnog kanala” (nem. *Bindegewebiger Überrest des Ductus thyreoglossus*).

Prisustvo **akcesornog tiroidnog tkiva** smo otkrili duž čitavog pružanja TVS. Takođe, otkrili smo i prisustvo **tiroidnih folikula** unutar samog TVS koji su se grupisali u vidu većih žlezdanih ostrvaca. Ozgur i saradnici (2011) takođe opisuju postojanje akcesornog tiroidnog tkiva unutar vezivne trake koja se pruža od vrha PL do hioidne kosti a koja po položaju, pružanju i građi odgovara TVS. Tokom minimalno invazivnog hirurškog lečenja patoloških procesa koji su ograničeni samo na PL, posebno je važno obratiti pažnju na deo predtrahealne fascije koji se nalazi između vrha PL i tela hioidne kosti. Upravo na ovom mestu se može uočiti TVS duž kojeg se veoma često nalazi ektopično tiroidno tkivo koje je takođe neophodno hirurški ukloniti kako ne bi došlo do recidiva tiroidne bolesti. Wang i saradnici (2019) ističu da bi pri diferencijalnoj dijagnostici papilarnog karcinoma sa lokalizacijom unutar PL pažnju trebalo usmeriti i na mogućnost da ovaj karcinom može poticati i od akcesornog tiroidnog tkiva raspoređenog duž središnje linije vrata. Deo ovog akcesornog tiroidnog tkiva koje može biti ishodište papilarnog tiroidnog karcinoma odgovara upravo akcesornom tiroidnom tkivu koje smo pronašli duž TVS u 78% slučajeva.

Takođe, TVS bi mogao biti ishodište patoloških procesa koji se vezuju za **perzistirajući tiroglosni kanal** ili njegove zaostake. Jedan od ovih retkih patoloških procesa je cista tiroglosnog kanala (Wei i sar., 2015) a u 76% slučajeva (520/685 operisanih pacijenata) ove ciste su lokalizovne infrahioidno (Thompson i sar., 2016), upravo u predelu gde se nalazi TVS. Još jedan od retkih patoloških procesa koji se vezuje za perzistirajući tiroglosni kanal je i papilarni tiroidni karcinom čije je prisustvo ustanovljeno u 7.4% slučajeva (18/242 operisanih pacijenata), sudeći po reprezentativnoj hirurškoj studiji koju su izveli Wei i

saradnici (2015). Ishodište ove maligne tiroidne bolesti bi moglo biti i akcesorno tiroidno tkivo koje smo pronašli unutar TVS, kao parcijalnog vezivnog zaostatka tiroglosnog kanala. Ovi klinički nalazi omogućavaju definisanje TVS kao **strukture potencijalnog rizika za razvoj maligne tiroidne bolesti**.

Na jednom od histološki obrađivanih preparata TVS ustanovili smo prisustvo **poprečnoprugastih mišićnih vlakana** unutar ovog parcijalnog vezivnog zaostatka tiroglosnog kanala (*Slika 14*). Ova vlakna su bila grupisana u vidu dve male i jasno izolovane grupice mišićnih vlakana koje su bile postavljene periferno (površinski) i okružene vezivnim tkivom, kao što je navedeno. Prisustvo ovih mišićnih vlakana je zagonetno i predstavlja izuzetak zbog kojeg smo TVS definisali kao strukturu koja je "dominantno vezivne građe". Ipak, prisustvo ovih retkih poprečnoprugastih mišićnih vlakana unutar TVS je moguće objasniti na osnovu načina migracije medijalnog tiroidnog primordijuma niz vrat. Ova poprečnoprugasta mišićna vlakna mogu poticati od infrafaringealnog mezenhima kroz koji se probija medijalni tiroidni primordijum a koji delimično zaostaje oko tiroglosnog kanala i vremenom sa stapa sa mezenhimnom vezivnom osnovom TVS i delimično urasta u njega zauzimajući periferni (površinski) položaj. Prema tome, ova mišićna vlakna bi se formirala povlačenjem mezenhimnih progenitorskih ćelija koje će se u daljem toku razvoja diferencirati u poprečnoprugaste mišićne ćelije (vlakna). Vezivna osnova TVS bi nastala na sličan način ali bi se ona formirala povlačenjem daleko većeg broja mezenhimnih progenitorskih ćelija koje će se u daljem toku razvoja diferencirati u brojne vezivne ćelije (fibroblaste) koje stvaraju vezivna vlakna.

Mišić podizač štitaste žlezde se često opisuje kao varijabilni mišić koji se svojim gornjim delom pripaja obično na hioidnoj kosti ili tiroidnoj hrskavici grkljana, dok se svojim donjim delom pripaja duž vezivne kapsule tiroidne žlezde (u predelu istmusa ili lateralnih lobusa) ili vrhu PL. Učestalost prisustva ovog mišića izrazito varira i kreće se od 0.5% do 86%. (Watanabe i Suda, 1962; Lehr, 1979; Bergman i sar., 1988; Joshi i sar., 2010; Prakash i sar., 2012; Kim i sar., 2013; Raut i sar., 2018). Ovako velike razlike u učestalosti bude sumnju u ispravan način identifikacije ovog mišića i mogućnost njegove zamene sa nekom sličnom ili

susednom strukturom. Analizirajući rezultate studija koji su nam bili dostupni, mišljenja smo da je LGT često bio pogrešno identifikovan i zamenjivan sa TVS, ili su ove dve različite strukture identifikovane kao jedinstvena struktura koju je većina istraživača označavala kao LGT. Većina istraživača ne pravi razliku između LGT i TVS tako da se LGT opisuje kao mišićna struktura (Sato, 1968; Gregory i Guse, 2007; Loukas i sar., 2008; Pacifico i sar., 2019), vezivna struktura (Ozgun i sar., 2011; Chaudhary i sar., 2016), vezivnožlezdana struktura (Gunapriya i sar., 2010), vezivnomišićna struktura (Sinha i sar., 2014; Diana i sar., 2019) ili vezivnomišićnožlezdana struktura (Chaudhary i sar., 2013; Raut i sar., 2018). Uočenu i jasno naglašenu razliku između LGT i TVS navode jedino Bergman i saradnici (1988) koji ove dve strukture prikazuju kao dva zasebna morfološka entiteta, i Lanz i Wachsmuth (2013) u svojoj knjizi posvećenoj primenjenoj anatomiji. Razlike između ove dve različite strukture smo istakli u **tabeli 14**. U našim istraživanjima LGT je **definisan** kao poprečnoprugasti mišić koji se jednim svojim delom pripajao na hioidnoj kosti ili hrskavicama grkljana, dok se svojim drugim delom pripajao duž vezivne kapsule ili intersticijuma tiroidne žlezde (u predelu PL, istmusa ili lateralnih lobusa). Ovakva definicija LGT ukazuje delimično i na njegovo poreklo.

Ovaj poprečnoprugasti mišić smo pronašli u svega **12% slučajeva** (13/106 preparata) što je značajno manje u poređenju sa učestalošću TVS koji je pronađen u 28% (30/106 preparata). Prisustvo LGT je ustanovljeno u 36.7% slučajeva, uvažavajući srednju vrednost proisteklu iz svih anatomskih studija (11) prikazanih u **tabeli 15**. Učestalost LGT od 12% u našoj studiji je značajno manja od srednje vrednosti njegove učestalosti proistekle iz anatomskih studija. Smatramo da je razlog ovako velike razlike u učestalosti LGT taj što većina istraživača ne pravi razliku između LGT i TVS, već ih smatra jedinstvenom strukturom što doprinosi podacima o značajno većoj učestalosti LGT. Ovu tvrdnju možemo ilustrovati i na osnovu naših rezultata, jer ako razmotrimo zajedničku učestalost LGT i TVS od 40% (43/106) u našem uzorku, onda je ovaj stepen učestalosti u veoma dobroj saglasnosti sa srednjom vrednošću koja proističe iz navedenih anatomskih studija. Takođe, nalaz koegzistencije LGT i TVS na jednom od naših preparata (**Slike 18 i 19**) dokazuje da se radi o dve različite strukture, a ne o jedinstvenoj strukturi.

Prisustvo LGT je bilo **povezano sa PL u 14%** slučajeva (8/59) što je znatno ređe od koegzistencije TVS i LP (51%, 30/59).

Tabela 15. Mišić podizač štitaste žlezde (LGT): prisustvo i položaj u odnosu na stranu upoređivani između različitih anatomske studija.

Studija	Zemlja	Prisustvo ¹	Strana ²
Lehr, 1979	Nemačka	0.5% (1/203)	-
Milojević, 2021	Srbija	12% (13/106)	Levo
Chaudhary, 2016	Indija	19% (10/52)	Levo
Sato, 1968	Japan	25% (143/570)	Levo
Viswanath, 2017	Indija	26% (13/40)	-
Joshi, 2010	Indija	30% (27/90)	-
Prakash, 2012	Indija	33% (23/70)	-
Raut, 2018	Indija	38% (23/60)	-
Veerahanumaiah, 2015	Indija	41% (37/89)	-
Rande, 2008	Indija	50% (52/105)	-
Mori, 1964	Japan	55% (115/210)	-
Watanabe, 1962	Japan	86% (6/7)	-

¹ Prisustvo LGT je izraženo procentualno i numerički (u zagradi). ² Položaj LGT je definisan u odnosu na stranu na kojoj se češće javljao (levo ili desno od mediosagitalne ravni vrata ili duž nje, kada PL zauzima središnji položaj).

