

## **TOTALNA TIROIDEKTOMIJA KAO KIRURŠKA METODA LIJEČENJA HIPERTIREOZE: NAŠA ISKUSTVA**

### **TOTAL THYROIDECTOMY AS A SURGICAL METHOD FOR TREATING HYPERTHYROIDISM: OUR EXPERIENCES**

IVAN KOVAČIĆ, MARIJAN KOVAČIĆ\*

**Deskriptori:** Hipertireoza – etiologija, kirurgija; Tiroidektomija – komplikacije, metode; Gravesova bolest – kirurgija, komplikacije; Nodularna struma – kirurgija, komplikacije; Hipokalcemija – etiologija; Poslijeoperacijsko krvarenje – etiologija; Ozljede povratnog laringealnog živca; Tumori štitnjače – epidemiologija, komplikacije; Papilarni karcinom – epidemiologija, komplikacije; Poslijeoperacijske komplikacije

**Sažetak.** Liječenje hipertireoze može se postići na dva načina: sprječavanjem same sinteze hormona antitiroidnim lijekovima ili obavljanjem trajne destrukcije tkiva štitne žlijezde radiojodnom terapijom ili kirurškim zahvatom. Danas se kirurgijom rješavaju odabrani slučajevi hipertireoze, redovito nakon neuspjeha i/ili nuspojava farmakološke i radiojodne terapije. Kirurgija kao inicijalna metoda liječenja ove bolesti dosta je rijetka. S obzirom na opseg kirurškog zahvata, razlikujemo suptotalnu, gotovo totalnu i totalnu tiroidektomiju. U ovom radu iznosimo svoja iskustva u liječenju bolesnika s hipertireozom metodom totalne tiroidektomije. Analizirali smo indikacije za kirurški zahvat i ocijenili njegovu uspješnost i sigurnost kod 163 bolesnika s hipertireozom. Od ukupnog broja prema uzroku bolesti formirali smo dvije grupe. U grupi G1 bili su bolesnici s Gravesovom bolesti (GB), njih 102 (62,5%), a u drugoj grupi (G2) 61 bolesnik (37,5%) s toksičnom multinodoznom strumom (tMNS). Liječenje antitiroidnim lijekovima prije operacije provedeno je kod 83% bolesnika, u G1 100%, a u G2 54%. Kirurški zahvat, kao jedina metoda liječenja u G2, bio je zastupljen u 46% (ukupno 17%). Osnovna indikacija za operacijsko liječenje u G1, osim povratka bolesti, bile su nuspojave antitiroidnih lijekova i oftalmpatija, a u G2 velika struma s kompresivnim sindromom ili bez njega, kao i njezina retrosternalna lokalizacija. Tijekom kirurškog zahvata kod svih su bolesnika obostrano prikazani povratni živac grkljana i dvije do četiri paratiroidne žlijezde. Revizijski je zahvat, zbog krvarenja, obavljen kod dvije bolesnice s GB-om, a kod jedne od njih učinjena je i traheotomija. Nijedan bolesnik nije imao obostranu ozljedu povratnog živca. Jednostrana kljenut neposredno nakon kirurškog zahvata zabilježena je kod troje bolesnika, od kojih je u njih dvoje došlo do potpunog oporavka pokretljivosti glasnice. Prolazne niske vrijednosti kalcija u krvi neposredno nakon zahvata nalazimo u 29% bolesnika (G1 26% : G2 36%), bez statistički značajne razlike po grupama. Tijekom prvoga poslijeoperacijskog tjedna vrijednosti su se kalcija normalizirale kod 67% bolesnika. Trajnu hipokalcemiju nije imao nijedan bolesnik. Incidencija papilarnog karcinoma ukupno je iznosila 8%, a nešto je viša bila u G2 (10%) nego u G1 (5%) ali bez statistički značajne razlike. S obzirom na uzrok bolesti, GB i tMNS, totalna tiroidektomija primijenjena je iz različitih razloga, ali je njezin rezultat za sigurnost i učinkovitost bio isti. Možemo je smatrati sigurnom i efikasnom metodom u selektivno

\* **Odjel kirurgije, Opća bolnica Zadar** (Ivan Kovačić, dr. med.), **Odjel za bolesti uha, grla i nosa, Kirurgija glave i vrata, Opća bolnica Zadar** (prim. dr. sc. Marijan Kovačić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prim. dr. sc. M. Kovačić, Obala kneza Branimira 2E, 23000 Zadar, Hrvatska; e-mail: mar.kova@yadoo.com  
Primljeno 17. ožujka 2016., prihvaćeno 6. veljače 2018.

izabranih i prijeoperacijski dobro pripremljenih bolesnika. Ovaj zahvat iskusnog kirurga ima nizak postotak trajnih komplikacija i treba ga prezentirati bolesnicima kao opciju liječenja sa svim rizicima i prednostima u odnosu prema drugim metodama liječenja hipertireoze.

