



UNIwersytet Medyczny
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

**KLINIKA CHIRURGII OGÓLNEJ, MAŁOINWAZYJNEJ
I ENDOKRYNOLOGICZNEJ**

Lek. Monika Sępek

**CZYNNIKI RYZYKA
POWIKŁAŃ POOPERACYJNYCH
W CHIRURGII TARCZYCY**

Rozprawa doktorska

Promotor: dr hab. n. med. BEATA WOJTCZAK, prof. UMW

Wrocław 2022

*Składam serdeczne podziękowania
Pani Promotor dr hab. n. med. Beacie Wojtczak, prof. UMW
za profesjonalizm, pomoc i okazaną mi cierpliwość podczas pisania niniejszej pracy.*

*Pragnę szczególnie podziękować mojemu Narzeczonemu oraz Rodzinie
za wsparcie i wyrozumiałość.*

Spis treści

Wykaz używanych skrótów	5
1. Wprowadzenie	7
1.1. Anatomia gruczołu tarczowego	8
1.2. Chirurgiczne leczenie schorzeń gruczołu tarczowego.....	13
1.2.1. Wskazania do operacji tarczycy.....	13
1.2.2. Przygotowanie pacjenta do operacji tarczycy.....	17
1.2.3. Rodzaje operacji na gruczole tarczowym	19
1.2.4. Zastosowanie nowych technologii w chirurgii tarczycy.....	21
1.3. Powikłania w chirurgii tarczycy	23
1.3.1. Zaburzenia głosu po operacjach tarczycy	24
1.3.1.1. Uszkodzenie nerwu krtaniowego wstecznego.....	24
1.3.1.2. Uszkodzenie gałęzi zewnętrznej nerwu krtaniowego górnego.....	26
1.3.2. Niedoczynność przytarczyc	26
1.3.3. Krwawienie pooperacyjne.....	28
2. Założenia i cel pracy	30
3. Materiał i metody badawcze	31
3.1. Grupa badawcza	31
3.2. Metody badawcze	35
3.2.1. Kwalifikacja pacjentów oraz przygotowanie do leczenia operacyjnego	36
3.2.2. Leczenie operacyjne schorzeń tarczycy	37
3.2.3. Monitorowanie powikłań po operacjach tarczycy – punkty końcowe badania	37
3.2.4. Czynniki ryzyka powikłań po operacjach tarczycy	39
3.3. Metody statystyczne	39
4. Wyniki.....	42
4.1. Porażenia fałdów głosowych po operacjach tarczycy	42
4.1.1. Częstość porażenia fałdów głosowych	42
4.1.2. Czynniki ryzyka porażenia fałdów głosowych.....	42
4.1.3. Analiza składowych głównych z zastosowaniem wykresu rozrzutu ładunku – czynniki ryzyka vs. porażenie fałdów głosowych.....	45
4.1.4. Regresja logistyczna jednowymiarowa – czynniki ryzyka vs. porażenie fałdów głosowych	45

4.1.5. Analiza jednoczynnikowa nieparametrycznym testem χ^2 Pearsona – czynniki ryzyka vs. porażenie fałdów głosowych	47
4.1.6. Metaanaliza Hedgesa czynników ryzyka porażen fałdów głosowych.....	48
4.1.7. Podsumowanie wyników	51
4.2. Niedoczynność przytarczyc a pooperacyjna hipokalcemia po operacjach tarczycy	54
4.2.1. Parathormon, gospodarka wapniowo-fosforanowa przed vs. po operacjach tarczycy – parametryczny test t-Studenta dla prób niezależnych	55
4.2.2. Czynniki ryzyka a niedoczynność przytarczyc i hipokalcemia po operacjach tarczycy	57
4.2.3. Analiza składowych głównych z zastosowaniem wykresu rozrzutu ładunku – czynniki ryzyka vs. pooperacyjna niedoczynność przytarczyc oraz hipo- kalcemia	58
4.2.4. Niedoczynność przytarczyc po operacjach tarczycy.....	59
4.2.4.1. Czynniki ryzyka pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc – regresja logistyczna jednowymiarowa.....	59
4.2.4.2. Czynniki ryzyka pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc – analiza jednoczynnikowa nieparametrycznym testem χ^2 Pearsona ..	61
4.2.4.3. Czynniki ryzyka pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc – metaanaliza modelu efektów zmiennych.....	62
4.2.5. Hipokalcemia po operacjach tarczycy	65
4.2.5.1. Czynniki ryzyka pooperacyjnej hipokalcemii – regresja logistyczna jednowymiarowa	65
4.2.5.2. Czynniki ryzyka pooperacyjnej hipokalcemii – analiza jednoczyn- nikowa nieparametrycznym testem χ^2 Pearsona	66
4.2.5.3. Czynniki ryzyka pooperacyjnej hipokalcemii – metaanaliza modelu efektów zmiennych.....	67
4.2.6. Podsumowanie wyników	70
4.3. Krwawienie po operacjach tarczycy	73
5. Dyskusja	75
6. Wnioski	97
Piśmiennictwo	98
Streszczenie	111
Abstract	115
Spis rycin	119
Spis tabel	121

Wykaz używanych skrótów

anty-TG	– przeciwciała przeciw tyreoglobulinie
anty-TPO	– przeciwciała przeciw peroksydazie tarczycowej
ATA	– Amerykańskie Towarzystwo Tarczycowe, ang. <i>American Thyroid Association</i>
BAC	– biopsja aspiracyjna cienkoigłowa
BMI	– wskaźnik masy ciała, ang. <i>Body Mass Index</i>
Ca	– wapń
EKG	– elektrokardiografia
EMG	– elektromiografia
ETA	– Europejskie Towarzystwo Tarczycowe, ang. <i>European Thyroid Association</i>
EU-TIRADS	– ang. <i>European Thyroid Imaging and Reporting Data System</i>
fT3	– trijodotyroniny
fT4	– tetrajodotyroniny
GLM	– model liniowy Gausa-Markowa
GZKNG	– gałąź zewnętrzna nerwu krtaniowego górnego
¹³¹ I	– jod promieniotwórczy
ICG	– zieleń indocyjaninowa, ang. <i>indocyanine green</i>
IONM	– śródoperacyjny neuromonitoring nerwów krtaniowych, ang. <i>Intraoperative Nerve Monitoring</i>
LT4	– lewoskrętna tyroksyna
MIVAT	– ang. <i>Minimally Invasive Assisted Thyroidectomy</i>
NIRAF	– detekcja autofluorescencji w zakresie bliskiej podczerwieni, ang. <i>Near Infrared Autofluorescence</i>
NKG	– nerw krtaniowy górny, ang. <i>superior laryngeal nerve</i>
NKW	– nerw krtaniowy wsteczny, ang. <i>recurrent laryngeal nerve</i>
OTIS	– ang. <i>Overlay Tissue Imaging System</i>
OR	– iloraz szans, ang. <i>odds ratio</i>
p	– poziom istotności statystycznej
P	– fosfor
PCA	– analiza składowych głównych

