



**UNIVERZITET U NOVOM SADU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**STUDIJE KLINIČKE MEDICINE**

**PROCENA ENDOSKOPSKE MINIMALNO INVAZIVNE  
TIREOIDEKTOMIJE U NODOZNIM OBOLJENJIMA  
ŠTITASTE ŽLEZDE**

**DOKTORSKA DISERTACIJA**

**Mentor: Prof. dr Dejan Ivanov    Kandidat: mr sci med. Dejan Ilinčić**

**Novi Sad, 2016 godine**

**UNIVERZITET U NOVOM SADU - MEDICINSKI FAKULTET****KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA**

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora:	Dejan Ilinčić
Mentor: MN	Prof. dr Dejan Ivanov
Naslov rada: NR	PROCENA ENDOSKOPSKE MINIMALNO INVAZIVNE TIREOIDEKTOMIJE U NODOZNIM OBOLJENJIMA ŠTITASTE ŽLEZDE
Jezik publikacije: JP	Srpski jezik (latinica)
Jezik izvoda: JI	Srpski / Engleski
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2016.
Izdavač: IZ	Autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Novi Sad
Fizički opis rada: FO	7 poglavlja, 90 strana, 11 slika, 11 grafikona, 12 tabela i 111 navedenih referenci
Naučna oblast: NO	Medicina

Naučna disciplina: ND	Hirurgija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	Ključne reči: tireoidni nodus; tireoidne bolesti; minimalno invazivne hirurške metode; tireoidektomija; video asistirana hirurgija; postoperativne komplikacije
UDK	616.441-089.87
Čuva se: ČU	Biblioteka Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad, Srbija
Važna napomena:	
Izvod: IZ	<p>Uvod: Hirurško lečenje nodozne bolesti štitaste žlezde predstavlja jednu od najčešće izvođenih operacija u endokrinom hirurškom području. Pored klasičnih hirurških metoda, poslednjih godina su se pojavile različite tehnike minimalno invazivne tireoidektomije kao rezultat sveukupnog trenda razvoja minimalno invazivnih hirurških tehnika. Kliničke indikacije i prednosti izvođenja minimalno invazivne video-asistirane tireoidektomije (MIVAT) u odnosu na klasičnu hiruršku tehniku u lečenju nodozne bolesti štitaste žlezde su i dalje nedovoljno definisane i u fokusu su savremenih istraživanja. Cilj istraživanja je procena učestalosti komplikacija (intraoperativno i postoperativno krvarenje, pareza i paraliza laringealnog živca, hipoparatiroidizam) tokom i nakon minimalno invazivne tireoidektomije u nodoznim benignim oboljenjima štitaste žlezde uz poređenje sa klasičnom tireoidektomijom, da se ispita intenzitet postoperativnog bola, merenjem pomoću vizuelno analogne skale tokom sedam postoperativnih dana, nakon minimalno invazivne tireoidektomije u nodoznim benignim oboljenjima štitaste žlezde uz poređenje sa klasičnom tireoidektomijom, kao i da se ispita dužina bolničkog boravka nakon minimalno invazivne tireoidektomije u nodoznim benignim oboljenjima štitaste žlezde uz poređenje sa klasičnom tireoidektomijom. Metodologija: Ispitivanje je sprovedeno kao prospektivna, kontrolisana randomizirana studija, u trajanju od novembra 2014. do aprila 2016. godine i obuhvatila je analizu 100 pacijenata operisanih na Klinici za grudnu hirurgiju Instituta za plućne bolesti Vojvodine zbog nodozne bolesti štitaste žlezde. Svi ispitanici su podeljeni u dve osnovne grupe u odnosu na operativnu tehniku: klasična metoda (KM) i minimalno invazivna videoasistirana metoda (MIVAM). Faze u toku ispitivanja su obuhvatile: analizu podataka o preoperativnim morfo-funkcionalnim dijagnostičkim testovima za nodoznu bolest štitaste žlezde (karakteristike ultrazvučnog nalaza nodozne promene i vrednosti volumena izmenjenog režnja štitaste žlezde), nalaz citološkog pregleda punktata tiroidnog nodusa dobijenog tankom iglom, laboratorijski pokazatelji poremećaja štitaste žlezde u cilju definisanja funkcionog stanja, odnosno postojanja autoimunog oboljenja štitaste žlezde; analizu perioperativnih karakteristika hirurških metoda [dužina incizije (cm), operativno vreme (min), težina odstranjenog patoanatomskog supstrata (gr), intraoperativni gubitak krvi (ml)], analiza ranih postoperativnih komplikacija (krvarenje i hematoma, povreda donjeg rekurentnog laringealnog živca (nalaz direktne laringoskopije na kraju operacije), hipokalcemija, kolaps traheje, edem larinksa, serom, infekcija, dehiscencija], analiza nehirurških komplikacija, dužina hospitalizacije u danima, intenzitet i dužina trajanja postoperativnih bolova [(upotreba vizuelno analogne skale (VAS) bola 1, 2 i 7 postoperativnog dana)], kasne postoperativne komplikacije (6 meseci nakon operacije), stepen zadovoljstva estetskim rezultatom (anketa sprovedena na kontrolnom pregledu 6 meseci nakon operacije-kozmetski skor). Rezultati: U periodu izvođenja studije od novembra 2014. do aprila 2016. godine, nakon primene kriterijuma za uključivanje/isključivanje iz studije od 175 preostalo je 102 ispitanika, zbog patohistološkog nalaza maligniteta ex tempore biopsije kod jednog pacijenta, a kao i zbog intraoperativno uočenih izraženih adhezivnih promena kod jednog pacijenta urađena je konverzija, odnosno promena operativne tehnike minimalno invazivne u klasičnu metodu. U statističku obradu je uključeno ukupno 100 ispitanika podeljenih u dve grupe: grupu I bolesnika - KM (n = 50) i grupu II bolesnika - MIVAM (n = 50). U ispitivanje je ukupno uključeno 78 žena i 22 muškarca. U odnosu na polnu strukturu u ispitivanim grupama nije uočena postojanje statistički značajne zastupljenosti u</p>

	<p>zastupljenosti muškog (<math>p = 0,18</math>), odnosno ženskog pola (<math>p = 0,59</math>). Takođe, uočeno je da među grupama ispitanika ne postoji statistički značajna razlika po godinama života (<math>p = 0,16</math>). Nije bilo statistički značajne razlike između ispitivanih grupa u odnosu na vrstu oboljenja štitaste žlezde i funkcioni status, kao ni u odnosu na ultrazvučne karakteristike solitarnog (dominantnog) nodusa kod ispitanika (veličine nodusa, ehogenost nodusa, ivica nodusa, kalcifikacija, vaskularizacije), u odnosu na citološku dijagnozu aspirata uboda tankom iglom (benigni, neodgovarajući, sumnjivi), te u odnosu na volemn izmenjenog režnja. Analizom perioperativnih pokazatelja hirurških metoda u grupi MIVAM je utvrđena statički značajno manja dužina incije u odnosu na KM grupu (<math>2,0 \pm 0,5</math> cm vs. <math>7 \pm 1,9</math> cm, <math>p = 0,00</math>), dok se težina patoanatomskog supstata (<math>18,3 \pm 6,4</math> vs. <math>19,6 \pm 5,2</math> gr, <math>p = 0,21</math>), operativno vreme za izvođenje lobektomije (<math>54 \pm 14</math> vs. <math>61 \pm 16</math> min, <math>p = 0,25</math>), odnosno operativno vreme za izvođenje tireoidektomije (<math>72 \pm 27</math> vs. <math>85 \pm 24</math> min, <math>p = 0,36</math>) nisu statistički značajno razlikovali između ispitivanih grupa. U grupi MIVAM, rane postoperativne komplikacije (krvarenje, povreda donjeg rekurentnog laringealnog živca I hipokalcemija) su se javile kod 8% (4/50), a u KM grupi kod je 10% (5/50), što nije bilo statistički značajno (<math>p = 0,72</math>). U odnosu na kasne postoperativne komplikacije, samo je kod jednog pacijenta iz MIVAM grupe registrovano postojanje keloida, dok se (trajni hipoparatiroidizam, recidivantni hipertiroidizam, reakcija na strano telo) nije zabeleženo. Nije uočena statistički značajna razlika (<math>p &gt; 0,005</math> za sve) u zastupljenosti vrste nalaza patohistološkog pregleda odstranjenog supstrata (koloidna struma, folikularni adenoma, cista, papilarni karcinom i Hashimoto tiroiditis). Pacijenti iz MIVAM grupe statistički značajno imaju manji prosečan intenzitet bola po VAS skali u vremenskim intervalima nakon operacije 6h, 24h i 48 h (<math>p &lt; 0,05</math>, za sve). Ukupni kozmetički skor je bio statistički značajno viši u MIVAM grupi u odnosu na KM grupu (<math>18,9 \pm 1,4</math> vs. <math>15,8 \pm 1,3</math>, <math>p = 0,00</math>). Zaključci: Učestalost ranih postoperativnih komplikacija (intraoperativno i postoperativno krvarenje, pareza i paraliza laringealnog živca, hipokalcemija) je bez signifikantne razlike, praktično podjednakakod pacijenata operisanih minimalno invazivnom metodom u komparaciji sa klasičnom metodom. Prosečna dužina trajanja minimalno invazivne tireoidektomije i klasične tireoidektomije je bez signifikatne razlike, što može govoriti o odgovarajućem nivou hirurške tehnike koji omogućava prednosti minimalne invazivnosti kao hirurškog principa. Dužina hospitalizacije nakon minimalno invazivne tireoidektomije je značajno kraća u odnosu na klasičnu tireoidektomiju, što značajno doprinosi sveukupnom oporavku pacijenta, a na taj način i troškovi lečenja se umanjuju. Primena minimalno invazivne tireoidektomije u odnosu na klasičnu tireoidektomiju, dovodi do smanjenja subjektivnog osećaja postoperativnog bola, u toku hospitalizacije (6 i 24 h), kao i sedam dana nakon intervencije. Kozmetički skor, kao pokazatelj zadovoljstva pacijenta sa izgledom ožiljka je statistički značano viši kod pacijenata koji su operisani minimalno invazivnom hirurškom tehnikom u odnosu na pacijente koji su operisani klasičnom metodom, što je u odnosu na predominantnu zastupljenost ženskog pola u ispitivanim grupama od posebnog značaja pri odabiru terapijskog tretmana. Prema rezultatima studije, nameće se opravdanost i potreba uvođenja minimalno invazivne tiroidektomije u standardnu kliničku praksu kao metode hirurškog lečenja nodozne bolesti štitaste žlezde kod pacijenata sa urednim funkcionim statusom štitaste žlezde, kod kojih je veličina solitarnog/dominantnog nodusa do 35 mm.</p>
Datum prihvatanja teme od strane Senata	09.07.2015.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	Predsednik: Član: Član: Član: Član:

**UNIVERSITY OF NOVI SAD - FACULTY OF MEDICINE****KEY WORD DOCUMENTATION**

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD Thesis
Author: AU	Dejan Ilinčić
Mentor: MN	Prof. Dejan Ivanov, MD, PhD.
Title: TI	ENDOSCOPIC MINIMALLY INVASIVE THYROIDECTOMY FOR NODULAR THYROID DISEASE
Language of text: LT	Serbian/Latin
Language of abstract: LA	Serbian / English
Country of publication: CP	Republic of Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2016.
Publisher: PU	Author's reprint
Publication place: PP	Novi Sad, Hajduk Veljkova 3
Physical description: PD	Chapters 7, pages 90, pictures 11, graphs 11, tables 12 i 111 references
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Surgery
Subject, Key words SKW	Thyroid Nodule; Thyroid Diseases; Minimally Invasive Surgical Procedures; Thyroidectomy; Video-Assisted Surgery; Postoperative Complications
UC	616.441-089.87
Holding data: HD	Library of Medical Faculty Novi Sad, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad, Serbia
Note:	

N	
Abstract: AB	<p><b>INTRODUCTION:</b> Surgical treatment of nodular thyroid disease is one of the most commonly performed procedures in endocrine surgery. In addition to traditional surgical methods, different techniques of minimally invasive thyroid surgery have been developed. Clinical indications for the surgical treatment of nodular thyroid disease with minimally invasive video-assisted surgical technique are still insufficiently defined. The aim of the study was to estimate the incidence of complications (intraoperative and postoperative bleeding, paresis and paralysis of the laryngeal nerve, hypoparathyroidism) during and after minimally invasive thyroidectomy in benign nodular thyroid disease with a comparison with conventional thyroidectomy, to examine the intensity of postoperative pain, measured by a visual analog scale for seven postoperative days after surgery, as well as to examine the length of hospitalisation after minimally invasive thyroidectomy with a comparison with conventional thyroidectomy. <b>METHODOLOGY:</b> The study was conducted as a prospective, randomized controlled studies, from November 2014 to April 2016 and included the analysis of 100 patients operated at the Clinic for Thoracic Surgery, Institute for Pulmonary Diseases due to nodular thyroid disease. All subjects were divided into two basic groups according to the surgical technique: classical method (KM) and minimally invasive video-assisted method (MIVAM). Stages during the study included: analysis of data on preoperative morpho-functional diagnostic tests for thyroid disease (characteristic ultrasound findings, nodule characteristics, volume of exchanged thyroid gland lobe), cytologic examination of aspirates of thyroid nodules obtained by fine needle, laboratory indicators of thyroid disorders gland in order to define the functional status and the presence of autoimmune thyroid disease; analysis of perioperative characteristics of surgical methods [incision length (cm), operative time (min), weight of removed pathoanatomic substrate (gr), intraoperative blood loss (ml)], the analysis of early postoperative complications (bleeding and hematoma, injury to lower recurrent laryngeal nerve (finding direct laryngoscopy at the end of the operation), hypocalcemia, the collapse of the trachea, laryngeal edema, seroma, infection, dehiscence] analysis nonsurgical complications, length of hospitalisation in hours, the intensity and duration of postoperative pain [(use of the visual analog scale (VAS) pain 1, 2 and 7 postoperative days)], late postoperative complications (6 months after surgery), the level of aesthetic satisfaction score (on control examination 6 months after surgery-cosmetic score). <b>RESULTS:</b> In the period of the study from November 2014 to April 2016, from 175 patients with nodular thyroid disease 102 was observed after application of the inclusion/exclusion criteria. Since in the further analysis two patients was excluded (due to histological findings of malignancy ex tempore biopsy in one patient, and because of a perceived intraoperatively expressed adhesive changes in one patient underwent conversion) in statistical analysis patients were divided into two groups: group I patients - KM (n = 50) and group II patients - MIVAM (n = 50). The study included a total of 78 women and 22 men, it was observed that between the groups there was no statistically significant difference according to age (<math>p = 0,16</math>). There were no statistically significant differences between the groups in terms of the type of thyroid gland function and functional status, as well as in relation to the ultrasonographic characteristics of solitary (dominant) nodule in the subjects (the size of nodules, echogenicity nodes, the edge nodes, calcification, vascularization), the cytological diagnosis of fine needle aspiration puncture (benign, inappropriate, suspicious) and with respect to the lobe volume. The analysis of indicators of perioperative surgical methods in the group MIVAM was significantly smaller length compared to KM group (<math>2,0 \pm 0,5</math> cm vs. <math>7 \pm 1,9</math> cm, <math>p = 0,00</math>), until the weight of pathoanatomic substrate (<math>18,3 \pm 4</math> vs. <math>19 \pm 6,5</math> g, <math>p = 0,21</math>), the operating time for performing a lobectomy (<math>54 \pm 14</math> vs. <math>61 \pm 16</math> min, <math>p = 0,25</math>) or operative time to perform the surgery (<math>72 \pm 27</math> vs. <math>85 \pm 24</math> min, <math>p = 0,36</math>) were not significantly different between the groups. The group MIVAM, early postoperative complications (bleeding, injury to the lower recurrent laryngeal nerve and hypocalcemia) occurred in 8% (4/50), and KM group in 10% (5/50), which was not statistically significant (<math>p = 0,72</math>). Compared to late postoperative complications, only one patient from group MIVAM registered the existence of keloids, while (permanent hypoparathyroidism, recurrent hyperthyroidism, a reaction to a foreign body) was not recorded. There was no statistically significant difference (<math>p &gt; 0,005</math> for all) in the presence of histological types of findings review the removed substrate (colloid goiter, follicular adenoma,</p>

	<p>cysts, papillary carcinoma and Hashimoto's thyroiditis). Patients in MIVAM groups have significantly lower average pain intensity by VAS scale at intervals after surgery 6h, 24h and 48 h (<math>p &lt; 0,05</math>, for all). Total cosmetic score was significantly higher in MIVAM group compared to the KM group (<math>18,9 \pm 1,4</math> vs. <math>15,8 \pm 1,3</math>, <math>p = 0,00</math>).</p> <p>CONCLUSIONS: The incidence of early postoperative complications (intraoperative and postoperative bleeding, paresis and paralysis of the laryngeal nerve, hypocalcemia) were without significant differences between patients operated with minimally invasive method in comparison to the classical method. The average duration of minimally invasive thyroidectomy and classical thyroidectomy were without statistical significance difference, suggesting the appropriate level of surgical technique that enables the advantages of minimal invasiveness as surgical principles. Length of hospitalization after minimally invasive thyroidectomy was significantly shorter compared to conventional thyroidectomy, which significantly contributes to the overall recovery of the patient, lowering the cost of treatment. Minimally invasive thyroidectomy compared to conventional thyroidectomy, decreases the subjective feeling of postoperative pain, during hospitalization (6 and 24 h), as well as seven days after the intervention. In one-fifth of patients who underwent minimally invasive surgery method in the postoperative course of the subjective sensation of pain was not recorded. Cosmetic score as an indicator of patient satisfaction with the appearance of the scar was statistically higher in patients who underwent surgery less invasive surgical technique compared to patients who were operated by the classical method. According to the study, minimally invasive thyroidectomy has been demonstrated to be safe and superior to conventional open techniques for surgical treatment of nodular thyroid disease in patients with normal thyroid function with solitary/dominant nodule size <math>&lt; 35</math> mm.</p>
Accepted on Senate on: AS	09.07.2015.
Defended: DE	
Thesis Board: DB Defend	president: member: member: member: member:

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
1.1. Nodозна bolest štitaste žlezde .....	2
1.1.1. Epidemiološki podaci .....	2
1.1.2. Klinička slika .....	3
1.1.3. Dijagnostika i klinička slika .....	5
1.1.4. Indikacija za hirurško lečenje nodozne bolesti štitaste žlezde .....	8
1.2. Hirurško lečenje nodozne bolesti štitaste žlezde .....	9
1.2.1. Hirurška anatomija štitaste žlezde .....	9
1.3. Hirurške tehnike.....	18
1.3.1. Istorijat .....	18
1.3.2. Klasične hirurške tehnike operacije štitaste žlezde .....	21
1.3.3. Endoskopske hirurške tehnike operacije štitaste žlezde .....	23
1.3.4. Minimalno invazivna video asistirana tiroidektomija (MIVAT) .....	26
1.3.5. Minimalno invazivna neendoskopska tiroidektomija (MINET).....	32
1.4. Komplikacije tireoidne hirurgije .....	34
1.4.1. Postoperativna hipokalcemija .....	34
1.4.2. Hipoparatiroidizam .....	35
1.4.3. Pareza rekurentnog laringelnog nerva .....	36
1.4.4. Postoperativno krvarenje .....	36
1.4.5. Komplikacije rane .....	37
<b>2. RADNA HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>38</b>
<b>3. MATERIJAL I METODE .....</b>	<b>39</b>
3.1. Ispitanici .....	39
3.1.1. Konstrukcija i način izbora uzorka .....	39
3.2. Operativno lečenje nodozne bolesti štitaste žlezde klasičnom metodom.....	42
3.3. Operativno lečenje nodozne bolesti štitaste žlezde minimalno invazivnom videoasistiranom metodom.....	43
3.4. Osnovne metode statističke obrade podataka .....	45
<b>4. REZULTATI.....</b>	<b>46</b>
4.1. Selekcija i opšte karakteristike ispitanika.....	46
4.1.1. Demografski podaci ispitanika.....	47
4.1.2. Preoperativne ultrazvučne karakteristike štitaste žlezde.....	49
4.1.3. Preoperativne citološke dijagnoze aspirata solitarnog/dominantnog nodusa štitaste žlezde dobijene ubodom tankom iglom.....	53



4.2. Perioperativni pokazatelji hirurških metoda u ispitivanim grupama .....	54
4.3. Dužina hospitalizacije u ispitivanim grupama.....	55
4.4. Rane postoperativne komplikacije hirurških metoda u ispitivanim grupama .....	56
4.5. Patohistološki nalaz pregleda odstranjenog supstrata u ispitivanim grupama.....	57
4.6. Kasne postoperativne komplikacije hirurških metoda u ispitivanim grupama.....	58
4.7. Rezultati subjektivnog osećaja bola u ispitivanim grupama .....	58
4.7.1. Rezultati subjektivnog osećaja bola prvog postoperativnog dana u ispitivanim grupama.....	58
4.7.2. Rezultati subjektivnog osećaja bola sedmog postoperativnog dana između ispitivanih grupa.....	59
4.8. Rezultati zadovoljstva kozmetskim rezultatom 6 meseci nakon hirurgije u ispitivanim grupama .....	60
<b>DISKUSIJA.....</b>	<b>61</b>
<b>ZAKLJUČCI.....</b>	<b>69</b>
<b>PRILOG 1 .....</b>	<b>71</b>
<b>PRILOG 2. ....</b>	<b>72</b>
<b>LITERATURA .....</b>	<b>73</b>

## 1. UVOD

Tehnike tiroidektomije su razvijene u XIX veku od strane velikana kao što su Kocher, Bilroth i Halsted i izvode se kroz standardnu Koherovu inciziju unazad 100 godina. Poslednjih godina su se pojavile različite tehnike minimalno invazivne tiroidektomije, kao rezultat sveukupnog trenda razvoja minimalno invazivnih hirurških tehnika. Iako su opisane brojne varijacije minimalno invazivnog pristupa, uključujući pristupe kroz vrat, pazuh, grudi, iza ušnih školjki, pa čak i kroz usta, najrasprostranjenija tehnika je originalno razvijena od strane Miccoli-ja i saradnika. Minimalno invazivna video-asistirana tiroidektomija (eng. minimally invasive video-assisted thyroidectomy - MIVAT) je tehnika koja se razvila nekoliko godina nakon uvođenja endoskopskog instrumentarijuma u hirurgiju paratiroidnih žlezda.

Minimalno invazivne tehnike omogućavaju hirurgu da izvodi operaciju kroz manju inciziju u odnosu na klasičnu otvorenu hirurgiju. Moguće prednosti minimalno invazivne hirurgije su manja incizija i manji intenzitet bola. Kako većinu bolesnika sa bolestima štitaste žlezde čine žene, prvobitna zamisao koja je dovela do primene MIVAT bio je bolji kozmetički rezultat (incizija od 15-20 mm). Koji hirurški pristup će zaživeti kao standardni je teško za predvideti, obzirom da je minimalno invazivni pristup još uvek u eksperimentalnoj fazi u mnogim zemljama. U našoj zemlji je Klinika za grudnu hirurgiju, Instituta za plućne bolesti Vojvodine jedino mesto gde se takva operacija izvodi u kontinuitetu od 2009 godine.

Operativno vreme je u početku uvođenja nove procedure često duže, a troškovi operacije su često veći. Klasična operacija se danas izvodi kroz manji rez nego ranije, operativno vreme je kratko, ima nisku stopu komplikacija, diskomfort za pacijenta je minimalan, bolnički boravak je kratak, tako da je malo verovatno da će minimalnoinvazivna tiroidektomija postati standardni pristup u većini bolnica. Sa većim brojem operisanih bolesnika očekivano je da MIVAT omogući iste rezultate kao i klasična tiroidektomija, uz značajno manju traumu,

bolji postoperativni tok, kraću hospitalizaciju i bolje estetske rezultate. Takođe, zbog ograničene disekcije i manje destrukcije tkiva očekivano je da ovi bolesnici imaju manji postoperativni bol. Ukoliko bi se utvrdile odgovarajuće indikacije za ovu operaciju, time bi se dodatno omogućio razvoj individualizacije hirurškog pristupa svakom pacijentu.

### **1.1. Nodozna bolest štitaste žlezde**

Nodozna bolest štitaste žlezde je najčešći endokrinološki poremećaj i prisutna je u oko 500 do 600 miliona ljudi širom sveta. Čvor u štitastoj žlezdi (tireoidni nodus) predstavlja klinički prepoznatljivu ograničenu promenu građe štitaste žlezde i ne predstavlja jednu bolest već kliničko ispoljavanje velikog broja različitih tireoidnih bolesti (1, 2, 3).

#### ***1.1.1. Epidemiološki podaci***

Tireoidni nodusi su značajno češći kod žena u odnosu na muškarce, a njihova incidencija se u različitim geografskim regijama sveta značajno razlikuje. Faktori koji značajno doprinose porastu incidencije tireoidnih nodusa su: status joda u populaciji, demografske karakteristike stanovništva, postupci u istraživanju i metodama detekcije patološkog stanja (palpacija, ultrazvuk, drugi postupci vizuelizacije), kao i postojanje skining programa i ukupni kvalitet zdravstvene službe (2-6).

Epidemiološke studije su pokazale da je prevalencija palpabilnih tireoidnih nodusa u jod suficijentnim delovima sveta oko 5% kod žena i 1% kod muškaraca (5, 6). Takođe, poznato je da incidencija tireoidnih nodusa u populaciji raste linearno sa godinama života.

U odnosu na metode detekcije, tireoidni nodusi se javljaju u 2-6% slučajeva otkrivenih palpacijom (5% kod žena i oko 1% kod muškaraca koji žive u jod-suficijentnim područjima), a danas vrlo dostupnom ultrasonografskom metodom, se čak u oko 60% stanovništva može otkriti postojanje nodoznih promena (incidentalomi - slučajno otkrivene nodozne promene) što je i približno učestalosti na autopsiji u oko 8-67% slučajeva opšte populacije (7-9).

U jednoj od značajnijih epidemioloških studija koja je uključila 5234 osobe, starijih od 60 godina, u Framingamu, klinički prepoznatljivi tiroidni nodusi su bili prisutni u 6,4% žena i 1,5% muškaraca. Prevalencija solitarnog tiroidnog nodusa je bila oko 3%. Ultrasonografskim pregledom između 20-76% žena je imalo najmanje jedan tiroidni nodus, a rezultati autopsije su pokazali postojanje tiroidnog nodusa u čak 50% pacijenata (5, 11).