**Descriptors:** Hyperthyroidism – etiology, surgery; Thyroidectomy – adverse effects, methods; Graves disease – complications, surgery; Goiter, nodular – complications, surgery; Hypocalcemia – etiology; Postoperative hemorrhage – etiology; Recurrent laryngeal nerve injuries; Thyroid neoplasms – complications, epidemiology; Carcinoma, papillary – complications, epidemiology; Postoperative complications

**Summary.** Treatment of hyperthyroidism can be achieved in two ways, prevent the synthesis of hormones by antithyroid drugs or carry out permanent destruction of the thyroid tissue by radioiodine therapy or surgical intervention. Today, surgical treatment of selected cases of hyperthyroidism usually follows the failure and/or side effects of medication and radioiodine treatment. Surgery as an initial method of treatment of this disease is quite rare. Considering the scope of the surgical procedure, we distinguish subtotal, almost total and total thyroidectomy. In this paper we present our experience in the treatment of patients with hyperthyroidism with total thyroidectomy method. We analyzed the indications for surgery and evaluated its effectiveness and safety in 163 patients with hyperthyroidism. Out of the total number we formed two groups according to the cause of the disease. G1 group included 102 (62.5%) patients with Graves' disease (GD), and the second group (G2) 61 patients (37.5%) with toxic multinodular goiter (TMNG). Prior to surgical treatment, 83% of patients were treated with antithyroid drugs, in G1-100%, and in G2 54%. The surgical procedure as the only treatment method in G2 was 46% (total 17%). The main indications for surgical treatment in G1, except recurrences, were side effects of antithyroid drugs and ophthalmopathy, and in G2 large goiters with or without compression syndrome, as well as their retrosternal localization. During the surgery, in all patients a recurrent laryngeal nerve and two to four parathyroid glands were seen on both sides. Revision procedure, due to bleeding, was done in two patients with GD. One of them also underwent tracheotomy. None of the patients had bilateral recurrent laryngeal nerve injury. One sided paralysis, immediately after surgery, was observed in three patients, and in two of them there was a complete recovery of the mobility of vocal cords. Transient low calcium levels in blood immediately after the procedure were observed in 29% of patients (G1 - 26%; G2 - 36%) with no statistically significant differences across groups. During the first postoperative week 67% of calcium levels were normalized. None of the patients had permanent hypocalcemia. The total incidence of papillary carcinoma was 8%, slightly higher in G2 (10%) than in G1 (5%), but without significant differences. With regard to the cause of the disease, GD and TMNG, total thyroidectomy was applied for various reasons, but it achieved identical scores of treatment safety and efficacy. We might consider it a safe and effective method in selectively chosen and before surgery well prepared patients. This surgery, performed by an experienced surgeon, has a low percentage of permanent complications and should be presented to patients as a treatment option with all risks and benefits compared to other methods of treating hyperthyroidism.

Liječ Vjesn 2018;140:18–23

Kirurško liječenje hipertireoze primjenjuje se više od dva stoljeća. Operacije na štitnoj žlijezdi bile su do prve polovine devetnaestog stoljeća visokorizične i opasne za život bolesnika. Mortalitet se kretao od 20 do 40%. Zbog loših rezultata Francuska medicinska akademija zabranila je 1850. godine operacije na štitnoj žlijezdi.<sup>1</sup> U drugoj polovini istog stoljeća napretkom anestezije, uvođenjem mjera asepse i antiseptike, kao i kvalitetnije hemostaze, smrtnost je znatno snižena, na 10%, te se operacije na štitnoj žlijezdi ponovo izvode diljem svijeta. U tom razdoblju velik je doprinos daljnjem razvoju kirurgije ove žlijezde dao Emil Theodor Kocher (1841. – 1917.), koji je uveo stroge mjere asepse i brižnu hemostazu te promijenio kirurški pristup na štitnoj žlijezdi uvođenjem transverzalne kolarne incizije, koja je prema njemu i dobila ime. Znatno je snizio mortalitet na 0,5% pa je za taj, kao i za druge doprinose kirurgiji dobio Nobelovu nagradu 1909. godine.<sup>1–3</sup> Sve do četrdesetih godina prošlog stoljeća kirurška je terapija praktično bila jedini uspješni način liječenja hipertireoze. Nakon II. svjetskog rata i sinteze prvoga (propiltiouracil; MacKenzie, Astwood), a zatim i drugih antitiroidnih lijekova te njihove primjene, kao i primjenom, neznatno poslije, radioaktivnog joda, kirurški zahvat znatno gube primat.<sup>2–4</sup> Tako je danas najčešći početni način liječenja hipertireoze primjena antitiroidnih lijekova, a u slučaju njihova neuspjeha primjenjuju se radioaktivni jod ili kirurški zahvat.<sup>5,6</sup> Kirurškim zahvatom

osigurava se brža i stabilnija remisija ovog endokrinog poremećaja od konzervativnih strategija liječenja, ali prisutnost rizika od privremenih i trajnih komplikacija znatno utječe na učestalost njegove primjene. Mnogi kirurzi, radi izbjegavanja mogućih komplikacija kao što su trajna ozljeda povratnog živca i permanentna hipokalcemija (hipoparatiroidizam), izvode kirurške zahvate s manjim opsegom resekcije štitne žlijezde, suptotalne i gotovo totalne tiroidektomije riskirajući povratak bolesti.<sup>7</sup> Indikacija za potpuno odstranjenje tkiva žlijezde (totalna tiroidektomija) do posljednjeg se kvartala dvadesetog stoljeća izvodila samo kod liječenja karcinoma štitne žlijezde. Ohrabreni malenim postotkom komplikacija i uvođenjem terapije supstitucije, kirurzi su postajali sve radikalniji te se danas često izvodi totalna tiroidektomija i kod liječenja benignih bolesti žlijezde kao što su Gravesova (GB) ili Basedowljeva bolest (BB), netoksična i toksična multinodozna struma (tMNS – Plummerova bolest) i povratna struma.<sup>8–9</sup>

U ovom radu pokušali smo ocijeniti indikacije, uspješnost i sigurnost totalne tiroidektomije kod liječenja naših bolesnika s hipertireozom, GB-om i tMNS-om te otkriti njihove međusobne razlike.