PTeye	–	ang. „ <i>parathyroid eye</i> ”
PTH	–	parathormon
RTG	–	zdjęcie rentgenowskie
SPECT-CT	–	scyntygrafia w połączeniu z badaniem TK
TK	–	tomografia komputerowa
TOETVA	–	ang. <i>Transoral Endoscopic Thyroidectomy Vestibular Approach</i>
TRAB	–	przeciwciała przeciw receptorowi TSH
TSH	–	hormon tyreotropowy
TTD	–	tętnica tarczowa dolna, łac. <i>arteria thyroidea inferior</i>
TTG	–	tętnica tarczowa górna, łac. <i>arteria thyroidea superior</i>
USG	–	badanie ultrasonograficzne
USK	–	Uniwersytecki Szpital Kliniczny

1. Wprowadzenie

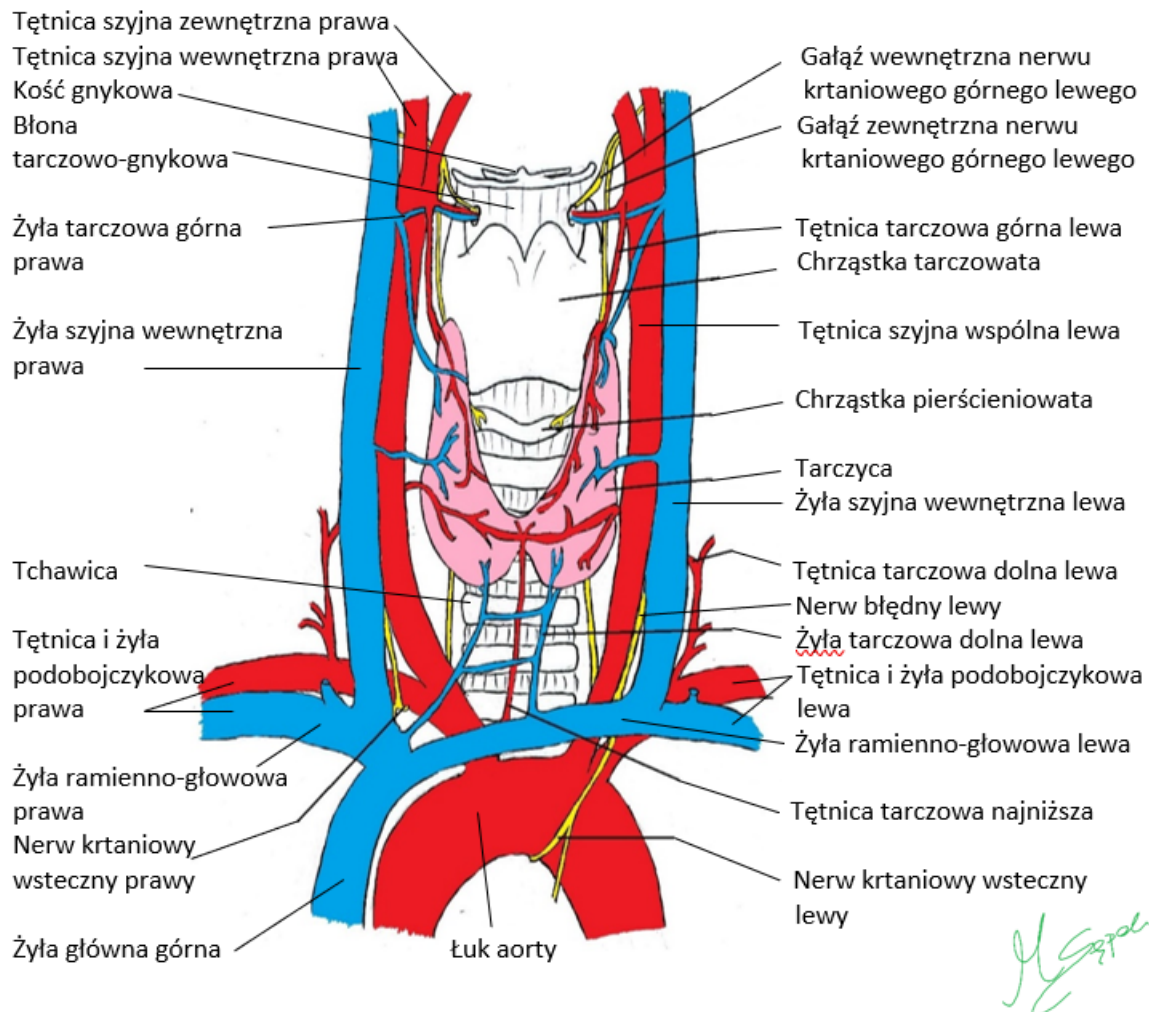
Choroby tarczycy stanowią, obok cukrzycy, jedną z najczęstszych patologii wśród schorzeń endokrynych. Według raportu o stanie zdrowia ludności Polski z 2019 roku w ciągu ostatnich pięciu lat obserwuje się stały wzrost zachorowań na schorzenia tarczycy; dotyczą one 16% kobiet oraz 3% mężczyzn (1). Ponadto w ostatnich dwóch dekadach rośnie rozpoznawalność raka tarczycy; jest on obecnie szóstym co do częstości występowania nowotworem u kobiet oraz 21. u mężczyzn. Zachorowalność na raka tarczycy w Polsce w 2020 roku wyniosła 10,6 na 100 tys. mieszkańców (2). Niewątpliwie obserwowany wzrost zachorowań na choroby tarczycy ma związek ze wzrostem dostępności do badań ultrasonograficznych tarczycy oraz biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC).