U Nemačkoj, zemlji relativne deficijencije joda, tiroidni nodus ili strumozno uvećanje štitaste žlezde su bili prisutni kod 33% od 96278 radno aktivnih stanovnika, a nodusi veći od 1 cm su nađeni kod 12%, sa trendom rasta učestalosti sa godinama života. Osim toga, kod pacijenata kod kojih su palpacijom detektovani solitarni nodusi, naknadnim ultrazvučnim pregledom je kod još 20-48% ispitivanih utvrđeno postojanje polinodozno izmenjene štitaste žlezde (12).

### ***1.1.2. Klinička slika***

Kliničke forme nodozne bolesti uključuju netoksičnu nodoznu strumu, multinodoznu toksičnu strumu i toksični tiroidni adenom. Najčešći uzroci benigne tiroidne nodozne bolesti su koloidni nodus, Hashimoto tiroiditis, koloidna ili hemoragijska cista, folikularni adenom, subakutni tireoiditis. Netoksična nodozna struma predstavlja klinički entitet koji je javlja u odsustvu tiroidne disfunkcije, autoimune tiroidne bolesti, tireoiditisa i tiroidnog maligniteta.

Tiroidni nodusi se unutar tkiva žlezde mogu pojaviti kao pojedinačni (solitarni) i višestruki (multipli). Takođe, u odnosu na funkcioni status (dobijen pomoću funkciono topografske slike koja prikazuje intenzitet vezivanja radioizotopa  $^{131}\text{I}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  u tkivu štitaste žlezde) mogu biti funkcionalno aktivni ili neaktivni. Najčešće je postojanje solitarnog nodusa prisutno u štitastoj žlezdi koja nije morfološki, funkciono, kao ni izmenjenih dimenzija. Dominantni nodus predstavlja nodus u štitastoj žlezdi koja je izmenjena sa višestrukim nodusima, a koji pokazuje kliničku dominaciju u smislu rasta, dimenzija i osobenosti funkcije (13). Dominantni nodus ili solitarni nodus je češće mesto karcinoma, u odnosu na nodus u polinodozno izmenjenoj štitastoj žlezdi (inicidencija maligniteta od 2,7 do 30% i 1,4 do 10%)

(14). Ipak, ukupan rizik od maligniteta u žleđi u kojoj postoji solitarni nodus je aproksimativno jednak riziku od maligniteta u multinodoznoj žlezdi, s obzirom na aditivni rizik svakog nodusa ponaosob (15).

Klinički značaj tiroidne nodozne bolesti pored estetskih izmena, kao što je zadebljanje vrata, lokalnih kompresivnih sindroma i tiroidne disfunkcije, jeste mogućnost razvoja maligniteta u 5% slučajeva (10). Godišnja incidencija tiroidnog karcinoma je 1-2 na 100,000 ljudi, što čini 90% maligniteta endokrinih žlezda, 1% svih maligniteta i 0,5% mortaliteta od malignih bolesti (2). U odnosu na malignu prirodu tiroidnih nodusa mogući su primarni karcinomi (porekla folikularnih ćelija-papilarni, folikularni i anaplastični tiroidni karcinom, porekla C-ćelije - medularni tiroidni karcinom, kao i limfomi), kao i sekundarni metastatski karcinomi..

Rezultati populacionih studija (Rochester Epidemiology Project) identifikovali su pacijente kod kojih je između 2003. i 2006. godine dijagnostikovana nodozna bolest štitaste žlezde sa benignom tiroidnom citologijom i koji su kompletno praćeni do 2014 godine. Identifikovano je 363 tiroidnih nodusa sa benignom citologijom kod 327 pacijenata nakon UTI. Pacijenti su bili srednjih godina života, u proseku 53 godina života (SD 17 godina), predominantno ženskog pola (80%). Medijana veličine nodusa je bila 1,6 cm (interkvartilni opseg 1,2-2,4); a 26% je imalo najmanje jedan suspektan na malignitet ultrazvučni znak. Tokom praćenja pacijenata (medijana - 8 godina), 17% pacijenata sa benignim nodusima je operisana, u 44% slučajeva zbog kompresivnih simptoma. Hirurgija je bila metoda lećenja kod mladih pacijenata, kao i kod pacijenata sa većim nodusima. Kod dva pacijenata je detektovan folikularni karcinom u nodusu koji je punktiran, i kod 6 pacijenata je detektovan papilarni karcinom u drugim nodusima. Mortalitet i morbiditet od tiroidnog karcinoma je relativno redak kod pacijenata sa benignom tiroidnom bolesti (16). Rezultati meta-analize iz 2015. godine koja je analizirala rast nodusa i histopatološki nalaz tiroidnog karcinoma je pokazala da je nivo dokaza nizak. Kod pacijenata kod kojih je nodus pokazivao trend rasta

[OR-2,2 (95% CI: 0,26 to 18)] u odnosu na pacijente kod kojih nije uočen rast nodusa [OR-0,58 (95% CI: 0,26 to 1,3)] odnos šansi za postojanje tiroidnog karcinoma je bio nizak, što dovodi do potrebe za preispitivanjem algoritma u praćenju benigne bolesti štitaste žlezde i serijskih ultrasonografskih kontrola (17).

Značajni anamnestički ili klinički podaci koji ukazuju na potencijalnu malignu prirodu nodusa su: godine života (manje od 20 godina ili više od 70 godina), porodična anamneza tiroidnog karcinoma (medularni karcinom ili multipla endokrina neoplazija), predhodno zračenje glave i vrata i/ili celog tela (posebno tokom detinstva, sa relativnim rizikom od 8,7 za 1Gy za X zrake ili gama zrake), dimenzije nodusa (nodusi veći od 4 cm rizik od maligniteta je 19,3%), brz rast nodusa, tvrd i čvrst nodus, promuklost ili paraliza glasnica, ipsilateralna cervikalna limfadenopatija i fiksacija nodusa za okolno tkivo (18-22).

### ***1.1.3. Dijagnostika i klinička slika***

Dijagnoza nodozne tiroidne bolesti se postavlja na temelju fizičkog pregleda, laboratorijskih ispitivanja funkcije i tumorskih markera štitaste žlezde, aspiracione punkcije ubodom tankom iglom (UTI) i metoda vizualizacije (scintigrafija, ultrazvuk i ultrazvučna elastografija, kompjuterizovana tomografija, magnetna rezonanca, pozitron emisiona tomografija).

Najvažniji dijagnostički postupci kod tiroidnog nodusa su utvrđivanje strukturne prirode nodusa, kao i utvrđivanje funkcijske aktivnosti nodusa (23). Osnovni dijagnostički cilj je takođe, razlikovanje benignih od malignih čvorova i, u slučaju maligne bolesti, izbor odgovarajućeg operativnog i postoperativnog lečenja.

Za utvrđivanje prirode tiroidnog nodusa su korisni podaci iz anamneze (vreme otkrivanja, bolnost, rast nodusa, promuklost, porodična anamneza, kao i geografsko poreklo pacijenta). Od posebnog su značaja podaci o zračenju celog tela, izlaganju radijaciji u detinjstvu i adolescenciji, pozitivnoj anamnezi malignih sindroma (Cowden sindrom, familijarna polipoza, multipla endokrina neoplazija), izrazito brz rast nodusa i pojava promuklosti (24).

U fizikalnom pregledu znaci koji su sugestivni za malignu prirodu nodusa su paraliza glasnih žica, nepokretnost, pričvršćenost limfnih čvorova za okolna tkiva, nejasna ograničenost nodusa i fiksiranost nodusa za podlogu (25).

Ultrazvučni pregled je značajan u proceni opasnosti od prirode čvora, preciznom utvrđivanju broja i veličine nodusa, oceni limfadenopatije i ultrazvukom vođenog uboda tankom iglom (UTI) (26). Ultrazvučne karakteristike sugestivne za malignu prirodu nodusa su: hipoehogenost, nepravilne ivice, mikrokalifikacije, intranodozna hipervaskularnost i regionalna limfadenopatija. Udruženost ovih karakteristika može imati veliku verovatnoću predviđanja maligniteta. Karakteristike koje govore u prilog benigne prirode nodusa su potpuno cistični nodusi (< 2% svih nodusa), mikrocistični nodusi sa preko 50% cističnog volumena nodusa (99,7% benigne prirode) (27).

Ubod tankom iglom je veoma značajna metoda u preoperativnoj dijagnostici nodozne bolesti štitaste žlezde, a citološki nalaz dobijen ovom metodom je superioran u odnosu na kliničke, radionuklidne i ultrazvučne metode. Od uvođenja ove metode u dijagnostičke algoritme značajno je smanjen broj operacija (broj tiroidektomija je redukovano za 50%), kao i troškovi medicinske nege u preko 25% pacijenata. U dijagnostičkom algoritmu nodozne bolesti, a u cilju procene od postojanja maligniteta pristupa se ispitivanju nodusa > 10 mm. U slučaju postojanja dodatnih razloga za sumnju na malignitet (porodična ili lična anamneza tireoidnog maligniteta, anamneza zračenja vrata u detinjstvu i adolescenciji, ultrazvučne karakteristike i nodusa, pridružena limfadenopatija) i evaluacija nodusa ≤ 10 mm je klinički opravdana (3). Rezultati citopatološkog pregleda UTI svrstavaju u 4 kategorije: benigni, maligni, sumnjivi (neodređen, folikularna lezija) i neadekvatni. Vrednost citološkog nalaza UTI je znatno umanjena lažno negativnim (oko 5%) i lažno pozitivnim (oko 5%) nalazima, a u oko 10 do 20% uzorak UTI je neodgovarajući (1). Ova dijagnostička procedura ima značaja u praćenju kliničkih ili ultrazvučnih promena nodusa i ponavlja se u slučaju rasta benignog nodusa, pojave kompresivnih smetnji, degenerativnih promena u nodusu sa krvarenjem,

pojava zapaljenja u nodusu, kao i pojava drugih nodusa koji nisu postojali u vrijeme prvobitnog ispitivanja. Značajan rast tiroidnog nodusa je povećanje jedne dimenzije za više od 5 mm, odnosno povećanje volumena za više od 15% ili porast najvećeg dijametra za najmanje 20%. Tiroidni čvorovi sa benignim citopatološkim nalazom prate se kliničkim pregledom i ultrazvukom 6-18 meseci nakon prve UTI. Nodusi kod kojih su veličina /volumen nodusa stabilni, < od 50% promene volumena ili < 20% povećanje najmanje dve dimenzije solidnog nodusa ili solidnog dela mešovitog nodusa, naredne kontrole su u dužim intervalima od najmanje 3 godine.

Preporučuje se rutinsko određivanje serumske koncentracije tireotropina (eng. Thyroid Stimulating Hormone (TSH)), važnim što za determinisanje funkcionalnih osobnosti nodusa, a potom i što je potvrđeno da je on nezavisni faktor rizika za predviđanje maligniteta u tiroidnom nodusu. U studiji koja je uključila 1500 pacijenata sa tiroidnim nodusima, prevalencija maligniteta je bila 2,8% kod pacijenata sa serumskim koncentracijama TSH < 0,4 mU/L i 29% kod pacijenata sa serumskom koncentracijom TSH > 5,5 mU/L (29). Pored serumskih parametara, kao značajni markeri koji mogu da unaprede preoperativnu dijagnostiku morfološke prirode tiroidnih nodusa su genetski i proteinski markeri (galektin-3). Ovi markeri su dostupni za komercijalnu upotrebu u referentnim laboratorijama, ali još uvek nisu zaživeli u kliničkoj praksi. Rezultati pojedinih studija ukazuju da senzitivnost i specifičnost pojedinih molekularnih markera još uvek nije dovoljno visoka, kao i da bi njihova primena mogla biti značajna kod pacijenata sa neodređenim citološkim nalazom UTI (30). Pored UTI, elastografija sa određivanjem Strain-ovog indeksa  $\geq 2,905$  pružaju mogućnost usmeravanja preoperativne dijagnostike ka visoko suspektnoj malignoj prirodi nodusa (31).

Prospektivna, multicentrična, opservaciona studija koja je uključila 992 pacijenta, koji su imali 1 do 4 asimptomatična, sonografski ili citološki benigna tiroidna nodusa (30). Pacijenti su bili na prvom pregledu od 2006-2008 godine i praćeni su do 2013 iz 8 bolničkih referentnih



centara u Italiji. Rezultati su pokazali da većina nodusa nije pokazala signifikantan rast tokom perioda, dok je signifikantan trend rasta nodusa uočen samo kod 15% pacijenata. Rast nodusa je bio spor, stabilan, ograničen u veličini, sa prosečnim najvećim dijametrom rasta od 4,9 mm u petogodišnjem periodu, i koji je bio ograničen na dominantni nodus kod pacijenata sa multinodoznom strumom. Promena u veličini nodusa se pojavila rano, već na kontroli nakon godinu dana. Takođe, rezultati su ukazali da je najrelevantnija bazalna karakteristika povezana sa rastom nodusa upravo multinodozna bolest, nodus dijametra 7,5 mm ili više, i godine prilikom dijagnoze od 43 ili manje. Rast solitarnog nodusa je znatno ređi, i negativno povezan sa godinama života. Među starijim pacijentima sa multinodoznom strumom i velikim dominantnim nodusom, viši indeks telesne mase (ITM) je povezan sa rastom nodusa, veza gojaznosti, insulinske rezistencije što je već u pojedinim observacionim studijama uočeno (32). Prema aktuelnim preporukama (33), ultrasonografski pregled štitaste žlezde se nakon inicijalne dijagnoze ponavlja za 6 do 18 meseci, a ako je veličina nodusa stabilna na svakih 3 do 5 godina. Rezultati ove studije govore da nodusi koji su benigni na inicijalnoj UTI ili manji od 1 cm, kao i ultrasonografski bez suspektnih karakteristika se mogu kontrolisati sa drugim ultrasonografskim pregledom nakon godinu dana (rani follow up) i u odsustvu promena nakon 5 godina (dugotrajni follow up). Ove preporuke su primenjive kod 85% pacijenata kod kojih je progresija bolesti niska. Pažljiviji pristup se predlaže kod pacijenata koji su mlađi, ili kod starijih pacijenata koji su prekomerno uhranjeni sa multinodoznom strumom, kao i nodusima većim dimenzija.

#### ***1.1.4. Indikacija za hirurško lečenje nodozne bolesti štitaste žlezde***

Pacijenti kod kojih je citološkim pregledom UTI tiroidnog nodusa utvrđena postojanje malignih ćelija ili je postavljena sumnja na folikularnu i oksifilnu leziju upućuje se na operativno lečenje. Kao maligni, najčešće se dobiva nalaz papilarne neoplazme, znatno ređe nalaz medularnog tiroidnog karcinoma, anaplastičnog karcinoma, limfoma ili metastaze drugog tumora u štitastu žlezdu. Takođe, postojanje neodređenog citološkog nalaza je

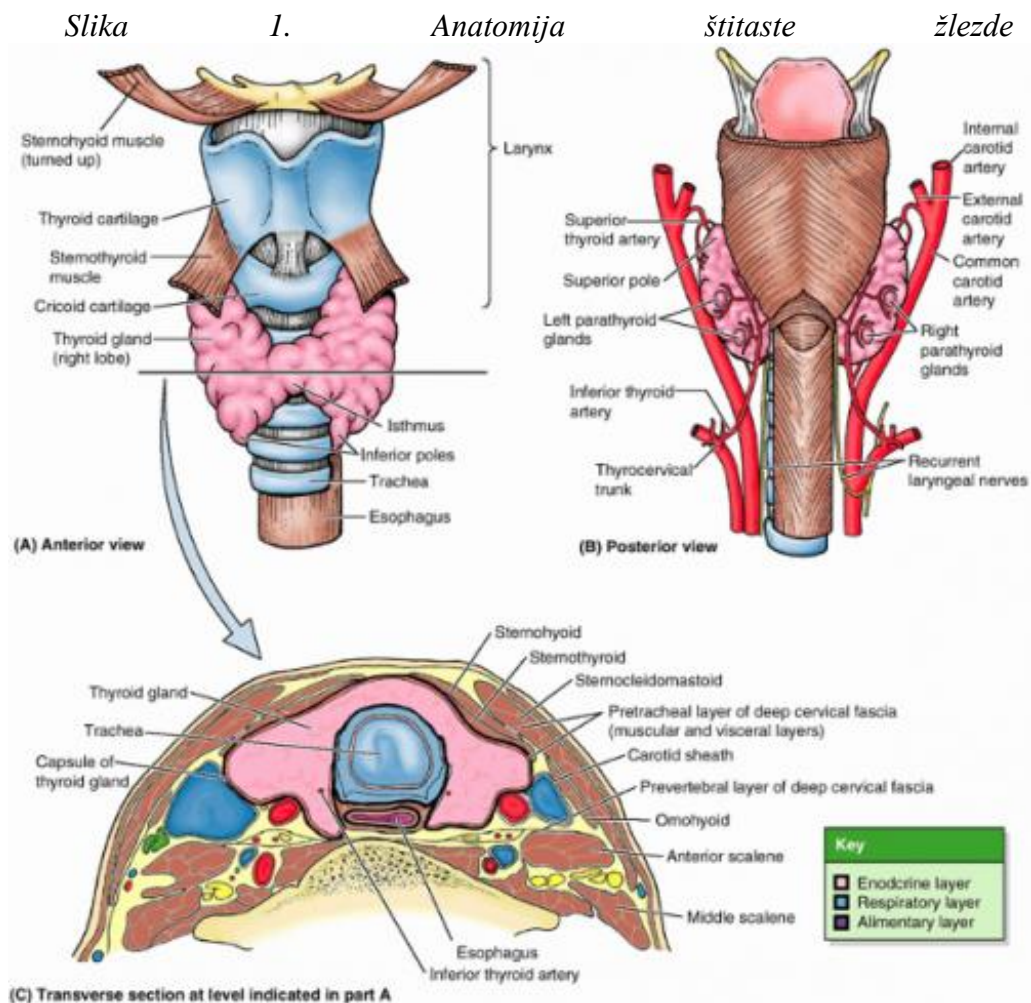
indikacija za operativno lečenje (u uzorku dobivenom punkcijom ne može odrediti odnos prema krvnom sudu ili prema kapsuli, nije moguće citološkim pregledom napraviti razliku između folikularnog karcinoma i folikularnog adenoma).

U indikacije za operativno lečenje ubrajaju se i stanja kada tiroidni nodus pokazuje znatne promene zapremine ili ultrazvučnih karakteristika pored benignog nalaza UTI, odnosno kada su kod pacijenta kod koga dijagnostičkim metodama nije utvrđena maligna priroda tiroidnog nodusa, a prisutni su sledeći simptomi: poremećaj disanja i izrazito skraćenje udaha, jaka promuklost, poremećaj gutanja, osećaj pritiska i izraženog stezanja u grlu, bol u tiroidnoj loži, nagli rast otoka u tiroidnoj loži, nesigurnost i nezadovoljstvo pacijenta zbog promene na vratu koja naružuje izgled (1, 33).

## **1.2. Hirurško lečenje nodozne bolesti štitaste žlezde**

### ***1.2.1. Hirurška anatomija štitaste žlezde***

Štitasta žlezda je endokrini organ, čiji su desni i levi lobus međusobno spojeni trakom istmičnog žlezdanog tkiva koji pokriva anterolateralni deo gornjih trahealnih prstenova (od II do IV) i larinksa. Lobusi se pojedinačno nalaze u prostoru između traheje i ezofagusa medijalno, karotidne lože pozadi, i sternokleidomastoidnog, sternohioidnog i sternotiroidnog mišića napred i lateralno. Ukoliko se sternotiroidni i sternohioidni mišići moraju preseći i transversalno tokom tiroidektomije (radi bezbednog pristupa krvnim sudovima gornjeg pola), to treba učiniti visoko u nivou krikoidne hrskavice, što obezbeđuje prezervaciju njihovog motornog nerva (ansa nervi hypoglossi). Klinički, nema funkcionalnih posledica zbog presecanja ovih mišića (34, 35).



### 1.2.1.1. Omotači i veze štitaste žlezde

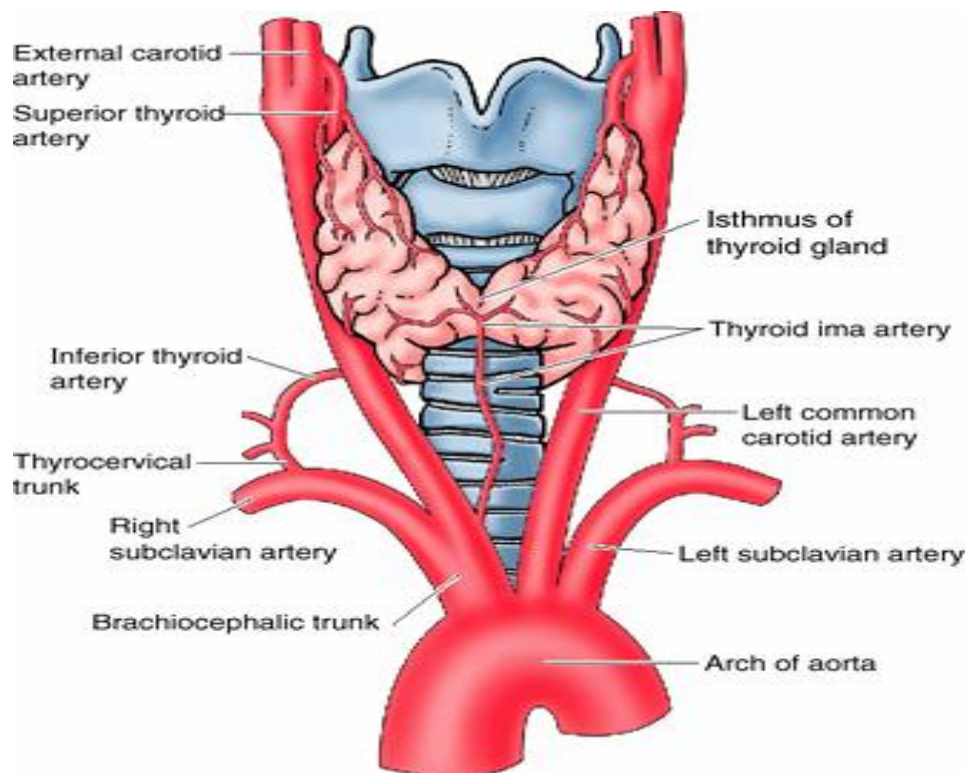
Štitasta žlezda je obavijena spolja fascijalnim omotačem (duboki list srednje fascije vrata), ispod njega je tanka fibrozna kapsula (tunica propria), koja je intimno srasla sa žlezdanim tkivom. Prostor između fascijalnog omotača i tunike proprije, u kome se nalazi rastresito vezivno tkivo, predstavlja anatomski plan kroz koji se prepariše lobus (36). Štitasta žlezda je lako pričvršćena za okolne strukture, promene u fiksaciji mogu pobuditi sumnju na postojanje patoloških promena. Normalno, štitasta žlezda je vezana za okolne strukture suspenzornim ligamentomima, prednjim i zadnjim. Prednji suspenzorni ligamenti fiksiraju medijalnu ivicu gornjeg pola i gornju ivicu istmusa za krikoidnu hrskavicu. Potrebno ih je preseći radi pristupa krikotiroidnom prostoru, što je značajno za pristup krvnim sudovima gornjeg pola. Zadnji suspenzorni ligament ili Berry-jev ligament predstavlja traku vezivnog tkiva koja spaja unutrašnju stranu gornjeg dela lobusa štitaste žlezde sa prva dva

trahealna prstena i zadnjebočnom stranom krikoidne hrskavice. Ispod ovog ligamenta prolazi donji laringealni živac (n. recurrens) na svom putu prema larinksu, koji u 25% slučajeva (37) prolazi i kroz ligament, i ovde je mogućnost operativne lezije vrlo velika, te je izuzetno značajan sa stanovišta hirurške anatomije. Često se ispod ligamenta nalazi deo tkiva štitaste žlezde (Zuckercandl-ov procesus), zbog čega je operativna ekstirpacija otežana. Ako imamo u vidu da po donjoj ivici ovog ligamenta prolazi i donja laringealna arterija i da se na toj visini donji laringealni živac često grana, onda je jasno zašto ovaj predeo predstavlja visokorizičnu zonu za leziju donjeg laringealnog živca.

### ***1.2.1.2. Arterijska vaskularizacija***

Vaskularizacija štitaste žlezde je veoma dobra i potiče od gornje i donje tiroidne arterije. U 10% slučajeva prisutna je i najdonja tiroidna arterija (a. thyroidea ima) koja se odvaja od luka aorte, ili trunkusa brahiocefalikusa, i penje se ka štitastoj žlezdi ispred traheje.

*Slika 2. Arterijska vaskularizacija*



### ***1.2.1.3. Gornja tiroidna arterija (a. thyroidea superior)***

Gornja tiroidna arterija je prva grana spoljne karotidne arterije (a. carotis externa) od koje se odvaja u nivou hioidne kosti neposredno iznad tiroidne hrskavice. Nakon odvajanja njene bočne grane gornje laringealne arterije (a. laryngea superior), ona se spušta napred i naniže ispod sternotiroidnog mišića na površinu donjeg konstriktora ždrele, a pored tireohioidnog mišića, i prilazi prednje-gornjoj strani gornjeg pola lobusa štitaste žlezde, gde se deli na tri završne grane: zadnju, spoljašnju i. prednju. Od zadnje grane gornje tiroidne arterije, ili njene anastomoze sa ushodnom granom donje tiroidne arterije, odvaja se paratiroidna arterija za gornju paratiroidnu žlezdu

### ***1.2.1.4. Donja tiroidna arterija (a. thyroideae inferior)***

Donja tiroidna arterija nastaje račvanjem tireocervikalnog stabla (truncus thyrocervicalis) grane potključne arterije (a. subclavia). Odvaja se na unutrašnjoj ivici prednjeg skalenskog mišića. Penje se spoljnom stranom zajedničke karotidne arterije preko prednjeg skalenskog mišića do karotidne kvrge (tuberculum caroticum), u nivou krikoidne hrskavice naglo menja pravac, postaje horizontalna, skreće unutra i nadole ispred kičmene arterije (a. vertebralis), a ispod zajedničke karotidne arterije. Horizontalni deo gradi vijugu u obliku položenog slova S, leži na pretkičmenoj fasciji i ukršta prednju stranu vratnog simpatikusa, koji se na ovom mestu može lako povrediti. Donja tiroidna arterija se iza donjeg pola ili granice srednje i donje trećine, na otprilike 1 cm od lobusa štitaste žlezde, deli na tri završne grane: zadnju (ushodnu), donju i unutrašnju (srednju). Zadnja (ushodna) grana ove arterije pruža se zadnjom stranom lobusa i anastomozira se zadnjom granom gornje tiroidne arterije. Od završnih grana, a ponekad i samog stabla donje tiroidne arterije, odvaja se arterija za donju paratiroidnu žlezdu. Identifikacijom stabla donje tiroidne arterije i pažljivim ligiranjem njenih grana što bliže kapsuli, smanjuje se mogućnost devaskularizacije donje paratiroidne žlezde.