## Metoda

Retrospektivno-prospektivnom analizom obuhvatili smo sve bolesnike kojima je zbog pojačanog rada štitne žlijezde

de, tijekom razdoblja od siječnja 2004. do srpnja 2016. godine, obavljena standardna primarna totalna tiroidektomija. Sve kirurške zahvate izveo je isti kirurg. Podijelili smo bolesnike prema uzroku hipertireoze u dvije grupe. U grupu 1 (G1) svrstali smo bolesnike s GB-om, a u grupu 2 (G2) one s tMNS-om (scintigrafski jedan-dva ili više aktivnih čvorova u nodozno promijenjenoj žlijezdi). Bolesnike smo podijelili prema demografskim podacima, trajanju bolesti do kirurškog zahvata, kliničkoj manifestaciji prisutne strume, prijeoperacijskome farmakološkom liječenju antitiroidnim i drugim lijekovima (propiltiouracil, tiamazol, Lugolova otopina, propranolol) te indikacijama za kirurški zahvat. Svi su zahvati obavljani u općoj anesteziji, kapsularnom disekcijom štitne žlijezde. Promatrali smo trajanje kirurškog zahvata, lokalizaciju strume (retrosternalna), težinu odstranjene štitne žlijezde (80 grama i više), kao i poslijeoperacijske komplikacije poput krvarenja (revizija zahvata), upale rane (antimikrobna terapija), prolazne trajne hipokalcemije i ozljede povratnog živca. Prije kirurškog zahvata bolesnici su bili u eutireozu, s urednim biokemijskim vrijednostima kalcija i pokretljivosti glasnica. Kod svih bolesnika identificirali smo obostrano povratni živac i obavili njegovu disekciju. Od paratiroidnih žlijezda dvije do četiri ostavili smo *in situ*, a ozlijeđene ili devaskularizirane implantirali u sternokleidomastoidni mišić. Sve su rane bile drenirane. Poslije operacije kontrolirali smo biokemijske vrijednosti kalcija nakon 24 – 48 sati i poslije 1 tjedna. Kod sniženih vrijednosti i pojave najblaže izraženih simptoma hipokalcemije uključili smo supstituciju kalcija. Trajnu hipokalcemiju definirali smo kao stanje niskih biokemijskih vrijednosti kalcija (normalna vrijednost: 2,14 – 2,53 mmol/L) i njegova supstitucijskoga permanentnog uzimanja dužeg od 6 mjeseci. Isto razdoblje iskorišteno je i za proglašavanje trajne ozljede povratnog živca grkljana koja se manifestira promuklim glasom i vidljivom paralizom glasnice. Odredili smo i učestalost maligne bolesti žlijezde u promatranim grupama. Dobivene podatke statistički smo obradili primjenom  $\chi^2$  i t-testom. U ovoj studiji isključili smo bolesnike prije tretirane radioaktivnim jodom, operativnom metodom suptotalne tiroidektomije, one s toksičnim adenomom, kao i bolesnike s hipertireozom kojima je citološki postavljena sumnja na malignu bolest žlijezde.

## Rezultati

Od ukupno 732 bolesnika podvrgnuta kirurškom zahvatu totalne tiroidektomije, njih 163 (22,4%) imala su hipertireozu. GB (G1) bio je zastupljen kod 102 (62,5%), a tMNS (G2) kod 61 bolesnika (37,5%). Razdioba bolesnika prema spolu podudarala se u obje grupe s velikim omjerom u korist ženskog spola (4 : 1). Srednja dob bila je 43,3 godine sa širokim rasponom od 18 do 90 godina. Bolesnici s GB-om bili su statistički značajno mlađi od bolesnika s tMNS-om. Trajanje bolesti do kirurškog zahvata bilo je znatno kraće u grupi G1 (39 mj.) nego u G2 (63 mj.). U tom su vremenu svi bolesnici u prvoj grupi, u jednom ili više navrata, uzimali antitiroidne lijekove, a u drugoj grupi njih 54%. Fizikalnim pregledom razvrstali smo bolesnike prema veličini strume štitne žlijezde u grupama i skupno. Rabili smo podjelu prema Oertliju i Udelsmanu:<sup>10</sup> 1. stupanj (nevidljiva, nepalpabilna), 2. stupanj (nevidljiva, palpabilna), 3. stupanj (palpabilna i vidljiva struma). Ukupno je 60% bolesnika imalo vidljivu strumu, uz

Tablica 1. Karakteristike bolesnika s GB-om i tMNS-om i indikacije za njihovo kirurško liječenje  
Table 1. Characteristics of patients with GD and TMNS and indications for surgical treatment

	Grupa 1 n = 102 Group 1 GB/GD	Grupa 2 n = 61 Group 2 tMNS/ tMNG	Ukupno n = 163 Total	Razlika na razini p < 0,05 Difference in level p < 0.05
Ž/F	83 (81%)	47 (77%)	130 (80%)	ne/no
M/M	19 (19%)	14 (23%)	33 (20%)	ne/no
Srednja dob /Mean age	37,4 god. /years	53,5 god. /years	43,3 god. /years	da/yes
Trajanje bolesti /Duration of illness	39 mj. /months	63 mj. /months	48 mj. /months	da/yes
Farmakološko liječenje* /Pharmacological treatment	102/100%	34/54%	136/83%	da/yes
Stupanj strume: /Goiter grade:				
I.	20 (20%)	7 (11%)	28 (17%)	ne/no
II.	29 (29%)	9 (15%)	38 (23%)	ne/no
III.	53 (51%)	45 (74%)	98 (60%)	da/yes
Indikacija za operaciju/Indication for surgery:				
Prisutnost bolesti /Presence of disease	47/46%	25/41%	72/44%	ne/no
Nuspojave lijekova <sup>#</sup> /Medication side effects <sup>#</sup>	25 (24%)	5 (8%)	30 (18%)	da/yes
Kompresivni sindrom /Compressive syndrome	14/14%	30/49%	44/27%	da/yes
Retrosternalna ekstenzija /Retrosternal extension	5 (5%)	12 (20%)	17 (10%)	da/yes
Oftalmopatija /Ophthalmopathy	17/17%	0	17/10%	/