Chirurgiczne leczenie schorzeń tarczycy jest istotnym elementem leczenia chorób tarczycy obok leczenia zachowawczego oraz terapii jodem promieniotwórczym, a u części pacjentów jest postępowaniem z wyboru. W Polsce rocznie wykonuje się ponad 30 tysięcy operacji na gruczole tarczowym, z tego 12-15% zabiegów z powodu raka tarczycy; jest to jeden z najczęstszych zabiegów operacyjnych wykonywany w ramach chirurgii ogólnej (3). Na przestrzeni wieków technika operacji tarczycy ewoluowała, stawała się coraz bardziej bezpieczna; udało się między innymi praktycznie całkowicie wyeliminować ryzyko wystąpienia przełomu tyreotoksycznego. Ostatnie dwudziestolecie to czas wdrażania nowych technologii, takich jak: monitorowanie nerwów krtaniowych wstecznych lub zastosowanie technik umożliwiających śródoperacyjną identyfikację przytarczyc. Niewątpliwie wpłynęło to na poprawę jakości chirurgicznego leczenia schorzeń tarczycy; niemniej jednak powikłania po operacjach tarczycy wciąż występują. Zaburzenia fonacji, pooperacyjna niedoczynność przytarczyc oraz krwotok pooperacyjny – to powikłania, które w istotny sposób obniżają jakość życia pacjentów po wycięciu gruczołu tarczowego (4).

Stałe monitorowanie powikłań po operacjach tarczycy oraz poznanie czynników ryzyka ich występowania wraz z analizą wieloczynnikową mają kluczowe znaczenie w podnoszeniu jakości leczenia operacyjnego schorzeń tarczycy w danym ośrodku.

1.1. Anatomia gruczołu tarczowego

Położenie gruczołu tarczowego w bezpośrednim sąsiedztwie nerwu krtaniowego wstecznego, gałęzi zewnętrznej nerwu krtaniowego górnego oraz przytarczyc powoduje, iż struktury te są narażone na ryzyko uszkodzenia podczas operacji wycięcia gruczołu tarczowego. Anatomia chirurgiczna tarczycy i okolicznych tkanek ma podstawowe znaczenie w prewencji powikłań (rycina 1).



Rycina 1. Anatomia gruczołu tarczowego

Gruczoł tarczowy (*glandula thyroidea*) to nieparzysty narząd wydzielania wewnętrznego, odpowiedzialny za produkcję hormonów tarczycy: tyroksyny, trójiodotyroniny oraz kalcytoniny, biorącej udział w gospodarce wapniowo-fosforanowej (5–7). Narząd ten położony jest w przedniej części szyi na poziomie między piątym kręgiem szyjnym (C5) a pierwszym kręgiem piersiowym (Th1). Tarczyca ma kształt litery H, co jest uwarunkowane jej stosunkami anatomicznymi z sąsiadującymi narządami. Bocznie do gruczołu tarczowego przebiega tętnica

szyjna wspólna, od przodu – mięśnie podgnykowe oraz blaszka przedtchawicza powięzi szyi, a od tyłu tarczycy przylega do tchawicy – od chrząstki tarczowatej krtani aż do piątej lub szóstej chrząstki tchawicy (5, 6).

Tarczycy składa się z dwóch stożkowatych płatów bocznych (prawego i lewego), połączonych wąską cieśnią (węzina, *istmus*). Każdy płatek boczny posiada dwa bieguny: górny – zazwyczaj wąski, zaostrowany oraz dolny – szeroki, zaokrąglony. W obrębie płata tarczycy wyróżniamy trzy powierzchnie: przednią – mięśniową, przylegającą do blaszki przedtchawiczej powięzi szyi, tylną – naczyniową, w bezpośrednim sąsiedztwie powrózka naczyniowo-nerwowego szyi oraz przyśrodkową – krtaniowo-tchawiczą, obejmującą krtani i tchawicę (5, 8). W około połowie przypadków występuje płatek piramidowy (*lobus pyramidalis*), który jest pozostałością przewodu tarczowo-językowego (*ductus thyreoglossus*). Odchodzi on od cieśni lub z jednego z płatów bocznych i przypomina kształtem wydłużoną piramidę lub stożkowaty wyrostek. Przebiega on ku górze w płaszczyźnie pośrodkowej, sięgając w niektórych przypadkach aż do kości gnykowej (5, 6, 9). Tarczycy otoczona jest torebką włóknistą (*capsula fibrosa*) o utkaniu łącznotkankowym; zewnętrznie pokrywa ją dodatkowo luźna powięź tarczowa (*fascia thyroidea*), co powoduje, że narząd ten nie przylega bezpośrednio do okolicznych struktur szyi i jest ruchomy (5, 6).