#### **1.2.1.5. Gornji laringealni živac (*n. laryngeus superior*)**

Gornji grkljanski živac (*n. laryngeus superior*) u završnom delu daje spoljnu granu (*r. externus*), koja je motorni nerv krikotiroidnog mišića. Ovaj mišić je indirektni zatezač glasne žice, što omogućava stvaranje visokih tonova. Povreda ovog živca, pogotovu obostrana, lako se može prevideti na postoperativnoj laringoskopiji. U 6-18% slučajeva spoljna grana gornjeg grkljanskog živca pruža se zajedno ili ukršta sa gornjom tiroidnom arterijom ili njenim granama i tada je prilikom ligiranja gornje tiroidne arterije izložena riziku povrede. I pored toga, rutinska identifikacija ovog nerva tokom tiroidektomije se ne savetuje (37). U stvari, u 20% slučajeva nerv se ne nalazi oko gornjeg pola štitaste žlezde u hirurški pristupačnoj regiji, te se ne može identifikovati bez preparisanja kroz vlakna donjeg konstriktora farinksa. Presecanjem prednjeg suspenzornog ligamenta se otvara krikotiroidni prostor. Pristup kroz ovaj prostor smanjuje rizik od povrede gornjeg grkljanskog živca i/ili njegove spoljne grane, pogotovu ako se preparisanje vrši od medijalne ka lateralnoj strani, što se obezbeđuje trakcijom gornjeg pola lobusa štitaste žlezde naniže i spolja. Na ovaj način moguće je uočiti nerv kako prolazi, više ili manje, poprečno između krvnih sudova gornjeg pola a iznad gornjeg pola lobusa, medijalno od donjeg konstriktora farinksa i krikotiroidnog mišića a ispod sternotiroidnog mišića. Grane gornje tiroidne arterije treba ligirati što je moguće niže, što bliže kapsuli štitaste žlezde. Navedene anatomske strukture čine tzv. sternotiroidno-laringealni trougao.

Elektrokoagulacija grančica gornje tiroidne arterije za donji konstriktor farinksa i krikotiroidni mišić takođe može dovesti do povrede nerva s obzirom na to da se on pruža ispod njih. Tehniku lobektomije, koja započinje preparisanjem gornjeg pola lobusa štitaste žlezde, uveo je Halsted, a usavršili Coller, Boyden i Thomson (34).

#### **1.2.1.6. Povratni laringealni živac (*n. laryngeus recurrens*)**

Povratni laringealni živac (*n. laryngeus recurrens*) koji inerviše sve unutrašnje mišiće larinksa je u bliskom odnosu sa donjom tiroidnom arterijom. Povreda ovog nerva, ili u slučaju

grananja povreda njegove motorne grane, dovodi do paralize glasnice na ipsilateralnoj strani. Anatomske varijacije n. recurrensa su brojne, posebno kada je štitasta žlezda patološki izmenjena. Izuzetno je važno da hirurg utvrdi tačku ukrštanja n. recurrensa i donje tiroidne arterije, tj. tačku neurovaskularne intersekcije (37), čime obezbeđuje nizak procenat postoperativne paralize n. recurrensa.

Levi rekurentni nerv se penje prema larinksu kroz traheozofagealni žleb ili nešto lateralnije, prednjom stranom jednjaka, najčešće iza stabla donje tiroidne arterije, ponekad između, a ređe, i ispred njenih završnih grana. Desni rekurentni nerv je mnogo više zakošen, tako da je u kaudalnom delu lateralno od traheje za jedan ili više centimetara. Retko prolazi iza stabla donje tiroidne arterije već mnogo češće između njenih grana. Opisane su nebrojene varijacije ovog živca. Nerv se retko grana u nivou ispod donje tiroidne arterije, a ukoliko grananje postoji, samo je jedna grana motorna. Hirurg mora da ima na umu ovu mogućnost, i da svaku granu n. recurrensa smatra motornom. Pošto prođe donju tiroidnu arteriju, nerv nastavlja svoj put nagore i medijalno prema zadnje lateralnoj strani srednje trećine lobusa i blizu je kapsule lobusa. Ponekad n. recurrens može da u ovoj zoni prolazi kroz tkivo štitaste žlezde, što može biti uslovljeno ili patološkim procesom ili ređe normalnom anatomskom varijacijom. U nivou gornja dva trahealna prstena nerv prolazi kroz zadnji deo Berry-jevog ligamenta koji se pruža pozadi iza n. recurrensa i vezuje lobus za ezofagus. Pre ulaska u larinks, n. recurrens se obično grana za krikotiroidnog mišića. Donja laringealna arterija prati nerv, na mestu Berry-jevog ligamenta arterija je obično pozadi n. recurrensa i daje malu granu koja ga ukršta sa unutrašnje strane pre ulaska u lobus štitaste žlezde. Nerv je u ovom predelu najizloženiji povredi i zato kontrolu hemostaze krvnih sudova ne treba uspostaviti bez njegove prethodne identifikacije. Medijalna mobilizacija lobusa, ma koliko neophodna za identifikaciju donje tiroidne arterije, može sa druge strane da ugrozi n. recurrens. Ovim manevrom „zateže” se stablo donje tiroidne arterije, njene grane i Berry-jev ligament i posledica je „istezanje” i dislociranje n. recurrensa napred ka lateralnoj strani traheje. Zadnja vlakna Berry-jevog ligamenta pritiskaju n. recurrens prema lateralnoj strani trahealnih

prstenova, što otežava preparisanje. Mobilizacija lobusa nagore, posle oslobađanja donjeg pola, omogućava nežniji pristup identifikaciji i preparisanju nerva do njegovog ulaska u larinks na nivou krikoidne hrskavice (38).

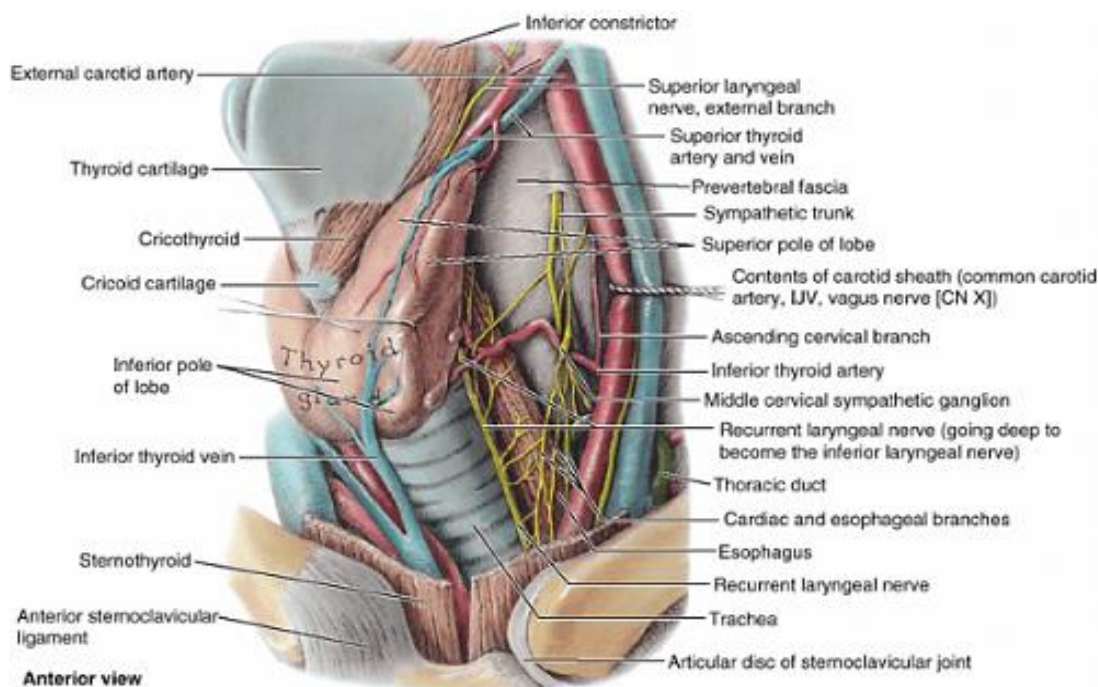
U retkim slučajevima (0,63%), desni donji laringealni živac nema rekurentni tok . Na levoj strani ova anomalija je vrlo retka, javlja se u 0,04% slučajeva. Po pravilu, poreklo nereurentnog laringealnog nerva je cervikalno. Zavisno od nivoa nastanka, nerv se pruža manje-više nadole duž n.vagus-a i u manjoj ili većoj meri preko jugulokarotidnog žleba, pri čemu zavija nadole. Uvek prolazi ispod zajedničke karotidne arterije. U jednoj trećini, on je u bliskom kontaktu sa stablom ili granama donje tiroidne arterije i ulazi u larinks na uobičajenom nivou. Nerekurentni donji laringealni živac nastaje zbog vaskularne anomalije u toku embrionalnog razvoja luka aorte, gde se desna potključna arterija direktno odvaja iz luka aorte. Pojava na levoj strani udružena je sa desnim lukom aorte i visceralnim situs inversus-om. Postoji i retka varijanta nereurentnog donjeg laringealnog živca, zajedno sa ipsilateralnim rekurentnim nervom bez istovremene anomalije u razvoju krvnih sudova. Ukoliko za vreme totalne lobektomije nerv nije nađen na uobičajenom mestu, pre njegovog ukrštanja sa donjom tiroidnom arterijom, potrebno je imati na umu mogućnost da je nereurentan i potražiti ga poprečno, lateralno prema karotidnoj loži i medijalno prema lobusu tiroideje, jer nerv u tom slučaju povezuje ove dve strukture. U slučaju velike retrosternalne strume, posebno u zadnjem medijastinumu, ili ekstratiroidnog širenja karcinoma tiroideje, nerv je teško prepoznati s obzirom na to da tada nije moguće preparisati ispod donje tiroidne arterije, već ga treba potražiti više proksimalno na mestu gde ulazi u larinks u nivou krikoidne hrskavice i potom ga preparisati nadole. Ovakav pristup zahteva prethodnu mobilizaciju žlezde ligiranjem vaskularne peteljke gornjeg pola ili medijalnu mobilizaciju lobusa po presecanju istmusa.



### ***1.2.1.7. Vene štitaste žlezde***

Venska drenaža štitaste žlezde ima mnogo češće varijacije nego njena arterijska vaskularizacija. U tkivu štitaste žlezde vene su relativno malih dimenzija, usmerene su prema površini gde neposredno ispod anatomske kapsule formiraju vrlo bogat splet koji štitastoj žlezdi daje karakterističan izgled. U patološki izmenjenoj štitastoj žlezdi kapsularne vene mogu biti izuzetno velikih dimenzija. Prema tome, krvavljenje iz kapsularnih krvnih sudova može biti znatno. Drenaža kapsularne venske mreže odvija se preko tri venska stabla. Gornje tiroidne vene se direktno ili indirektno (preko truncusa thyreolinguofacialis-a) ulivaju u venu jugularis internu neposredno ispred i lateralno od gornje tiroidne arterije. Lateralne ili srednje vene značajno variraju u broju. Polaze od anterolateralne ivice lobusa, relativno su kratke i mogu biti većeg promera, ulivaju se direktno u jugularnu venu. Njihova identifikacija je značajna zbog toga što se mogu pogrešno zameniti za kapsularne vene, a njihovo cepanje je najčešće na samom ušću u unutrašnju jugularnu venu i događa se u slučaju mobilizacije lobusa bez prethodnog ligiranja ovih vena. Potrebno ih je zato identifikovati i podvezati posle pažljive lateralne retrakcije zajedničke karotidne arterije a pre medijalne mobilizacije lobusa. Donje tiroidne vene polaze sa donjeg pola i istmusa preko nekoliko stabala, često formirajući splet. Ulivaju se u unutrašnju jugularnu venu, a ponekad, kada se spajaju u zajedničko stablo (v. thyroidea impar), u venu anonimu. Pre podvezivanja najlateralnijih donjih tiroidnih vena potrebno je identifikovati rekurentni živac, s obzirom, da može biti zamenjen pogrešno za venu (35, 36).

*Slika 3. Venski krvni sudovi i nervi*



#### **1.2.1.8. Limfna drenaža štitaste žlezde**

Limfna drenaža štitaste žlezde je veoma razvijena i pruža se praktično u svim pravcima (16, 17). Folikuli štitaste žlezde su obavijeni intraglandularnim limfnim kapilarima. Postoji obilje intraglandularnih limfnih veza što omogućava limfnu drenažu iz jednog u drugi lobus preko kompleksa intratiroidnih i perikapsularnih nodusa, čime se objašnjava intraglandularna diseminacija karcinoma štitaste žlezde (34).

Glavni limfni sudovi imaju eferentan tok i prate grančice tiroidnih arterija i vena u tri glavna pravca: nagore, lateralno i nadole. Gornja oblast tiroidne žlezde se drenira duž gornjih tiroidnih sudova u gornje jugularne noduse. Limfni sudovi iz istmusa upućeni su ka prelaringealnim ili Delfijskim nodusima, koji su u vezi s gornjim jugularnim nodusima. Lateralni limfni sudovi prate medijalnu tiroidnu venu do srednjih i donjih jugularnih nodusa. Limfna drenaža iz donjih delova pruža se ka pretrahealnim i paratrahealnim nodusima i lancu donjih jugularnih nodusa. Veze s prednjim medijastinalnim i retrofaringealnim nodusima su česte, dok je drenaža u submandibularne i suprahoidne noduse ređa. Preko perikapsularnih, pretrahealnih i prelaringealnih nodusa moguća je kontralateralna drenaža (35). Primarnu zonu limfne drenaže čini paraglandularni prostor ili srednji ili visceralni odeljak vrata (VI i VII

grupa limfnih nodusa). Drugu ili sekundarnu zonu limfne drenaže čini lateralni region vrata (II, III, IV i V grupa limfnih nodusa). Veza između ove dve zone je karotidna loža.

U visceralnom odeljku nalaze se dve grupe limfnih nodusa: prelaringealni i pretrahealni limfni nodusi i paratraheozofagealna grupa limfnih nodusa. Prelaringealni limfni sudovi leže ispred i iznad istmusa i spajaju se gore i lateralno sa limfnim sudovima gornjeg pola štitaste žlezde i prate krvne sudove vaskularne peteljke gornjeg pola, a zatim dreniraju u lateralne noduse vrata. Pretrahealni limfni sudovi leže ispod istmusa i spajaju se kaudalno sa limfnim sudovima prednjeg gornjeg medijastinuma. Prednja granica visceralnog odeljka je zadnja površina pretiroidnih mišića, ali ponekada se metastaze u nodusima mogu naći sasvim napred u srednjoj liniji posebno neposredno iznad istmusa (Delfijski limfni nodusi). Paratraheozofagealni limfni sudovi leže duž lateralne i zadnje strane štitaste žlezde i pružaju se duž rekurentnih laringealnih nerava. Lateralno su u vezi sa limfnim sudovima supraklavikularnog trougla a pozadi sa onima okolo i iza traheje, larinksa, farinksa i ezofagusa. Limfna drenaža istmusa je usmerena naniže, u medijastinalne noduse, i naviše u paralaringealne noduse. Normalni tok limfne drenaže je iz centralnih i donjih delova lobusa ka traheozofagealnim nodusima. Jedino se limfna drenaža gornjih polova lobusa odvija neposredno u lateralne limfne noduse (36).

### **1.3. Hirurške tehnike**

#### ***1.3.1. Istorijat***

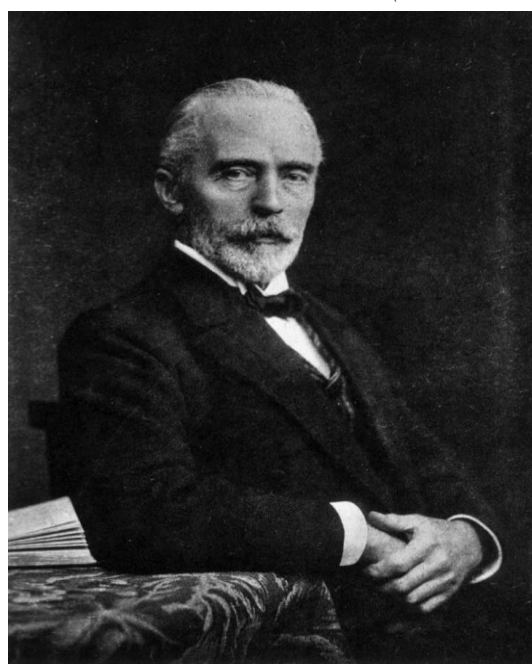
Tireoidna hirurgija se izvodila još u antičko vreme. Prvi pisani trag o uspešnom izvodjenju tireoidektomije (bez eksangvinacije) je iz X veka koju je čuveni hirurg tog doba Abul Kasim opisao u svom hirurškom tomu Al Tasrif, 952 godine nove ere. (39). U prvom veku nove ere Celsus je u Rimskoj enciklopediji napisao da je izvodjenje takve operacije neprihvatljivo opasno. Albukasis, hirurg iz Kordobe je u XI veku takodje opisao tireoidektomiju. Tehnička unapredjenja tiroidne hirurugi se nisu desila sve do XIX veka. Smrtnost tireoidektomije je bila ogromna čak i za srednjovekovne standarde što je rezultiralo

zabranom izvodjenja tireoidne hirurgije od strane Francuske medicinske akademije 1850. Tireoidna hirurgija je svoj skokovit razvoj započela u drugoj polovini XIX veka. Tome je doprinelo i otkriće etarske anestezije 1846, antiseptice 1867 i efikasnog arterijskog forcepsa 1870. Ova otkrića su omogućila izvodjenje bezbedne operacije bez žurbe (40). Velikane tireoidne hirurgije čine: Theodor Billroth (1829-1894), Theodor Kocher (1841-1917), William Halsted (1852-1922), Charles Charles Mayo (1863-1939), Georg Crile (1864-1943), Frank Lahey (1880-1953) i Thomas Dunhill (1876-1957). Svi oni su doprineli da tireoidna hirurgija postane bezbednija i efikasnija. Međutim ipak se Kocher naziva ocem tireoidne hirurgije i on je prvi hirurg koji je dobio Nobelovu nagradu 1909 za svoj životni hirurški rad i istraživanje na razumevanju oboljenja štitaste žlezde (41).

Pre ere antibiotika termalna koagulacija je bila široko rasprostranjena kao metoda tretiranja rana. Komad metala je zagrevan u vatri a potom prislanjan na ranu. Ekstremni porast temperature je dovodio do kauterizacije rane, što je rezultiralo dezinfekcijom i kontrolom krvarenja. Ti kauteri su bili različitih oblika i veličine u zavisnosti od vrste rane i načina aplikacije. Egipćani su 3000 godine pre nove ere koristili ovu metodu za tretiranje tumora i kontrolu krvarenja kod povreda. (42) Hipokrat je oko 500 godine pre nove ere favorizovao tretman toplotnom kauterizacijom za različite lezije.

Prvi oblik električne energije koji je korišten u medicini je jednosmerna struja. Sredinom XIX veka Becquerel je jednosmernom strujom zagrevaio instrumente, koje je potom koristio na tkivu u formi kautera. Moderna elektrohirurgija počinje početkom XX veka kade je Alex d'Arsonval demonstrirao da određena jačina jednosmerne struje može da zagreje živo tkivo

*Slika 4. Emil Theodor Kocher (1841-1917)*



*Emil Kocher*

bez bolne mišićne i nervne stimulacije(43). Krajem dvadesetih godina XX veka Harvardski fizičar William Bovie je napravio prvu komercijalnu mašinu sposobnu za sečenje i koagulaciju ljudskog tkiva (slika). Neurohirurg iz Bostona dr Harvey Cushing je popularizovao ovaj instrument koristeći ga za izvodjenje hirurških procedura koje su se do tada smatrale nemogućim (44). Tokom četrdesetih godina je neurohirurg James Greenwod uveo bipolarnu tehnologiju, koju je neurohirurg Leonard Malis usavršio da bipolarnog uređaja koji danas poznajemo. Razvoj monopolarnih i bipolarnih uređaja se nastavlja do današnjih dana i dalje traje.

Tokom šezdesetih godina prošlog veka je počela upotreba ultrazvučne energije u tretiranju Menierove bolesti (presecanje vestibularnog živca, koje je danas napušteno). Krajem osamdesetih je Tom Davidson je počeo razvoj ultrazvučnog skalpela da bi njegov saradnik Joseph Amaral sredinom devedesetih objavio prvu eksperimentalnu studiju na preko 200 pacijenata kojima je uradjena holecistektomija ultrazvučnom disekcijom, koja se pokazala kao sigurna i sa ograničenom količinom termalnog širenja na okolna tkiva (45).

Ultrazvučni nož koristi mehaničke vibracije za istovremeno koagulaciju i rezanje takiva. Ultrazvučni nož se sastoji od generatora koji stvara akustični talas frekvencije 55000 Hz, koji se prenosi na aktivni rezač koji harmonično vibrira na istoj frekvenciji. Tako preneseni ultrazvučni talasi dovode do kavitacijske fragmentacije i rezanja tkiva, za razliku od električne ili toplotne koagulacije kod konvencionalnih instrumenata. Nadalje, pri radu s ultrazvučnim nožem stvara se manje toplotne energije (do 80 ° C), što smanjuje toplotno oštećenje okolnog tkiva.

*Slika 5. Ultrazvučne makaze*



Mogućnost istovremenog rezanja i koagulacije značajno skraćuje vrijeme potrebno za operaciju štitne žlijezde. Ultrazvučnim nožem može se učiniti hemostaza krvnih sudova promera do 3 mm. Iako su istraživanja pokazala da se upotrebom ovog instrumenta oštećuje dvostruko manja površina okolnog zdravog tkiva u poređenju sa elektrokauterom ili laserom, za sigurno očuvanje rekurentnog laringealnog živca preporuka je da aktivna rezna površina mora biti udaljena bar 5 mm. Upotreba ultrazvučnog noža u hirurgiji štitaste žlezde omogućuje izvođenje zahvata kroz manji rez na vratu, te pouzdanu hemostazu nakon koje nije potrebno postavljenje drenaže.

### ***1.3.2. Klasične hirurške tehnike operacije štitaste žlezde***

U klasične hirurške tehnike operacije štitaste žlezde spadaju totalna tiroidektomija, lobektomija, lobektomija sa delimičnom ili subtotalnom resekcijom drugog režnja, istmektomija i enukleacija čvora.

Totalna tiroidektomija je odstranjenje cele štitaste žlezde. Istorijski gledano, rizik koji je povezan sa velikom hirurgijom kao što je totalna tiroidektomija, za lečenje bolesti štitaste žlezde, kao i potreba za supstitucionom terapijom udaljavaju hirurge od izvođenja ove procedure. Iako postoje kontraverze, ova tehnika se i dalje često izvodi i indikacije za njeno izvođenje su karcinom, toksicna i netoksična multinodozna struma (benigne patološke promene ako su proširene u oba režnja, a makroskopski tokom operacije ne vidi zdravo tkivo štitaste žlezde, čiji deo bi se mogao sačuvati) i Grejvsova bolest. Skoro totalna tiroidektomija podrazumeva zaostatak samo minimalnog dela žlezde uz priležujući rekurentni živac. Nakon tiroidektomije, pacijenti zahtevaju doživotnu supstitucionu hormonsku terapiju. Totalna tiroidektomija je bezbedna i praćenja je sa niskom stopom invaliditeta. Stopa komplikacija u vidu paralize rekurentnog nerva i hipoparatiroidizma je slična među hirurškim odeljenjima specijalizovanim za ovu oblast. Takođe, totalna tiroidektomija je optimalna procedura kada je hirurško lečenje indikovano, za Grejvsovu bolest i multinodoznu strumu, s obzirom da totalna tiroidektomija ima prednosti trajnog izlečenja, bez mogućnosti recidiva bolesti (48-51)

Pojedini autori daju prednosti totalnoj tiroidektomiji i u lečenju benigne nodozne bolesti, toksične i netoksične multinodozne strume, posebno kada bolest postoji u oba režnja. Prednosti ove tehnike su u ovim slučajevima su promptno oslobađanje simptoma, mogućnost definitivne histološke dijagnoze, posebno kada je klinički suspektan malignitet (rizik u 5-10%), kao i izostanak rizika za rekurentnu bolest. Sa druge strane, subtotalna tiroidektomija i lobektomija ostavljaju mogućnost za rekurentnu bolest (u nekim slučajevima 23%-45%), što otežava potrebu medikamentoznu terapiju i ponavljaju hirurgiju (52). Takođe, subtotalna tiroidektomija ili lobektomija nose rizik od postoperativnih komplikacija. Pojedini autori ističu da je rizik od postoperativnih komplikacija sličan i kod totalne i kod subtotalne tiroidektomije, ali i da je rizik od ponovljene hirurgije zbog rekurentne bolesti i do 20 puta veći pri izvođenju subtotalne tiroidektomije (53-56).

Lobektomija je najčešće je izvodjena operacija štitaste žlezde i smatra se osnovnom operacijom štitaste žlezde. Podrazumeva hirurško odstranjenje samo jednog režnja, a tehnički se opisuje kao unilateralna disekcija žlezde. Za razliku od totalne tiroidektomije, prepariše se samo režanj sa jedne strane, istmus se podvezuje i preseca, te se taj režanj i odstrani. Uz adekvatnu identifikaciju i očuvanje rekurentnog nerva i paratireoidnih žlezdi, njome se rešava većina benignih patoloških promena u hirurgiju štitaste žlezde. Ne zahteva supstitucionu hormonsku terapiju i hirurške komplikacije su svedene na minimum. Sa druge strane, time je onemogućena postoperativna radiojodna ablacija, kao i primena "body scana" i serumskog tireoglobulina u ranom otkrivanju recidiva kod karcinoma.