GB/GD – Gravesova bolest/Graves' disease; tMNS/TMNG – toksična multinodozna struma/toxic multinodular goiter; \*tiamazol, propiltiouracil, Lugolova otopina i dr./thiamazole, propylthiouracil, Lugol solution and others; <sup>#</sup>kožna alergijska reakcija, agranulocitoza, oštećenje jetara/allergic skin reactions, agranulocytosis, liver damage

znatnu razliku među grupama (G1 51%; G2 74%). Prisutnost ili ponovno javljanje bolesti kao indikacija za kirurški zahvat bili su podjednako zastupljeni u obje grupe, dok su nuspojave na farmakološko liječenje češće bile uzrokom zahvata u grupi G1, a kompresivni sindrom i retrosternalna lokalizacija strume u grupi G2. Oftalmopatija kao indikacija za kirurški zahvat bila je prisutna samo u grupi G1 (17% bolesnika) (tablica 1.). Broj bolesnika s kirurškim zahvatom dužim od 120 minuta i odstranjenom žlijezdom težom od 80 grama statistički je bio značajno veći u grupi G2. Ukupni broj poslijeoperacijskih komplikacija bio je podjednako zastupljen po grupama, bez statističkog značenja. Prolaznu hipokalcemiju koja je bila podjednako prisutna u obje grupe tretirali smo supstitucijom kalcija uvedenom na temelju sniženih vrijednosti kalcija u krvi i pojave minimalno izraženih kliničkih znakova. Izraženu tetaniju nismo imali ni u jednog bolesnika. Od trajnih komplikacija imali smo jednostranu klijenut povratnog živca kod jednog bolesnika iz grupe G1 (1%), što je ukupno 0,6% komplikacija kod naših bolesnika nakon primjene totalne tiroidektomije u liječenju hipertireoze. Ukupna incidencija karcinoma u naših je bolesnika bila 8%, bez znatne razlike po grupama (tablica 2.).

Tablica 2. Karakteristike kirurškog zahvata, njegove komplikacije i histološki poslijeoperacijski malignitet  
 Table 2. Characteristics of the operation, its complications, and histological postoperative malignancy

	Grupa 1 n = 102 Group 1 GB/GD	Grupa 2 n = 61 Group 2 tMNS/ tMNG	Ukupno Total n = 163	Razlika na razini p < 0,05 Difference in level p < 0.05
Vrijeme operacije > 120 min /Operative time > 120 minutes	19 (20%)	25 (41%)	44 (27%)	da/yes
Težina žlijezde > 80 grama /Weight of the gland	14 (14%)	23 (38%)	37 (23%)	da/yes
Autotransplantacija paratiroidnih žlijezda /Parathyroid autotransplantation	10 (10%)	12 (20%)	22 (13%)	ne/no
Poslijeoperacijsko krvarenje /Postoperative bleeding	2 (2%)	0	2 (1%)	/
Traheotomija /Tracheotomy	1	0	1 (0,6%)	/
Upala rane /Inflammation of wounds	0	0	0	/
Postoperacijska hipokalcemija/Postoperative hypocalcemia:				
Prolazna/Transient:				
≤ 1 tj./week	17/27 (63%)	15/21 (71%)	32/48 (67%)	ne/no
> 1 tj./week	10/27 (37%)	6/21 (29%)	16/48 (33%)	ne/no
Ukupno/Total	27 (26%)	21 (34%)	48 (29%)	ne/no
Trajna/Permanent	0	0	0	/
Kljetnut povratnog živca/Recurrent laryngeal nerve palsy:				
Obostrana/Bilateral				
	0	0	0	/
Jednostrana/Unilateral:				
Tranzitorna/Transient	1 (1%)	1 (2%)	2 (1%)	/
Trajna/Permanent	1 (1%)	0	1 (0,6%)	/
Ukupno/Total	2 (2%)	1 (2%)	3 (2%)	/
Poslijeoperacijski malignitet/Postoperative malignancy:				
Papilarni mikrokarcinom /Papillary microcarcinoma				
	5 (5%)	5 (8%)	10 (6%)	
Papilarni makrokarcinom /Papillary macrocarcinoma				
	0	1 (2%)	1 (0,6%)	
Ukupno/Total	5 (5%)	6 (10%)	11 (7%)	ne/no