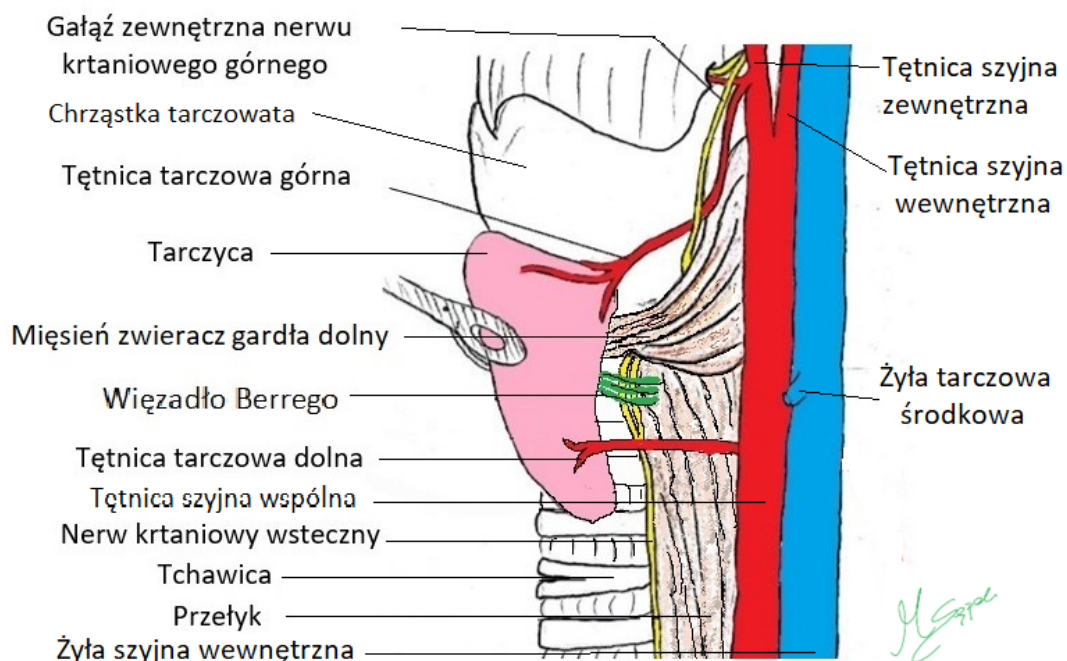
Przeciętna masa gruczołu tarczowego wynosi od 18 do 25 gram w zależności od płci i wieku; wymiary płata boczego to: wysokość 4-5 cm, szerokość 2-3 cm, grubość 2 cm; natomiast wymiary cieśni wynoszą 1,5 × 2 cm wysokości (5–7).

Gruczoł tarczowy składa się z płacików zwanych też zrazikami, w obrębie których znajdują się różnej wielkości pęcherzyki zbudowane z jednej warstwy komórek nabłonka położonych na błonie podstawnej. Komórki pęcherzykowe tarczycy – tyreocyty – produkują hormony tarczycy, natomiast leżące pomiędzy nimi komórki C wydzielają kalcytoninę (5–7).

Tarczycy jest unaczyniona przez parzyste tętnice tarczowe górne (TTG, *arteria thyroidea superior*), odchodzące od tętnicy szyjnej zewnętrznej, dochodzące do górnego bieguna płata tarczycy. Do środkowej i dolnej powierzchni tarczycy dochodzą parzyste tętnice tarczowe dolne (TTD, *arteria thyroidea inferior*), będące odgałęzieniem tętnicy podobojczykowej. Tętnica tarczowa najniższa (*arteria thyroidea ima*) występuje u 10% populacji, zaopatrując cieśń (5, 6). Spływ krwi żyłnej odbywa się obustronnie za pośrednictwem żył tarczowych górnych (*venae thyroideae superiores*) i środkowych (*venae thyroideae mediae*) do żył szyjnych wewnętrznych, a z żył tarczowych dolnych (*venae thyroideae inferiores*) do żyły ramienno-głowej lewej, sporadycznie do prawej (5).

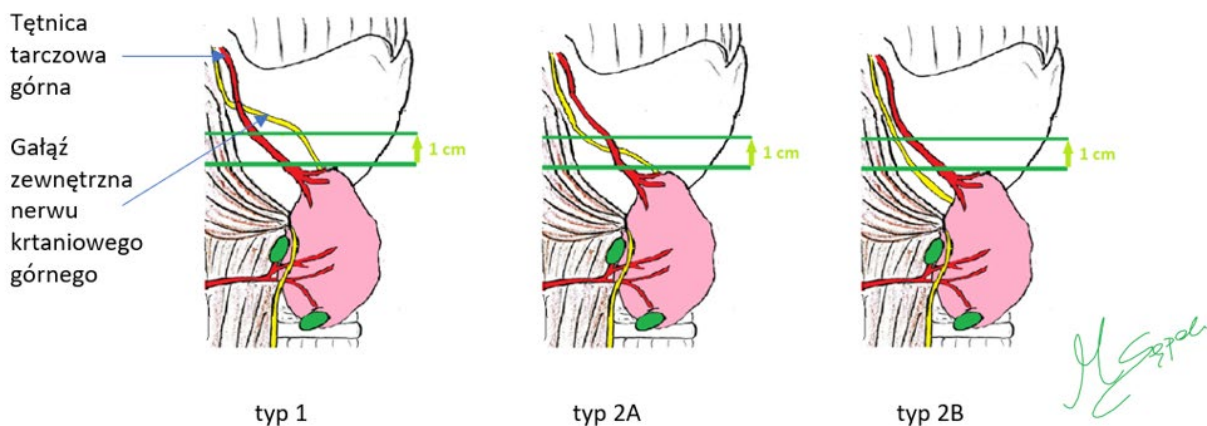
W bezpośrednim sąsiedztwie gruczołu tarczowego przebiega nerw krtaniowy wsteczny (NKW, *recurrent laryngeal nerve*), będący gałęzią nerwu błędnego. Odchodzi on od nerwu błędnego w górnej części klatki piersiowej. Po stronie prawej krzyżuje się z tętnicą podobojczykową prawą i biegnie ku górze w kierunku szyi, jego średnia długość to około 7-8,5 cm. Po stronie lewej nerw okala łuk aorty, biegnąc w bruzdzie tchawiczo-przełykowej i kierując się do krtani, jest on długości około 10-12 cm. Po stronie prawej NKW biegnie bocznie i skośnie w stosunku do gruczołu tarczowego w porównaniu do strony lewej, gdzie przebieg jest zdecydowanie bardziej pionowy. Miejsce wejścia NKW do krtani po obu stronach tarczycy jest na wysokości chrząstki pierścienno-tarczowej poniżej mięśnia zwieracza dolnego gardła (6, 10, 11). W 0,3-0,8% przypadków po stronie prawej i w 0,04% po stronie lewej występuje nerw krtaniowy niewsteczny, który wychodzi z szyjnej części nerwu błędnego (12–15) – jest to bardzo rzadka anomalia rozwojowa.