LGT se češće nalazio na **levoj strani vrata** (61.5%) što je u saglasnosti sa prethodnim nalazima (**Tabela 15**). **Tipizaciju LGT** smo izvršili na osnovu položaja i porekla ovoga mišića. U dve trećine slučajeva (77%) LGT je predstavljao varijabilni **infrahioidni mišić** sa gornjim pripojem na hioidnoj kosti. Donji pripoj ovog tipa LGT (Tip I) je bio ili na piramidnom lobusu, ili na ostalim delovima tiroidne žlezde što je bio kriterijum za dalju podelu na dva podtipa ovog infrahioidnog mišića, **hiopiramidni i hioglandularni** koji su se odlikovali podjednako zastupljenošću (**Tabela 7, Slike 15, 16, 17**). LGT koji je pripadao infrahioidnim mišićima se obično pružao kao jedinstven i usamljen snop (7/10 preparata) koji se nalazio medijalno od tirohioidnog mišića ili je u ređim slučajevima bio spojen sa njim. LGT i tirohioidni mišić su se nalazili unutar istog

sloja, postavljeni dublje u odnosu na sternohioidni i omohioidni mišić. Ovi nalazi ukazuju da bi LGT i tirohioidni mišić mogli imati isto embrionalno poreklo.

Veoma retko LGT je predstavljao varijabilni **laringealni mišić** (15% slučajeva, 2/13 preparata) (**Tabela 7, Slike 18, 19**). U ovom slučaju radilo se o mišiću sa **tiropiramidnim** pružanjem koji se nalazio neposredno uz krikotiroidni mišić sa kojim je delio zajednički pripoj na kosoj liniji tiroidne hrskavice grkljana. Izuzetno retko LGT je predstavljao mišić **mešovitoz porekla** (8% slučajeva, 1/13 preparata). Na jednom od naših preparata pronašli smo LGT koji se u odnosu na pripoje i poreklo može smatrati i infrahioidnim, i laringealnim mišićem, jer se sastojao iz tri snopa (hiopiramidnog, hiotiroidnog i tiropiramidnog) koji su se odlikovali različitim polazištima i hvatištima (**Tabela 7, Slika 20**). Opis ovako složenog LGT sa tri snopa smo pronašli u samo jednoj studiji. Loukas i saradnici (2008) su opisali slučaj pacijentkinje koja je podvrgnuta tiroidektomiji a kod koje su pronađeni PL i LGT koji je bio izgrađen od tri snopa. Ovi snopovi su svojim gornjim pripojima ili polazištima polazili sa tri različita mesta (hioidne kosti, tiroidne hrskavice grkljana i krikotiroidne membrane, odnosno njenog medijalnog dela poznatog kao medijalni krikotiroidni ligament) nakon čega su se spajali svojim donjim delovima i tako spojeni zajednički pripajali na rudimentiranom PL koji se nalazio duž leve plovine istmusa tiroidne žlezde.

Streckeisen (1886) je u odnosu na pripoje podelio LGT na dve grupe. U prvu grupu je spadao LGT sa pripojem na PL, kod kojeg su postojale dve podgrupe u zavisnosti od polazišta mišića, hiopiramidna i tiropiramidna, što je u potpunoj saglasnosti sa našim podtipovima (**Tabela 7**). U drugu grupu LGT su spadali mišići koji su se pripajali na ostalim delovima tiroidne žlezde (istmusu i lateralnim lobusima) a u zavisnosti od polazišta, definisane su tri podgrupe: hioglandularna, tiroglandularna i hiotiroglandularna koje delimično odgovaraju podtipovima koje smo naveli, sa izuzetkom tiroglandularnog podtipa čije prisustvo nismo uočili.

Sobotta (1914) navodi postojanje tri grupe LGT u zavisnosti od položaja: prednji, lateralni i zadnji. Prednji tip LGT ili "*m. levator glandulae thyroideae anterior seu ventralis*" je opisan kao mišić koji se nalazi uz središnju liniju vrata i mišić koji predstavlja snop krikotiroidnog mišića koji se pruža od "donjeg

tiroidnog tuberkuluma do medijalne površine lateralnog lobusa tiroidne žlezde". Prednji tip LGT odgovara opisu našeg tipa II (LGT kao laringealni mišić), uz razliku da smo mi pronašli tiropiramidno pružanje u poređenju sa tiroglandularnim pružanjem u ovom slučaju. Lateralni tip LGT ili "*m. levator glandulae thyroideae lateralis*" se navodi kao snop tirohioidnog mišića što je u saglasnosti sa našim opisom LGT koji predstavlja infrahioidni mišić (Tip I). Zadnji tip LGT ili "*m. levator glandulae thyroideae posterior*" se navodi kao snop mišića donjeg konstriktora ždrebla koji se odvaja od ovog mišića u "nivou krikoidne hrskavice i pripaja na medijalnoj površini lateralnog lobusa tiroidne žlezde". Za ovaj tip LGT, Sobotta (1914) navodi da se radi o mišiću koji je prvi opisao Eisler (1900), a iz ove stare nemačke anatomske knjige smo saznali da je LGT prvi opisao Sommerling, davne 1794. godine po kojem se ovaj mišić i naziva Zomerlingov mišić.

Mori (1964) navodi podelu LGT koja predstavlja delimičnu kombinaciju dve prethodno navedene podele (Streckeisen, 1886; Sobotta, 1914). Na osnovu njegove reprezentativne anatomske studije izvedene na uzorku od 210 LGT, postoji pet tipova LGT: 1) Hiopiramidni (pruža se od hioidne kosti do vrha PL), 2) Tiropiramidni (pruža se od tiroidne hrskavice do vrha PL), 3) Tiroglandularni (pruža se od tiroidne hrskavice do kapsule tiroidne žlezde), 4) Hioglandularni (pruža se od hioidne kosti do kapsule tiroidne žlezde) i 5) Traheoglandularni (pruža se od gornjeg dela traheje do istmusa tiroidne žlezde). U ovoj studiji se navodi da je tiroglandularni tip LGT najčešći (55% slučajeva), dok je hiopiramidni tip LGT postojao u svega 25% slučajeva. Ovi tipovi mišića su podudarni sa podtipovima LGT koje smo pronašli, sa izuzetkom tiroglandularnog i traheoglandularnog čije prisustvo nismo uočili na našim preparatima (**Tabela 7**).

Viswanath (2017) u svojoj anatomske studiji navodi postojanje tri tipa LGT, rukovodeći se klasifikacijom koju je predložio Mori (1964). Najčešći tip LGT je bio tiroglandularni (46.1%, 6/13 slučajeva) čije prisustvo nismo uočili na našim preparatima. Hiopiramidni tip LGT je pronađen u 38.5% slučajeva (5/13 preparata) što je identično učestalosti ovog tipa u našem uzorku (38.5%, 5/13 preparata), dok je najređi tip LGT bio hioglandularni (15.4%, 2/13 slučajeva) što je

značajno ređe u poređenju sa učestalošću ovog tipa u našem uzorku (38.5%, 5/13 preparata). Ovaj autor smatra da je LGT "razvojna anomalija tiroidne žlezde".

Raut i saradnici (2018) navode šest tipova LGT od kojih je najčešći bio hiopiramidni tip LGT koji je pronađen u 43.5% slučajeva (10/23 preparata), što je nešto veća učestalost u poređenju sa učestalošću ovog tipa u našem uzorku (38.5%, 5/23 preparata). Tiroglandularni tip LGT je bio pronađen u 26.1% slučajeva (6/23 preparata) a tiropiramidni u 17.4% slučajeva (4/23 preparata) što je učestalost koja je približno slična učestalosti koju smo zabeležili u našem uzorku (15.4%, 2/13 preparata). Ostali uočeni tipovi LGT su bili: hioglandularni, hiotiroglandularni i hiokrikoidni tip. U ovoj studiji je opisan hiokrikoidni tip LGT, što je krajnje neuobičajeno jer se u ovom slučaju radilo o mišiću koji nije imao pripoj ni na jednom delu tiroidne žlezde pa je nejasno na osnovu kojeg kriterijuma je ovaj mišić klasifikovan kao LGT.

Mišljenja o poreklu LGT su podeljena. Po jednoj teoriji, ovaj mišić ima isto embrionalno poreklo kao i infrahioidni mišići (Mori, 1964), dok na osnovu druge teorije proizilazi da se radi o mišiću koji ima isto poreklo kao krikotiroidni mišić grkljana (Lehr, 1979). Eisler (1900) ističe da LGT potiče od krikotiroidnog mišića, tirohioidnog mišića ili od mišića donjeg konstriktora ždrele, što znači da LGT može pripadati grupi infrahioidnih, laringealnih ili faringealnih mišića. Kim i saradnici (2010) opisuju redak slučaj zajedničkog prisustva dvostrukog omohioidnog mišića i LGT na osnovu čega izvode zaključak da LGT ima isto embriolonalno poreklo kao infrahioidni mišići. Keyes (1940) je mišljenja da LGT ima isto embrionalno poreklo kao i krikotiroidni mišić, rukovodeći se nalazom zajedničke inervacije LGT i krikotiroidnog mišića koja potiče od spoljašnje grane gornjeg grkljanskog živca (*r. externus n. laryngei superioris*). Na osnovu naše studije proizilazi da LGT predstavlja varijabilni pothioidni, laringealni ili mišić mešovitog porekla koji bi svojim dejstvom pomerao tiroidnu žlezdu naviše (podizao), u slučajevima kada je hioidna kost fiksirana. Razmatrajući ovakvo dejstvo, LGT bi delovao na sličan način kao i tirohioidni mišić kada je u pitanju njegovo dejstvo na grkljan. Značaj ovakvog dejstva LGT je nejasan. Smatramo da pokreti tiroidne žlezde ne utiču na njenu funkciju jer se radi o žlezdi čije je lučenje uslovljeno aktivnošću neuroendokrinog

dela nervnog sistema. Moguća pokretljivost žlezdane strukture bi imala veće efekte na lučenje egzokrinih žlezdi jer bi promene njenog položaja olakšavale drenažu sekreta dinamičkim efektom, ukoliko se prostor ili šupljina u koju dospeva sekret nalazi ispod položaja koji zauzima egzokrini žlezda. Dejstvo LGT bi se jedino moglo objasniti ukoliko pretpostavimo da se radi proprioceptivnom organu koji detektuje položaj i pokretljivost tiroidne žlezde.