## Rasprava

Osnovni cilj liječenja hipertireoze jest utjecati na produkciju hormona štitne žlijezde. To se može postići na dva načina: sprječavanjem same sinteze hormona primjenom antitiroidnih lijekova ili obavljanjem trajne destrukcije tkiva štitne žlijezde primjenom radioaktivnog joda ili kirurškim zahvatom. Dominantan izbor liječenja hipertireoze jest farmakološka terapija antitiroidnim lijekovima. Nedostatci ove metode liječenja jesu česte kontrole, dugotrajno uzimanje lijekova (12 – 18 i više mjeseci) uz malen postotak remisije bolesti koji iznosi oko 50% tijekom prve godine, dok je u periodu od deset godina još i manji (30 – 40%). Moguće su i nuspojave lijeka, alergijske reakcije, agranulocitoza, vaskulitis, ozbiljna oštećenja jetre.<sup>4,8,9,11</sup> Radioaktivni jod, kao inicijalna metoda liječenja hipertireoze primjenjuje se niz godina, najviše u SAD-u.<sup>12,13</sup> Ova

je metoda jednostavna i ekonomična, s malim brojem kontraindikacija (trudnice i dojilje), no nije lišena nedostataka. Eutireoza se postiže sporo i nakon nekoliko mjeseci pa su bolesnici prisiljeni za to vrijeme uzimati farmakološku terapiju. Hipotiroidizam je njezina česta posljedica, oko 86% deset godina nakon liječenja. Neriješeni slučajevi iziskuju primjenu sekundarne doze ili kirurškog zahvata i nisu rijetki (10 – 40%). Nakon terapije radioaktivnim jodom može nastupiti i progresija već postojeće oftalmopatije. Nisu rijetke pojave boli u području vrata zbog tiroiditisa, kao i tirotoksične krize kod bolesnika s narušenim zdravljem i velikom strumom. Također, kod bolesnika liječenih ovom metodom zabilježen je porast cerebrovaskularnih i malignih bolesti.<sup>9,14,15</sup> Kirurški zahvat, kao najstarija metoda liječenja hipertireoze, danas ponovo zauzima važno mjesto. Osnova za njegovu primjenu, osim neuspjeha i nuspojave antitiroidnih lijekova i radioaktivnog joda, svakako su bolje razumijevanje anatomije i patologije žlijezde, unapređenje instrumentarija, kirurške i anesteziološke tehnike, kao i kvalitetna izobrazba kirurga. Zahvati su postali sigurniji i s nižim rizikom od komplikacija. Mogućnost nadomjesne terapije (levotiroksin-natrij), koja omogućuje kvalitetan život bolesnika nakon zahvata, također je važna u češćem izvođenju kirurgije.<sup>16</sup> Kirurg nije opterećen resekcijom tkiva, može ju obaviti opsežno ili odstraniti žlijezdu u cijelosti, što zahvat čini znatno efikasnijim u liječenju bolesti. S obzirom na opseg resekcije tkiva žlijezde u kirurškom liječenju hipertireoze uzrokovane difuznom ili toksičnom multinodoznom strumom, tiroiditisom ili hipertireozom induciranom amiodaronom, razlikujemo suptotalnu, gotovo totalnu i totalnu tiroidektomiju. Krajem dvadesetog stoljeća suptotalna tiroidektomija bila je standardna i najčešće rabljena kirurška procedura pri liječenju hipertireoze (isključen solitarni toksični adenom). Obostranom resekcijom žlijezde i ostavljanjem 2 – 4 grama tkiva pokušala se sačuvati funkcija žlijezde i izbjeći komplikacije. S obzirom na to da se u tome nije uspjelo i zbog velikog postotka povratka bolesti (10 – 50%), sve više kirurga rabi gotovo totalnu i totalnu tiroidektomiju.<sup>8,9,11,12</sup> Gotovo totalna tiroidektomija također ima svrhu svjesnog ostavljanja tkiva žlijezde, iako znatno manje, oko 1 grama. Radi izbjegavanja komplikacija (koje su usprkos tomu prisutne) tkivo se ostavlja u najriscantnijem području za ozljedu povratnog živca i gornje paratiroidne žlijezde, okolini suspenzornog ligamenta (Berryjev ligament). Ostavljeni dio tkiva također može hipertrofirati i izazvati povratak bolesti, uzrokovati progresiju oftalmopatije i biti sijelo maligne bolesti.<sup>17</sup> Za razliku od ove dvije metode, totalnom tiroidektomijom odstranjujemo sve vidljivo tkivo žlijezde, što kod hipertireoze dovodi do brzog izlječenja. Ponovna pojava bolesti rijetka je: 0,3 – 0,5%.<sup>17,18</sup> Temelji se na ostatku tkiva tijekom operacije, za što je odgovoran kirurg. Najčešće je to piramidalni režanj, a rjeđe tuberkul žlijezde koji, osim svoje standardne središnje pozicije, može biti smješten i u području gornjeg (12%) i donjeg pola (5,2%) reznja te biti uzrokom previda kirurga.<sup>19,20</sup> U iznimno rijetkim slučajevima za povratak bolesti može biti odgovorna i aberantna štitna žlijezda. Totalnom tiroidektomijom eliminira se prisutnost maligne bolesti žlijezde s pomoću histološke analize odstranjenog tkiva. Potpunim uklanjanjem tkiva smiruju se postojeći autoimunosni procesi u organizmu i postižu povoljni efekti kod oftalmopatije.<sup>9,21</sup> Nakon totalne tiroidektomije odgovarajuća doza supstitucije, iako je do-