W literaturze opisano bardzo wiele wariantów przebiegu NKW; w ponad połowie przypadków krzyżuje się on z TTD, biegnąc pod nią; przebieg powierzchniowy NKW do TTD jest znacznie rzadziej opisywany (16–19). W ponad 50-80% przypadków NKW rozgałęzia się; istnieją podziały nerwu na dwie główne gałęzie: przednią (ruchową) i tylną (czuciową) lub na wiele mniejszych gałęzi przebiegających do okolicznych tkanek (20–22). Najczęściej NKW rozgałęzia się 2 cm przed wejściem do krtani, przechodząc przez więzadło Berrego – w tej okolicy narażony jest na duże ryzyko uszkodzenia (rycina 2).



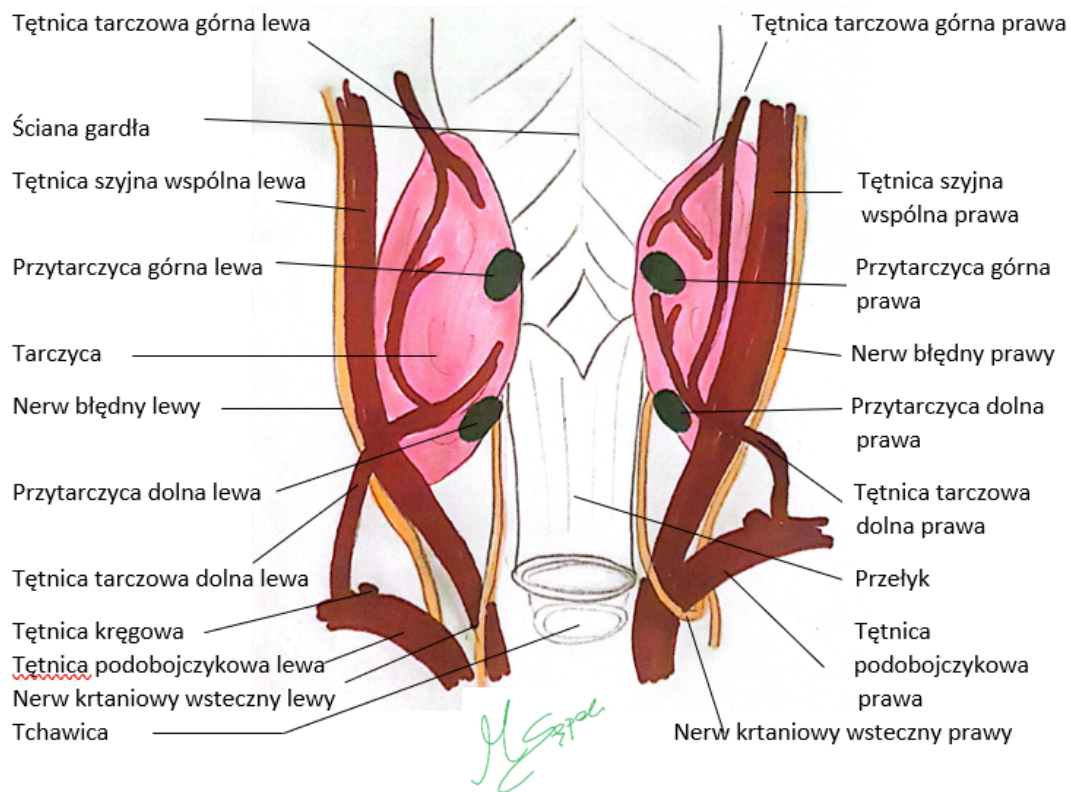
Rycina 2. Nerw krtaniowy wsteczny

W okolicy bieguna górnego tarczycy przebiega gałąź zewnętrzna nerwu krtaniowego górnego (GZNKG). Nerw krtaniowy górny (NKG) stanowi jedno z pierwszych odgałęzień nerwu błędnego; przebiega ku dołowi w towarzystwie tętnicy szyjnej wewnętrznej i ulega podziałowi na wysokości rogu większego kości gnykowej na dwie gałęzie: zewnętrzną oraz wewnętrzną. Grubsza gałąź wewnętrzna, po przejściu przez błonę tarczowo-gnykową, stanowi główny nerw czuciowy zaopatrujący błonę śluzową dolnej części krtani oraz tchawicy. Cieńsza gałąź zewnętrzna nerwu krtaniowego górnego przebiega w kierunku mięśnia zwieracza dolnego gardła, a następnie mięśnia pierścienno-tarczowego, zaopatrując ruchowo oba te mięśnie. GZNKG oddaje ponadto gałązki do gruczołu tarczowego oraz błony śluzowej przedniej ściany krtani i fałdów głosowych. Dzięki unerwieniu ruchowemu mięśnia pierścienno-tarczowego nerw ten bierze czynny udział w pracy mięśnia napinającego fałdy głosowe (8, 23, 24). Jest to bardzo delikatny nerw o średnicy około 0,8 mm, długość GZNKG wynosi 8-9 cm (25, 26). Warianty anatomiczne GZNKG i jej przebiegu względem gruczołu tarczowego zostały opisane przez Carney'a w 1992 roku (rycina 3). W typie 1 nerw krzyżuje TTG w odległości powyżej 1 cm od górnego bieguna tarczycy, w typie 2A skrzyżowanie GZNKG i TTD występuje w odległości mniejszej niż 1 cm od górnego bieguna tarczycy. Typ 2B to nachodzenie GZNKG na górny biegun tarczycy (27).



Rycina 3. Gałąź zewnętrzna nerwu krtaniowego górnego (GZNKG). Klasyfikacja Carney'a

Przytarczycy to niewielkie narządy układu wewnątrzwydzielniczego położone na tylnej powierzchni płatów bocznych tarczycy, w rejonie rozgałęzienia tętnicy tarczycy dolnej, położone są w bezpośrednim sąsiedztwie NKW (5, 6) (rycina 4).