Na osnovu naših rezultata proizilazi da je LGT obično jedinstven mišić izgrađen od **jednog snopa** što je uočeno u 61.5% slučajeva (8/13 preparata). Značajno ređe, LGT se sastojao iz **dva** (23.1%, 3/13 preparata) ili **tri varijabilna mišićna snopa** (15.4%, 2/13 preparata) (*Slike 16B i 20*). Pacifico i saradnici (2019) su u svojoj anatomske studiji prikaza slučaja opisali LGT koji se nalazio medijalno od tirohoidnog mišića i koji se sastojao od dva snopa, dugog i kratkog. Oba snopa su se svojim gornjim pripojima pripajali na telu hioidne kosti. Dugi snop se svojim donjim pripojem pripajao na vrhu PL (hiopiramidno pružanje), za razliku od kratkog snopa čiji je donji pripoj bio na luku krikoidne hrskavici grkljana (hiokrikoidno pružanje). Na našim preparatima na kojima smo pronašli LGT koji se sastojao iz dva snopa, oni su bili ili hioglandularni ili hiopiramidni (*Slike 16A, C*). Loukas i saradnici (2008) su opisali postojanje LGT koji je bio izgrađen od tri snopa, kao što je to prethodno navedeno.

Veličina LGT se odlikovala značajnom varijabilnošću. Dužina LGT je iznosila 33.1 mm (CV=0.46), njegova širina je bila 4.8 mm (CV=0.48) a debljina svega 1.3 mm (CV=0.38). Uvid u značajnu varijabilnost veličine LGT se može steći i poređenjem rezultata merenja ovog mišića između različitih anatomske studija (*Tabela 16*). Dužina ovog mišića je iznosila od 10 do 48 mm, njegova širina se kretala u opsegu od 4 do 12 mm, dok je debljina LGT iznosila od 1.3 do 3.2 mm.

Tabela 16. Veličina mišića podizača štitaste žlezde (LGT). Prikazane su srednje vrednosti (sa izuzetkom druge studije i studija slučajeva) izražene u milimetrima u cilju poređenja između različitih anatomske studija.

Studija	Zemlja	Dužina	Širina	Debljina
Gunapriya 2010*	Indija	10	6	-
Ozgur, 2011	Turska	12.6-48.2	4-12	1.5-3.2
Gupta, 2011*	Indija	35	-	4
Phukon, 2012*	Indija	26	-	2.5
Chaudhary, 2013*	Indija	30	6	-
Raut, 2018	Indija	24.9	6.6	1.45
Milojević, 2021	Srbija	33.1	4.8	1.3

* Studije prikaza slučaja

Na osnovu naših histoloških nalaza jasno proističe da je **LGT poprečnoprugasti mišić**. Poprečnoprugasto mišićno tkivo je prepoznato na preparatima bojenim trihromnim bojenjem po Massonu (*Slike 21A i D, 22B i C, 23A*) ili hematoksilin eozinom (*Slike 22A*) po karakterističnoj fascikularnoj građi poprečnoprugastog mišića koji je bio izgrađen od jasno ograničenih kružnih ili poligonalnih polja koja su predstavljala mišićna vlakna na transverzalnim histološkim rezovima. Vrsta mišićnog tkiva koje izgrađuje LGT je potvrđena visoko specifičnim imunohemijskim bojenjem uz upotrebu antitela na aktin poprečnoprugastog mišićnog tkiva (*Slike 21B*). Takođe, mišićna vlakna koja su izgrađivala LGT su bila negativna na aktin glatkog mišićnog tkiva. Imunohemijskim bojenjem uz upotrebu anti-kolagena IV jasno smo uočili postojanje vezivne membrane poprečnoprugastih mišićnih vlakana, tankih vezivnih interfascikularnih pregrada i vezivne mišićne fascije LGT (*Slike 21C i E, 22D i E, 23B i D*).

Pored uobičajenih opisa građe ovog poprečnoprugastog mišića (Keyes, 1940; Mori, 1964; Sato, 1968; Lehr, 1979; Gregory i Guse, 2007; Loukas i sar., 2008; Pacifico i sar., 2019), pojedini autori ističu vezivnu građu LGT. Ozgur i saradnici (2011), u svojoj anatomske studiji navode da je LGT "vezivna ili vezivnomišićna traka". Ova tvrdnja je utemeljena na vizuelnoj inspekciji, bez upotrebe bilo kakvog uveličanja ili histoloških metoda kojima bi se potvrdila tkivna

građa. Chaudhary i saradnici (2016) u svojoj anatomske studiji izvedenoj na fetusima, navode "vezivnu prirodu" LGT uočenu na histološkim preparatima. Ove nalaze potvrđuju Gunapria i saradnici (2010) koji u studiji prikaza slučaja opisuju tiroglandularni tip LGT pronađen zajedno sa PL. Na osnovu rezultata bojenja hematoksilinom i eozinom ovi autori ističu da je LGT u svom gornjem delu bio isključivo vezivne građe, dok je u donjim delovima bio izgrađen pretežno od tiroidnog žlezdanog tkiva uz delimično prisustvo vezivnog tkiva. Ovakav nalaz u potpunosti odgovara opisu TVS u našem uzorku.

Diana i saradnici (2019) u svojoj anatomske studiji, na osnovu istraživanja izvedenog na 32 LGT tvrde da se radi o vezivnomišićnoj strukturi. Ovi autori opisuju tri tipa LGT, u zavisnosti od preovladavanja jednog od dva tkiva: 1) Vezivni LGT, koji je pronađen u 28.1% slučajeva (9/32 LGT), 2) Mišićni LGT, koji je bio najčešći tip pronađen u 59.4% slučajeva (19/32 LGT) i 3) Vezivnomišićni LGT, koji je pronađen u 11.5% slučajeva (4/32 LGT). Ova podela LGT je izvršena na osnovu vizuelne inspekcije, bez upotrebe bilo kakvog uveličanja ili histoloških metoda kojima bi se potvrdila tkivna građa. Sinha i saradnici (2014) u svojoj anatomske studiji prikaza slučaja opisuju hioglandularni tip LGT i isključivo na osnovu vizuelne inspekcije disekovanog preparata tvrde da se radi o vezivnomišićnoj strukturi.

Chaudhary i saradnici (2013) u svojoj studiji prikaza slučaja opisuju hioglandularni tip LGT. Na osnovu rezultata histološkog bojenja hematoksilinom i eozinom proističe da je LGT opisan u ovoj studiji bio mestimično prožet žlezdanim tkivom ("tiroidnim folikulima") koje su okruživali vezivno tkivo i "skeletna mišićna vlakna" u donjim delovima LGT, dok su se u gornjim delovima mišića uočavala "skeletna mišićna vlakna" okružena "kolagenom vezivnom stromom". Raut i saradnici (2018) takođe navode višestruku prirodu LGT u svojoj anatomske studiji. U ovoj proceni građe LGT autori se oslanjaju isključivo na vizuelnu inspekciju disekovanih preparata. Ovi autori opisuju pretežno mišićnu građu LGT koju su ustanovili u 74% slučajeva ali navode i vezivnomišićnu (13% slučajeva), vezivnu (9% slučajeva) i vezivnožlezdanu građu LGT (4% slučajeva). Takođe, ovi autori tvrde da se LGT smatra zaostatkom tiroglosnog kanala bez navođenja

porekla ove tvrdnje. Smatramo da se u ovim slučajevima radilo o pogrešnoj identifikaciji LGT i da je on često bio zamenjivan sa TVS koji bi mogao predstavljati parcijalni vezivni zaostatak tiroglosnog kanala.

Smatramo da je razlog ovako raznovrsnih opisa građe LGT njegova pogrešna identifikacija ili njegova zamena tiroidnim vezivnim snopom čije se postojanje u vidu parcijalnog vezivnog zaostatka tiroglosnog kanala ne razmatra ni u jednoj od navedenih studija. Konfuziji u razlikovanju LGT i TVS doprinosi i redak nalaz poprečnoprugastih mišićnih valakana unutar TVS (*Slika 14*). Prethodno smo izneli mišljenje da bi ova retka mišićna vlakna mogla biti formirana povlačenjem mezenhimnih progenitorskih ćelija tokom spuštanja medijalnog tiroidnog primordijuma i njihovom daljom diferencijacijom u poprečnoprugasta mišićna vlakna (ćelije) unutar TVS.

Na histološkim preparatima LGT otkrili smo prisustvo **akcesornog tiroidnog tkiva** u **50%** slučajeva. Ovo tiroidno tkivo je bilo umetnuto između snopova LGT ili se nalazilo pod dubokom površinom LGT. Smatramo da količina ovog akcesornog tiroidnog tkiva nije zanemarljiva jer je odgovarala površinama promera 2.5x1.5 mm, odnosno 2.5x1 mm na histološkim preparatima ovoga mišića. Ovaj nalaz je bio neočekivan jer smo prisustvo akcesornog tiroidnog tkiva očekivali duž TVS, kao parcijalnog vezivnog zaostatka tiroglosnog kanala duž migratornog puta medijalnog tiroidnog primordijuma. Smatramo da je ovo žlezdano tkivo zaostatak medijalnog tiroidnog primordijuma duž njegovog migratornog puta koji se pruža neposredno ispred hioidne kosti (Sprinzl i sar., 2000) i zaostaje u izvesnim slučajevima kao tiroglosni kanal. Pored nalaza da se tiroglosni kanal pruža ispred hioidne kosti, navodi se i da ovaj kanal prodire u samu hioidnu kost što se tumači rastom hioidne kosti nakon formiranja tiroglosnog kanala (Horisawa i sar., 1998). U delu ispod hioidne kosti, tiroglosni kanal se pruža kroz isti sloj u kojem se nalaze infrahioidni mišići dubokog sloja (sternotiroidni i tirohioidni), sudeći po položaju tiroidne žlezde i položaju TVS, kao parcijalnog vezivnog zaostatka tiroglosnog kanala. U istom ovom sloju, unutar predtrahealne fascije, nalazi se i LGT pa se i prisustvo akcesornog tiroidnog tkiva može očekivati upravo u ovom sloju, uz površinu LGT.