Iako je lobektomija moguća alternativa za totalnu tiroidektomiju kod nisko rizičnog papilarnog tiroidnog karcinoma (1-4 cm), ona je povezana sa visokim rizikom od rekurentne bolesti i potrebom za kompletirajućom totalnom tiroidektomijom nakon otkrivanja prethodno neprepoznatih histoloških karakteristika visokog rizika. Nedavno su objavljeni rezultati studije iz 2016. godine koja je pratila isplativnost (eng. cost-effectiveness) lobektomije vs. totalne tiroidektomije u kohorti žena srednjih godina života sa papilarnim karcinomom (2,5 cm)

nakon 25 godina (58). Ova studija je zaključila da uprkos visokom lokoregionalnom riziku od rekurentne bolesti i činjenicom da je skoro polovina pacijenata imala kompletirajuću totalnu tiroidektomiju zbog predhodno neprepoznatih histoloških karakteristika visokog rizika, inicijalna lobektomija je bila isplativija u odnosu na inicijalnu totalnu tiroidektomiju za bolesnice za papilarnim karcinomom (1-4 cm) bez predhodno neprepoznatih histoloških karakteristika visokog rizika (koji su uključivali agresivnu histologiju, mikroskopsku ekstratiroidnu ekstenziju, limfovaskularnu invaziju, pozitivne resekcione margine, nodalne metastaze > 5 mm, I multifokalnost).

Lobektomija sa delimičnom ili subtotalnom resekcijom drugog režnja označava odstranjenje jednog celog i manjeg ili većeg dela drugog režnja. Indikovana je kod bolesnika sa benignim patološkim promenama u oba režnja. Sačuva se deo režnja u kojem se intraoperativno makroskopski otkrije više zdravog tkiva štitaste žlezde. Takođe, retko je indikovana operacija kojom se odstranjuje istmus, a čuvaju oba režnja štitaste žlezde. Indikovana je samo kod bolesnika s benignim čvorom u istmusu uz uredan preoperativni i intraoperativni nalaz oba režnja.

Enukleacija čvora je danas praktično napuštena kao procedura zbog potencijalnog zaostajanja patološki izmenjenog tkiva u žlezdi. Zahvat je nekada indikovao u slučaju manjih toksičnih adenoma koji nisu zahvatili veći dio volumena režnja štitaste žlezde (59).

### ***1.3.3. Endoskopske hirurške tehnike operacije štitaste žlezde***

Od momenta kada je uvedena minimalno invazivna hirurgija štitaste žlezde zaživele su različite minimalno invazivne procedure. Nema formalne definicije minimalno invazivne tiroidne hirurgije i primarno je definisana smanjenjem dužine incizije. Može se postići modifikacijom tradicionalnih hirurških tehnika ili upotrebom endoskopa. Ovde se još ubrajaju i tehnike koje ne ostavljaju ožiljak na vratu - „scarless“ tehnike. U ovu grupu se svrstavaju i tehnike koje nisu zapravo minimalno invazivne zbog velikog disekcionog plana i dužeg



trajanja operacije. Danas još uvek postoje nedoumice šta se smatra zaista minimalno invazivnom operacijom štitaste žlezde.

Prateći ohrabrujuće rezultate abdominalne laparoskopske hirurgije urađene su endoskopske operacije, paratireoidektomije i tiroidektomije, sa multiplim plasmanom troakara i insuflacijom ugljen dioksida u vrat (60, 61). Prva endoskopska procedura koja je uvedena u cilju smanjenja hirurške invazivnosti u regiji vrata bila je videoasistirana paratireoidektomija, kako je paratiroidni adenom idealna indikacija za minimalni hirurški pristup obzirom na malu veličinu i benignu prirodu tumora. Upravo prvu endoskopsku operaciju na vratu je uradio Gagner 1996. zbog operacije paratiroidne žlezde, 15 godina nakon što su hirurzi drugih specijalnosti otkrili prednosti endoskopskih tehnika u telesnim šupljinama. Prva potpuna endoskopska tiroidektomija je izvedena godinu dana kasnije i izveo je Huscher sa kolegama u Italiji, 1997. godine (61). Relativno odlaganje uvedena endoskopske hirurgije u vratu se može objasniti suženim operativnim poljem i brojnim vitalnim strukturama u ovoj anatomskoj regiji. Takođe, činjanica je da nema jasno prihvaćenih benefita u poređenju sa klasičnim pristupom, osim potencijalno boljeg estetskog rezultata zbog manjih incizija. Henri i ostali su definisali endoskopsku tiroidektomiju kao hiruršku tehniku gde se disekcija štitaste žlezde izvodi potpuno uz upotrebu endoskopa u zatvorenom prostoru koji je obezbeđen insuflacijom gasa ili mehaničkom retrakcijom (62, 63). Pri tome endoskopske tehnike tiroidektomije ne uključuju poluotvorene procedure, ili delimične endoskopske procedure kao što su videoasistirana tiroidektomija 1999, opisana od strane Miccolija (64). Dodatno se endoskopske tehnike tiroidektomije mogu podeliti na tehnike vratnim pristupom i ekstracervikalnim pristupom.

#### ***1.3.3.1. Prednji vratni pristup***

Pojedine studije su prikazale rezultate endoskopske tiroidektomije kroz prednji vratni pristup u kojima je potvrđena upotrebljivost i bezbednost ovog pristupa. Takođe, kozmetički rezultat je bio superiorniji, a oporavak je bio brži u odnosu na klasičan pristup. U Gagnerovoj

tehnici, incizija je u sredini juguluma kroz koju se postavlja 5 mm troakar za endoskop (65). Dodatni 5 mm troakar je postavljen u gornjoj medijalnoj liniji sternokleidomastoidnog mišića i dva 2 mm troakara se postavljaju dijagonalno. Finalni preparat je ekstrahovan kroz plastičnu kesu iz 5 mm incizije na gornjoj medijalnoj liniji sternokleidomastoidnog mišića. Identifikacija i disekcija svih vitalnih struktura je rađena uz upotrebu ultrazvučnih makaza. (slika)

Uz male razlike u hirurškom pristupu Cougard i saradnici su koristili 15-mm središnju inciziju u jugulumu, jedan 3-mm troakar na strani lezije i jedan 5-mm troakar na suprotnoj strani, uz upotrebu Veress igle u gornjoj središnjoj liniji po potrebi (66). Finalni preparat je ekstrahovan kroz medijalnu inciziju. Izvodljivost i sigurnost ovog pristupa je potvrđena, a konverzija u klasičan pristup je redukovana primenom ultrazvučnih makaza (67).

#### ***1.3.3.2. Lateralni vratni pristup***

Henry i saradnici su po ugledu na endoskopski prilaz za operaciju paratireoidnih žlezda razvili lateralni vratni prilaz za štitastu. Ovaj “back door” prilaz reznjevima štitaste žlezde, obezbeđuje pogled od nazad i lateralno, u kome se postavljaju tri troakara na prednju granicu sternokleidomastoidnog mišića na strani lezije. Incizija veličine, 12 do 15 mm, u visini istmusa koja je korišćena za inserciju endoksopa i dva 3 mm troakara su postavljana 4 cm ispod i 6 cm iznad glavne optičke incizije troakara (63).

Indikacije za lateralnu endoskopsku tehniku su solitarni nodus manji do 3 cm, mali toksični adenom, mala folikularna lezija neodređene citologije Glavne kontraindikacije su bile ranija hirurgija vrata i zračenje u ovoj regiji. Stopa konverzije ka otvorenoj tireoidektomiji i srednje vreme operacije su bili bolji u odnosu na prednji endoskopski pristup. Najčešća komplikacija je bila paraliza rekurentnog laringelnog nerva, a prosečno vreme operacije 98 min (68).

S obzirom da su indikacije za ovu vrstu hirurške tehnike bile benigne nodozne promene manje od 3 cm, koje nisu uvek zahvetale hirurško lečenje pacijenta, samo praktično mali

toksični adenomi ili folikularni nodusi su bili pogodni za endoskopsku vratnu tiroidektomiju. Operativno vreme se kretalo od 64 to 330 min, kao i stopa konverzije je rangirana 5,2% to 33,3%. Viša stopa konverzija je bila uočena za prednji cervikalni endoskopski prilaz, dok su komplikacije bile niske i za prednji i lateralni cervikalni endoskopski prilaz. Razlozi za konverziju u klasičnu tireoidetomiju su bili histološka dijagnoza maligniteta, hemoragija, veće lezije, konkomitantni tireoiditis, povrede okolnih anatomskih struktura, kao i teškoće prilikom disekcije (69).

Ovaj endoskopski pristup, osim vrlo uskih indikacija, solitarni nodus veličine do 3 cm, i zapremina reznja štitaste žlezde do 20 ml, je bio visoke cene, dugačnog operativnog vremena i brojnih ograničenja u obimu tiroidektomije i hirurških indikacija. Iako je MIVAT počeo kao čisto endoskopska tiroidektomija sa incizijom na vratu, danas ove tehnike nisu široko primenjive. One se na prvom mestu spominju zbog njihovog istorijskog značaja kao i moguće lekcije za buduće pokušaje u endoskopskoj hirurgiji.

#### ***1.3.4. Minimalno invazivna video asistirana tiroidektomija (MIVAT)***

Iako je inicijalno nastala od videoasistiranih procedura sa insulfacijom gasa 1998. godine, minimalno invazivna videoasistirana tiroidektomija se karakteriše upotrebom spoljašnjih retraktora pri čemu nije potrebna insulfacija gasa da bi se kreiralo odgovarajuće operativno polje u vratu. Naravno ovo nije operacija koja se može predložiti svakom pacijentu. Najveći limit operacije je potreba za ozbiljnom selekcijom pacijenata koji su kandidati za ovu proceduru i prema različitim autorima svega 10 do 30% slučajeva ispunjava kriterijume za MIVAT.

Minimalno videoasistirani pristup je prvi opisao 1996. godine Miccoli za operaciju paratireoidnih žlezda (64). Nekoliko godina kasnije, 1999. Belantone i Miccoli za hirurgiju štitaste žlezde. U istom periodu prateći ohrabrujuće rezultate abdominalne laparoskopske hirurgije izvode se endoskopske paratireoidektomije i tiroidektomije sa multiplim plasmanom troakara i insulflacijom ugljen dioksida u vrat (61, 65). Inovacija videoasistirane

tehnike je procedura bez gasa kroz jednu inciziju dužine 1,5 do 3 cm uz upotrebu endoskopa za uveličavanje i osvetljavanje. Zbog svoje sličnosti s konvencijalnom hirurijom ovaj metod je ubrzo dostigao široko prihvatanje (72), pri čemu je mala incizija u ranim studijama komparirana sa konvencijalnom tirodektomijom i ima prednosti u pogledu postoperativnog bola i kozmetskog rezultata (62).

Pažljiva preoperativna procena je ključna za odgovarajući izbor pacijenata. Nakon kliničkog pregleda i tiroidnih funkcionalnih ispitivanja ultrasonografija vrata je od presudne važnosti kako je veličina vodećeg čvora i ukupnog volumena tiroidne žlezde najrelevantniji kriterijum za selekciju pacijenata. Pored solitarnih tiroidnih čvorova neodređene citologije i multinodozne strume, takođe i papiralni tiroidni karcinom niskog rizika bez znakova lokalne invazivnosti i metastaza u limfne čorove predstavlja idealnu indikaciju za ovu proceduru ukoliko je volumen tiroidne žlezde normalan (73). Takođe, pacijenti sa tiroiditisom i Gravesovom bolešću predstavljaju izazov za hirurgiju zbog otežane disekcije, povećanog rizika krvarenja te se ne smatraju pogodnim za MIVAT tokom faze učenja. U iskusnim rukama videoasistirani pristup se pokazao kao adekvatan i siguran čak i u ovim slučajevima (74).

Tokom poslednjih godina su proširene indikacije za MIVAT čak i na tiroidne žlezde sa 35 na 100 ml volumena. Kontraindikacije za MIVAT su date u tabeli 2, osim reoperacija u vratu i velike multinodozne strume, medularni i diferentovani tiroidni karcinom visokog rizika ostaju kontraindikacije za MIVAT zbog potrebe za ekstenzivnom disekcijom limfnih čvorova.

Tabela 1. Indikacije za MIVAT (72, 73)

Tiroidni čvor ispod 35 mm
Multinodozna struma volumena ispod 100 ml
Folikularna ili neodređena lezija
Diferentovani tiroidni karcinom niskog stepena rizika
RET onkogenmutacija - profilaktička hirurgija
Gravesova bolest nakon završene faze učenja
Tiroiditis nakon završene faze učenja
Ranije zračenje vrata nakon završene faze učenja
Predhodno zračenje vrata nakon završene faze učenja

Tabela 2. Kontraindikacije za MIVAT

Predhodna hirurgija vrata
Multinodozna struma
Diferentovani tiroidni karcinom veći od 2 cm
Lokalno uznapredovali tiroidni karcinom metastaza u limfne čvorove ili lokalna infiltracija

#### ***1.3.4.1. Preoperativna evaluacija i anestezija***

Najrelevantniji limit je predstavljen veličinom kako čvora tako i štitaste žlezde koji se meri preciznom ultrasonografskim pregledom preoperativno (75). U zemljama endemske gušavosti volemen žlezde može biti relevantna nezavisno od volumena čvora i iz tog razloga može postojati potreba za konvertovanjem procedure u klasičnu operaciju iako veličina čvora zadovoljava kriterijume za MIVAT. Ultrasonografija takođe može biti korisna da isključi

prisustvo tiroiditisa koji može da oteža preciznu disekciju. U slučaju da ultrasonografski postoji sumnja na tiroiditis treba odrediti anti TPO antitela. U svim slučajevima kada je postavljena korektna dijagnoza preoperativno tiroiditis se smatra kontraindikacijom tokom faze učenja procedure. Najkontraverzniji aspekt u postavljanju indikacija je mogućnost lečenja maligniteta. Nesumljivo je da bi papilarni karcinom niskog rizika mogao biti idealnu indikaciju za MIVAT, pri čemu precizna procena širenja u limfne čvorove postaje ključna za selekciju pacijenata. Zapravo iako se kompletna totalna tiroidektomija može izvesti videoasistiranom procedurom bez ikakve sumnje najveći oprez treba imati kada se pristupa pacijentima sa metastaza u limfne čvorove i ekstrakapsularnom invazijom štaste žlezde. U tim slučajevima endoskopski pristup možda nije adekvatan da obezbedi potpuno odstranjivanje limfnih čvorova ili potpuno uklanjanje malignog tkiva (infiltracija traheje i ezofagusa). Još jednom je bitno istaći precizan ultrasonografski pregled prilikom selekcije ovih pacijenata.

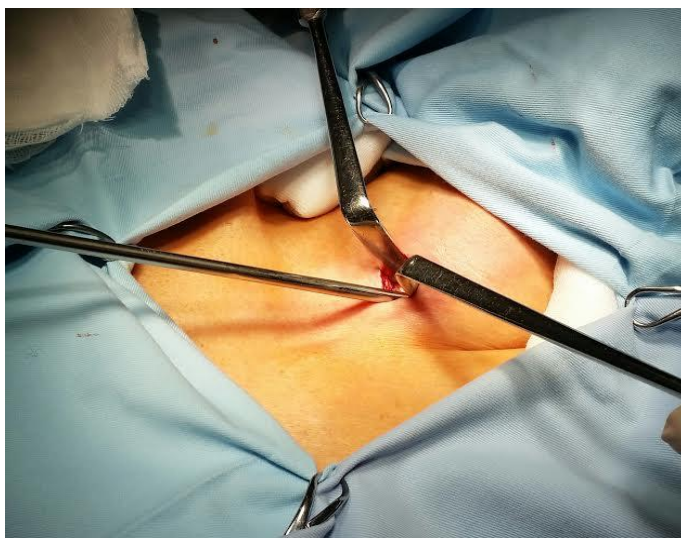
Ova hirurška procedura se izvodi u oštoj anesteziji, mada su pojedini autori opisali i mogućnost primene lokalne anestezije (duboki bilateralni cervikalni blok). Svi pacijenti bi trebali da biti u eutiroidnom stanju, preoperativna priprema pacijenta sa tireotoksikozom je posebno važna, da bi se izbegla intraoperativna ili postoperativna tiroidna oluja (76). Pacijent mora biti upoznat sa planiranom procedurom i mora potpisati informisani pristanak sa posebnim naglašavanjem mogućnosti konvertovanja procedure u klasičnu operaciju u slučaju lokalno uznapredvalnog karcinoma, teške endoskopske disekcije, zbog tiroiditisa ili intraoperativnog krvarenja. Rutinska preoperativna laringoskopija se preporučuje kod svih pacijenata koji idu na ovu operaciju u cilju identifikacije preoperativne asimptomatske pareze, paralize ili hipomotiliteta glasnica (77, 78).

#### ***1.3.4.2. Postoperativni tretman***

U prvih pet do deset časova nakon MIVAT potrebna je stroga opservacija pacijenta sa posebnom pažnjom na pojavu disfonije, opstrukcije disajnog puta i otoka vrata. Takođe, tokom neposrednog postoperativnog perioda kako nema drena pažljivo nadgledanje je

potrebno da bi se uočila pojava hematoma. Rizik postoperativnog krvarenja je veoma nizak i drastično opada nakon pet časova. U slučaju stvaranja postoperativnog hematoma, ako postoje simptomi opstrukcije disajnog puta, reintervencija i neposredna evakuacija hematoma je obavezna. Pacijenti mogu započeti sa ishranom uveče na dan operacije, otpuštanje iz bolnice je istog dana ili sutradan. Određivanje kalcijuma u serumu, ukupne i jonizovane frakcije se meri prvog, a u slučaju potrebe drugog postoperativnog dana radi dijagnostike hipoparatiroidizma i uvođenja supstitucione terapije. Previjanje nije potrebno nakon MIVAT i od drugog postoperativnog dana rana ostaje otvorena. Postoperativni bol je niskog intenziteta, i kupira se oralnim analgeticima. U slučaju normalnog postoperativnog toka preporučuje se ORL pregled radi kontrole pokretljivosti glasnih žica tri meseca nakon operacije (70-75).

*Slika 6. Uvodjenje endoskopa*



*Slika 7. Endoskopska faza operacije*







### ***1.3.5. Minimalno invazivna neendoskopska tireoidektomija (MINET)***

Glavna prednost MIT bi trebala da bude manja incizija u odnosu na Koherov rez (79). Najrasprostanjenija minimalno invazivna procedura u vratu je MIVAT, gde je potrebna incizija od 1,5 do 3 cm za izvođenje procedure. MINET je tehnika koja se izvodi kroz inciziju iste dužine, a kojom se obezbeđuje sličan ako ne bolji rezultat, bez upotrebe endoskopa. Mala incizija na vratu je široko prihvaćena od većine hirurga kao odgovor na očekivanja za bolji rezultat (uključujući i zadovoljstvo pacijenta) zbog ekstenzivnog promovisanja MIVAT procedurom u literaturi (80, 81).

Ključ za uspešnu MINET je postavljanje incizije značajno više u odnosu na Koherovu inciziju. Incizija se postavlja u jednom od dva prirodna pregiba kože koji se kod većine ljudi nalazi u visini tiroidne i krikoidne hrskavice. Odluka u kom pregibu će se postaviti incizija zavisi od procene nivoa gornjeg pola žlezde i istmusa. Dužina incizije je 2 do 3 cm, simetrično u odnosu na središnju liniju. Čak iako je incizija mala kroz nju je prilično lako moguće odstraniti štitastu žlezdu značajno većeg volumena, tako da nema potrebe za širenjem incizije osim ako hirurgu nije potrebno zbog bolje ekspozicije. Elektrokauterom se preseca potkožno tkivo i platizma, a kožni flap se kreira tupom disekcijom, prstom ili kauterom. Gornji flap se kreira do gornje ivice tiroidne hrskavice, donji flap do juguluma. Oslobođanjem flapa lateralno elektrokauterom se obezbeđuje dobra ekspozicija. Uzdužno se otvara središnja linija kauterom u dužini od 4 cm, razmiču se sternohijoidni mišići i dobija se ekspozicija tiroidne hrskavice, piramidnog reznja, istmusa i traheje. Sternohijoidni mišići koji prekrivaju reznj se tupom disekcijom odvoje i ekartiraju lateralno Langebekovim ekarterom. Medijalna vena se odvaja harmoničkim makazama, peanom se povlači gornji pol na dole, sa dva ekartera se ekartiraju tiroidni mišići lateralno i superiorno i pod direktnom vizuelizacijom se zbrinjavaju gornja tiroidna arterija i vena harmoničnim makazama. Jedan ekarter je moguće zameniti posebnim svetlosnim ekarterom što izrazito olakšava vizuelizaciju i omogućuje bezbedniju disekciju. Nakon zbrinjavanja gornjih tiroidnih krvnih sudova odvaja se gornji deo

režnja od larinksa i traheje posebno vodeći računa o gornjoj paratiroidnoj žlezdi. nakon toga se režanj kroz inciziju izvlači napolje i operaciju se završava direktnim otvorenim pristupom (79).

Prednosti MINET tehnike su sigurnost, nema ograničenja, više „radikalna“, manja cena i laka za učenje (82, 83). Mala incizija, pozicionirana u visini gornjeg pola štitaste žlezde obezbeđuje hirurgu direktan pogled i sposobnost da zaštiti rekurentni laringealni nerv direktno na ulasku u larinks, kao i spoljašnju granu gornjeg laringealnog nerva i gornju paratiroidnu žlezdu. Ova tehnika se može primeniti za većinu tiroidektomija kod benignih bolesti, kao i kod malignih bez limfadenopatije. Postojeća incizija se uvek može proširiti da se obezbedi adekvatan pristup u slučaju potrebe. Obzirom da je ovim pristupom moguće izbeći upotrebu energetskih uređaja blizu rekurentnog nerva, može se uraditi više radikalna tiroidektomija, što se potvrđuje malim nakupljanjem radiojoda postoperativno. Kod drugih endoskopskih MIT tehnika gde je obavezna upotreba energetskih uređaja postoji potreba da se ostavi malo tiroidnog tkiva u visini Berijeveg ligamenta radi izbegavanja termalne povrede nerva. MINET pristup ima nišu cenu zbog toga što nema potrebe za endoskopskim stubom i specijalizovanim instrumentima. Takođe, kriva učenja za MINET proceduru je veoma laka, zato što važe isti principi kao i kod klasične tiroidektomije. Jedina teškoća je prevazilaženje zazora od plasmana male incizije visoko na vratu.

MINET tehnika nastala zbog pritiska MIVAT nudi bolji estetski rezultat i druge prednosti kroz malu inciziju na vratu. MINET pristup, incizija je iste dužine kao i u MIVAT pristupu, osim što je položena više na vratu, ali se gotovo uvek incizija nalazi u postojećem kožnom naboru vrata. Direktan pristup gornjem polu obezbeđuje bolje i sigurnije očuvanje rekurentnog nerva kao i spoljašnje grane gornjeg laringealnog nerva i čuvanje gornje paratiroidne žlezde. Mogućnost izbegavanja termalne lezije izazvane upotrebom energetskih instrumenata obezbeđuje radikalniji pristup sa manje komplikacija. MINET procedura ima ekonomsku prednost i lakša za učenje hiruzima za štitastu žlezdu.

## **1.4. Komplikacije tireoidne hirurgije**

Totalna tiroidektomija je najčešće izvođena operacija u endokrinom hiruriji i većina pacijenata se brzo i potpuno oporavi bez neželjenih događaja (84). Ipak ponekada se dešavaju komplikacije i najčešće se javlja hipokalcemija, pareza rekurentnog laringealnog nerva, postoperativno krvarenje, infekcija.

### ***1.4.1. Postoperativna hipokalcemija***

Najčešća komplikacija nakon totalne tiroidektomije je hipokalcemija. Tradicionalne metode za detekciju hipokalcemije u postoperativnom period uključuju češći monitoring ukupnog i jonizovanog serumskog kalcijuma u krvi, kao i klinički monitoring simptoma hipokalcemije. Prevalencija hipokalcemije korišćenjem najčešće definicije (ukupni serumski kalcijum < 2 mmol/l prvog postoperativnog dana) varira od 16% do 55% (85). Dobro poznati faktori rizika za tranzitornu hipokalcemiju su obim hirurgije (totalna vs subtotalna ili skoro totalne tiroidektomije), disekcija limfnih čvorova, perioperativna hemodilucija, tireotoksikoza, postoperativna reapsorpcija kalcijuma u kostima-sindrom gladnih kostiju) i broj paratiroidnih žlezda identifikovanih tokom hirurgije i očuvanih in situ (86, 87). Simptomi se obično pojavljuju 24-48 h nakon hirurgije i veoma je teško predivideti koji će pacijent razviti hipokalcemiju. Kliničke manifestacije hipokalcemije variraju od neuromuskularne iritabilnosti kao što su parestezije i trnjenje u vrhovima prstima perioralne regije do izraženih mišićnih grčeva.

Grčenje ipsilateralne facijalne musculature (perioralne, nazalni i očni mišići) nakon kucanja vrhom prsta preko sedmog kranijalnog nerva i visini uha se naziva Chvostek-ov znak. Kontrakcija samo ugla usana se viđa samo kod 10-25% normalne populacije. Trousseau-ov znak se sastoji od karpalnog spazma koji se može isprovocirati ishemijom koja se indukuje naduvavanjem kafa za merenje pritiska ili alkalozom koja se može provocirati hiperventilacijom. Spontani mišićni grčevi se esto viđaju kod hipokalcemije. Hipokalcemija može dovesti do prolongirane kontrakcije respiratorne i laringealne musculature, stridoroznog

disanja i cijanoze (88, 89, 90). U hirurškom lečenju nodozne bolesti štitaste žlezde faktori rizika za nastanak postoperativne hipokalcemije su minimalni u odnosu na rizik kod pacijenata sa autoimunim bolestima kao mogućim etiološkim faktorom u bolestima štitaste žlezde. Osim toga, poznato je da su stanja hiperfunkcije štitaste žlezde u vezi sa povećanim rizikom od postoperativne hipokalcemije s obzirom na značaj ovih hormona u metabolizmu kalcijuma.

#### ***1.4.2. Hipoparatiroidizam***

Hipoparatiroidizam se definiše kao smanjenje nivoa parathormona koje dovodi do smanjenja nivoa kalcijuma. Prolazni hipoparatiroidizam se uobčajeno definiše kao stanje koje traje manje od jedne godine, a trajni hipoparatiroidizam traje preko jedne godine (91).