Rycina 4. Przytarczycyca a nerw krtaniowy wsteczny (widok od tyłu)

Prawidłowe wymiary gruczołów przytarczyczych wynoszą $7 \times 4 \times 2$ mm, natomiast ich masa to zaledwie 35-59 mg (5, 28, 29). Występują przeważnie w liczbie czterech jako parzyste przytarczycy g6rne i dolne. W niektórych przypadkach ich liczba może dochodzić do dwunastu (6, 28). Przytarczycyca g6rne położone są na wysokości dolnego brzegu chrząstki pierścieniowatej krtani, zazwyczaj w rowku między tarczycą a gardłem. Przytarczycyca dolne charakteryzuje mniej stałe położenie anatomiczne. Typowo znajdują się na wysokości czwartej chrząstki tchawiczej, między rozgałęzieniami tętnicy tarczycowej dolnej, lecz mogą znajdować się w różnej odległości od tarczycy, począwszy od jej dolnego bieguna aż po klatkę piersiową włącznie. W trakcie zabiegu operacyjnego ważnym punktem orientacyjnym w identyfikacji przytarczyc jest TTD, od której w odległości 1,5 cm w g6rę i d6ł można odnaleźć przytarczycyca. Gruczoły przytarczycyczne regulują gospodarkę wapniowo-fosforanową za pośrednictwem parathormonu (PTH), produkowanego w kom6rkach g6wnych gruczołu (5, 8, 28, 30, 31).

1.2. Chirurgiczne leczenie schorzeń gruczołu tarczowego

Leczenie schorzeń gruczołu tarczowego obejmuje farmakoterapię, leczenie jodem promieniotwórczym (^{131}I) oraz postępowanie chirurgiczne. Leczenie farmakologiczne zarezerwowane jest do zaburzeń czynnościowych tarczycy: w przypadku niedoczynności polega na substytucji preparatów lewoskrętnej tyroksyny (LT4); natomiast w przypadku nadczynności zastosowanie mają leki tyreostatyczne, hamujące czynność tarczycy (32–35).

Zmiany ogniskowe w tarczycy przebiegające bezobjawowo z prawidłową funkcją tarczycy mogą być u większości pacjentów przez okres wielu lat poddane aktywnej obserwacji (35). Leczenie chirurgiczne schorzeń gruczołu tarczowego jest postępowaniem z wyboru w przypadku raka tarczycy, objawów uciskowych oraz w wybranych schorzeniach tarczycy przebiegających z nadczynnością. Efekt kosmetyczny jako wskazanie do tyroidektomii jest również wymieniany w literaturze. Należy podkreślić, że w wielu przypadkach istnieje współwystępowanie zmian morfologicznych w tarczycy z zaburzeniami jej czynności – tacy chorzy wymagają leczenia skojarzonego (32, 33, 35–37).

1.2.1. Wskazania do operacji tarczycy

Właściwa kwalifikacja do operacji tarczycy ma podstawowe znaczenie dla pacjenta w kontekście przewidywanej jakości życia po zabiegu (38, 39). Zawsze potencjalne korzyści z leczenia chirurgicznego muszą przewyższać ryzyko strat, w tym przypadku możliwych powikłań pooperacyjnych.

Podstawowym wskazaniem do leczenia operacyjnego jest przedoperacyjnie rozpoznany rak tarczycy lub podejrzenie ryzyka złośliwości (32, 33). Zmiany ogniskowe w tarczycy, wykrywane przypadkowo w badaniu ultrasonograficznym, rozpoznawane są u ponad 50% dorosłych po 50 roku życia. Natomiast odsetek wyczuwalnych palpacyjnie zmian ogniskowych w tarczycy dotyczy około 5% kobiet i 1% mężczyzn. Większość tych zmian to zmiany nowotworowe łagodne, wymagające obserwacji, około 7-15% zmian ogniskowych to zmiany nowotworowe złośliwe (40, 41). Zarówno w Polsce, jak i na świecie w ostatnich trzech dekadach zwraca się uwagę na wzrost rozpoznawalności raka tarczycy. Trwa dyskusja, czy faktycznie nowotwory tarczycy występują obecnie częściej, czy jest to efekt łatwiejszej dostępności do badań diagnostycznych, a zwłaszcza badania ultrasonograficznego gruczołu tarczowego oraz biopsji cienkoigłowej tarczycy. Ostatnie dekady to okres tzw. światowej epidemii raka tarczycy (32). Wzrost rozpoznawalności raka tarczycy przyczynił się do wzrostu liczby wykonywanych

operacji, a także rozpoczął dyskusję na temat ograniczania zakresu operacji tarczycy oraz możliwości tzw. aktywnej obserwacji zmian ogniskowych w gruczole tarczowym (42).

Zmiany nowotworowe złośliwe tarczycy to raki wysokozróżnicowane: rak brodawkowaty (*carcinoma papillare*) oraz rak pęcherzykowy (*carcinoma folliculare*), rak rdzeniasty (*carcinoma medullare*), wywodzący się z komórek C okołotarczycowych oraz rak niskozróżnicowany (*carcinoma anaplasticum*) i wyjątkowo rzadko występujący chłoniak tarczycy (32, 33, 43, 44). Najczęstszym typem histopatologicznym jest rak brodawkowaty, stanowiący około 85-90% wszystkich nowotworów złośliwych tarczycy (45). Rokowania w przypadku raka brodawkowego tarczycy są doskonałe, 30-letnie przeżycie całkowite sięga 95%. Obecnie głównym celem terapeutycznym w przypadku tego nowotworu złośliwego jest redukcja ryzyka nawrotu po leczeniu pierwotnym (32). Najgorsze rokowania lecznicze odnotowujemy w przypadku raka anaplastycznego, w tym przypadku wciąż nie ma skutecznego leku, a możliwości chirurgicznego leczenia wciąż są bardzo ograniczone (46).

Wytyczne dotyczące kompleksowego leczenia chirurgicznego zmian ogniskowych w tarczycy zawarte są w rekomendacjach polskich towarzystw naukowych pt. „Diagnostyka i leczenie raka tarczycy u chorych dorosłych”, opublikowanych w 2022 roku (33). Uzupełniają one rekomendacje z 2018 roku (44) i powstały w oparciu o wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Tarczycowego (American Thyroid Association, ATA) (41). Na początku 2020 roku Amerykańskie Towarzystwo Chirurgów Endokrynologów (American Association of Endocrine Surgeons) również opublikowało wytyczne dotyczące chirurgicznego leczenia schorzeń tarczycy, które są zbliżone do wytycznych amerykańskich (45).