Nalaz akcesornog tiroidnog tkiva duž LGT (50% slučajeva) i TVS (78% slučajeva) je veoma čest, što se može zaključiti iz naših rezultata. Ovakav nalaz je u veoma dobroj saglasnosti sa nalazom ektopičnog tiroidnog tkiva duž zaostataka tiroglosnog kanala koje je pronađeno u 83% slučajeva (20/24 preparata) kod novorođenčadi i dece (Sprinzl i sar., 2000). Ova dva nalaza, kao i nalaz da tiroglosni kanal prodire u hioidnu kost (Horisawa i sar., 1998) idu u prilog opravdanosti **Sistrankove hirurške tehnike** kojom se u slučajevima perzistirajućeg tiroglosnog kanala ili ciste tiroglosnog kanala vrši uklanjanje ovih zaostataka do korena jezika, kao i uklanjanje tela hioidne kosti (Sprinzl i sar., 2000; de Tristan i sar., 2014). Takođe, ovo akcesorno tiroidno tkivo koje postoji duž LGT može biti **potencijalno sedište benigne ili maligne tiroidne bolesti**.

Istmus tiroidne žlezde je **nestalna struktura** čije je prisustvo pronađeno u 93.4% slučajeva (99/106 preparata). Istmus **nedostaje u 6.6%** slučajeva (7/106 preparata) (**Slika 25**) što je dvostruko manja učestalost u poređenju sa srednjom vrednošću učestalosti od 13.7%, proisteklom iz 12 upoređivanih anatomskih studija (**Tabela 17**). Analizirajući ovu učestalost, uočili smo nešto veću učestalost odsustva istmusa u indijskoj populaciji (16.5%, 8 anatomskih studija) što bi mogao biti razlog veće učestalosti istmusa u poređenju sa našim rezultatima. Razlike u učestalosti prisustva istmusa, njegovom položaju i veličini mogu biti posledica genetičkih razlika vezanih za rasnu pripadnost (Won i sar., 2013).

Jedno od naših interesantnih otkrića je **odnos između istmusa i piramidnog lobusa** kojeg ilustruju dva naša nalaza. Ukoliko postoji PL, on najčešće počiva svojom bazom na gornjoj površini istmusa, što je zabeleženo u tri četvrtine slučajeva (76% slučajeva). Takođe, odsustvo istmusa je obično praćeno prisustvom PL (**Slika 25**), što je takođe zabeleženo u nešto manje od tri četvrtine slučajeva (71%). Smatramo da ovi nalazi ukazuju na izvestan stepen razvojne povezanosti između ove dve strukture tiroidne žlezde. Sankar i saradnici (2009) u svom prikazu slučaja opisuju nalaz agenezije istmusa sa potpuno odvojenim lateralnim lobusima tiroidne žlezde od kojih su polazili PL. Ovaj nalaz dvostrukog PL, uz odsustvo istmusa je zaista redak ali takođe ukazuje na izvestan stepen razvojne povezanosti između ove dve strukture. Agenezija istmusa je verovatno

posledica visoke birurkacije medijalnog tiroidnog primordijuma i visoke separacije njegovih lateralnih krakova koji se potpuno razdvajaju, spuštaju i formiraju odvojene lateralne lobuse tiroidne žlezde. U ovom slučaju, zaostajanje u daljem spuštanju razdvojenih lateralnih krakova može dovesti do formiranja PL uz odsustvo istmusa (Sgalitzer, 1941; Nilsson i Fagman, 2017; Das i sar., 2018).

Agenezija istmusa može biti udružena sa tiroidnom hemiagenezijom ili prisustvom ektopičnog tiroidnog tkiva, kao što je to već istaknuto (Duh i sar., 1994; Kaur i sar., 2019). Istmus tiroidne žlezde postoji kod većine sisara, tako da se tiroidna žlezda sastoji od dva lateralna lobusa povezana istmusom (Nilsson i Fagman, 2017). Istmus nedostaje kod vodozemaca, riba, pojedinih sisara (glodari, mesožderi, torbari, delfini i kitovi) i rezus majmuna (*Macaca mulatta*) tako da je kod ovih životinjskih vrsti tiroidna žlezda bilobarna struktura (Gorbman, 1955; Pastor i sar., 2006) ili parna struktura (Romer i Parsons, 1977).

Tabela 17. Učestalost odsustva suženja štitaste žlezde. Prikazana učestalost istmusa se može uporediti između različitih anatomskih studija.

Studija	Zemlja	Odsustvo istmusa
Tanriover, 2011	Turska	2.2%
Won, 2002	J. Koreja	3%
Milojević, 2021	Srbija	6.6%
Braun, 2007	Austrija	6.9%
Harjeet, 2004	Indija	7.9%
Prakash, 2012	Indija	8.6%
Veerahanumaiah, 2015	Indija	9%
Das, 2018	Indija	12.5%
Dave, 2019	Indija	13.8%
Joshi, 2010	Indija	16.7%
Ozgur, 2011	Turska	20%
Muguregowda, 2020	Indija	30.8%
Rande, 2008	Indija	33%

Istmus se najčešće nalazio u visini prve tri poluprstenaste krskavice traheje (T1-T3) što smo pronašli u nešto više od dve trećine slučajeva (78% slučajeva).

Istmus se nikada nije nalazio iznad krikoidne hrskavice grkljana, niti ispod šeste poluprstenaste hrskavici traheje (**Tabela 9**). Won i saradnici (2013) navode da se istmus u 51% slučajeva nalazi u visini prve tri poluprstenaste hrskavici traheje i da se nalazi u nivou između prve i sedme poluprstenaste hrskavice traheje (T1-T7), što je u dobroj saglasnosti sa našim rezultatima. Ovi autori navode i da je visok položaj istmusa povezan sa prisustvom PL. Joshi i saradnici (2010) navode da se istmus u 95% slučajeva nalazi u visini prve četiri poluprstenaste hrskavice traheje (T1-T4), dok drugi autori navode da se on nalazi u visini prve tri poluprstenaste hrskavice traheje (Germano i sar., 2019) ili u visini druge, treće i četvrte poluprstenaste hrskavice traheje (Arrangoiz i sar., 2018).

Veličina istmusa se odlikovala značajnom varijabilnošću. Prosečna dužina istmusa je bila 11.9 mm, njegova visina je iznosila 11.8 mm, dok je njegova debljina bila 4.4 mm. Dužina istmusa je bila zanemarljivo veća od njegove visine, što je u saglasnosti sa vrednostima koje navode Harjeet i saradnici (2004) i Joshi i saradnici (2009), ali u suprotnosti sa nalazom da je visina istmusa značajno veća od njegove dužine (Won i sar., 2013). Poredeći veličinu istmusa u odnosu na polnu pripadnost, ustanovili smo da je njegova dužina bila značajno veća kod osoba muškog pola u poređenju sa osobama ženskog pola. Polne razlike u veličini istmusa nisu uočene u sličnim studijama (Won i sar., 2013; Harjeet i sar., 2004). Takođe, istmus je bio značajno veći ukoliko je postojao PL što je još jedan od nalaza koji bi mogao ukazivati na izvestan stepen razvojne povezanosti između ove dve strukture.

Tabela 18. Veličina suženja štitaste žlezde. Prikazane su srednje vrednosti izražene u milimetrima u cilju poređenja između različitih anatomskih studija.

Studija	Zemlja	Dužina	Visina	Debljina
Harjeet, 2004	Indija	13.4	11.5	3.6
Joshi, 2009	Indija	18.5	11	-
Won, 2013	J. Koreja	11.1	15.9	3.4
Milojević, 2021	Srbija	11.9	11.8	4.4

Lateralni lobusi tiroidne žlezde su obično bili povezani istmusom (93% slučajeva). Predstavljali su strukture kupastog oblika sa širim donjim delom ili bazom i užim gornjim delom ili vrhom. Merenjem lateralnih lobusa ustanovili smo da je desni lobus bio veći od levog lobusa, mada razlika u veličini nije bila statistički značajna. Ovaj nalaz je u saglasnosti sa prethodno objavljenim rezultatima (Tanriover i sar., 2011; Ozgur i sar., 2011). Veličina levog lobusa je bila 45x23x21 mm, dok je veličina desnog lobusa iznosila 47x25x22 mm (**Tabela 19**). Mereni dijametri su pokazivali značajne i pozitivne intralobarne i interlobarne korelacije. Promene veličine lateralnih lobusa su ravnomerne jer sa povećanjem jednog dijametra dolazi do povećanja i drugih dijametra i obrnuto, smanjivanjem jednog dijametra dolazi do smanjivanja i drugih dijametra. Takođe, lateralni lobusi su bili neznatno veći kod osoba muškog pola u poređenju sa osobama ženskog pola ali ova razlika nije bila statistički značajna, što je u saglasnosti sa rezultatima prethodno izvedenih studija (Tanriover i sar., 2011; Muguregowda i sar., 2020).

Tabela 19. Veličina lateralnih režnjeva štitaste žlezde. Prikazane su srednje vrednosti izražene u milimetrima u cilju poređenja između različitih anatomskih studija.

Studija	LEVI LOBUS			DEJNI LOBUS		
	Visina	Širina	Debljina	Visina	Širina	Debljina
Joshi, 2010	42	-	12	43	-	11
Tanriover, 2011	52	29	23	53	30	24
Ozgur, 2011	54	27	-	56	27	-
Das, 2018	46	-	-	51	-	-
Milojević, 2021	45	23	21	47	25	22
Muguregowda, 2020	48	19	15	46	19	15

Štitasta žlezda se sastoji od tri lobusa, dva lateralna i piramidnog što smo ustanovili u 56% slučajeva, pa je možemo nazvati **trilobarnom strukturom (Slike 26 A, C i E)**. Poredeći prosečne veličine piramidnog i lateralnog lobusa, ustanovili smo da su **dužina i širina piramidnog lobusa dva puta manje od dužine i širine lateralnog lobusa**. Trilobarna tiroidna žlezda je pronađena i u slučajevima kada nije postojao istmus ove žlezde. Na osnovu naših rezultata proističe da prisustvo

trilobarnog tipa tiroidne žlezde bitno utiče na veličinu njenog istmusa jer je u ovom slučaju on izrazito veći (duži za 19% i širi za 14%).