Novija istraživanja ranih prediktivnih faktora hipokalcemije nakon totalne tiroidektomije, pokazuju da je intaktni PTH nivo može da predvidi hipokalcemiju (92). Značaj određivanja PTH u detekciji postoperativne hipokalcemije je kontraverzan i za sada postoji samo jedna internacionalna preporuka za njegovo određivanje. Australijsko udruženje endokrinih hirurga preporučuje intraoperativno merenje intaktnog PTH (iPTH) u evaluaciji postoperativne hipokalcemije (93). Međutim, vreme određivanja iPTH u postoperativnom toku još uvek nije u potpunosti definisano. Takođe oporavak funkcije paratiroidnih žlezda kao i kada klasifikovati postojanje permanentnog hipoparatiroidizma je još uvek nejasno. U studiji koja je obuhvatila analizu 1054 pacijenta kod kojih je urađena totalna ili kompetirajuća tiroidektomija praćena je vrednost PTH godinu dana nakon operacije. Funkcioni oporavak paratiroidnih žlezda je definisan kao vrednosti PTH  $\geq 10$  pg/mL bez potrebe za sustitucionom terapijom (kalcijum, vitamin D), dok je postojanje permanentnog hipoparatiroidizma definisano kao PTH  $< 10$  pg/mL i godinu dana nakon operacije. Od 1054 operisana pacijenta, 189 (18%) je imalo postoperativno PTH  $< 10$  pg/mL. Od tih 189, 132 (70%) je pokazalo rezoluciju vredosti PTH unutar dva meseca. Takođe, 9 (5%) je postiglo rezoluciju između 6. i 12. meseca. Nakon godinu dana od operacije 20 (1,9%) je klasifikovano kao permanentni

hipoparatiroidizam. Iznenadjujuće je bilo da 50% pacijenata kod kojih je došlo do oporavka, odnosno normalizacije vrednosti PTH i dalje su imali potrebu za medikamentoznom suplementacijom, što ističe značaj nedovoljnost korišćenja samo vrednosti PTH u definisanju postoperativnog hipoparatiroidizma (109).

#### ***1.4.3. Pareza rekurentnog laringeanog nerva***

Jedna od najčešćih komplikacija nakon tireoidne hirurgije je povreda rekurentnog laringeanog nerva (RLN). Povreda RLN dovodi do pareze abdukcionog mišića ipsilateralne glasnice, posteriorog krikoaritenoidog mišića. Povreda RLN može uzrokovati simptome različite težine, od gotovo asimptomatične do promuklosti i unilateralne pareze do promuklosti kod unilateralne pareze do stridora i akutne disajne opstrukcije kod bilateralne pareze (94). Različiti su mehanizmi koji u tiroidnoj hirurgiji mogu dovesti do paralize glasnih žica I uključuju potpunu ili delimičnu transekciju nerva, distenziju ili istežanje nerva, kompresiju, edem, ishemiju, perineuralnu fibrozu, kalcifikaciju i toksični neuritis (95). Incidencija prolazne pareze RLN poste tiroidne hirurgije varira od 1-13% u zavisnosti od centra i indikacija za hirurgiju (96, 97). Trajna pareza RLN nastaje u 0-3% pacijenata (98). Tretman unilateralne pareze RLN se sastoji u pokušaju poboljšanja glasa i eliminacije aspiracije. Objektivna procena glasa i terapija od strane fonijatra je korisna kod svih pacijenata sa disfonijom.

#### ***1.4.4. Postoperativno krvarenje***

Nakon tireodine hirurgije može biti zastrašujuća i po život opasna komplikacija. Nastaje u manje od 2% nakon tiroidne i paratireoidne hirurgije (99, 100). Iako je tiroidektomija ulestala procedura postoperativno krvarenje je na sreću veoma retko. Može nastati neposredno nakon operacije pa do nekoliko dana postoperativno. Većina hematoma nastaje unutar 24 h nakon hirurgije. Duboki hematoma može uzrokovati opstrukciju disajnih puteva i čim se prepozna mora se hirurški zbrinjavati otvaranjem rane i evakuacijom hematoma. Nezavisni prediktivni faktori utiču nezavisno na rizik pojave hematoma, kao što su vrsta oboljenja štitaste lezde,

upotreba antikoagulacione i antiagregacione terapije, veličina štitaste žlezde (101). Neke studije pokazuju da nema razlike u incidence postoperativnog hematoma sa I bez drenaže tiroidne lože, nakon adekvatne intraoperativne hemostaze (102, 103).

#### ***1.4.5. Komplikacije rane***

Komplikacije rane kao što su infekcija, serom, hipertrofični ožiljak/keloid su retke naon tiroidne hirurgije. Formiranje seroma nakon ove operacije je retko i dešava se nakon 1-6% pacijenata (104, 105). Rizik za nastanak seroma se povećava sa obimom hirurgije, veći je kod bilateralne operacije i kod tiroidektomije kod velike strume. Zbrinjavanje seroma je najčešće konzervativno, tečnost se polako resorbuje, ali može uzrokovati diskomfort pacijenta. Intraoperativna drenaža nema značajan uticaj na incidenciju formiranja postoperativnog seroma (106). Hirurgija štitaste žlezde je čista i rutinska perioperativna antibiotika nema značaja. Postoperativne infekcije se dešavaju u 1-2% pacijeneta nakon tiroidne hirurgije. Površne infekcije (cellulitis) je potrebno tretirati antibioticima, duboke infekcije je potrebno tretirati otvranjem incizije, drenažom i intravenskim antibioticima. Intraoperativna upotreba drena je povezana sa povećanim riziokm od postoperativne infekcije (107, 108).

## **2. RADNA HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

Hipoteze na kojima se zasniva istraživanje su:

1. U odnosu na klasičnu tireoidektomiju, minimalno invazivna tireoidektomija ima istu učestalost komplikacija.
2. Primena minimalno invazivne tireoidektomije, dovodi do smanjenja postoperativnog bola, u odnosu na klasičnu tireoidektomiju.
3. Primena minimalno invazivne tireoidektomije, dovodi do kraćeg bolničkog boravka, u odnosu na klasičnu tireoidektomiju.

Ciljevi istraživanja su:

1. Procena učestalosti komplikacija (intraoperativno i postoperativno krvarenje, pareza i paraliza laringealnog živca, hipoparatiroidizam) tokom i nakon minimalno invazivne tireoidektomije u nodoznim benignim oboljenjima štitaste žlezde uz poređenje sa klasičnom tireoidektomijom.
2. Ispitivanje intenziteta postoperativnog bola, merenjem pomoću vizuelno analogne skale tokom sedam postoperativnih dana, nakon minimalno invazivne tireoidektomije u nodoznim benignim oboljenjima štitaste žlezde uz poređenje sa klasičnom tireoidektomijom.
3. Ispitivanje dužine bolničkog boravka nakon minimalno invazivne tireoidektomije u nodoznim benignim oboljenjima štitaste žlezde uz poređenje sa klasičnom tireoidektomijom.

### 3. MATERIJAL I METODE

#### 3.1. Ispitanici

##### *3.1.1. Konstrukcija i način izbora uzorka*

Ispitivanje je sprovedeno na Klinici za grudnu hirurgiju Instituta za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici od novembra 2014. do aprila 2016. godine. Studija je dizajnirana kao prospektivna, kontrolisana, randomizirana studija o operativnom lečenju nodozne bolesti štitaste žlezde, bilo da se ono vršilo klasičnom operativnom metodom ili primenom minimalno invazivne videoasistirane metode.

Nakon prijema pacijenata sa nodoznom bolesti štitaste žlezde, na Kliniku za grudnu hirurgiju, Instituta za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici, vršena je selekcija ispitanika po zadatim uključujućim/isključujućim kriterijumima, nakon čega je obavljen je razgovor sa pacijentima o daljem planu lečenja, načinu i svrsi istraživanja koje bi se obavilo. Pacijent je saglasnost da učestvuje u istraživanju, potvrdio svojim potpisom. U daljem toku pacijenti su bili uključeni u studiju i randomizirani metodom slučajnog izbora u dve definisane grupe do popunjavanja zadatog broja pacijenata u svakoj grupi.

**I grupu** - klasična metoda (KM) su činili bolesnici kod kojih je rađena klasična operacija (50 pacijenata).

**II grupu** - minimalno invazivna videoasistirana metoda (MIVAM) su činili pacijenti kod kojih je urađena minimalno invazivna videoasistirana operacija (50 pacijenata).

#### **Kriterijumi za uključnje u studiju su:**

1. odrasle osobe, oba pola
2. postojanje nodozne bolesti štitaste žlezde, prisustvo solitarnog čvora manjeg od 35 mm ili polinodozne strume gde je najveći čvor manji od 35 mm sa benignim i/ili



sumnjivim (neodređen, folikularna lezija) nalazom citološkog pregleda punktata tireoidnog nodusa

3. eutiroidno stanje pacijenta
4. uredni nalazi preoperativne dijagnostike na Klinici za grudnu hirurgiju (EKG, Rtg snimak grudnog koša, laboratorijski nalazi: KKS, ŠUK, kao i koagulacioni status)

#### **Kriterijumi za isključenje su:**

1. Nodozna bolest štitaste žlezde sa veličinom najmanje jednog nodusa
2. veće od 35 mm (solitarni nodus, dominantni nodus u polinodoznoj strumi)
3. Volumen štitaste žlezde veći od 20 ml
4. preoperativni citološki nalaz punkcije tireoidnog nodusa tankom iglom okarakterisan kao maligni nalaz
5. prethodno postojanje karcinoma štitaste žlezde
6. prethodni operativni zahvati na vratu
7. anamneza jonizujućeg zračenja u detinjstvu i adolescenciji
8. odbijanje saradnje pacijenta

Faze u toku ispitivanja su obuhvatile:

1. analizu beleženih podataka o preoperativnim morfo-funkcionalnim dijagnostičkim testovima za nodoznu bolest štitaste žlezde:
  - karakteristike ultrazvučnog nalaza nodozne promene u štitastoj žlezdi (sa podacima o veličini, izgledu, obliku, ivicama, sadržaju (kalcifikacije) i ehogenosti, izgledu i vaskularizaciji neposredne okoline i vaskularizaciji samog nodusa)
  - vrednosti volumena izmenjenog režnja štitaste žlezde

- nalaz citološkog pregleda uzroka UTI tiroidnog nodusa (benigni nalaz, neodgovarajući nalaz, sumnjivi nalaz)
  - laboratorijski pokazatelji poremećaja funkcije štitaste žlezde (TSH, FT3, FT4) u cilju definisanja funkcionog stanja štiaste žlezde
  - laboratorijski pokazatelji (anti tireoglobulinska, anti TSH receptorska i anti TPO antitela) u cilju definisanja postojanja autoimunskog oboljenja štiaste žlezde
2. analizu perioperativnih karakteristika hirurških metoda:
- dužina incizije (cm), merena lenjirom na početku operacije
  - operativno vreme (min)
  - težina odstranjenog patoanatomskog supstrata (gr)
  - intraoperativni gubitak krvi (ml), aspirator
3. analiza ranih postoperativnih komplikacija:
- krvarenje i hematom
  - povreda donjeg rekurentnog laringealnog živca (jednostrana i/ili obostrana - nalaz direktne laringoskopije na kraju operacije)
  - hipokalcemija [serumska koncentracija ukupnog/jonizovanog kalcijuma - referentni opseg za ukupni kalcijum: 2,25-2,75 mmol/l, za jonizovani kalcijum: 0,95-1,35 mmol/l]
  - kolaps traheje
  - edem larinksa
  - serom
  - infekcija
  - dehiscencija
  - retke povrede vaskularnih struktura, nervnih elemenata, visceralnih organa, limfatika

4. analiza nehirurških komplikacija: respiratorne, kardiološke, urološke i gastrointestinalne komplikacije i alergijske reakcije na lekove
5. dužina hospitalizacije u satima (h)
6. intenzitet i dužina trajanja postoperativnih bolova (upotreba vizuelno analogne skale (VAS) bola 1 (nakon 6 h), 2 (nakon 48 h) i 7. postoperativnog dana)
7. kasne postoperativne komplikacije (6 meseci nakon operacije)
8. stepen zadovoljstva estetskim rezultatom (anketa sprovedena na kontrolnom pregledu 6 meseci nakon operacije). Stepem zadovoljstva kozmetskim rezultatom je procenjivan „kozmetiskim skorom“ koji je dobijen pomoću upitnika, standardizovanom i objektivom evaluacijom kozmetskog rezultata iz ugla pacijena. Kozmetiski skor predstavlja stepen zadovoljstva pacijenta sa fizičkim izgledom ožiljka. Ovaj skor može imati vrednost od 3 do 24 poena, što je viši skor pacijent ima viši stepen zadovoljstva kozmetskim rezultatom.

### **3.2. Operativno lečenje nodozne bolesti štitaste žlezde klasičnom metodom**

Operacija se izvodi u opštoj anesteziji. Bolesnik je upolu ležećem položaju sa uzdignutim gornjim delom tela i glavom zabačenom prema pozadi, što dovodi do ekstenzije vrata. Poprečni rez kože, potkože i platizme se pravi na prednjoj strani vrata u visini donje ivice krikoidne hrskavice, što je 2-3 cm iznad visine klavikula. Veličina reza zavisi od veličine promene u štitastoj žlezdi i iznosi najčešće od 6-10 cm. Na štitastu žlezdu se pristupa razdvajanjem infrahioidnih mišića (sternohioidni i sternotireoidni mišić) u medijalnoj liniji, koji se zatim povlače prema lateralno, što omogućuje pristup i preparisanje reznja. To važi za manje promene u reznju, ali u slučaju većih promena potrebno je reseirati navedene mišiće. Reznj preparišemo od grkljana i sa lateralne strane kako bismo ispreparisali gornju arteriju i venu koje se podvežu i preseku. Daljim oslobadjanjem reznja ligiramo srednju tireoidnu venu, a ispod donjeg pola ligiramo donje vene. Sada se većim delom oslobodjeni reznj može tupim preparisanjem izvući iz svog ležišta ispred dušnika. Time je omogućen rad u Simonovom

trouglu, koji čini prostor između stabla zajedničke karotidne arterije, dušnika i donje tireoidne arterije, u kojem preparisanjem identifikujemo rekurentni nerv i paratireoidne žlezde. Kada se ispreparišu donje tireoidne arterije, ne ligira se njeno stablo nego grane, kako i se sačuvala vaskularizacija paratireoidnih žlezda. Ukoliko paratireoidne žlezde postanu ishemične, pažljivo ih uklonimo i narežemo u što sitnije delove i implantiramo u sternokleidomastoidni mišić. Rekurentni nerv je bolje identifikovati što niže, kako bi pratili njegovo granjanje na prednju, pretežno motornu granu i zadnju pretežno senzitivnu granu. Živac je smešten u žlebu između jednjaka i dušnika, a prolazi iznad, ispod ili između ogranaka donje tireoidne arterije. Preparisanjem se oslobodi živac prema gore od suspenzornog ligamenta (Berrijev ligament), kojim je režanj vezan za grkljan i dušnik, a rekurentni nerv se prikaže do ulaska u grkljan, nakon čega živac pada u svoje ležište. Isti postupak se izvodi i sa drugim režnjem. Oba reznja se zatim zajedno sa istmusom odvajaju od dušnika. Nakon postignute potpune hemostaze, rana se ispira, mišići se vraćaju u početnu poziciju i incizija se zatvara u slojevima. Postavljanje drena je opciono i najčešće se postavlja jedan dren koji kontroliše lože oba reznja

### **3.3. Operativno lečenje nodozne bolesti štitaste žlezde minimalno invazivnom videoasistiranom metodom**

MIVAT se uvek izvodi u opštoj anesteziji, a vrat nije u hiperekstenziji. MIVAT se izvodi kroz 1,5 do 3 cm kožne incizije u zavisnosti od volumena štitaste žlezde. Prema ličnom iskustvu nema standardnog mesta za postavljanje incizije i uočeno prisustvo kožnih nabora određuje najadekvatnije mesto za najbolji kozmetički rezultat. Potkožno masno tkivo i platizma se preseku kauterom, poprečno, a nakon toga se uzdužno otvori središnja linija u dužini od 3 do 4 cm i pristupi istmusu štitaste žlezde i traheji. Infrahijoidni mišići se zatim retrakuju lateralno (langebeck retraktor), a tireoidna žlezda se retrakuje medijalno da bi se kreirao radni prostor. Nakon toga se uvodi 5 mm endoskopska kamera sa 30 stepeni zakrivljenja i kompletira se mobilizacija tireoidne žlezde lateralno. Instrument za disekciju (špatula, spatula-

aspirator, mali aspirator, disektor) se koristi za endoskopsku disekciju. U ovoj fazi operacije se koristi tupa disekcija i samo se medijalna vena zbrivanja posebno. Nakon toga se režanj povlači na dole i pristupa se gornjim tiroidnim krvnim sudovima. Gornja tiroidna arterija i vena se zbrinjavaju upotrebom energetskih hemostatskih uređaja ili klipsova. Ukoliko je kožna incizija nisko na vratu alteranativno je moguće uhvatiti vrh reznja peanom i nežno ga povlačiti kaudalno i lateralno. Uz upotrebu dva retraktora lateralno i kranijalno za infrahijoidne mišiće. U odnosu na poziciju kožne incizije u ovom koraku može biti potrebno da se rottira ugao kamere i obezbedi pogled odozgo, čime se takođe obezbeđuje ugao za identifikaciju gornjeg laringealnog nerva. Nakon zbrinjavanja gornjeg pola tiroidni režanj se ponovo retrakuje medijalno i povlači na gore vrhom retraktora da bi se otvorio tireotrahealni ugao zbog vizuelizacije rekurentnog laringealnog nerva. Endoskopska indentifikacija rekurentnog laringealnog nerva je korisna i olakšava mobilizaciju reznja dorzalno, ali nemogućnost vizuelizacije se ne mora smatrati razlogom za konverziju, zato što je nerv moguće identifikati i u kasnijem („otvorenom“ delu operacije). Tiroidni režanj se zatim izvlači kroz kožnu inciziju. Predhodno odvajanje tiroidnog istmusa može da olakša izvačenje reznja većeg volumena. Disekcija od rekurentnog nerva se potom nastavlja direktnim pristupom i na kraju se režanja odvaja od traheje. Klasične ligature malih krvnih sudova oko Berry-ovog ligementa su tipian deo operacije. Za totalnu tiroidektomiju procedura se izvodi na identičan način sa suprotne strane. Drenaža po pravilu nije potrebna. Incizija se zatvara privlačenem podhijoidnih mišića medijalno pojediničnim šavom i pojedinačnim intradermalnim šavovima kože. Pacijent se eksktubira na stolu nakon čega se vrši provera pokretljivosti glasnih žica direktnom lagingoskopijom (videolaringoskop).

Ultrazvučni nož koristi mehaničke vibracije za istovremeno koagulaciju i rezanje takiva. Ultrazvučni nož se sastoji od generatora koji stvara akustični talas frekvencije 55000 Hz, koji se prenosi na aktivni rezač koji harmonično vibrira na istoj frekvenciji. Tako preneseni ultrazvučni talasi dovode do kavitacijske fragmentacije i rezanja tkiva, za razliku od električne ili toplotne koagulacije kod konvencionalnih instrumenata. Nadalje, pri radu s ultrazvučnim

nožem stvara se manje toplotne energije (do 80° C), što smanjuje toplotno oštećenje okolnog tkiva. Mogućnost istovremenog rezanja i koagulacije značajno skraćuje vrijeme potrebno za operaciju štitne žlijezde. Ultrazvučnim nožem može se učiniti hemostaza krvnih sudova promera do 3 mm. Iako su istraživanja pokazala da se upotrebom ovog instrumenta oštećuje dvostruko manja površina okolnog zdravog tkiva u poređenju sa elektrokauterom ili laserom, za sigurno očuvanje rekurentnog laringealnog živca preporuka je da aktivna rezna površina mora biti udaljena bar 5 mm. Upotreba ultrazvučnog noža u hirurgiji štitaste žlezde omogućuje izvođenje zahvata kroz manji rez na vratu, te pouzdanu hemostazu nakon koje nije potrebno postavljenje drenaže.

### **3.4. Osnovne metode statističke obrade podataka**

U svrhu prikaza osnovnih karakteristika ispitanika korištene su metode deskriptivne statistike. Nakon testiranja distribucije za svaku pojedinačnu varijablu, upotrebom Shapiro-Wilk's testa, kontinuirane varijable sa normalnom distribucijom su prezentovane kao srednja vrednost ( $\bar{x}$ ) i standardna devijacija (SD), odnosno varijable koje nemaju normalnu distribuciju kao geometrijska sredina (medijana-Me) i interval poverenja za medijanu (95%CI za Me). Kategorijske varijable prezentovane su kao broj opservacija podeljen sa ukupnim brojem ispitanika u grupi, odnosno kao procenat. Za ispitivanje statističke značajnosti razlika kontinuiranih varijabli korišten je Studentov T test, odnosno Mann-Whitney U test. Za ispitivanje razlika u učestalosti definidanih kategorija između različitih grupa ispitanika korišten je Fisherov egzaktni test, odnosno Pearson-ov  $\chi^2$  test. Statističko testiranje postavljenih hipoteza obavljeno je dvostranim statističkim testovima sa nivoom značajnosti od 0,05 ( $p < 0,05$ ), u svakom od pomenutih testova. Za statističku obradu podataka korišteni su programi MedCalc® Ver. 12.1.3 (MedCalc software, Mariakerke, Belgium) i SPSS, verzija 20,0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

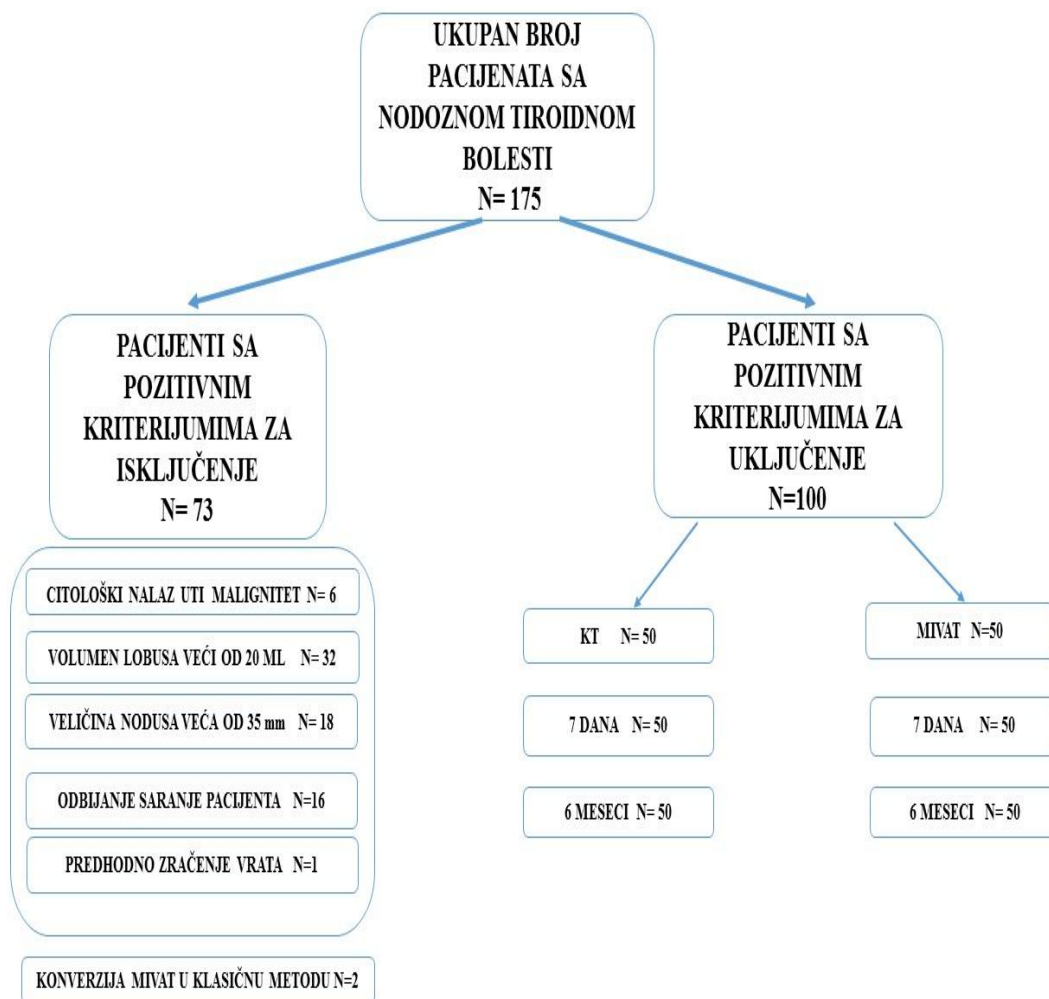
## 4. REZULTATI

### 4.1. Selekcija i opšte karakteristike ispitanika

Ispitivanjem je analizirano ukupno 175 ispitanika, od koji je 73 imalo pozitivne isključujuće kriterijume te nisu dalje razmatrati (slika 1). Takođe u statističku analizu podataka nisu uključena dva pacijenta kod kojih je urađena konverzija, odnosno promena operativne tehnike iz MIVAM u klasičnu metodu zbog intraoperativno uočenih izraženih adhezivnih promena.

U ispitivanim grupama je bilo ukupno 100 ispitanika podeljenih u dve grupe: grupu I bolesnika operisanih klasičnom metodom (KM) i grupu II bolesnika operisanih minimalno invazivnom video asistiranom metodom (MIVAM).

Slika 11. Odabir pacijenata koji su uključeni u ispitivanje



#### 4.1.1. Demografski podaci ispitanika

U tabeli 5.1. su prikazani demografski podaci o pacijentima uključenim u ispitivanje, a koji su operisali štitastu žlezdu na Klinici za grudnu hirurgiju Instituta za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici u periodu od novembra 2014. do aprila 2016.

Tabela 5.1. Demografski podaci u ispitivanim grupama

	<b>GRUPA I MIVAM n = 50</b>	<b>GRUPA II KM n = 50</b>	<b>P</b>
<b>Starost (godine) X ± SD Min-Max</b>	44,15 ± 26 21-71	47,69 ± 22 30-58	0,16*
<b>Muški pol (n,%) Ženski pol (n,%)</b>	7/50 (14%) 43/50 (86%)	15/50 (30%) 35/50 (70%)	0,18** 0,59**

Legenda: MIVAM - minimalno invazivna video asistirana metoda, KM - klasična metoda  
\*- Mann-Whitney test, \*\*-  $\chi^2$  test nezavisnosti

Tabela 5.1. prikazuje da među grupama ispitanika ne postoji statistički značajna razlika po godinama života ( $p = 0,16$ ). U ispitivanje je uključeno 78 žena i 22 muškarca. Među ispitanicima odnos polova je bio 3:1 (grafikon 1). U odnosu na polnu strukturu u ispitivanim grupama nije uočena postojanje statistički značajne zastupljenosti u zastupljenosti muškog ( $p = 0,18$ ), odnosno ženskog pola ( $p = 0,59$ ).