Do 2018 roku w Polsce (44), w przypadku najczęściej rozpoznawanego raka brodawkowego tarczycy na podstawie biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej, całkowite wycięcie tarczycy z układem chłonnym środkowym było rekomendowanym sposobem postępowania z wyjątkiem mikroraka brodawkowego tarczycy (zmiana do 10 mm, cT1aN0M0), pod warunkiem niewystępowania zmian ogniskowych w drugim płacie tarczycy. W takim przypadku rekomendacje dopuszczały wykonanie lobektomii wraz z cieśnią tarczycy (44). Zgodnie z nowymi zaleceniami z 2022 roku (33) przedoperacyjne rozpoznanie jednoogniskowego raka brodawkowego tarczycy wielkości poniżej 20 mm dopuszcza całkowite wycięcie jednego płata z cieśnią. Nowe rekomendacje uznały również zastosowanie technik ablacyjnych minimalnie inwazyjnych – zarówno z wykorzystaniem lasera, jak i fali elektromagnetycznej – do leczenia mikroraka brodawkowego tarczycy cT1N0M0, przy wznowach miejscowych, pojedynczych przerzutach w węzłach chłonnych lub przerzutach odległych (33). Według polskich rekomendacji

należy rozważyć całkowitą wtórną tyroidektomię, jeśli pooperacyjnie zdiagnozowano raka tarczycy, a zabieg pierwotny stanowił zakres mniejszy niż prawie całkowite wycięcie tarczycy. Odstępstwo od tej procedury dopuszcza się w przypadku stwierdzenia raka brodawkowatego w izolowanym guzku do 20 mm w stadium pT1a, przy nieobecności przerzutów miejscowych i odległych, w raku wysokozróżnicowanym o zaawansowaniu pT2, jeśli po operacji tarczycy w ocenie USG pozostawiono poniżej 1 ml w każdej z łoży, a także jeżeli radykalizacja operacji w raku o wyższym stopniu zaawansowania nie jest technicznie możliwa bądź nie przyniesie choremu korzyści terapeutycznych (32, 33). Od radykalizacji zabiegu chirurgicznego można odstąpić również w razie rozpoznania minimalnie inwazyjnego raka pęcherzykowego (pT1a) wielkości do 1 cm po wykonanym całkowitym wycięciu płata lub subtotalnym wycięciu tarczycy, jeżeli nie towarzyszą temu przerzuty węzłowe bądź odległe (33). W celu zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby nowotworowej w pierwotnym zróżnicowanym raku tarczycy zalecana jest resekcja centralnych węzłów chłonnych szyi, obejmująca węzły grupy VI przedziału środkowego szyi. Natomiast jedno- lub obustronne wycięcie węzłów bocznych szyi, jako zmodyfikowana limfadenektomia szyjna, zalecane jest w przypadku potwierdzenia obecności przerzutów w biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej węzłów chłonnych bocznych lub biopsji śródoperacyjnej. Elektywna limfadenektomia wskazana jest natomiast w rakach niskozróżnicowanych oraz niezróżnicowanych (anaplastycznych) (32, 33).

Szczególnie trudnym problemem pod względem kwalifikacji do leczenia operacyjnego tarczycy są tzw. zmiany niejednoznaczne w biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej tarczycy. Po rozpoznaniu nowotworu pęcherzykowego (kategoria IV według klasyfikacji Bethesda) i potwierdzeniu tego rozpoznania przez drugiego patologa optymalnym postępowaniem według polskich rekomendacji jest leczenie operacyjne, wciąż bowiem potwierdzenie raka pęcherzykowego jest możliwe jedynie na podstawie badania histopatologicznego. O jego obecności świadczy inwazja naczyń oraz naciekanie torebki guza. Ze względu na 15% ryzyko zmian nowotworowych złośliwych również podejrzenie raka z komórek Hurthle'a należy zakwalifikować do leczenia operacyjnego. Wyjątek, w kategorii IV, stanowią małe guzki o wymiarach do 20 mm bez współistniejących cech ryzyka złośliwości; dopuszczalne jest wtedy postępowanie zachowawcze oraz wzmożone monitorowanie onkologiczne. W przypadku kategorii III według klasyfikacji Bethesda leczenie chirurgiczne jest rekomendowane w razie występującej atypii komórek (47–52).

Klasyfikację zmian ogniskowych w biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej według systemu Bethesda przedstawiono w tabeli 1 (51).

Tabela 1. Klasyfikacja Bethesda zmian ogniskowych w tarczycy (33, 44, 51)

Kategoria według Bethesda	Rekomendowana terminologia według Bethesda	Ryzyko raka, uwzględniając NIFTP w rozpoznaniach pooperacyjnych	Ryzyko raka u polskich chorych	Rozpoznania wchodzące w skład kategorii i inne uwagi
I	Biopsja niediagnostyczna lub niesatysfakcjonująca	5–10%	5–10%*	Należy uwzględnić kontekst kliniczny
II	Zmiana łagodna	0–3%	< 1%*	Wole guzkowe, zapalenia tarczycy, w tym przewlekłe, guzek hiperplastyczny w wolu (guzek rozrostowy), guzek koloidowy (jeżeli jest dużo koloidu i wystarczająca liczba komórek) Obraz sugeruje guzek koloidowy (jeżeli jest dużo koloidu bez wystarczającej liczby komórek) Torbiel tarczycy
III	Atypia o nieokreślonym znaczeniu/zmiana pęcherzykowa bliżej nieokreślona (AUS/FLUS) wraz z podaniem szczegółowego podtypu	6–18%	2,4–5,2%	Ta kategoria powinna być używana tylko w rzadkich przypadkach, kiedy nie jest możliwe uściślenie rozpoznania cytologicznego
IV	Nowotwór pęcherzykowy lub podejrzenie nowotworu pęcherzykowego	10–40%	19%	Co najmniej 25% zmian w tej kategorii nie okazuje się rozrostem nowotworowym (guzki hiperplastyczne, zapalenie) Kategoria nie jest stosowana, jeżeli są widoczne cechy charakterystyczne dla jąder raka brodawkowatego
V	Podejrzenie złośliwości	45–60%	75%	Rozpoznanie obejmuje podejrzenie: <ul style="list-style-type: none"> raka brodawkowatego raka rdzeniastego chłoniaka przerzutu do tarczycy raka anaplastycznego/mięsaka naczyniowego ze względu na obecność martwych tkanek guza beczkowego szklawiejącego
VI	Nowotwór złośliwy	94–96%	95–100%*	Rozpoznanie obejmuje: <ul style="list-style-type: none"> raka brodawkowatego raka rdzeniastego chłoniaka przerzut do tarczycy raka anaplastycznego/mięsaka naczyniowego