Bilobarna tiroidna žlezda koja se sastoji od dva lateralna lobusa, bez piramidnog, je ređi tip koji smo pronašli u 44% slučajeva (*Slike 26 B, D i F*). Kod bilobarne tiroidne žlezde, lateralni lobusi su obično bili spojeni istmusom što je pronađeno u 96% slučajeva. Veoma retko, lateralni lobusi kod bilobarne tiroidne žlezde mogu biti međusobno potpuno razdvojeni (4% slučajeva) što se viđa u slučajevima kada ne postoji istmus.

Izuzetno retko, tiroidna žlezda može postojati kao **kvadrilobarna struktura** (1% slučajeva), ukoliko pored dva lateralna postoje i dva piramidna lobusa. Ovo se dešava i u slučajevima kada ne postoji istmus tiroidne žlezde, što smo pronašli na jednom od naših preparata (*Slika 27*). Kvadrilobarna tiroidea, sa dva lateralna i dva piramidna lobusa, uz ageneziju istmusa je opisana i u jednoj studiji prikaza slučaja (Sankar i sar., 2009).

6. ZAKLJUČCI

Piramidni lobus tiroidne žlezde postoji u 55.2% slučajeva i može se smatrati uobičajenom strukturom tiroidne žlezde ili njenim trećim lobusom. Piramidni lobus je neparna struktura koja u izuzetnim slučajevima može biti dvostruka usled razvojnog zaostajanja medijalnog tiroidnog primordijuma tokom njegove bifurkacije u sedmoj gestacijskoj nedelji. Piramidni lobus je jedinstvena struktura koja je spojena sa istmusom ili lateralnim lobusima tiroidne žlezde.

Piramidni lobus se neznatno češće nalazi na levoj strani vrata, neposredno uz mediosagitalnu ravan i češće je prisutan kod osoba muškog pola u poređenju sa osobama ženskog pola.

Piramidni lobus se na osnovu ishodišta i položaja svoje baze deli na pet osnovnih tipova: 1) Tip I piramidnog lobusa koji bazom polazi od središnjeg dela istmusa tiroidne žlezde, prisutan u 28% slučajeva, 2) Tip II piramidnog lobusa koji bazom polazi od mesta spoja istmusa i desnog lobusa, prisutan u 28% slučajeva, 3) Tip III piramidnog lobusa koji bazom polazi od mesta spoja istmusa i levog lobusa, prisutan u 22% slučajeva, 4) Tip IV piramidnog lobusa koji bazom polazi od levog lateralnog lobusa, prisutan u 19% slučajeva, 5) Tip V piramidnog lobusa koji bazom polazi od desnog lateralnog lobusa, prisutan u 3% slučajeva. Vrh piramidnog lobusa se u 72% slučajeva nalazi ispod nivoa gornje ivice tiroidne hrskavice grkljana a samo u 16% slučajeva doseže do nivoa tiroidne kosti.

Prisustvo piramidnog lobusa je u 59% slučajeva udruženo sa postojanjem tiroidnog vezivnog snopa i mišića podizača tiroidne žlezde. Koegzistencija ovih struktura bitno utiče na položaj i veličinu piramidnog lobusa. Piramidni lobus je pet puta duži, dva ipo puta širi i tri puta deblji ukoliko se javlja u koegzistenciji sa tiroidnim vezivnim snopom i mišićem podizačem tiroidne žlezde.

Prosečna dužina piramidnog lobusa je 22.6 mm, njegova širina je 11.2 mm a debljina 3.6 mm i on je neznatno veći kod osoba ženskog pola kod kojih je 2.3 mm duži, 1.6 mm širi i 0.4 mm deblji u poređenju sa osobama muškog pola.

Prisustvo piramidnog lobusa se teže uočava preoperativno tokom upotrebe ultrazvučne i scintigrafske dijagnostike pa se njegovo postojanje može prevideti ili zanemariti.

Istraživanja učestalosti, položaja, pružanja, odnosa i veličine piramidnog lobusa doprinose sigurnijem, kraćem i uspešnijem izvođenju hirurških zahvata na tiroidnoj žlezdi.

Piramidni lobus koji se nalazi visoko u vratu, pruža značajno iznad istmusa tiroidne žlezde ili je segmentirane građe može proći neopaženo i ostati neuklonjen tokom tiroidektomije.

Neuočen i neuklonjen piramidni lobus može biti uzrok ponovne pojave hipertiroidizma uprkos izvedenoj tiroidektomiji kod difuznih oboljenja tiroidne žlezde kao što su polinodozna struma i Hašimotov troiditis.

Pažljiva intraoperativna inspekcija i hirurško uklanjanje piramidnog lobusa bi trebalo da bude obavezni deo primarne operacije na tiroidnoj žlezdi jer bi ovaj lobus tiroidne žlezde mogao biti sedište nedijagnostikovanih primarnih malignih procesa ili recidivirajuće maligne bolesti.

Recidivirajuća benigna ili maligna bolest tiroidne žlezde usled hirurškog neuklanjanja piramidnog lobusa zahteva hiruršku reintervenciju, primenu složene ili invazivne postoperativne terapije u cilju sprečavanja sistemskog širenja maligne tiroidne bolesti.

Hirurško neuklanjanje piramidnog lobusa tokom totalne tiroidektomije može značajno oslabiti efekte postoperativne terapije uz primenu radioaktivnog joda ¹³¹I.

Piramidni lobus može biti prisutan zajedno sa zaostatkom tiroglosnog kanala.

Neinvazivni patološki procesi koji su ograničeni samo na piramidni lobus se mogu lečiti minimalno invazivnom hirurškom metodom.

Tiroidni vezivni snop je parcijalni vezivni zaostatak tiroglosnog kanala razapet između tela hioidne kosti i vrha piramidnog lobusa koji postoji u 28% slučajeva.

Tiroidni vezivni snop se nalazi uz mediosagitalnu ravan vrata, njegova prosečna dužina je 14 mm a njegova debljina iznosi 3 mm.

Tiroidni vezivni snop je dominantno vezivne građe uz preovlađivanje gustog iregularnog vezivnog tkiva i odsustvo bilo kakvog prostora nalik lumenu.

Prisustvo tiroidnog vezivnog snopa je uvek povezano sa piramidnim lobusom koji je u slučaju ove koegzistencije izrazito duži i značajno deblji.

Akcesorno tiroidno tkivo koje postoji duž migratornog puta medijalnog tiroidnog primordijuma predstavlja ektopično tiroidno tkivo koji se nalazi duž tiroidnog vezivnog snopa u vidu manjih ovalnih čvorića.

Akcesorno tiroidno tkivo se u 78% slučajeva javlja i u vidu manjih tkivnih nakupina koje zaostaju duž čitavog pružanja tiroidnog vezivnog snopa.

Unutar tiroidnog vezivnog snopa se često uočavaju tiroidni folikuli u vidu manjih grupica umetnutih unutar gustih mreža vezivnih vlakana.

Ektopično tiroidno tkivo koje se nalazi oko i unutar tiroidnog vezivnog snopa je neophodno ukloniti tokom hirurškog lečenja tiroidne bolesti kako ne bi došlo do njenog recidiva.

Ektopično tiroidno tkivo može biti ishodište papilarnog tiroidnog karcinoma.

Tiroidni vezivni snop može biti ishodište patoloških procesa koji se vezuju za perzistirajući tiroglosni kanal ili njegove zaostake, poput ciste tiroglosnog kanala.

Unutar tiroidnog vezivnog snopa se u izuzetno retkim slučajevima nalaze poprečnoprugasta mišićna vlakna koja bi mogla poticati od infrafaringealnog mezenhima kroz koji se probija medijalni tiroidni primordijum a koji delimično zaostaje oko tiroglosnog kanala i vremenom sa stapa sa mezenhimnom osnovom tiroidnog vezivnog snopa i delimično urasta u njega nakon čega dolazi do diferenciranja mezenhimnih progenitorskih ćelija u poprečnoprugaste mišićne ćelije.

Mišić podizač štitaste žlezde je varijabilni mišić koji se svojim gornjim delom pripaja na hioidnoj kosti ili tiroidnoj hrskavici grkljana, dok se svojim

donjim delom pripaja duž vezivne kapsule tiroidne žlezde, u predelu njenog istmusa, lateralnih lobusa ili vrha piramidnog lobusa.

Mišić podizač štitaste žlezde se često pogrešno identifikuje i zamenjuje sa tiroidnim vezivnim snopom.

Mišić podizač štitaste žlezde postoji u 12% slučajeva, češće se nalazi na levoj strani vrata i njegovo prisustvo je povezano sa piramidnim lobusom u 14% slučajeva.

Na osnovu položaja i porekla, mišić podizač štitaste žlezde se deli na tri tipa.

U 77% slučajeva ovaj mišić je varijabilni infrahioidni mišić (Tip I) sa gornjim pripojem na hioidnoj kosti i donjim pripojem ili na piramidnom lobusu, ili ostalim delovima tiroidne žlezde na osnovu čega se definišu dva podtipa, hiopiramidni i hioglandularni.

Veoma retko, mišić podizač štitaste žlezde predstavlja varijabilni laringealni mišić (15% slučajeva, Tip II) sa tiropiramidnim pružanjem koji se nalazio neposredno uz krikotiroidni mišić.

Izuzetno retko, mišić podizač štitaste žlezde predstavlja mišić mešovitog porekla (8% slučajeva, Tip III) koji se u odnosu na pripoje i poreklo može smatrati i infrahioidnim, i laringealnim mišićem jer se odlikuje višestrukim mišićnim snopovima različitog porekla.

Mišić podizač štitaste žlezde svojim dejstvom podiže tiroidnu žlezdu u slučajevima kada je hioidna kost fiksirana. Značaj ovakvog dejstva je nepoznat ali bi se moglo objasniti pretpostavkom da se radi o proprioceptivnom organu koji detektuje položaj i pokretljivost tiroidne žlezde.

Mišić podizač štitaste žlezde je jedinstven mišić izgrađen od jednog snopa (62% slučajeva), dok se znatno ređe sastoji od dva (23% slučajeva) ili tri varijabilna mišićna snopa (15% slučajeva).