Grafikon 1. Polna struktura pacijenata u ispitivanju

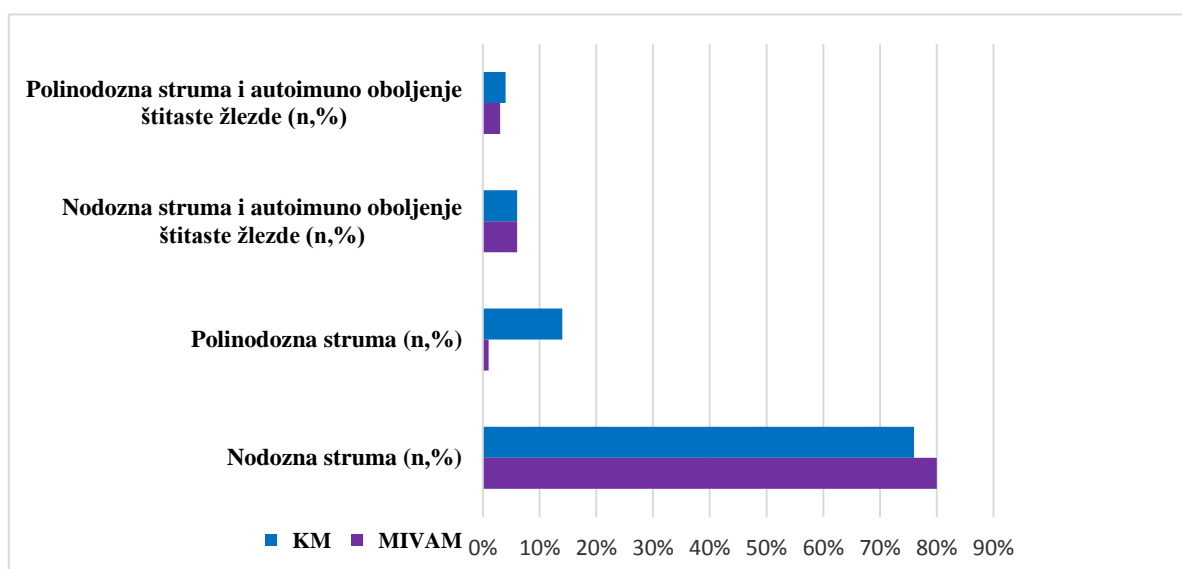


U ispitivanje su uključeni bolesnici sa urednim funkcijom statusom štitaste žlezde U tabeli 5.2. su prikazani podaci o preoperativnoj dijagnozi oboljenja štitaste žlezde u ispitivanim grupama. U MIVAM grupi u komparaciji sa KM grupom nije uočena statistički značajna razlika u zastupljenosti nodozne ( $p = 0,83$ ), kao ni polinodozne eutiroidne strume ( $p = 0,45$ ). Udruženost autoimunog oboljenja (Hashimoto tiroiditisa) sa nodoznom, odnosno polinodoznom strumom se nije značajno razlikovala između ispitivanih grupa ( $p > 0,05$  za sve).

Tabela 5.2. Oboljenje štitaste žlezde u ispitivanim grupama

	<b>GRUPA I MIVAM n = 50</b>	<b>GRUPA II KM n = 50</b>
<b>Nodozna struma (n,%)</b>	40/50 (80%)	38/50 (76%)
<b>Polinodozna struma (n,%)</b>	5/50 (1%)	7/50 (14%)
<b>Nodozna struma i autoimuno oboljenje štitaste žlezde (n,%)</b>	3/50 (6%)	3/50 (6%)
<b>Polinodozna struma i autoimuno oboljenje štitaste žlezde (n,%)</b>	2/50 (3%)	2/50 (4%)

Legenda: MIVAM - minimalno invazivna video asistirana metoda, KM - klasična metoda



Grafikon 2. Zastupljenost oboljenja štitaste žlezde kod ispitanika

Na grafikonu 2 je prikazano da su u obe ispitivane grupe najzastupljeniji bili pacijenti sa nodoznom bolesti štitaste žlezde, sa postojanjem solitarnog nodusa, dok je postojanje višestruko nodozno izmenjene štitaste žlezde bilo znatno manje. Osim toga, svega je mali broj ispitanika u obe grupe imao udruženo postojanje autoimunog oboljenja štitaste žlezde i nodozne bolesti.

#### **4.1.2. Preoperativne ultrazvučne karakteristike štitaste žlezde**

U tabeli 5.3. su prikazani rezultati ultrasonografskih karakteristika nodusa solitarnog/dominantnog u ispitivanim grupama, kao i volumen izmenjenog režnja štitaste žlezde.

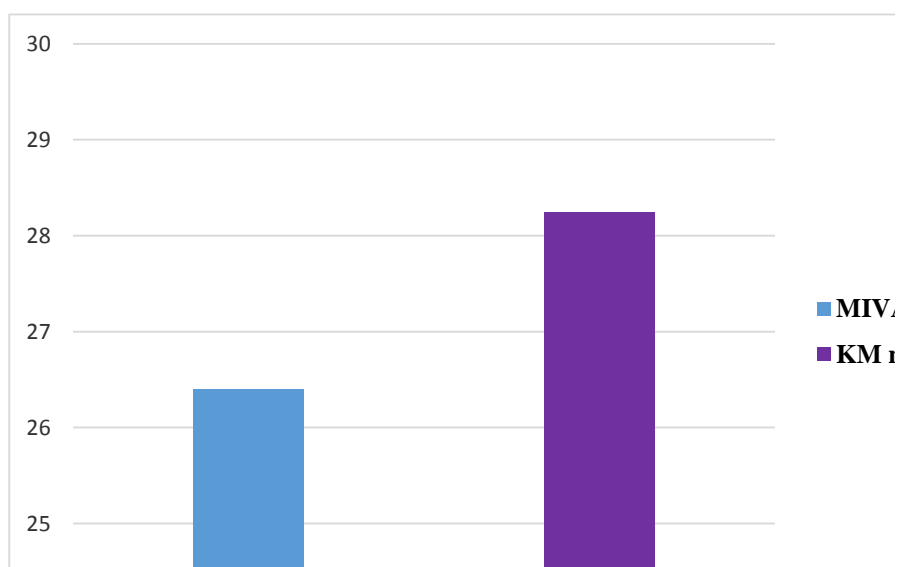
Tabela 5.3. Ultrazvučne karakteristike solitarnog/dominantnog nodusa kod ispitanika

	<b>GRUPA I MIVAM n = 50</b>	<b>GRUPA II KM n = 50</b>	<b>P</b>
<b>Veličina solitarnog nodusa (mm)</b>	25,4 ± 7,3	28,25 ± 6,4	0,12*
<b>Veličina dominantnog nodusa (mm)</b>	19,4 ± 4,2	21,1 ± 4,2	0,26*
<b>Volumen izmenjenog režnja štitaste žlezde (ml)</b>	17,5 ± 5,15	18,6 ± 6,23	0,24*

*Legenda: MIVAM - minimalno invazivna video asistirana metoda, KM - klasična metoda*

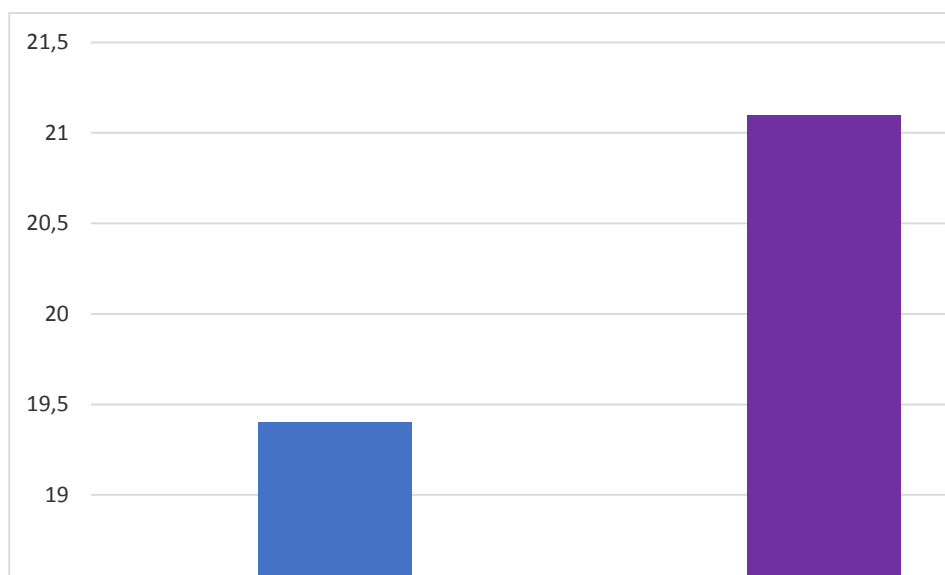
*\*T test za nezavisne uzorke*

Parametrijskim T testom za nezavisne uzorke (Studentov test) je utvrđeno da su dimenzije solitarnog nodusa u grupi MIVAM, iako manje, nisu statistički značajno manje u odnosu na KM grupu (25,4 ± 7,3 vs 28,25 ± 6,4 mm, p = 0,12). Na grafikonu 3 su prikazane minimalne i maksimalne dimenzija solitarnog nodusa u ispitivanim grupama.



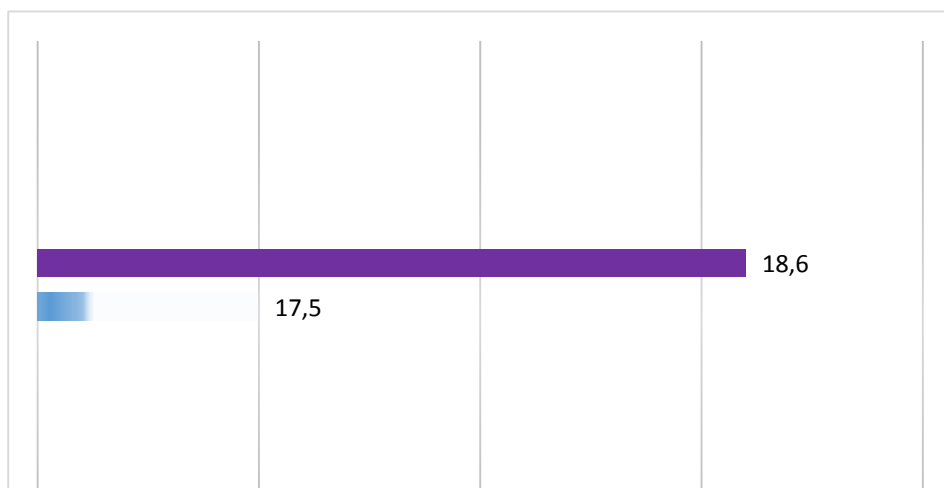
Grafikon 3. Veličina (Min-Max) solitarnog nodusa (mm) u ispitivanim grupama

Neparametrijskim T testom za nezavisne uzorke (Mann Whitney test) je utvrđeno da su dimenzije dominantnog nodusa u grupi MIVAM, nisu signifikantno manje u odnosu na KM grupu ( $19,4 \pm 4,2$  vs.  $21,1 \pm 4,2$  mm,  $p = 0,26$ ). Na grafikonu 5 su prikazane minimalne i maksimalne dimenzija dominantnog nodusa u ispitivanim grupama.



Grafikon 5. Veličina (Min-Max) dominantnog nodusa u ispitivanim grupama

Volumen nodozno/polinodozno izmenjenog režnja štitaste žlezde ( $17,5 \pm 5,15$  vs.  $18,6 \pm 6,23$  ml,  $p = 0,24$ ) nije bio signifikatno niži kod MIVAM grupe u komparaciji sa KM grupom.



Grafikon 6. Volumen izmenjenog režnja (Min-Max, ml) u ispitivanim grupama

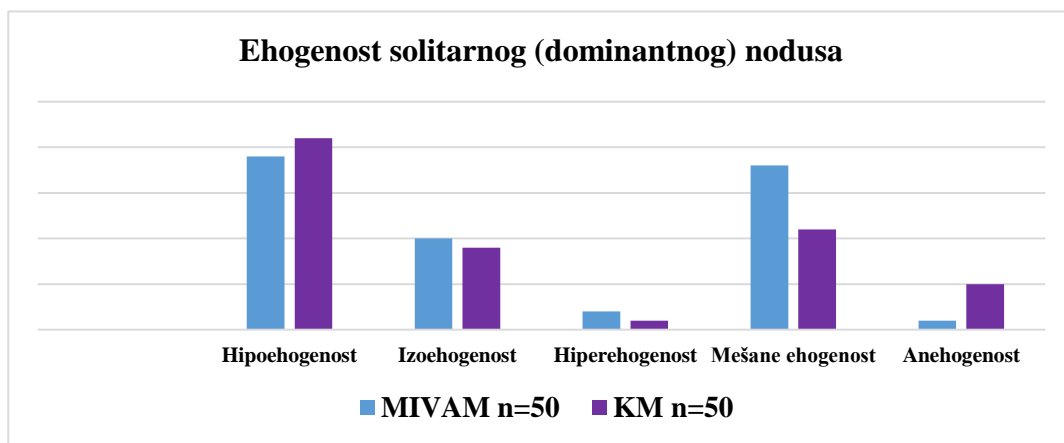
U tabeli 5.4. su prikazani rezultati ultrasonografskih karakteristika (ehohgenost, ivice nodusa, mikrokalifikacije i vaskularizacija) nodusa (solitarnog/dominantnog) između ispitivanih grupa.

Tabela 5.4. Ultrazvučne karakteristike solitarnog/dominantnog nodusa kod ispitanika

	<b>GRUPA I</b> <b>MIVAM</b> <b>n = 50</b>	<b>GRUPA II</b> <b>KM</b> <b>n = 50</b>	<b>P*</b>
<b>Ehogenost (n,%)</b>			
<b>Hipoehogenost</b>	19/50 (38%)	21/50 (42%)	0,85
<b>Izoehogeni</b>	10/50 (20%)	9/50 (18%)	0,96
<b>Hiperehogeni</b>	2/50 (4%)	1/50 (2%)	0,98
<b>Mešane ehogenosti</b>	18/50 (36%)	11/50 (22%)	0,34
<b>Anehogeni</b>	1/50 (2%)	5/50 (10%)	0,24
<b>Ivice nodusa (n,%)</b>			
<b>Pravilne</b>	36/50 (72%)	27/50 (54%)	0,42
<b>Nepravilne</b>	14/50 (28%)	23/50 (46%)	0,24
<b>Mikrokalifikacije (n,%)</b>	17/50 (34%)	20/50 (40%)	
<b>Vaskularizacija (n,%)</b>			
<b>Ivična</b>	39/50 (78%)	35/50 (70%)	0,19
<b>Centralna</b>	11/50 (22%)	15/50 (30%)	0,51

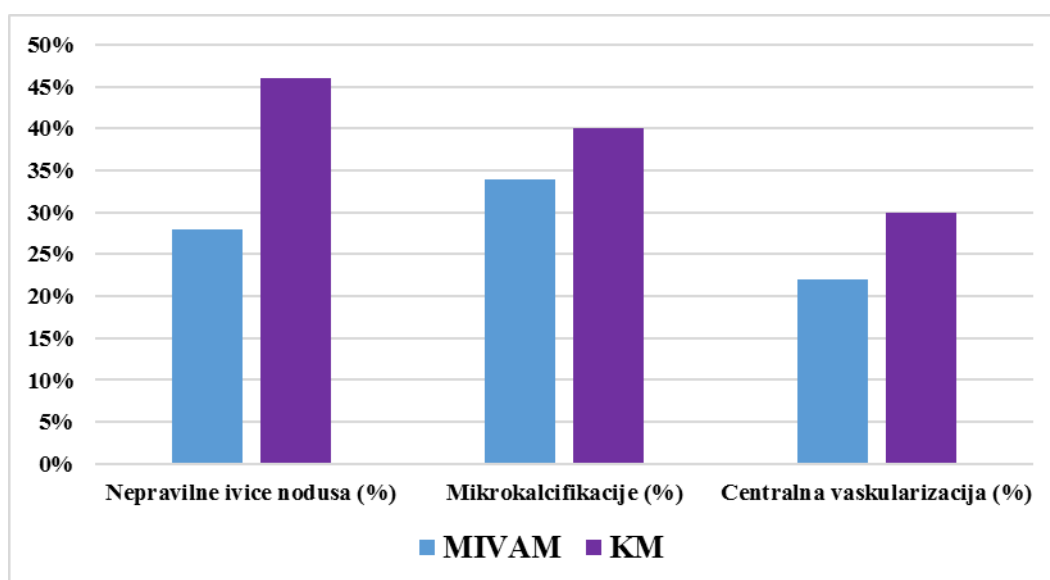
Legenda: MIVAM - minimalno invazivna video asistirana metoda, KM - klasična metoda

\*- $\chi^2$  test



Grafikon 7. Ehogenost solitarnog/dominantnog nodusa štitaste žlezde u ispitivanim grupama

Nije utvrđena statistički značajna razlika u odnosu na ehogene karakteristike solitarnog/dominantnog nodusa između ispitivanih grupa (za sve  $p > 0,05$ ). Ispitanici u MIVAM odnosno KM grupi su najčešće imali hipoehogene (38% vs. 42%,  $\chi^2 = 0,006$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,93$ ), potom noduse mešane ehogenosti (36% vs. 22%,  $\chi^2 = 0,87$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,34$ ) i izoehogene noduse (20% vs. 18%,  $\chi^2 = 0,002$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,96$ ), dok su hiperehogeni (2% vs. 10%,  $\chi^2 = 0,00$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,98$ ) i anehogeni (2% vs. 10%,  $\chi^2 = 1,36$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,24$ ) nodusi bili najređe zastupljeni.



Grafikon 8. Ivice nodusa, postojanje mikrokalcifikacija i centralne vaskularizacije solitarnog/dominantnog nodusa štitaste žlezde u ispitivanim grupama

Kod ispitanika u KM grupi u odnosu na ispitanike u MIVAM grupi postojanje ultrasonografskih karakteristika solitarnog/dominantnog nodusa, a koje su suspektne na malignitet, nepravilne ivice nodusa, mikrokalcifikacije i centralna vaskularizacija je bilo učestalije, ali bez signifikantne razlike nakon testiranja (za sve,  $p < 0,05$ ).

#### **4.1.3. Preoperativne citološke dijagnoze aspirata solitarnog/dominantnog nodusa štitaste žlezde dobijene ubodom tankom iglom**

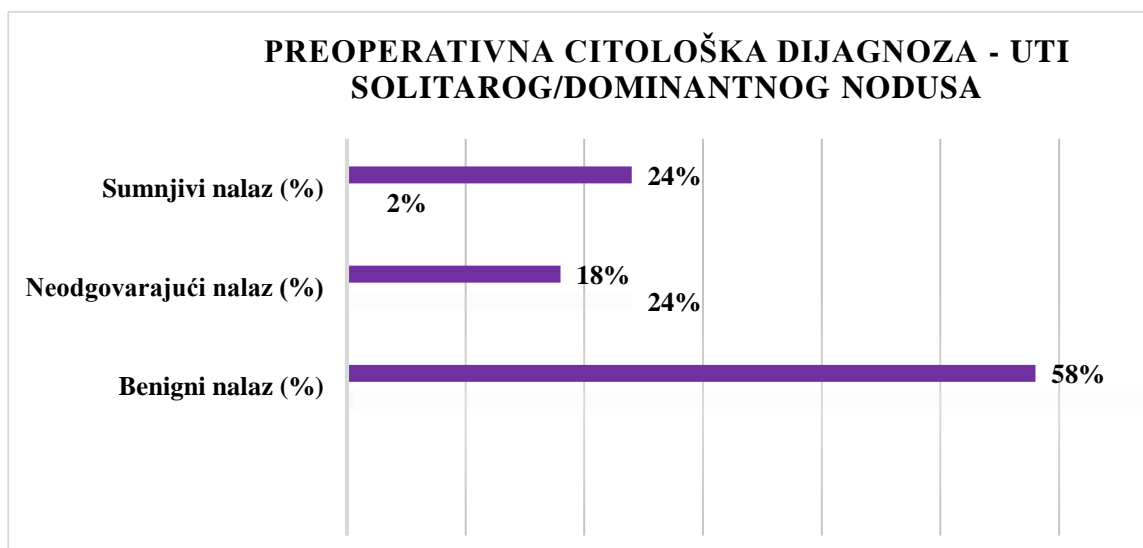
U tabela 5.4. su prikazani rezultati poređenja citološkog nalaza uboda tankom iglom solitarnog/dominantnog nodusa između ispitivanih grupa. Kod ispitanika u obe grupe najviše je bio zastupljen benigni nalaz UTI, ali bez signifikantne razlike (76% vs. 58%,  $\chi^2 = 0,48$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,48$ ). U KM grupi je uočeno signifikantno više pacijenata sa suspektnim nalazom UTI u odnosu na ispitanike u grupi MIVAM (2% vs. 24%,  $p = 0,006$ ).

Tabela 5.4. Citološka dijagnoza aspirata solitarnog/dominantnog nodusa štitaste žlezde dobijena ubodom tankom iglom kod ispitanika

	<b>GRUPA I</b>	<b>GRUPA II</b>	
	<b>MIVAM</b>	<b>KM</b>	<b>P</b>
	<b>n = 50</b>	<b>n = 50</b>	
<b>Benigni nalaz (n,%)</b>	38/50 (76%)	29/50 (58%)	0,48*
<b>*Neodgovarajući nalaz (n,%)</b>	12/50 (24%)	9/50 (18%)	0,72*
<b>Sumnjivi nalaz (n,%)</b>	1/50 (2%)	12/50 (24%)	0,006**

*Legenda: MIVAM - minimalno invazivna video asistirana metoda, KM - klasična metoda*

*\*- $\chi^2$  test, \*\* Fisher test*



Grafikon 9. Citološka dijagnoza UTI solitarnog/dominantnog nodusa štitaste žlezde u ispitivanim grupama

#### 4.2. Perioperativni pokazatelji hirurških metoda u ispitivanim grupama

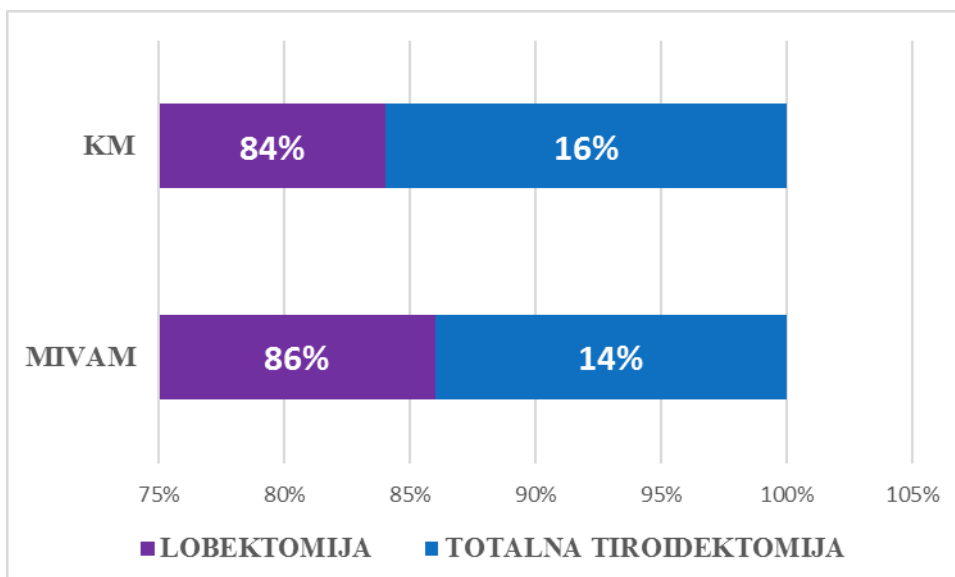
U tabeli 5.5. su prikazani rezultati poređenja perioperativnih karakteristika, dužine incizije, operativnog vremena za izvošenje lobektomije i tiroidektomije, kao i težine odstranjenog patoanatomskog supstrata.

Tabela 5.5. Perioperativni pokazatelji hirurških metoda u ispitivanim grupama

	<b>GRUPA I</b> <b>MIVAM</b> <b>n = 50</b> <b>X ± SD</b> <b>Me (95%CI)</b>	<b>GRUPA II</b> <b>KM</b> <b>n = 50</b> <b>X ± SD</b> <b>Me (95%CI)</b>	<b>P</b>
<b>Dužina incizije (cm)</b>	2,1 ± 0,5 1,96 (1,5-2,6)	7,3 ± 1,9 7,16 (5,9-8,6)	0,00*
<b>Operativno vreme lobektomija (min)</b>	54,2 ± 14,1 50,6 (40,1-59)	61,6 ± 16,3 56,7 (45,3-70,1)	0,25*
<b>Operativno vreme tiroidektomija (min)</b>	72,1 ± 27,2 69,2 (44,5-94,2)	85,4 ± 24,1 83,6 (61,3-97,1)	0,36*
<b>Težina odstranjenog patoanatomskog supstrata (gr)</b>	18,3 ± 6,4 17,6 (15,3-24,6)	19,6 ± 5,2 19,1 (17,2-26,4)	0,21*

Legenda: MIVAM - minimalno invazivna video asistirana metoda, KM - klasična metoda

\*T test za nezavisne uzorke

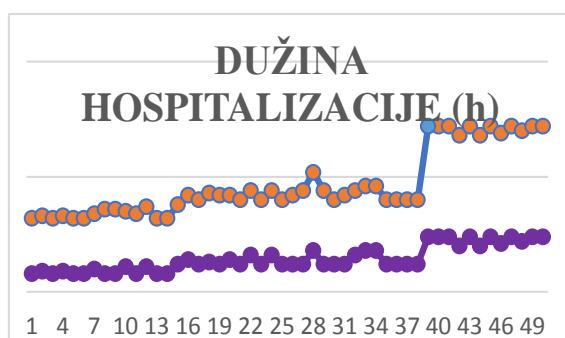


Grafikon 9. Vrsta operacije (lobektomija/totalna tiroidektomija) u ispitivanim grupama

Urađeno je 43/50 lobektomija (86%) i 7/50 totalnih tiroidektomija (14%) u grupi MIVAM. U grupi ispitanika operisanih klasičnom tehnikom urađeno je 42/50 (84%) lobektomija i 8/50 (18%) totalnih tiroidektomija.