životna, brzo se uspostavlja i znatno smanjuje broj kontrola bolesnika.<sup>22</sup> Najveći nedostatak ove metode jest veća učestalost poslijeoperacijskih komplikacija u odnosu prema suptotalnoj i gotovo totalnoj tiroidektomiji. Međutim, u posljednjem desetljeću razlika se odnosi samo na prolazne komplikacije, dok su trajna hipokalcemija i ozljeda povratnog živca podjednako zastupljene ( $\leq 3\%$ ).<sup>23-27</sup> U ovom radu iznosimo svoja iskustva u liječenju hipertireoze primjenom totalne tiroidektomije. Ovim kirurškim zahvatom unatrag dva desetljeća, osim maligne bolesti, liječimo i benigne bolesti žlijezde, netoksičnu multinodoznu strumu, tMNS i GB. Od ukupno izvedenih totalnih tiroidektomija ovaj smo zahvat kod gotovo svakoga petog bolesnika obavili zbog hipertireoze (GB, tMNS). Nismo imali nijedan slučaj hipertireoze inducirane amiodaronom i/ili upalom žlijezde. Nešto više bolesnika bilo je s GB-om, a tMNS je imalo njih 37%. Sličnu zastupljenost ovih dvaju oblika hipertireoze navode Pradeep i sur.,<sup>28</sup> dok su Linos i sur.<sup>29</sup> imali sasvim drugačiji odnos između tMNS-a (57%) i GB-a (28%). Prisutna razlika između pojedinih autora ne ovisi samo o učestalosti oblika ove bolesti već i o izboru liječenja u pojedinim državama i dijelovima svijeta. Od ukupno promatranih bolesnika i onih razvrstanih po grupama oko 80% bile su žene. Zabilježena razlika u dobi između naših formiranih grupa standardna je i očekivana. GB je više zastupljen kod mlađih osoba, a tMNS kod starijih, a takva je i odluka o kirurškom liječenju. Mlađe se osobe prije odlučuju za kirurški zahvat kao trajno rješenje bolesti od starijih.<sup>30</sup> Najčešća indikacija za kirurški zahvat u obje naše grupe bio je jednokratni ili višekratni povratak bolesti nakon primjene antitiroidnih lijekova. Samo kod 17% bolesnika, i to svih s tMNS-om (46%), kirurški je zahvat bio inicijalni način liječenja. Veličina strume, s kompresivnim sindromom i retrosternalnom ekstenzijom ili bez njih, u grupi s tMNS-om drugi je vrijedeći razlog pri izboru kirurškog liječenja, dok su u grupi s GB-om to bile nuspojave primjene antitiroidnih lijekova i oftalmopatija. Trajanje kirurškog zahvata bilo je nešto duže kod bolesnika s tMNS-om zbog volumno veće i teže strume, kao i njezine češće retrosternalne lokalizacije. Jedna od ranih poslijeoperacijskih komplikacija kirurškog zahvata štitne žlijezde jest krvarenje. Obično se javlja tijekom prva 24 sata nakon operacije, najčešće između 6. i 9. sata od buđenja bolesnika iz opće anestezije. Danas potreba za revizijom kod krvarenja i nije tako velika. Lang i sur.<sup>31</sup> navode samo 0,7% krvarenja nakon 3086 izvedenih tiroidektomija. Maleni postotak ove komplikacije možemo pravdati osim kvalitetne kirurške tehnike i dobrom prijeoperacijskom pripremom. Kod većine bolesnika s hipertireozom, medikamentno se postigne eutireoza i primijeni Lugolova otopina dva tjedna prije zahvata. Ovakvom pripremom znatno se smanji vaskularizacija žlijezde i olakšava rad kirurga.<sup>23</sup> U našoj promatranoj grupi ovu smo komplikaciju imali kod dvije bolesnice (1%) s GB-om. Kod jedne od njih, sa znatno produženom agregacijom trombocita, izveli smo traheotomiju zbog otoka i hematoma u području gornjega respiratornog trakta. Donekle sličan slučaj opisuju Calo i sur.,<sup>32</sup> a Reeve i sur.<sup>33</sup> navode 31 traheotomiju (0,3%) kod 10.201 bolesnika nakon izvedene tiroidektomije. Upale rane također su rijetke, a mi nismo imali nijednu. Razlog tomu je ponajprije što se kirurški zahvat žlijezde radi u „čistoj“ anatomskoj sredini. Dawn Elfenbein i sur.<sup>34</sup> zabilježili su upale rane u 0,36% od ukupno 49.326 operiranih bolesnika.