Dužina mišića podizača štitaste žlezde je 33 mm, njegova širina iznosi 5 mm a debljina 1.3 mm.

Mišić podizač štitaste žlezde je poprečnoprugasti mišić sa karakterističnom fascikularnom građom i mestimičnim prisustvom akcesornog tiroidnog tkiva koje

je nađeno u 50% slučajeva, umetnuto između mišićnih snopova ili grupisano pod dubokom površinom mišića.

Aksesorno vezivno tkivo koje postoji duž mišića podizača štitaste žlezde bi moglo predstavljati zaostatak medijalnog tiroidnog primordijuma.

Grupisanje aksesornog tiroidnog tkiva duž tiroidnog vezivnog snopa (78% slučajeva) i mišića podizača štitaste žlezde (50% slučajeva) podržava opravdanost Sistrankove hirurške tehnike.

Aksesorno tiroidno tkivo koje postoji duž mišića podizača štitaste žlezde može biti potencijalno sedište benigne ili maligne tiroidne bolesti.

Istmus tiroidne žlezde je nestalna struktura prisutna 93% slučajeva koja ima važan odnos sa piramidnim lobusom.

U 76% slučajeva piramidni lobus počiva svojom bazom na gornjoj površini istmusa i ovaj lobus je prisutan i u slučajevima kada nema istmusa (71% slučajeva) što ukazuje na razvojnu povezanost između ove dve strukture tiroidne žlezde.

Agenezija istmusa je posledica visoke birurkacije medijalnog tiroidnog primordijuma i visoke separacije njegovih lateralnih krakova koji se potpuno razdvajaju, spuštaju i formiraju odvojene lateralne lobuse tiroidne žlezde.

Istmus se u 78% slučajeva nalazi u visini prve tri poluprstenaste hrskavice traheje i nikada ne zauzima položaj iznad krikoidne hrskavice grkljana, niti ispod šeste poluprstenaste hrskavici traheje.

Veličina istmusa je varijabilna, njegova prosečna dužina iznosi 12 mm, njegova visina je 12 mm, dok je njegova debljina 4 mm.

Dužina istmusa je značajno veća kod osoba muškog pola u poređenju sa osobama ženskog pola a istmus je i značajno veći ukoliko postoji piramidni lobus što je još jedan od nalaza koji ukazuje na razvojnu povezanost između ove dve strukture.

Lateralne lobuse tiroidne žlezde u 93% slučajeva povezuje istmus i oni imaju oblik kupe sa širim donjim delom ili bazom i užim gornjim delom ili vrhom.

Desni lobus (4.7x2.5x2.2 cm) je neznatno veći od levog lobusa (4.5x2.3x2.1 cm).

Lateralni lobusi su neznatno veći kod osoba muškog pola u poređenju sa osobama ženskog pola.

Štitasta žlezda je u 55% slučajeva trilobarna struktura koja se sastoji od dva lateralna lobusa i piramidnog lobusa što se uočava i u slučajevima agenezije tiroidnog istmusa.

Prisustvo trilobarnog tipa tiroidne žlezde bitno utiče na veličinu istmusa koji je u ovom slučaju izrazito veći jer je duži za 19% i širi za 14%.

Dužina i širina piramidnog lobusa su dva puta manje od dužine i širine lateralnog lobusa.

Štitasta žlezda je u 44% slučajeva bilobarna struktura koja se sastoji iz dva lateralna lobusa, levog i desnog.

U svega 1% slučajeva tiroidna žlezda predstavlja kvadrilobarnu strukturu kada pored dva lateralna lobusa postoje i dva piramidna lobusa.

7. LITERATURA

1. Arrangoiz R, Cordera F, Cuba D, Muñoz M, Moreno E, de Leon L. Comprehensive review of thyroid embryology, anatomy, histology and physiology for surgeons. *Int J Otolaryngology Head Neck Surg* 2018; 7:160-188.
2. Bakkar G, Materazzi M, Biricotti M, De Napoli L, Conte D, Galleri P i sar. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy (MIVAT) from A to Z. *Surg Today* 2015; 46:255-259.
3. Bansal M, Gandhi M, Ferris RL, Nikiforova MN, Yip L, Sally C i sar. Molecular and histopatologic characteristics of multifocal papillary carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2013; 37:1586-1591.
4. Barber TW, Cherk MH, Topliss DJ, Serpell JW, Yap KSK, Bailey M i sar. The prevalence of thyroglossal tract thyroid tissue on SPECT/CT following 131I ablation therapy after total thyroidectomy for thyroid cancer. *Clin Endocrinol* 2014; 81:266-70.
5. Benvenga S, Tuccari G, Ieni A, Vita R. Thyroid gland: Anatomy and physiology. *Iz Huhtaniemi I, Martini L, urednici. Encyclopedia of Endocrine Diseases. 2nd edition, Academic Press, San Diego, 2018; 382-391.*
6. Belli AM, Ingram CE, Heron CW, Husband JE. The appearance of the inferior thyroid veins on computed tomography. *Br J Radiol* 1988; 61:125-127.
7. Bergman R, Thompson S, Afifi A, Saadeh F. *Compendium of human anatomic variation. Urban and Schwarzenberg, Baltimore Munich 1988; 34-5.*
8. Bhatnagar KP, Nettleton GS, Wagner CE. Subisthmic accessory thyroid gland in man: a case report and a review of thyroid anomalies. *Clin Anat* 1997; 10:341-44.
9. Braun EM, Windisch G, Wolf G, Hausleitner L, Anderhuber F. The pyramidal lobe: clinical anatomy and its importance in thyroid surgery. *Surg Radiol Anat* 2007; 29:21-7.
10. Bumbaširević M, Lačković V, Milićević N, Milićević Ž, Mujović S, Obradović M i sar. *Histologija. Medicinski fakultet, Beograd, 2016; 337-341.*

11. Chaudhary P, Singh Z, Khullar M, Arora K. Levator glandulae thyroideae, a fibromusculoglandular band with absence of pyramidal lobe and its innervation: A case report. *J Clin Diagn Res* 2013; 7:1421-1424.
12. Chaudhary N, Niranjana R, Singh AK, Sinha DN, Pant MK. Pyramidal lobe and levator glandulae thyroideae in human fetal thyroid gland. *J Anat Sciences* 2016; 24:31-37.
13. Chou J, Walters A, Hage R, Zurada A, Michalak M, Tubbs RS. Thyroglossal duct cyst: anatomy, embryology and treatment. *Surg Radiol Anat* 2013; 35:875-81.
14. Das SR, Champatray S, Nayak GR, Mohanty BB. Study of morphological variations of thyroid gland in adult human cadavers. *J Evolution med Dent Sci* 2018; 7:2807-2810.
15. Dave MR, Rajguru J, Gupta D. A study of the variations in the morphology of the thyroid gland and its surgical correlations. *Int J Anat Res* 2019; 7:6269-6273.
16. de Tristan J, Zenk J, Kunzel J, Psychogios G, Iro H. Thyroglossal duct cyst: 20 years' experience (1992-2011). *Eur Arch Oto-Rhino-L* 2014; 272:2513-19.
17. Diana SM, Devi SS, Rieyaz HA. Morphology of the thyroid gland – A comparative study between male and female thyroid glands. *Int J Anat Res* 2019, 7:7193-7198.
18. Dionigi G, Congui T, Rovera F, Boni L. The middle thyroid vein: Anatomical and surgical aspects. *World J Surg* 2010; 34:514-520.
19. Duh Qy, Ciulla TA, Clark OH. Primary parathyroid hyperplasia associated with thyroid hemiagenesis and agenesis of isthmus. *Surgery* 1994; 115:257-263.
20. Dzepina D, Zurak K, Petric V, Cupic H. Pathological characteristic and clinical perspectives of papillary thyroid cancer: study of 714 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014; 271:141-148.
21. Eisler P. Der Levator glandulae thyroideae und verwandte pralaryngeale Muskelbildungen. *Anat Anz* 1900; 17:183-196.
22. Fancy T, Gallagher D, Horing JD. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngologic Clin North America* 2010; 43:221-227.
23. Fernandez LP, Lopez-Marquez A, Santisteban P. Thyroid transcription factors in development, differentiation and disease. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11:29-42.
24. Geraci G, Pisello F, LiVolsi F, Modica G, Sciume C. The importance of pyramidal lobe in thyroid surgery. *G Chir* 2008; 29:479-82.

25. Germano A, Schmitt W, Carvalho MR, Marques RM. Normal ultrasound anatomy and common anatomical variations of the thyroid gland plus adjacent structures – A pictorial review. *Clinical Imaging* 2019; 58:114-128.
26. Gorbman A. Some aspects of the comparative biochemistry of iodine utilization and the evolution of thyroid function. *Physiol Rev* 1955; 35:336-346.
27. Gregory JK, Guse DM. Unique variant of levator glandulae thyroideae muscle. *Clin Anat* 2007; 20:966-967.
28. Gruber W. Aufhängebänder der Thyreoidea. *Wiener med. Jahrb*, 1863.
29. Guerra G, Cinelli M, Mesoletta M, Tafuri D, Rocca A, Amato B i sar. Morphological, diagnostic and surgical features of ectopic thyroid gland: A review of literature. *Internal J Surg* 2014; 12:S3-S11.
30. Gunapriya R, Varsha S, Senthil KB. Levator glandulae thyroideae with absence of the pyramidal lobe – A case report. *Int J Anat Sci* 2010; 1:45-47.
31. Gupta R, Singla RK. Multiple anomalies in the morphology and blood supply of the thyroid gland: A case report. *J Clin Diagn Res* 2011; 5:1634-1636.
32. Gurleyik E, Dogan S. Accuracy of unstimulated basal serum thyroglobulin levels in assessing the completeness of thyroidectomy. *J Clin Med Res* 2014; 6:369-373.
33. Gurleyik E, Gurleyik G, Dogan S, Utku C, Cetin F, Onsal U. Pyramidal lobe of the thyroid gland: Surgical Anatomy in patients undergoing total thyroidectomy. *Anat Res Int* 2015; ID384148:1-5
34. Ha TK, Kim DW, Park HK, Jung SJ. Papillary thyroid microcarcinoma in a thyroid pyramidal lobe. *Ultrasonography* 2014; 33:303-06.
35. Harjeet A, Sahni D, Jit I, Aggarwal AK. Shape, measurements and weight of the thyroid gland. *Surg Radiol Anat* 2004; 26:91-95.
36. Hegedus L, Perrild H, Poulsen LR, Jasper R, Andersen M, Holm B i sar. The determination of thyroid volume by ultrasound and its relationship to body weight, age and sex in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metabol* 1983; 56:260-263.
37. Hojaji FC, Docko A, Franceschi L, Yendo TM, Akamatsu F, Jacomo AL i sar. Thyroid gland topography. *Arch Head Neck Surg* 2018; 47:e-0031.