#### 4.3. Dužina hospitalizacije u ispitivanim grupama

U MIVAM ispitivanoj grupi medijaana dužine hospitalizacije je bilo 12 (8-24) h, što je bilo statistički značajno manje ( $p < 0,0001$ ) u komparaciji sa medijanom dužine hospitalizacije u ispitivanoj KM grupi 28 (24-48) h.



Grafikon 10. Medijana dužine hospitalizacije u ispitivaim grupama



#### 4.4. Rane postoperativne komplikacije hirurških metoda u ispitivanim grupama

U tabeli 5.6. su prikazani rezultati ranih komplikacija u postoperativnom periodu između ispitivanih grupa.

Tabela 5.6. Rane postoperativne komplikacije u grupi MIVAM

	<b>GRUPA I MIVAM n = 50</b>
<b>Krvarenje i hematoma (n)</b>	0
<b>Povreda donjeg rekurentnog laringealnog živca (n)</b>	
<b>Jednostrana</b>	1/50
<b>Obostrana</b>	0
<b>Hipokalcemija (n)</b>	3/50

*Legenda: MIVAM - minimalno invazivna video asistirana metoda*

U ispitivanoj grupi MIVAM utvrđeno je postojanje jednostrane povrede donjeg rekurentnog laringealnog živca kodjednog pacijenta, kao i postojanje prolazne hipokalcemije kod tri pacijenta.

Tabela 5.7. Rane postoperativne komplikacije u grupi KM

	<b>GRUPA II KM n = 50</b>
<b>Krvarenje i hematoma (n)</b>	1/50
<b>Povreda donjeg rekurentnog laringealnog živca (n)</b>	
<b>Jednostrana</b>	0
<b>Obostrana</b>	0
<b>Hipokalcemija (n)</b>	4/50

*Legenda: KM - klasična metoda*

Jedan pacijent je imao intraoperativni gubitak krvi od 200 ml u grupi KM.

Nije zabeleženo postojanje kolapsa traheje, edema larinksa, infekcije rane, dehiscencije rane kod pacijenata u obe grupe. Postojanje seroma je bilo prisutno kod jednog pacijenta u grupi pacijenta sa klasičnom operacijom. Kod pacijenata u ispitivanim grupama nije bilo nehirurških komplikacija: respiratornih, kardioloških, uroloških i gastrointestinalnih komplikacija i alergijskih reakcija na lekove.

#### **4.5. Patohistološki nalaz pregleda odstranjenog supstrata u ispitivanim grupama**

U tabeli 5.8. su prikazani rezultati poređenja nalaza patohistološkog pregleda odstranjenog supstrata

Tabela 5.8. Patohistološki nalaz pregleda odstranjenog supstrata u ispitivanim grupama

	<b>GRUPA I MINET OPERACIJA n = 50</b>	<b>GRUPA II KLASIČNA OPERACIJA n = 50</b>	<b>P</b>
<b>Koloidna struma (n)</b>	38/50 (76%)	36/50 (72%)	0,98
<b>Folikularni adenom (n)</b>	2/50 (4%)	1/50 (2%)	0,98
<b>Cista (n)</b>	4/50 (8%)	3/50 (6%)	0,97
<b>Papilarni karcinom (n)</b>	3/50 (6%)	6/50 (12%)	0,54
<b>Hashimoto tiroiditis (n)</b>	3/50 (6%)	4/50 (8%)	0,97

*Legenda: MIVAM - minimalno invazivna video asistirana metoda, KM - klasična metoda*

Rezultati definitivnog patohistološkog nalaza govore da je kod 18% pacijenata (9/100) utvrđeno postojanje papilarnog karcinoma štitaste žlezde, 6% u MIVAM grupi odnosno 12% u grupi pacijenata koji su operisani klasičnom metodom, što je bilo bez signifikantne razlike. Pored pacijenata kod kojih je potvrđeno postojanje benigne bolesti, dominantno koloidne strume (74%), ciste (7%), folikularnog adenoma (3%), kod 7% ispitanika je eutiroidna nodozna bolest bila udružena sa postojanjem autoimune bolesti, Hashimoto tiroiditisa.

#### 4.6. Kasne postoperativne komplikacije hirurških metoda u ispitivanim grupama

Analizom podataka o kasnim postoperativnim komplikacijama izdvaja se postojanje keloida kod jednog pacijenta u grupi MIVAM, dok postojanje trajnog hipoparatiroidizma, recidivantnog hipertiroidizma, kao i reakcije na strano telo nije zabeleženo.

#### 4.7. Rezultati subjektivnog osećaja bola u ispitivanim grupama

##### 4.7.1. Rezultati subjektivnog osećaja bola prvog postoperativnog dana u ispitivanim grupama

Rezultati poređenja prosečnog intenziteta bola po VAS skali u prvom postoperativnom danu između ispitivanih grupa su prikazani u tabeli 5.7.

Tabela 5.9. Subjektivni osećaj bola u ispitivanim grupama 6 h nakon operacije

VAS skala - 6 h	GRUPA I MIVAM n = 50	GRUPA II KM n = 50	P
bez bola (n)	13/50 (26%)	0/50	0,00
blagi bol (n)	32/50 (64%)	22/50 (44%)	0,12
umeren bol (n)	5/50 (10%)	26/50 (52%)	0,01
jak bol (n)	0/50	2/50 (4%)	0,59

Legenda: MIVAM - minimalno invazivna video asistirana metoda, KM - klasična metoda

Ispitanci nisu navodili da je nakon operacije, MIVAT i/ili klasičnom metodom, bilo osećaja jakog ili veoma jakog bola.

Tabela 5.10. Subjektivni osećaj bola u ispitivanim grupama 12 h nakon operacije

<b>VAS skala - 24 h</b>	<b>GRUPA I MIVAM n = 50</b>	<b>GRUPA II KM n = 50</b>	<b>P</b>
<b>bez bola (n)</b>	29/50 (58%)	12/50 (24%)	0,04
<b>blagi bol (n)</b>	19/50 (38%)	24/50 (48%)	0,64
<b>umeren bol (n)</b>	2/50 (4%)	14/50 (28%)	0,01

*Legenda: MIVAM - minimalno invazivna video asistirana metoda, KM - klasična metoda*

Ispitanci nisu navodili da je nakon operacije, MIVAT i/ili klasičnom metodom, bilo osećaja jakog ili veoma jakog bola.

#### ***4.7.2. Rezultati subjektivnog osećaja bola sedmog postoperativnog dana između ispitivanih grupa***

Rezultati poređenja prosečnog intenziteta bola po VAS skali u sedmom postoperativnom danu između ispitivanih grupa su prikazani u tabeli 5.7.

Tabela 5.11. Subjektivni osećaj bola u ispitivanim grupama 7 dan nakon operacije

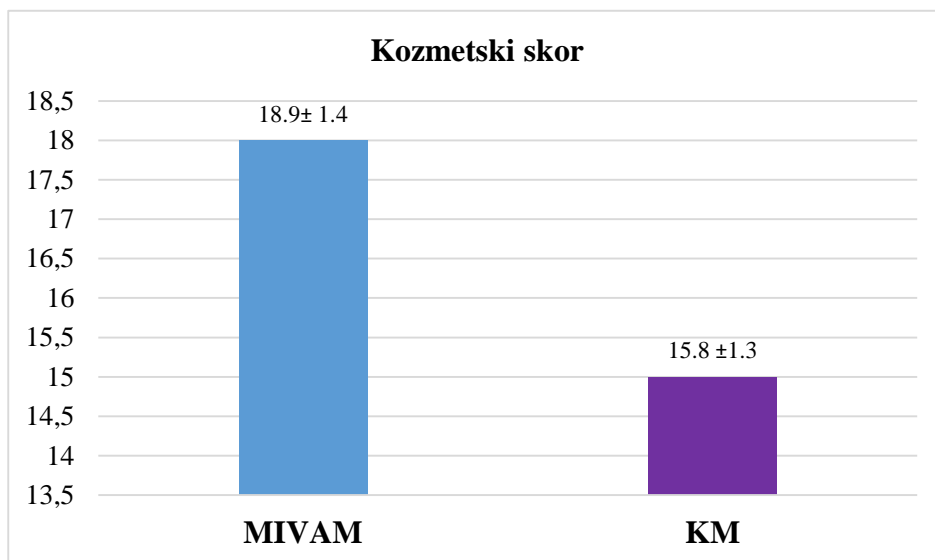
<b>VAS skala - 7. dan</b>	<b>GRUPA I MIVAM n = 50</b>	<b>GRUPA II KM n = 50</b>	<b>P</b>
<b>bez bola (n)</b>	39/50 (78%)	17/50 (34%)	0,02
<b>blagi bol (n)</b>	11/50 (22%)	32/50 (64%)	0,01

*Legenda: MIVAM - minimalno invazivna video asistirana metoda, KM - klasična metoda*

Ispitanci nisu navodili da je nakon operacije, MIVAT i/ili klasičnom metodom, bilo osećaja bola umerenog intenziteta, jakog ili veoma jakog bola.

#### 4.8. Rezultati zadovoljstva kozmetskim rezultatom 6 meseci nakon hirurgije u ispitivanim grupama

Rezultati poređenja zadovoljstva kozmetskim rezultatom između ispitivanih grupa su prikazani na grafikonu. Ukupni kozmetski skor je bio statistički značajno viši u MIVAM grupi u odnosu na KM grupu ( $18,9 \pm 1,4$  vs.  $15,8 \pm 1,3$ ,  $p = 0,001$ ).



Grafikon 11. Ukupni kozmetski skor 6 meseci nakon hirurgije u ispitivanim grupama

## DISKUSIJA

Minimalno invazivni hirurški pristup u lečenju štitaste žlezde je jedna od široko prihvaćenih hirurških tehnika u Evropi. S većim brojem operisanih pacijenata pokazalo se da ovaj pristup omogućuje zadovoljavajuće rezultate kao i tradicionalna tiroidektomija u odabranim kliničkim indikacijama (71,73,79). U ovom ispitivanju su prikazani rezultati 100 pacijenata koji su operisani u Klinici za grudnu hirurgiju, Insituta za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici zbog nodozne bolesti štitaste žlezde u periodu od 2015. do 2016. godine. Kako indikacije za izvođenje ove metodologije hirurškog lečenja nodozne bolesti štitaste žlezde još nisu u potpunosti definisane, u ovom radu su posmatrani pacijenti kod kojih preoperativno nije dokazano postojanje maligniteta u štitastoj žlezdi. Klinički podaci o prirodi nodusa kod operisanih pacijenata su kod značajnog broja pacijenata upućivali na benignu prirodu nodozne bolesti štitaste žlezde. Ultrasonografske karakteristike kao i zastupljenost vrste citološkog nalaza UTI (benigni i neodgovarajući nalaz) se nisu signifikatno razlikovali u ispitivanim grupama. Iako je relativno mali broj pacijenata imao udruženo postojanje ultrasonografskih karakteristika solitarnog/dominantnog nodusa koje su suspektne na malignitet (hipoehogenost parenhima, nepravilne ivice nodusa, postojanje mikrokalcifikacija i centralne vaskularizacije), u grupi pacijenata koji su operisani klasičnom metodom bilo je signifikatno više pacijenata kod kojih je preoperativno citološki nalaz UTI bio suspektan na malignitet u komparaciji sa pacijentima iz MIVAM grupe (24% vs 2%). Rezultati definitivnog patohistološkog nalaza govore da je kod 18% pacijenata (9/100) utvrđeno postojanje papilarnog karcinoma štitaste žlezde, 6% u MIVAM grupi odnosu 12% u grupi pacijenata koji su operisani klasičnom metodom, što je bilo bez signifikantne razlike. Pored pacijenata kod kojih je potvrđeno postojanje benigne bolesti, dominantno koloidne strume (74%), ciste (7%), folikularnog adenoma (3%), kod 7% ispitanika je eutiroidna nodozna bolest bila udružena sa postojanjem autoimune bolesti, Hashimoto tiroiditisa. U odnosu na veličinu solitarnog/dominantnog nodusa, nije postojala signifikatna razlika između ispitivanih

grupa. Prosečna veličina nodusa u MIVAM grupi je bila  $25,4 \pm 7,3$  mm, odnosno  $28,25 \pm 6,4$  mm u grupi pacijenata operisanih klasičnom metodom. Osim toga, pacijenti operisani minimalno invazivnom hirurškom tehnikom nisu imali signifikatno manje vrednosti volumena izmenjenog režnja štitaste žlezde u komparaciji sa prosečnom vrednosti volumena režnja kod pacijenata operisanih klasičnom tehnikom. Rezultati ovog ispitivanja ukazuju na efikasnost/mogućnost primene minimalno invazivne metode u hirurškom lečenju pacijenata sa nodoznom bolesti štitaste žlezde kod kojih je veličina solitarnog/dominantnog nodusa manja od 3 cm, odnosno volumen izmenjenog režnja manji od 20 ml.

Mikoli i saradnici su 2016. godine objavili rezultate svog dugogodišnjeg iskustva i značajnog broja minimalno invazivnih procedura koje su izvedene u jednom centru (78,95,111). MIVAT se može predložiti kao metoda hirurškog lečenja pacijenata sa niskim do inetrmedijalnim rizikom od maligniteta i pruža značajne prednosti naspram klasične metode. Jedan od glavnih nedostataka ove metode je vreme koje je potrebno za razvijanje hirurške veštine. Takođe, još jedan od limita ove tehnike je relativno mali broj pacijenata kod kojih je indikovano hirurško lečenje nodozne bolesti štitaste žlezde, a koji ispunjavaju kriterijume u pogledu veličine nodusa i žlezde. Prema rezultatima Mikolija i saradnika, 20% od pacijenata kod kojih je indikovano hirurško lečenje ispunjava kriterijume za primenu minimalno invazivne tehnike. Iskustva pojedinih centara u Sjedinjenim Američkim Državama, ukazuju i na veći broj ispitanika u njihovim centrima, i do 30% (85). Razlike u broju pacijenata koji su potencijalni kandidati za izvođenje ove metode objašnjavaju se upravo razlikom u veličini nodusa i štitaste žlezde u endemskim i ne endemskih regijama. Ova operacija nudi veoma dobar kozmetički rezultat i postojanje ožiljka koji je jedva primetan nakon određenog vremena. Ipak, kako ožiljci u cervikalnoj regiji mogu biti kozmetički neprihvatljivi ukoliko pacijent razvije keloid, predlažu se i drugi hirurški pristupi kao što je transaksilarni (86).

Kao prednosti minimalno invazivnog hirurškog pristupa rezultati ovog ispitivanja ukazuju na signifikantno manju dužinu incizije značajno manju traumu, bolji postoperativni tok i kraću hospitalizaciju. Iako teško meriti ili dokazati, zarastanje rane je brže zahvaljujući manje obimnoj disekciji, a time je i smanjena trauma tkiva. Edem koji okružuje inciziju je minimalan, posebno u odnosu na konvencijalni hiruršku metodu. Takođe, zbog ograničene disekcije i manje destrukcije tkiva bolesnici imaju manji postoperativni bol. Endoskopski pristup je siguran za pacijenta uzimajući u obzir incidenciju komplikacija (parezu / paralizu laringealnog živca, hipoparatiroidizam). Tokom izvođenja ove tehnike se ne insuflira plin u operativno područje kao kod drugih endoskopskih (primjerice abdominalnih) tehnika (10,59).

Kristiano Husher iz Italije je prvi publikovao svoje rezultate kompetne endoskopske tiroidektomije 1997. godine Pregledom literature nalazi se najmanje 20 različitih tehnika minimalno invazivne tiroidektomije od kada je prva opisana 1997. godine. Različite grupe autora iz celog sveta su publikovale stotine radova svog kliničkog iskustva, različitih tehnika minimalno invazivne tiroidektomije. Dve tehnike su dominantne u literaturi i najbolje su sa gledišta medicine zasnovane na dokazima. Prva je minimalno invazivna videoasistirana tiroidektomija MIVAT, inicijano razvijena 1999. kod Paolo Micolija, druga je „skarless“ endoskopska tiroidektomija koju je prvi opisao Yoshifumi Ikeada 2001. godine sa svojim japanskim kolegama, a naknadno i dugi korejski autori (54,69,71). Ova tehnika se takođe kombinuje sa robot asistiranim tehnikama i/ili pristupom kroz različita mesta uključujući grudni zid, dojku i aksilu. Važno je naglasiti da MIVAT ostavlja ožiljak na vratu, dok skarless endoskopska tiroidektomija izmešta ožiljak sa vrata na drugo mesto kao što je aksila. Pravi benefit MIVAT nije definitivno potvrđen po stogim kriterijumima medicine zasnovane na dokazima. Dionigi je 2009 godine postavio veliku studiu u koju je rebalo da uključi 1000 pacijenata u obe grupe, a procenjeno je da će se studijom dokazati 1% promene u morbiditetu između MIVAT i standardne operacije (45,79). Do dana ovakva studija nije izvedena. Mnogobrojne individualne serije slučajeva iz pojedinačnih institucija su objavljene na ovu temu. Serija slučajeva podrazumeva nivo dokaza IV stepena, koje jesu značajne ali nisu



korisne u postavljanju preciznih odluka zasnovanih na dokazima u kliničkoj praksi osim ukoliko ne ukazuju na dramatičnu nesumnjivu prednost u datom polju (36,49,55). Na suprot tome dobro dizajnirane sistematične studije sa odgovarajućom meta analizom ili multiplim homogenim randomizovanim kontrolisanim trajalima imaju najviši nivo dokaza.

Dve grupe autora su 2008. godine objavile sistematični pregledni članak i meta analizu MIVAT tehnike u poređenju sa klasičnom tiroidektomijom. Ova dva rada od Micolija i Sgourakisa su na izvrsan način sabrala i analizirala sve podatke o MIVAT-u objavljenene između 1997. i 2007. godine. Oni predstavljaju zbirnu procenu iskustva širom sveta u prvoj dekadi primene MIVAT tehnike. Micolijev sistematični pregled kombinuje sve studije objavljene pre 2008. godine koje porede MIVAT proceduru i standardnu tiroidektomiju. Glavni rezultat studija u datom pregledu je sigurnost MIVAT tehnike, prednosti MIVATu odnosu na tradicionalnu hirurgiju i određivanje indikacija zasnovanih na dokazima za upotrebu MIVAT tehnike kod benignih tiroidnih bolesti. Ovo je sistematski pregled koji kombinuje sve predhodno napisane radove i gradira ih na osnovu standardnih kriterijuma medicine zasnovane na dokazima (64,73).

U desetogodišnjem periodu koji je analiziran, identifikovane su samo dva randomizovane kliničke studije koje koje upoređuju MIVAT sa klasičnom tiroidektomijom (72,73). Iako kada se podaci iz obe studije kombinuju imaju samo 41 pacijenata u MIVAT grupi i 41 u grupi klasične tiroidektomije. To je daleko ispod procenjenih 1000 pacijeneta po grupi koji su potrebi da bi se postigla prava statistička značajnost. Uprkos malom broju Micolij je u svom pregledu zaključio da je MIVAT indikovano u veoma selektiranoj grupi pacijenta sa benignom bolesti štitaste žlezde i da je podjednako bezbedna kao i klasična u ovoj grupi pacijenata. Iako postoji značajna kriva učenja. Takođe je zaključio da MIVAT nudi značajne prednosti u kozmetskom rezultatu i postoperativnom bolu. Takođe je ukazano da rezultate ove dve randomizovane kliničke studije podržava još 15 drugih studija nivoa dokaza III i IV. Drugi revijalni rad koji sistematično prikazuje je objavljen 2008. godine od strane Sgourakisa je

specifičnije fokusiran na bezbednost, kozmetički rezultat i postoperativni bol nakon MIVAT u poređenju sa standardnom tiroidektomijom. Ovaj pregledni rad je identifikovao pet randomizovanih kontrolisanih studija kombinovao njihove podatke objavljene i izveo meta analizu. Meta analizom je pronađeno da je operativno vreme MIVAT procedure značajno duže nego kod standardne tiroidektomije, 81 vs 62 min, da pacijenti imaju manji bol nakon 6 sati posle MIVAT nego posle standardne operacije, međutim posle 24 i 48 h nema značajne razlike u nivou bola. Takođe je pronađeno da su pacijenti značajno više zadovoljni kozmetičkim rezultatom nakon MIVAT u poređenju sa standardnom tiroidektomijom. Nije bilo razl.ka u krvarenju prolaznom, tranzitornom hipoparatiroidizmu i tranzitornoj parezi rekurentnog nerva.

Od 2008. brojne prospektivne studije upoređuju MIVAT sa klasičnom tiroidektomijom. Ove studije su fokusirane na razlike u postoperativnom bolu (74), operativnom vremenu (11,71), hipokalcemiji (85,88,90), prolaznoj paralizi rekurentnog nerva (94,95,97) i kozmetičkom rezultatu (49). Sve studije objavljene nakon 2008. potvrđuju nalaze studija objavljenih pre 2008. Sve prospektivne studije posle 2008. nalaze da se MIVAT može izvesti kroz značajno kraću inciziju što vodi boljem kozmetičkom rezultatu u poređenju sa klasičnom tiroidektomijom. Sve studije nakon 2008. godine osim jedne, Dobrinja i saradnici 2009 godine, nalaze da je za izvođenje MIVAT potrebno više vremena. Većina studija nalazi da pacijenti nakon MIVAT imaju manji bol i prva 24h nakon hirurģije. Nijedna studija nije pronašla razliku u kalcemiji ili parezi rekurentnog nerva između MIVAT i klasične tiroidektomije.

Rezultati našeg ispitivanja govore da pacijenti koji su operisani minimalno invazivnom metodom imali signifikatno manju dužinu incizije u komparaciji sa pacijentima koji su operisani klasičnom metodom. Osim toga, pokazatelji subjektivnog osećaja bola su ukazivali na signifikatno manji bol u MIVAM grupi u komparaciji sa grupom ispitanika koja je operisana klasičnom metodom. Naši rezultati su u saglasnosti sa rezultatima drugih studija i

daju mogućnost donošenja pojedinih zaključaka u vezi sa MIVAT procedurom. U poređenju sa klasičnom tiroidektomijom, MIVAT se može izvesti kroz manju inciziju sa boljim kozmetičkim rezultatom. Takođe, se može postići značajno smanjenje postoperativnog bola u poređenju sa klasičnom tiroidektomijom, bez bloka cervikalnog pleksusa. Površni cervikalni blok je jednostavna procedura kojom se takođe smanjuje postoperativni bol nakon klasične tiroidektomije (72,94) Međutim nema dobre prospektivne studije koja je poredila MIVAT i klasičnu tiroidektomiju sa površnim blokom cervikalno pleksusa. Dokazani negativni aspekti MIVAT su duga kriva učenja i duže operativno vreme u odnosu na klasičnu tiroidektomiju čak i kod iskusnih hirurga. Postoje još uvek pitanja na koja nema jasnog odgovora do danas nema jasno dogovora. Postoje brojne dokazi da je MIVAT podjednako bezbedna kao MIVAT tiroidektomija u pogledu paratiroidnih žlezdi i povrede rekurentnog nerva. Međutim sadašnji dokazi su daleko do definitivnih. Potrebe su prospektivne studije ili meta analize sa najmanje 1000 pacijenata u svakoj grupi da bi se postavila definitivna odluka o bezbednosti MIVAT procedure. Ako uzmemo u obzir broj pacijenata u do sada objavljenim studijama, čini se da bi u jednoj meta analizi koja bi obuhvatila sve podatke bilo definitivno potvrđena bezbednost MIVAT. U zaključku MIVAT nudi kozmetički značajno bolju operaciju sa manjim postoperativnim bolom u poređenju sa klasičnom tiroidektomijom bez površnog bloka cervikalnog pleksusa. MIVAT je ograničen na odgovarajuću grupu pacijenata koji bi trebalo da su dobro informisani o riziku procedure kao što im je potrebno reći da je rizik za paratiroidne žlezde i rekurentni nerv sličan kao u klasičnoj paratiroidektomiji, ali to trenutno nije potpuno poznato.

Minimalno invazivna tiroidektomija je doživela značajan razvoj od kada je uvedena. Na početku su mnogi hirurzi verovali da su ove tehnike uglavnom „trendi“ sa malo dokaza koji ih favorizuju naspram klasičnih tehnika. Tehnike su se vremenom pokazale kao održive iako se čini da su vođene više željom pacijenata za kozmetičkim rezultatom što se najbolje vidi u Korejskoj literaturi i željom hirurga za pomeranjem granica hirurških tehnika. Dokazi za realnu vrednost ovih tehnika u najboljem slučaju ostaju nejasni. Tehnike minimalno invazivne

tiroidektomije još uvek nisu spremne za zamene klasičnu troidektomiju kao standard lečenja pacijenata sa tiroidnom patologijom.

Sveobuhvatnom analizom naših rezultata i podataka dobijenih iz savremene literature možemo zaključiti da minimalno invazivna hirurgija ima svoje mesto u lečenju benigne nodozne bolesti štitaste žlezde sa veličinom solitarnog/dominantnog nodusa do 35 mm. Ipak rezultati ove studije kako zbog ograničenog broja ispitanika i definisanog vremena završetka, nisu u mogućnosti da odgovore na pojedina pitanja koja bi jasnije definisala kriterijeme za širu primenu minimalno invazivne metode u hirurškom lečenju bolesti štitaste žlezde. Nodozno oboljene štitaste žlezde je relativno često endokrinološko oboljenje koje u značajnom broju slučajeva zahteva hirurško lečenje, a značajan broj pacijenata ima postojanje maligniteta, kao i udruženost sa autoimunskim oboljenjem. Takođe, u našoj sredini je ograničen broj pacijenata sa navedenim kriterijumima kako zbog mogućeg uticaja strumogenih materija u hrani i vodi na veličinu štitaste žlezde, tako i zbog postojanje endemske gušavosti u našem širem regionu. Osim toga mali broj hirurških centara u našoj zemlji ima mogućnosti za izvođenje ove tehnike, kako zbog insuficijentnosti hirurškog instrumentarijuma, tako i zbog velikog broja pacijenata sa kliničkim smetnjama i dokazanim malignitetom štitaste žlezde što ograničava primenu ove metodologije u većoj grupi pacijenta. Svakako da je u neposrednoj budućnosti neophodno sprovesti dalja istraživanja na ovom polju. Bilo bi korisno praćenje pacijenata u dužem vremenskom periodu radi utvrđivanja eventualnog recidiva bolesti.