Danas kirurška tehnika totalne tiroidektomije uključuje kapsularnu disekciju koju je uveo Theodor Kocher, a modernizirao Bliss.<sup>35</sup> Njome se mogu identificirati povratni živac grkljana i paratiroidne žlijezde te kvalitetno izvesti njihova disekcija. S pomoću ove kirurške tehnike poslijeoperacijske komplikacije kljenuti povratnog živca svedene su na minimum. Kao što je izvještavao Billroth, prije je ova komplikacija bila visoko zastupljena (36%).<sup>36</sup> Trajna ozljeda povratnog živca u posljednje je vrijeme rijetka i iznosi 1 – 2% i manje do 0%.<sup>17,22,37,38</sup> U našoj grupi bolesnika imali smo trajnu jednostranu kljenut kod jedne bolesnice (0,6%), i to nakon revizije zbog prije spomenutog krvarenja uzrokovanog poremećajem agregacije trombocita. Iako većina autora zagovara identifikaciju svih četiriju paratiroidnih žlijezda i njihovu prezervaciju radi izbjegavanja teške komplikacije trajne hipokalcemije, mi u tome nismo uspjeli. Vizualizirali smo i sačuvali od dvije do četiri žlijezde po bolesniku (prosječno 3,1 žlijezdu), od kojih smo kod 22 (13%) bolesnika obavili autotransplantaciju. Bez obzira na to, trajni hipoparatiroidizam nije bio zabilježen, a prolazne niske vrijednosti kalcija bile su kod većine bolesnika tijekom prvoga poslijeoperacijskog tjedna. Dobiveni rezultat temeljimo na iskustvu operatera, što navode i drugi autori.<sup>21,28-30,39,40</sup> Koicidencija maligne bolesti žlijezde i hipertiroidizma nije rijetka. Ukupno, bez obzira na oblike bolesti, kreće se u rasponu od 2 do 15%.<sup>21,41</sup> Incidencija karcinoma kod bolesnika s GB-om i tMNS-om razlikuje se od rada do rada. Tako su Pradeep i sur.<sup>28</sup> imali višu incidenciju karcinoma kod bolesnika s GB-om (8 : 4%), a Giles i sur.<sup>42</sup> u grupi s tMNS-om (6,4 : 3,8%). Kod nas je taj omjer išao u korist grupe s tMNS-om (10 : 5%), što još jedanput opravdava postavku o starijoj dobi kao važnom faktoru rizika od malignosti u bolesnika s hipertireozom.<sup>39-45</sup> Dobro diferencirani karcinomi štitne žlijezde kod bolesnika te dobi znatno su agresivniji i svako odgađanje njihove dijagnostike i liječenja može znatno smanjiti prognozu preživljenja.<sup>45</sup> Kod ukupno 11 bolesnika (8%) imali smo papilarni karcinom koji je otkriven nakon liječenja primarne bolesti te ovaj kirurški zahvat ima i važnu ulogu u ranom otkrivanju maligne bolesti štitne žlijezde. Iako se grupe bolesnika, ovdje formirane prema uzroku hipertireoze, razlikuju u znatnom broju promatranih prijeoperacijskih parametara, totalnom tiroidektomijom postignut je kvalitetno istovjetni rezultat. Stoga ovu metodu možemo smatrati podjednako sigurnom i uspješnom za sve bolesnike s hipertireozom (GB-om i tMNS-om).

### Zaključak

Selektivnim odabirom bolesnika, njihovom kvalitetnom prijeoperacijskom pripremom i s iskusnim kirurškim timom komplikacije kirurškog liječenja hipertireoze svedene su na vrlo niske vrijednosti. Pri izboru kirurškog zahvata mi zagovaramo primjenu totalne tiroidektomije. Njome se tkivo žlijezde uklanja u cijelosti i postiže se neposredno izlječenje. Praktično se isključuje mogućnost povratka bolesti, smiruju se autoimunsne reakcije i rano otkrivaju maligne bolesti. Oporavak je bolesnika brz, a zbog mogućnosti i dostupnosti supstitucijskih lijekova kvaliteta života nije narušena. Hormonalni status rano se stabilizira, što smanjuje potrebu za čestim kontrolama bolesnika. Bez obzira na razlike u indikacijama, trajanju zahvata, težini i veličini odstranjene žlijezde kod bolesnika s GB-om i tMNS-om, totalnom tiroidektomijom po-

stigli smo istovjetne rezultate u pogledu visoke sigurnosti i učinkovitosti. Zbog toga ovaj zahvat treba prezentirati bolesnicima kao opciju liječenja hipertireoze, bez obzira na uzrok, te ih informirati o rizicima i prednostima u odnosu prema liječenju radioaktivnim jodom, farmakološkim preparatima i drugim kirurškim metodama.