38. Hollinshead WH. Anatomy for surgeons. Head and neck. 3rd edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 1982; 470-478.
39. Horisawa M, Sasaki J, Niinomi N, Yamamoto T, Ito T. Thyroglossal duct remnant penetrating the hyoid bone. A case report. *J Pediatr Surg* 1998; 33:725-726.
40. Hoyes AD, Kershaw DR. Anatomy and development of the thyroid gland. *Ear Nose Throat* 1985; 64:318-333.
41. Ignjatovic M. Double pyramidal thyroid lobe. *J Postgrad Med* 2009; 55:41-41.
42. Irawati N, Vaish R, Chaukar D, Deshmukh A, D'Cruz A. The tubercle of Yuckerkandl: An important landmark revisited. *Indian J Surg Oncol* 2016; 7:312-315.
43. Janus JR, Moore EJ, Price DL, Kasperbauer J. Robotic thyroid surgery: clinical and anatomical considerations. *Clin Anat* 2012; 25:40-53.
44. Jianu AM, Motoc A, Mihai AL, Rusu MC. An anatomical study of the thyroid arteries anastomoses. *Rom J Morphol Embryol* 2009; 50:97-101.
45. Johansson E, Andersson L, Ornros J, Carlsson T, Ingesson-Carissom C, Lianf S i sar. Revising the embryonic origin of thyroid C cells in mice and humans. *Development* 2015; 142:3519-3528.
46. Joshi SD, Joshi SS, Daimi SR, Athavale SA. The thyroid gland and its variations: A cadaveric study. *Folia Morphol* 2010; 69:47-50.
47. Kaur HJ, Kumar U, Bajwa SJS, Kalyian GS. Absent thyroid isthmus: embryological and clinical implications of a rare variation of thyroid gland revisited. *Thyroid Research Practice* 2019; 10:80-82.
48. Keyes EL. Demonstration of the nerve to the levator glandulae thyroideae muscle. *Anat Rec* 1940; 77:293-295.
49. Kim HG, lee S, Kim EK, Moon HJ, Kwak JY. Papillary carcinoma arising from the pyramidal lobe of the thyroid. *J Korean Soc Ultrasound Med* 2012; 31:27-30.
50. Kim DW, Jung SL, Baek JH, Kim J, Ryu JH, Na DG i sar. The prevalence and features of thyroid pyramidal lobe, accessory thyroid and ectopic thyroid as assessed by computed tomography: a multicenter study. *Thyroid* 2013; 23:84-91.
51. Krausen AS. The inferior thyroid veins – the ultimate guardians of the trachea. *Laryngoscope* 1976; 86:1849-1855.

52. Koimtzis GD, Papavramidis TS. Proper handling of the pyramidal lobe in minimal access thyroid procedures. *Endocrine* 2019; 65:520-523.
53. Lanz von T, Wachsmuth W. *Praktische Anatomie: Ein Lehr- und Hilfsbuch der Anatomischen Grundlagen Ärztlichen Handelns. Hals.* Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 2013; 225-238.
54. Laxmi V, Kaur K, Sharma R. Pyramidal lobe of the thyroid: A common congenital anomaly. *Int J Sci Res* 2017; 6:254-255.
55. Lee YS, Kim KJ, Chang HS, Park CS. Recurrence of papillary thyroid carcinoma in a remnant pyramidal lobe. *ANZ J Surg* 2011; 81:304.
56. Lehr RP Jr. Musculus levator glandulae thyroideae: an observation. *Anat Anz* 1979; 494-6.
57. Loukas M, Merbs W, Tubbs RS, Curry B, Jordan R. Levator glandulae thyroideae muscle with three slips. *Anat Sci Int* 2008; 83:273-76.
58. Maliković A. Štitasta žlezda (*glandula thyroidea*). Iz Đurić M, urednik. *Anatomija čoveka – Glava i vrat.* Medicinski fakultet, Beograd, 2020; 155-158.
59. Milojević B, Toševski J, Milisavljević M, Babić D, Maliković A. Pyramidal lobe of human thyroid gland: an anatomical study with clinical implications. *Rom J Morphol Embryol* 2013; 54:285-89.
60. Milojević B, Živaljević V, Paunović I, Maliković A. Thyroid fibrous band and levator glandulae thyroideae muscle: two different structures associated with the pyramidal lobe of the thyroid gland. *Arch Biol Sci* 2021; 73:73-81.
61. Mohebati A, Shaha AR. Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations. *Clin Anat* 2012; 25:19-31.
62. Mori M. Statistics on the musculature of the Japanese. *Okajimas Folia Jap* 1964; 40:195-300.
63. Muguregowda HT, Krishna G, Prakash KG. Morphological variations of the thyroid gland: An insight on embryological and clinicoanatomical considerations. *Thyroid Research Practice* 2020; 16:100-104.
64. Nikolić I, Rančić G, Radenković G, Lačković V, Todorović V, Mitić D i sar. *Embriologija čoveka. 7. izdanje,* Data Status, Beograd 2018, 100-101.

65. Nilsson M, Williams D. On the origin of cells and derivation of thyroid cancer: C cell story revisited. *Eur Thyroid J* 2016; 5:79-93.
66. Nilsson M, Fagman H. Development of the thyroid gland. *Development* 2017; 144:2123-2140.
67. Ogawa C, Kammori M, Onose H, Yamada E, Shimizu K, Yamada T. Follicular carcinoma arising from the pyramidal lobe of the thyroid. *J Nippon Med Sch* 2009; 76:169-72.
68. Organ GM, Organ CH. Thyroid gland surgery of the thyroglossal duct: exercise in applied embryology. *World J Surg* 2000; 24:886-90.
69. Ozgur Z, Celik S, Govsa F, Ozgur T. Anatomical and surgical aspects of the lobes of the thyroid glands. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011; 268:1357-63.
70. Pacifico FA, Filho GCS, Marinho AJP, Fonseca FDS, Aragao JA. A variant topography of the levator glandulae thyroideae: A case report. *Int J Anat Var* 2019; 12:10-11.
71. Pacini F, Schlumberger M, Harmer C, Berg GG, Cohen O, Duntas L i sar. Post-surgical use of radioiodine (¹³¹I) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation: a consensus report. *Eur J Endocrinol* 2005; 153:651-659.
72. Park JY, Kim DW, Park JS, Kang T, Kim YW. The prevalence of features of thyroid pyramidal lobes as assessed by CT. *Thyroid* 2012; 22:173-77.
73. Pastor VJ, Gil VJ, De Paz Fernandez FJ, Cachorro MB. Agenesis of the thyroid isthmus. *Eur J Anat* 2006; 10:83-84.
74. Phukon MJ, Dutta R, Reddy GN, Bhargabhi P, Syed NA. Right sided pyramidal lobe of the thyroid gland – A case report. *Int J Biol Med Res* 2012; 3:1893-1841.
75. Piccoli M, Mullineris D, Santi D, Gozzo D. Advances in Robotic Transaxillary Thyroidectomy in Europe. *Curr Surg Rep* 2017; 5:17.
76. Policeni BA, Smoker WRK, Reede DL. Anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands. *Semin Ultrasound CT MRI* 2012; 33:104-14.
77. Prabhakaran IY, George G. Pyramidal lobe, an embryological remnant in thyroidectomy under loupe magnification: A hospital based cross-sectional study in a tertiary care centre. *Int Surg J* 2015; 2:590-594.

78. Prakash, Rajini T, Ramachandran A, Savalgi GB, Venkata SP, Mokhasi V. Variations in anatomy of the thyroid gland: Clinical implications of a cadaver study. *Anat Sci Int* 2012; 87:45-49.
79. Ranade AV, Rai R, Pai MM, Nayak SR, Prakash, Krisnamurthy A i sar. Anatomical variations of the thyroid gland: possible surgical implications. *Singapore Med J* 2008; 49:831-34.
80. Rajabian A, Walsh M, Quraishi NA. Berry's ligament and inferior thyroid artery as reliable anatomical landmarks for the recurrent laryngeal nerve (RLN): a fresh-cadaveric study of the cervical spine. The RLN relevant to spine. *Spine J* 2017; 17:S33-S39.
81. Raut RS, Jadhav SS, Kulkarni PR. Morphometric study of pyramidal lobe and levator glandulae thyroideae and its surgical significance. *Int J Anat Res* 2018; 6:5538-5543.
82. Rico F, Lung J. Thyroid embryonic anomalies involving the medial and lateral anlagen: Two surgical case reports. *Case Reports Surg* 2019; ID3174848:1-6.
83. Ritchie JE, Balasubramanian SP. Anatomy of pituitary, thyroid, parathyroid and adrenal glands. *Surgery (Oxford)* 2014; 32:499-503.
84. Rocha TFA, Costa RV, Marcal AC, Moura TR, Rodrigues TMA. A study on maturation of thyroid gland in human fetuses. *J Morphol Sci* 2010; 27:112-115.
85. Rodriguez-Vázquez JF, Kim JH, Verdugo-López S, Murakami G, Cho KH, Asakawa S i sar. Human fetal hyoid body origin revisited. *J Anat* 2011; 219:143-149.
86. Romer S, Parsons TS. The vertebrate body. Saunders, Philadelphia, 1977; 555-556.
87. Ryu JH, Kim DW, Kang T. Pre-operative detection of thyroid pyramidal lobes by ultrasound and computed tomography. *Ultrasound Med Biol* 2014; 40:1442-1446.
88. Sankar D, Bhanu S, Susan PJ, Gajendra K. Agenesis of isthmus of the thyroid gland with bilateral levator glandulae thyroideae. *Int J Anat Var* 2009; 2:29-30.
89. Santrac N, Besic N, Buta M, Orici M, Djuriscic I, Pupic G i sar. Lymphatic drainage, regional metastases and surgical management of papillary thyroid carcinoma

arising in pyramidal lobe – A single institutional experience. *Endocr J* 2014; 61:55-59.