U sveukupnom trendu razvoja minimalno invazivnih hirurških metoda, prednosti u idu manje incizije najeg postoperativnog bola, ali i ekonomski gledano manje ekonomske cene usled kraće hospitalizacije, ova metoda opravdava svoje mesto u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Važno je naglasiti da značajan broj operisanih pacijenata čine žene kod kojih je potreba za boljim kozmetičkim rezultatom izraženija. Rezultati studije potvrđuju mesto MIVAT u lečenju pacijenata sa nodoznom bolesti štitaste žlezde, ali i ističu njene prednosti u

odnosu na klasičnu tireoidektomiju u odabranim indikacijama. Prednosti minimalno invazivne hirurške metode su na prvom mestu rezultat adekvatnog nivoa hirurške tehnike, odnosno postizanja platoa u krivulji učenja, čime je isključen jedan od najčešće isticanih nedostataka minimalne invazivnosti kao hirurškog pristupa.

## ZAKLJUČCI

1. Ispitivane grupe, minimalno invazivne i klasične tireoidektomije, bile su ujednačene po godinama života, polu, morfološkim i funkcionalnim karakteristikama nodozne bolesti štitaste žlezde. Veličina solitarnog/dominantnog nodusa štitaste žlezde, kao i volumen štitaste žlezde, odnosno težina patoanatomskog supstrata su bili ujednačeni u obe ispitivane grupe.
2. Učestalost ranih postoperativnih komplikacija (intraoperativno i postoperativno krvarenje, pareza i paraliza laringalnog živca, hipokalcemija) je bez signifikantne razlike između pacijenata operisanih minimalno invazivnom metodom u komparaciji sa klasičnom metodom. Od kasnih postoperativnih komplikacija postojanje keloida je zabeleženo kod jednog pacijenta operisanog minimalno invazivnom metodom. Veliki značaj u postizanju relativno niske stope ranih i kasnih postoperativnih komplikacija u obe ispitivane grupe je svakako imala primena savremenog hirurškog instrumentarijuma koji je dostupan u našem centru.
3. Prosečna dužina trajanja minimalno invazivne tireoidektomije i klasične tireoidektomije je bez signifikantne razlike, što može govoriti o odgovarajućem nivou hirurške tehnike, odnosno postizanju platoa u krivulji učenja, čime je isključen jedan od najčešće isticanih nedostataka minimalne invazivnosti kao hirurškog pristupa.
4. Dužina incizije kod pacijenata koji su operisani minimalno invazivnom tireoidektomijom je signifikantno manja u odnosu na dužinu incizije kod pacijenata koji su operisani klasičnom tireoidektomijom.
5. Dužina hospitalizacije nakon minimalno invazivne tireoidektomije je značajno kraća u odnosu na klasičnu tireoidektomiju, što značajno doprinosi sveukupnom oporavku pacijenta, a na taj način i troškovi lečenja se umanjuju.

6. Primena minimalno invazivne tireoidektomije u odnosu na klasičnu tireoidektomiju, dovodi do smanjenja subjektivnog osećaja postoperativnog bola, u toku hospitalizacije (6 i 24h), kao i sedam dana nakon intervencije. Kod jedne petine pacijenata koji su operisani minimalno invazivnom metodom u postoperativnom toku subjektivni osećaj bola nije zabeležen.
7. Kozmetički skor, kao pokazatelj zadovoljstva pacijenta sa izgledom ožiljka je statistički značano viši kod pacijenata koji su operisani minimalno invazivnom hirurškom tehnikom u odnosu na pacijente koji su operisani klasičnom metodom, što je u odnosu na predominantnu zastupljenost ženskog pola u ispitivanim grupama od posebnog značaja pri odabiru terapijskog tretmana.
8. Prema rezultatima studije, nameće se opravdanost i potreba uvođenja minimalno invazivne tiroidektomije u standardnu kliničku praksu kao metode hirurškog lečenja nodozne bolesti štitaste žlezde kod pacijenata sa urednim funkcionim statusom štitaste žlezde, kod kojih je veličina solitarnog/dominantnog nodusa do 35 mm.

## Prilog 1

### UPITNIK O INTENZITETU POSTOPERATIVNOG BOLA

Molimo Vas da ocenite intenzitet bola koji osećate na ovoj skali.

Ovaj ocena je Vaše subjektivno mišljenje o intenzitetu bola.

Visual Analogue Scale (VAS)

bez bola	blagi bol		umeren bol		jak bol		veoma jak bol		najgori bol koji možete da zamislite

Molimo Vas da ocenite intenzitet bola koji osećate na ovoj skali.

Ova ocena je Vaše subjektivno mišljenje o intenzitetu bola.



## **Prilog 2.**

Kozmetski skor (originalni upitnik je preveden i prilagođen za srpski jezik).

Molimo Vas da ocenite zadovoljstvo izgledom ožiljka nakon operacije odgovor na sledeća pitanja. Ova ocena je Vaše subjektivno mišljenje o zadovoljstvu estetskim rezultatom operacije.

a) Molim Vas, da na skali od 1 do 3 ocenite osećaj zadovoljstva sa izgledom ožiljka nakon operacije:

1. veoma sam nezadovoljan/a
2. nisam ni nezadovoljan/a ni zadovoljan/a
3. veoma zadovoljan

b) Molim Vas, kako bi ste na skali od 1 do 3 opisali izgled ožiljka nakon operacije:

1. ružan
2. ni ružan ni lep
3. lep

c) Kako bi ste ocenili ožiljak na skali od 1 do 10:

## LITERATURA

1. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Tiroidni nodusi i diferentovani tiroidni karcinom. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse. Beograd 2013.
2. Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull.* 2011;99:39-51.
3. Matovinovic J. Endemic goiter and cretinism at the dawn of the third millennium. *Annu Rev Nutr.* 1983;3:341-412.
4. Hambleton C, Kandil E. Appropriate and accurate diagnosis of thyroid nodules: a review of thyroid fine-needle aspiration. *Int J Clin Exp Med.* 2013;6(6):413-22.
5. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T, Smith PA: The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1977, 7: 481-493.
6. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR: The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med.* 1968, 69: 537-540.
7. Hegedüs L: Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med.* 2004, 351: 1764-1771.
8. Jin J, McHenry CR. Thyroid incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012;2(1):83-96.
9. Burguera B, Gharib H. Thyroid incidentalomas. Prevalence, diagnosis, significance, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000;29(1):187-203.
10. Atli M, Akgul M, Saryal M, Daglar G, Yasti AC, Kama NA. Thyroid incidentalomas: prediction of malignancy and management. *Int Surg.* 2006; 91(4):237-44.
11. Huang TW, Lai JH, Wu MY, Chen SL, Wu CH, Tam KW. Systematic review of clinical practice guidelines in the diagnosis and management of thyroid nodules and cancer. *BMC Med.* 2013;11:191.
12. Vanderpump MPJ. The epidemiology of thyroid diseases. In: Braverman LE, Utiger RD (eds). *Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*, 9th edn. JB Lippincott-Raven: Philadelphia, 2005, 398-496.

13. Reiners C, Wegscheider K, Schicha H et al. Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96, 278 unselected employees. *Thyroid* 2004;14:926-32.
14. Barroeta JE, Wang H, Shiina N, Gupta PK, Livolsi VA, Baloch ZW. Is fine-needle aspiration (FNA) of multiple thyroid nodules justified? *Endocr Pathol* 2006;17(1):61-65.
15. Bomeli SR, LeBeau SO, Ferris RL. Evaluation of a thyroid nodule. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010;43(2):229-38.
16. Brito JP, Yarur AJ, Prokop LJ, McIver B, Murad MH, Montori VM. Prevalence of thyroid cancer in multinodular goiter versus single nodule: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid.* 2013;23(4):449-55.
17. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3411-3417.
18. Singh Ospina N, Maraka S, Espinosa de Ycaza AE, Brito JP, Castro MR, Morris JC, Montori VM. Prognosis of patients with benign thyroid nodules: a population-based study. *Endocrine.* 2016 May 3. [Epub ahead of print] PMID: 27142412
19. Singh Ospina N, Maraka S, Espinosa De Ycaza A, O'Keeffe D, Brito JP, Gionfriddo MR, Castro MR, Morris JC, Erwin P, Montori VM. Diagnostic accuracy of thyroid nodule growth to predict malignancy in thyroid nodules with benign cytology: Systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015 doi: 10.1111/cen.12975.
20. McCoy KL, Jabbour N, Ogilvie JB, Ohori NP, Carty SE, Yim JH. The incidence of cancer and rate of false-negative cytology in thyroid nodules greater than or equal to 4 cm in size. *Surgery* 2007;142 (6):837-844.
21. Cady B, Sedgwick CE, Meissner WA, Wool MS, Salzman FA, Werber J. Risk factor analysis in differentiated thyroid cancer. *Cancer.* 1979;43(3):810-20.
22. Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol.* 2013;2013:965212.

23. Dal Maso L, Bosetti C, La Vecchia C, Franceschi S. Risk factors for thyroid cancer: an epidemiological review focused on nutritional factors. *Cancer Causes Control*. 2009;20(1):75-86.
24. Nóbrega LH, Paiva FJ, Nóbrega ML, Mello LE, Fonseca HA, Costa SO, Sousa AG, Leite DB, Lima JG. Predicting malignant involvement in a thyroid nodule: role of ultrasonography. *Endocr Pract*. 2007;13(3):219-24.
25. Rojeski MT, Gharib H. Nodular thyroid disease. Evaluation and management. *N Engl J Med*. 1985;313(7):428-36.
26. Durante C, Costante G, Lucisano G, Bruno R, Meringolo D, Paciaroni A, Puxeddu E, Torlontano M, Tumino S, Attard M, Lamartina L, Nicolucci A, Filetti S. The natural history of benign thyroid nodules. *JAMA*. 2015;313(9):926-35.
27. Maia FF, Zantut-Wittmann DE. Thyroid nodule management: clinical, ultrasound and cytopathological parameters for predicting malignancy. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(8):945-54.
28. Eng CY, Quraishi MS, Bradley PJ. Management of Thyroid nodules in adult patients. *Head & Neck Oncology*. 2010;2(11):1-5.
29. Maia FF, Matos PS, Pavin EJ, Vassallo J, Zantut-Wittmann DE. Value of repeat ultrasound-guided fine-needle aspiration in thyroid nodule with a first benign cytologic result: impact of ultrasound to predict malignancy. *Endocrine*. 2011;40(2):290-6.
30. Yoon JH, Kwak JY, Moon HJ, Kim MJ, Kim EK. The diagnostic accuracy of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy and the sonographic differences between benign and malignant thyroid nodules 3 cm or larger. *Thyroid*. 2011;21(9):993-1000.
31. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(11):4295-301.
32. Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, Cibas ES, Chudova D, Diggans J, Friedman L, Kloos RT, LiVolsi VA, Mandel SJ, Raab SS, Rosai J, Steward DL, Walsh PS, Wilde JJ, Zeiger MA, Lanman RB, Haugen BR. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. *N Engl J Med*. 2012;367(8):705-15.

33. Magri F, Chytiris S, Capelli V, Gaiti M, Zerbini F, Carrara R, Malovini A, Rotondi M, Bellazzi R, Chiovato L. Comparison of elastographic strain index and thyroid fine-needle aspiration cytology in 631 thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):4790-4797.
34. Anil C, Akkurt A, Ayturk S, Kut A, Gursoy A. Impaired glucose metabolism is a risk factor for increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine deficient area. *Metabolism.* 2013;62(7):970-975.
35. Gharib H, Papini E, Paschke R, et al; AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract.* 2010;16(suppl 1):1-43.
36. Paunović I, Živaljević V, Gorić Z, Slijepčević N, Denović M, Diklić A. Hirurška anatomija štitaste i paraštitastih žlezdi i osnovi operativne tehnike. *Medicinski glasnik Specijalna bolnica za bolesti štitaste žlezde i bolesti metabolizma Zlatibor* 2012;17(43):7-28.
37. Bliss RD, Gauger PG, Delbridge LW. Surgeon's approach to the thyroid gland: surgical anatomy and the importance of technique. *World J Surg.* 2000;24(8):891-7.
38. Miller FR. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngol Clin North Am.* 2003;36(1):1-7.
39. Mohebbati A, Shaha AR. Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations. *Clin Anat.* 2012;25(1):19-31.
40. Lekacos NL, Tzardis PJ, Sfrikakis PG, Patoulis SD, Restos SD. Course of the recurrent laryngeal nerve relative to the inferior thyroid artery and the suspensory ligament of Berry. *Int Surg.* 1992;77(4):287-8.
41. Hannan, S.A., The magnificent seven: a history of modern thyroid surgery. *Int J Surg,* 2006;4(3):187-191.
42. Zimmermann, M.B. Research on iodine deficiency and goiter in the 19th and early 20th centuries. *J Nutr,* 2008;138(11):2060-2063.
43. Shuja, A., History of thyroid surgery. *Professional Med J* 2008;15 (2):295-297.
44. O'Connor, J.L. and D.A. Bloom, William T. Bovie and electrosurgery. *Surgery,* 1996. 119(4):390-396.

45. d'Arsonal, A. Action physiologique des courants alternatis a grande frequence. Arch Physiol Porm Pathol., 1893(25):401.
46. Schwaitzberg, S., Evolutions and revolutions in surgical energy. fundamental use of surgical energy (FUSE) manual, ed. F.P. Feldman LS, Jones DB. 2012, New York: Springer.
47. Zhang ZJ, Zhang P, Tian JH, Li J, Li L, Tian J, Yang KH. Ultrasonic coagulator for thyroidectomy: a systematic review of randomized controlled trials. Surg Innov. 2010;17(1):41-7.
48. Efremidou EI, Papageorgiou MS, Liratzopoulos N, Manolas KJ. The efficacy and safety of total thyroidectomy in the management of benign thyroid disease: a review of 932 cases. Can J Surg. 2009;52(1):39-44.
49. Bron LP, O'Brien CJ. Total thyroidectomy for clinically benign disease of the thyroid gland. Br J Surg. 2004; 91(5):569-74.
50. Friguglietti CU, Lin CS, Kulcsar MA. Total thyroidectomy for benign thyroid disease. Laryngoscope. 2003; 113(10):1820-6.
51. Gough IR, Wilkinson D. Total thyroidectomy for management of thyroid disease. World J Surg 2000;24:962-5.
52. Bellantone R, Lombardi CP, Bossola M, et al. Total thyroidectomy for management of benign thyroid disease: review of 526 cases. World J Surg 2002;26:1468-71.
53. Pisanu A, Montisci A, Cois A, et al. Surgical indications for toxic multinodular goitre. Chir Ital 2005;57:597-606.
54. Rios A, Rodriguez JM, Balsalobre MD, et al. Results of surgery for toxic multinodular goiter. Surg Today 2005;35:901-6.
55. Marchesi M, Biffoni M, Tartaglia F, et al. Total versus subtotal thyroidectomy in the management of multinodular goiter. Int Surg 1998;83:202-4.
56. Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. Endocr Rev 2003;24:102-32.
57. Farkas EA, King TA, Bolton JS, Fuhrman GM. A comparison of total thyroidectomy and lobectomy in the treatment of dominant thyroid nodules. Am Surg. 2002;68(8):678-682.

58. Lang BH, Wong CK. Lobectomy is a more Cost-Effective Option than Total Thyroidectomy for 1 to 4 cm Papillary Thyroid Carcinoma that do not Possess Clinically Recognizable High-Risk Features. *Ann Surg Oncol*. 2016 May 24.
59. Sugino K, Ito K, Mimura T, Ozaki O, Kawano M, Kitamura Y, Iwabuchi H. The enucleation of thyroid tumors indeterminate before surgery as papillary thyroid carcinoma: should immediate reoperation be performed? *Surg Today*. 1994;24(4):305-8.
60. Gagner M. Endoscopic subtotal parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Br J Surg* 1996;83(6):875-860.
61. Huscher CS, Chiodini S, Napolitano C et al. Endoscopic right thyroid lobectomy. *Surg Endosc* 1997;11(8):877-890.
62. Bellantone R, Lombardi CP, Raffaelli M et al. Minimally invasive, totally gasless video-assisted thyroid lobectomy. *Am J Surg* 1999;177(4):342-343.
63. Henry JF, Sebag F Lateral endoscopic approach for thyroid and parathyroid surgery. *Ann Chir* 2006; 131(1):51-56.
64. Miccoli P, Berti P, Conte M et al. Minimally invasive surgery for thyroid small nodules: preliminary report. *J Endocrinol Invest* 1996;22(11):849-851.
65. Gagner M. Endoscopic subtotal parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Br J Surg* 2003;83(6):875-881.
66. Cougard P, Osmak L, Esquis P et al. Endoscopic thyroidectomy. A preliminary report including 40 patients. *Ann Chir* 2005;130(2):81-85.
67. Inabnet WB 3rd, Jacob BP, Gagner M. Minimally invasive endoscopic thyroidectomy by a cervical approach. *Surg Endosc* 2003; 17(11):1808-1811
68. Gagner M, Inabnet BW 3rd, Biertho L. Endoscopic thyroidectomy for solitary nodules. *Ann Chir* 2003;128(10):696-701
69. Gottlieb A, Sprung J, Zheng XM et al. Massive subcutaneous emphysema and severe hypercarbia in a patient during endoscopic transcervical parathyroidectomy using carbon dioxide insufflation. *Anesth Analg* 1997; 84(5):1154-1156
70. Muenscher A, Dalchow C, Kutta H et al. The endoscopic approach to the neck: a review of the literature, and overview of the various techniques. *Surg Endosc* 2011; 25(5):1358-1363.

71. Miccoli P, Biricotti M, Matteucci V, Ambrosini CE, Wu J, Materazzi G. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy: reflections after more than 2400 cases performed. *Surg Endosc.* 2016;30(6):2489-95.
72. Miccoli P, Elisei R, Materazzi G, Capezzone M, Galleri D, Pacini F, Berti P, Pinchera A. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy for papillary carcinoma: a prospective study of its completeness. *Surgery.* 2002;132(6):1070-1073.
73. Miccoli P, Pinchera A, Materazzi G, Biagini A, Berti P, Faviana P, Molinaro E, Viola D, Elisei R. Surgical treatment of low-and intermediate-risk papillary thyroid cancer with minimally invasive video-assisted thyroidectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1618-1622.
74. Alesina PF, Singaporewalla RM, Eckstein A, Lahner H, Walz MK. Is minimally invasive, video-assisted thyroidectomy feasible in Graves' disease? *Surgery.* 2011;149(4):556-560.
75. Piniek A, Schuhmann R, Coerper S. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy: establishment in a thyroid center. *Chirurg.* 2014;85(3):246-252.
76. Miccoli, P., Berti, P., Frustaci, G. L., Ambrosini, C. E., Materazzi, G. Video-assisted thyroidectomy: indications and results. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 2006; 391(2), 68-71.
77. Perigli G, Cortesini C, Qirici E, Boni D, Cianchi F. Clinical benefits of minimally invasive techniques in thyroid surgery. *World J Surg.* 2008;32(1):45-50.
78. Touzopoulos P, Karanikas M, Zarogoulidis P, Mitrakas A, Porpodis K, Katsikogiannis N, Zervas V, Kouroumichakis I, Constantinidis TC, Mikroulis D, Tsimogiannis KE. Current surgical status of thyroid diseases. *J Multidiscip Healthc.* 2011;4:441-9.
79. Linos D. Minimally invasive thyroidectomy: a comprehensive appraisal of existing techniques. *Surgery* 2011; 150(1):17-24.
80. Cavicchi O, Piccin O, Ceroni AR, Caliceti U. Minimally invasive nonendoscopic thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;135(5):744-747.
81. Ferzli GS, Sayad P, Abdo Z, Cacchione RN. Minimally invasive, nonendoscopic thyroid surgery. *J Am Coll Surg* 2001;192(5):665-668.
82. Dimitrios Linos. Minimally Invasive Non-endoscopic Thyroidectomy: The MINET Approach. In Dimitrios Linos and Woong Youn Chung. *Minimally Invasive Thyroidectomy.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012



83. Linos D. Less is more: the example of minimally invasive thyroidectomy. *JAMA Surg.* 2013;148(9):808-9.
84. Gourin CG, Tufano RP, Forastiere AA, Koch WM, Pawlik TM, Bristow RE. Volume-based trends in thyroid surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;136(12):1191-1198.
85. Abboud B, Sargi Z, Akkam M, Sleilaty F. Risk factors for postthyroidectomy hypocalcemia. *J Am Coll Surg.* 2002;195(4):456-461.
86. Sitges-Serra A, Ruiz S, Girvent M, Manjón H, Dueñas JP, Sancho JJ. Outcome of protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Br J Surg.* 2010;97(11):1687-95.
87. Asari R, Passler C, Kaczirek K, Scheuba C, Niederle B. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a prospective study. *Arch Surg.* 2008;143(2):132-137.
88. Reber, P.M. and H. Heath, 3rd, Hypocalcemic emergencies. *Med Clin North Am,* 1995. 79(1):93-106.
89. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Lippert H, Gastinger I, Dralle H. Multivariate analysis of risk factors for postoperative complications in benign goiter surgery: prospective multicenter study in Germany. *World J Surg,* 2000;24(11): 1335-1341.
90. Herranz González-Botas J1, Lourido Piedrahita D. Hypocalcaemia after total thyroidectomy: incidence, control and treatment. *Acta Otorrinolaringol Esp,* 2013;64(2):102-107.
91. Toniato A, Boschini IM, Piotto A, Pelizzo M, Sartori P. Thyroidectomy and parathyroid hormone: tracing hypocalcemia-prone patients. *Am J Surg,* 2008. 196(2):285-288.
92. Grodski S, Serpell J. Evidence for the role of perioperative PTH measurement after total thyroidectomy as a predictor of hypocalcemia. *World J Surg,* 2008. 32(7):1367-1373.
93. Group, A.E.S.G., Australian Endocrine Surgeons Guidelines AES06/01. Postoperative parathyroid hormone measurement and early discharge after total thyroidectomy: analysis of 74 Australian data and management recommendations. *ANZ J Surg,* 2007. 77(4):199-202.

94. Erbil Y, Barbaros U, İşsever H, Borucu I, Salmaslıoğlu A, Mete O, Bozbora A, Ozarmağan S. Predictive factors for recurrent laryngeal nerve palsy and hypoparathyroidism after thyroid surgery. *Clin Otolaryngol*, 2007;32(1):32-37.
95. Proye CA, Carnaille BM, Goropoulos A. Nonrecurrent and recurrent inferior laryngeal nerve: a surgical pitfall in cervical exploration. *Am J Surg*, 1991;162(5):495-496.
96. Djohan RS, Rodriguez HE, Connolly MM, Childers SJ, Braverman B, Podbielski FJ. Intraoperative monitoring of recurrent laryngeal nerve function. *Am Surg*, 2000;66(6):595-597.
97. Robertson ML, Steward DL, Gluckman JL, Welge J. Continuous laryngeal nerve integrity monitoring during thyroidectomy: does it reduce risk of injury? *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2004;131(5):596-600.
98. Jeannon JP, Orabi AA, Bruch GA, Abdalsalam HA, Simo R. Diagnosis of recurrent laryngeal nerve palsy after thyroidectomy: a systematic review. *Int J Clin Pract*, 2009;63(4):624-629.
99. Bergenfelz A, Jansson S, Kristoffersson A, Mårtensson H, Reihner E, Wallin G, Lausen I. Bergenfelz, A. Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3, 660 patients. *Langenbecks Arch Surg*, 2008;393(5): 667-673.
100. Lee HS, Lee BJ, Kim SW, Cha YW, Choi YS, Park YH, Lee KD. Patterns of Post-thyroidectomy Hemorrhage. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2009;2(2):72-77.
101. Campbell MJ, McCoy KL, Shen WT, Carty SE, Lubitz CC, Moalem J, Nehs M, Holm T, Greenblatt DY, Press D, Feng X, Siperstein AE, Mitmaker E, Benay C, Tabah R, Oltmann SC, Chen H, Sippel RS, Brekke A, Vriens MR, Lodewijk L, Stephen AE, Nagar S, Angelos P, Ghanem M, Prescott JD, Zeiger MA, Aragon Han P, Sturgeon C, Elaraj DM, Nixon IJ, Patel SG, Bayles SW, Heneghan R, Ochieng P, Guerrero MA, Ruan DT. A multi-institutional international study of risk factors for hematoma after thyroidectomy. *Surgery*, 2013;154(6): 1283-1289.
102. Hurtado-López LM, López-Romero S, Rizzo-Fuentes C, Zaldívar-Ramírez FR, Cervantes-Sánchez C. Selective use of drains in thyroid surgery. *J Surg Oncol*, 1993;52(4):241-243.
103. Lee SW, Choi EC, Lee YM, Lee JY, Kim SC, Koh YW. Lee, S.W. Is lack of placement of drains after thyroidectomy with central neck dissection safe? A prospective, randomized study. *Laryngoscope*, 2006. 116(9):1632-1635.

104. Ozbas S, Kocak S, Aydintug S, Cakmak A, Demirkiran MA, Wishart GC. Comparison of the complications of subtotal, near total and total thyroidectomy in the surgical management of multinodular goitre. *Endocr J*, 2005;52(2):199-205.
105. Gonçalves Filho J, Kowalski LP. Surgical complications after thyroid surgery performed in a cancer hospital. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005;132(3):490-494.
106. Samraj K, Gurusamy KS. Wound drains following thyroid surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(4): CD006099.
107. Bhattacharyya N, Fried MP. Assessment of the morbidity and complications of total thyroidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2002;128(4):389-392.
108. Filho JG, Kowalski LP. Postoperative complications of thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma. *Am J Otolaryngol*, 2004. 25(4): 225-230.
109. Ritter K, Elfenbein D1, Schneider DF1, Chen H1, Sippel RS. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: incidence and resolution. *J Surg Res*. 2015;197(2):348-53.
110. Billmann F, Bokor-Billmann T, Voigt J, Kiffner E. Effects of a cost-effective surgical workflow on cosmesis and patient's satisfaction in open thyroid surgery. *Int J Surg*. 2013;11(1):31-36.
111. Miccoli P, Biricotti M, Matteucci V, Ambrosini CE, Wu J, Materazzi G. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy: reflections after more than 2400 cases performed. *Surg Endosc*. 2016;30(6):2489-95.