## LITERATURA

- Hannan SA. The magnificent seven: a history of modern thyroid surgery. *Int J Surg* 2006;4:187–91.
- Sharma M, Aronow WS, Patel L, Gandhi K, Desai H. Hyperthyroidism. *Med Sci Monit* 2011;17(4):RA85–91.
- Cooper DS. Hyperthyroidism. *Lancet* 2003;362:459–68.
- Rivkees SA, Mattison DR. Ending propylthiouracil-induced liver failure in children. *N Engl J Med* 2009;360:1574–75.
- Iagaru A, McDougall R. Treatment of thyrotoxicosis. *J Nucl Med* 2007;48:379–89.
- Franklyn JA, Boelaert K. Thyrotoxicosis. *Lancet* 2012;379:1155–66.
- Guo Z, Yo P, Liu Z, Si Y, Jin M. Total thyroidectomy vs bilateral subtotal thyroidectomy in patients with Graves' diseases: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;79:739–46.
- Efremidou EI, Papageorgiou MS, Liratzopoulos N, Monalás KJ. The efficacy and safety of total thyroidectomy in the management of benign thyroid disease: a review of 932 cases. *Can J Surg* 2009;52:39–44.
- Razack MS, Lore JM Jr, Lippes HA, Schaefer DP, Rassael H. Total thyroidectomy for Graves' disease. *Head Neck* 1997;19(5):378–83.
- Oertli D, Udelsman R (ur.). *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2012, str. 122.
- Schussler-Fiorenza CM, Bruns CM, Chen H. The surgical management of Graves' disease. *J Surg Res* 2006;133:207–14.
- Boostrom S, Richards ML. Total thyroidectomy is the preferred treatment for patients with Graves' disease and a thyroid nodule. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:278–81.
- Wartofsky L, Glinoe D, Solomon B i sur. Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan and the United States. *Thyroid* 1991;1:129–35.
- Metso S, Jaatinen P, Huhtala H i sur. Increased cardiovascular and cancer mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2190–96.
- Acharya SH, Avenell A, Philip S i sur. Radioiodine therapy (RAI) for Graves' disease (GD) and the effect on for ophthalmopathy: a systematic review. *Clin Endocrinol* 2008;69:943–50.
- Kus LH, Hopman WM, Witterick IJ, Freeman JL. Quality-of-life outcomes in Graves' disease patients after total thyroidectomy. *Ear Nose Throat J* 2017;96(4–5):E8–E15.
- Maschuw K, Schlosser K, Lubbe D, Nies C, Bartsch DK. Total versus near-total thyroidectomy in Graves' disease and their outcomes on postoperative transient hypoparathyroidism: study protocol for a randomized controlled trial? *Trials* 2012;13:234–5.
- Genovese BM, Noureldine NI, Gleason EM i sur. What is the best definitive treatment for Graves' disease? A systematic review of the existing literature. *Ann Surg Oncol* 2013;20:660–67.
- Yalcin B, Tatar I, Ozan H. The Zuckerkandl tubercle and the recurrent laryngeal nerve. *Am J Surg* 2008;196:311–2.
- Kovačić M, Kovačić I. Učestalost i kirurška važnost piramidalnog reznja i tuberkula štitne žlijezde: prospektivna studija. *Liječ Vjesn* 2015;137:357–60.
- Mittendorf EA, McHenry CR. Thyroidectomy for selected patients with thyrotoxicosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127:61–65.
- Liu J, Bargren A, Schaefer S, Chen H, Sippel R. Total thyroidectomy: a safe and effective treatment for Graves' disease. *J Surg Res* 2011;1:1–4.
- Bilosi M, Binquet C, Goudet P, Lalanne-Mistrih ML, Brun JM, Cougard P. Is subtotal thyroidectomy still indicated in patients with Graves' disease? *Ann Chir* 2002;127:115–20.
- Khadra M, Delbridge L, Reeve TS i sur. Total thyroidectomy: its role in management of thyroid disease. *ANZ J Surg* 1992;62:91–5.
- Harness JK, Fung L, Thompson NW i sur. Total Thyroidectomy: complications and technique. *World J Surg* 1986;10:781–6.
- Vassiliou I, Tympa A, Arkadopoulos N, Nikolakopoulos F, Petropoulou T, Smyrniotis V. Total thyroidectomy as the single surgical option for benign and malignant thyroid disease: a surgical challenge. *Arch Med Sci* 2013;21:74–8.
- Al-Adhami A, Snaith AC, Craig WL, Krukowski ZH. Changing trends in for Graves' disease: a cohort comparison of those having surgery intended to preserve thyroid function with those having ablative surgery. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;42:37–45.
- Pradeep PV, Agarwal A, Baxi M, Agarwal G, Gupta SK, Mishra SK. Safety and efficacy of surgical management of hyperthyroidism: 15-year experience from a tertiary care center in a developing country. *World J Surg* 2007;31:306–12.
- Linos DA, Karakitsos D, Papademetriou J. Should the primary treatment of hyperthyroidism be surgical. *Eur J Surg* 1997;163:651–7.
- Gough IR, Wilkinson D. Total thyroidectomy for management of thyroid disease. *World J Surg* 2000;24:962–5.
- Lang BHH, Yih PCL, Lo CY. A review of risk factors and timing for postoperative hematoma after thyroidectomy: is outpatient thyroidectomy really safe? *World J Surg* 2012;36:2497–502.
- Calò PG, Farris S, Tatti A, Piga G, Mallocci A, Nicolosi A. Emergencies in thyroid surgery. Our experience. *Chir Ital* 2006;58:323–9.
- Reeve T, Thompson NW. Complications of thyroid surgery: how to avoid them, how to manage them, and observations on their possible effect on the whole patient. *World J Surg* 2000;24:971–75.
- Elfenbein DM, Schneider DF, Chen H, Sippel RS. Surgical site infection after thyroidectomy: a rare but significant complication. *J Surg Res* 2014;190(1):170–6.
- 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):891–97.
- Delbridge L. Total thyroidectomy: the evolution of surgical technique. *ANZ J Surg* 2003;73:761–68.
- Perzik SL. Total thyroidectomy in the management of Graves' disease. A review of 282 cases. *Am J Surg* 1976;131:284–7.
- Harada T, Shimaoka K, Mimura T i sur. Current treatment of Graves' disease. *Surg Clin North Am* 1987;67(2):299–314.
- Quérat C, Germain N, Dumollard JM, Estour B, Peoc'h M, Prades JM. Surgical management of hyperthyroidism. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2014;132:63–6.
- Rios A, Rodriguez JM, Balsalobre MD i sur. Results of surgery for toxic multinodular goiter. *Surg Today* 2005;35:901–6.
- Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman R. The importance of surgeon experience from clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg* 1998;228:320–30.
- Giles SY, Tunca F, Boztepe H, Kapran Y, Terzioglu T, Tezelman S. The risk factors for malignancy in surgically treated patients for Graves' disease, toxic multinodular goiter, and toxic adenoma. *Surgery* 2008;144:1028–36.
- Raffaelli M, Bellantone R, Princi P, De Crea C, Rossi ED, Fadda G, Lombardi CP. Surgical treatment of thyroid diseases in elderly patients. *Am J Surg* 2010;200:467–72.
- Pazaitou-Panayiotou K, Michalakos K, Paschke R. Thyroid cancer in patients with hyperthyroidism. *Horm Metab Res* 2012;44:255–62.
- Calò PG, Medas F, Loi G, Erdas E, Pisano G, Nicolosi A. Differentiated thyroid cancer in the elderly: our experience. *Int J Surg* 2014;12 Suppl 2:S140–S143.