90. Sato S. Statistical studies on the exceptional muscles of the Kyushu Japanese. *Kurume Med J* 1968; 15:83-94.

91. Sgalitzer KE. Contribution to the study of the morphology of the thyroid gland. *J Anat* 1941; 75:389-405.

92. Sheahn P, Murphy MS. Thyroid tubercle of Zuckerkandl: Importance in thyroid surgery. *Laryngoscope* 2011; 121:2335-2337.

93. Sinos G, Sakorafas GH. Pyramidal lobe of the thyroid: Anatomical considerations of importance in thyroid cancer surgery. *Oncol Res Treat* 2015; 38:309-310.

94. Skandalakis JE. Neck: Thyroid gland. Iz Skandalakis JE, urednik. *Surgical Anatomy. The embryologic and anatomic basis of modern surgery*. 14th edition, Paschalidis Medical Publications, Athens, 2004; 3-116.

95. Skilbeck C, leslie A, Simo R. Thyroid isthmusectomy: a critical appraisal. *J Laryngol Otol* 2007; 121:986-989.

96. Sobotta J. Anatomie der Schilddrüse. Iz Bardeleben von K urednik. *Handbuch der Anatomie des Menschen, dritte Abteilung, vierter Teil*. Verlag von Gustav Fischer, Jena, 1914; 155-220.

97. Sprinzel GM, Koebke J, Eckel HE, Wimmers-Klick J, Thumfart WF. Morphology of human thyroglossal tract: A histologic and macroscopic study in infants and children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109:1135-1139.

98. Sravani T, Sofia P, Devi CKL. Anomalous development of thyroid gland: A cadaveric study in coastal population of Andhra Pradesh. *Indian J Clin Anat Physiol* 2019; 6:220-223.

99. Stewart WB, Rizzolo LJ. Embryology and surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. Iz Oertli D, Undelsman R, urednici. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 2012; 15-23.

100. Streckeisen A. Beiträge zur Morphologie der Schilddrüse. *Arch Pathol Anat Physiol Klinische Med* 1886; 103:131-186.

101. Sturniolo G, Bonanno L, Gagkiano E, Tonante A, Taranto F, Mamo M i sar. The thyroid pyramidal lobe: frequency, morphological features and related diseases. *Chir Ital* 2008; 60:41-46.
102. Szinnai G, Lacroix L, Carre A, Guimiot F, Talbot M, Martinovic J i sar. Sodium/iodide syporter (NIS) gene expression is the limiting step for the onset of thyroid function in the human fetus. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:70-76.
103. Takanashi Y, Honkura Y, Rodriguez-Vazquez JF, Murakami G, Kawase T, Katori Y. *Ann Anat* 2015; 197:29-37.
104. Tanriover O, Comunoglu N, Eren B, Comunoglu C, Turkmen N, Bilgen S i sar. Morphometric features of the thyroid gland: A cadaveric study of Turkish people. *Folia Morphol* 2011; 70:103-108.
105. Thompson LDR, Herrera HB, Lau SK. A clinicopathologic series of 685 thyroglossal duct remnant cysts. *Head and Neck Pathol* 2016; 10:465-474
106. Tsegay AT, Berhe T, Amdeslase F, Hayelom H. Variations on arterial supply of thyroid gland and its clinical significance in selected universities of North Ethiopia. *Int J Anat Res* 2019; 7:6830-6834.
107. Xiao H, Zhuang W, Wang S, Yu B, Chen G, Zhou M i sar. Arterial embolization: A novel approach to thyroid ablative therapy for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3583-3589.
108. Viswanath N. A study of levator glandulae thuroideae in South Indian population. *Int J Sci Res* 2017; 6:33-36.
109. Viveka S. Review of surgical anatomy of tubercle of Zuckermandl and its importance in thyroid surgery. *J Health Res* 2018; 5:91-95.
110. Veerahanumaiah S, Dakshayani KR, Menasinkai SB. Morphological variations of the thyroid gland. *Int J Res Med Sci* 2015; 3:53-57.
111. Wafae N, Hirose K, Franco C, Wafae GC, Ruiz CR, Daher L i sar. The anatomy of the human thyroid veins and its surgical application. *Folia Morphol* 2008; 67:221-225.
112. Wahl RA, Vorlander C, Kriener S, Pedall J, Spitz M, Hansmann ML. Isthmus-preserving total bilobectomy: an adequate operation for C-cell hyperplasia. *World J Surg* 2006; 30:860-71.

113. Wang M, Zou X, Li Z, Zhu J. Recurrence of papillary thyroid carcinoma from the residual pyramidal lobe: A case report and literature review. *Medicine* 2019; 98:15(e15210).
114. Wassner AJ, Brown RS. Congenital hypothyroidism: recent advances. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2015; 22:407-412.
115. Watanabe S, Suda M. On the musculus levator glandulae thyroideae of the Ainu. *Saporro Igacu Zasshi* 1962; 21:115-120.
116. Wei S, LiVolsi VA, Baloch ZW. Pathology of thyroglossal duct: an institutional experience. *Endocr Pathol* 2015; 26:75-9.
117. Won HS, Chung IH. Morphological variations of the thyroid gland in Korean adult. *Korean J Phys Antropol* 2002; 15:119-125.
118. Won HS, Han SH, Oh SC, Chung IH, Won HJ, Kim JH. The location and morphometry of the thyroid isthmus in adult Korean cadavers. *Anat Sci Int* 2013; 88:212-216.
119. Yilmaz E, Celik HH, Durgun B, Atasever A, Ilgi S. Arteria thyroidea ima arising from brachiocephalic trunk with bilateral absence of inferior thyroid arteries: A case report. *Surg Radiol Anat* 1993; 15:197-199.
120. Yoon SG, Yi JW, Seong CY, Kim JK, Kim SJ, Chai YJ i sar. Clinical characteristics of papillary thyroid carcinoma arising from the pyramidal lobe. *Ann Surg Treat Res* 2017; 92:123-128.
121. Zaman M uz, Fatima N, Zaman U, Sajjad Z. Pyramidal lobe on 99mtechnium thyroid scan: Incidence, origin and association with thyroid function. *Saudi Surg J* 2013; 1:37-40.
122. Živić R, Radovanović R, Vekić B, Marković I, Džodić R, Živaljević V. Surgical anatomy of the pyramidal lobe and its significance in thyroid surgery. *SAJS* 2011; 49:110-14.

Biografija

Bojan M. Milojević

Bojan Milojević je rođen 6.7.1979. godine u Brugg-u, Švajcarska. Osnovnu školu i gimnaziju je završio u Raški. Medicinski fakultet u Beogradu je upisao školske 1998/99. godine i završio 28.2.2006. godine. Lekarski staž je obavio u Zdravstvenom centru „Studenica“ u Kraljevu, nakon čega je položio stručni ispit. Od 30.7.2007. do 4.2.2019. godine bio je zaposlen u Domu zdravlja Raška, gde je u periodu od 2012. do 2013. godine obavljao posao šefa Odeljenja hitne medicinske pomoći, a od avgusta 2018. do februara 2019. godine je bio i direktor Doma zdravlja u Raški. Specijalizaciju iz radiologije je upisao 2014. godine i završio 2018. godine na Vojnomedicinskoj akademiji u Beogradu. Radio je kao specijalista radiologije u Institutu za medicinu rada „Dr Dragomir Karajović“ u Beogradu tokom 2019. i 2020. godine. Trenutno je zaposlen kao specijalista radiologije na Vojnomedicinskoj akademiji u Beogradu.

Spisak objavljenih radova:

1. Maliković A, Vučetić B, Milisavljević M, Toševski J, Sazdanović P, Milojević B, Malobabić S. Occipital sulci of the human brain: variability and morphometry. *Anat Sci Int* 2012; 87(2):61-70.
2. Milojević B, Toševski J, Milisavljević M, Babić D, Maliković A. Pyramidal lobe of the human thyroid gland: an anatomical study with clinical implications. *Rom J Morphol Embryol* 2013; 54(2):285-289.
3. Morbus Scheuermann – prikaz slučaja. Milojević B, Stefanović D, Sekulović L, Vasić-Vilić J. Kongres radiologa Srbije sa međunarodnim učešćem, Beograd, 2015, poster prezentacija.
4. Milojević B, Živaljević V, Paunović I, Maliković A. Thyroid fibrous band and levator glandulae thyroideae muscle: two different structures associated with the pyramidal lobe of the thyroid gland. *Arch Biol Sci* 2021; 73(1):73-81.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani **Bojan Milojević**

broj upisa _____

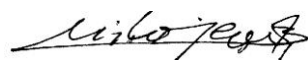
Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

„Morfološka istraživanja štitaste žlezde čoveka i njihov klinički značaj”

- 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, _____

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora **Bojan Milojević**

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada

“Morfološka istraživanja štitaste žlezde čoveka i njihov klinički značaj”

Mentor: Prof. dr Aleksandar Maliković

Komentor: Prof. dr Ivan Paunović

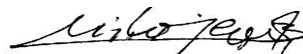
Potpisani: Bojan Milojević

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, _____

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

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

“Morfološka istraživanja štitaste žlezde čoveka i njihov klinički značaj”

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

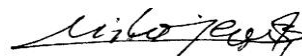
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima

5. Autorstvo – bez prerade

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

Potpis doktoranda



U Beogradu, _____

1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.