*Brak polskich danych, w tabeli podano dane według oceny National Cancer Institute (NCI). AUS (*atypia of undetermined significance*) — atypia komórkowa; FLUS (*follicular lesion of undetermined significance*) — atypia układów komórkowych; NIFTP (*noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features*) — nieinwazyjny nowotwór pęcherzykowy z jądrowymi cechami raka brodawkowatego tarczycy

W każdym przypadku zmian ogniskowych w tarczycy podczas oceny ryzyka onkologicznego należy wziąć pod uwagę aspekt kliniczny: zajęcie okolicznych tkanek, przesuwalność zmiany, podejrzenie naciekania nerwu krtaniowego wstecznego (chrypka), zajęcie przełyku (dysfagia). W takich przypadkach, nawet przy braku potwierdzenia w BAC podejrzenia raka tarczycy, leczenie operacyjne jest wskazane (33).

Kolejnym wskazaniem do leczenia operacyjnego są wybrane przypadki wola guzkowego. W przypadku zmian ogniskowych, w których w biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej rozpoznano zmianę łagodną (Bethesda II), polskie rekomendacje z 2022 roku zalecają postępowanie operacyjne w guzkach o wielkości powyżej 4 cm oraz w przypadku, gdy wzrost guza ulega progresji, zdefiniowanej jako zwiększenie się wymiarów o 20% w ciągu rocznej obserwacji, współwystępowania klinicznych bądź ultrasonograficznych cech złośliwości (32, 33). Ponadto wole wieloguzkowe naczynne jest wskazaniem do leczenia operacyjnego, co wynika ze szkodliwych działań ubocznych leków tyreostatycznych (33, 45, 47, 53, 54). Zasadniczym postępowaniem w przypadku wola wieloguzkowego nienowotworowego jest całkowite

pozatarczycowe usunięcie tarczycy przy zmianach występujących obustronnie lub lobektomia przy zmianach ograniczonych do jednego płata tarczycy (50, 51, 53, 54).

Objawy uciskowe wynikające z powiększonego gruczołu tarczowego są kolejnym wskazaniem do postępowania chirurgicznego. Do obiektywnych objawów uciskowych należy przemieszczenie i przewężenie tchawicy stwierdzone w badaniu radiologicznym szyi. Zaburzenia połykania, wole zamostkowe i śródpiersiowe oraz wole olbrzymie to kolejne obiektywne objawy świadczące o objawach uciskowych. Rzadko stwierdzanymi objawami wynikającymi z ucisku tarczycy na okoliczne tkanki może być zespół Hornera oraz zespół żyły głównej górnej (55, 56).

Leczenie chirurgiczne w wolu nadczynnym nie jest postępowaniem z wyboru wobec pierwszeństwa względem leczenia tyreostatycznego i możliwości podania radiojodu, ale w wybranych stanach może się okazać jedynym właściwym sposobem postępowania. Zawsze w przypadku wola nadczynnego ze współistniejącymi zmianami ogniskowymi w płatach tarczycy należy wykluczyć ryzyko złośliwości oraz ocenić objawy uciskowe powodowane przez wole. W przypadku choroby Gravesa-Basedowa nieskuteczne leczenie tyreostatykami lub przeciwwskazania do ich stosowania oraz przeciwwskazania do podania radiojodu stanowią wskazania do leczenia operacyjnego (57–59). Ponadto w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa z towarzyszącym wytrzeszczem złośliwym oraz w przypadku młodych kobiet planujących ciążę w celu szybkiego obniżenia poziomu przeciwciał przeciwko receptorowi TSH wskazane jest całkowite wycięcie tarczycy.

1.2.2. Przygotowanie pacjenta do operacji tarczycy

Przygotowanie pacjenta do operacji tarczycy obejmuje ocenę czynnościową i morfologiczną gruczołu tarczowego. W przypadku zaburzeń czynnościowych konieczne jest wyrównanie zaburzeń hormonalnych. Osiągnięcie prawidłowego stanu hormonalnego (eutyreozy) przed operacją wycięcia gruczołu tarczowego jest konieczne w celu uniknięcia przełomu tyreotoksycznego.

Czynność tarczycy oznacza się poprzez pomiar hormonu tyreotropowego (TSH) oraz wolnych hormonów tarczycy: tetrajodotyroniny (fT4) i trijodotyroniny (fT3). Badanie kalcytoniny – markera raka rdzeniastego tarczycy powinno być wykonywane w przypadku, gdy istnieje podejrzenie raka rdzeniastego tarczycy oraz w przypadku zmian niejednoznacznych w biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej tarczycy – zmiany III, IV, V kategorii według Bethesda (32, 33, 60). Leczenie zaburzeń czynnościowych polega na stosowaniu leków tyreotoksycznych – pochodnych tiamazolu lub propylotiouracylu. Występowanie niedoczynności tarczycy

w okresie bezpośrednio poprzedzającym zabieg operacyjny nie stanowi tak dużego zagrożenia dla pacjenta jak nadczynność tarczycy; niemniej jednak niedobory hormonów tarczycy również powinny być przed operacją wyrównane. Ciężka niedoczynność tarczycy grozi przełomem hipometabolicznym. W niektórych ośrodkach chirurgicznych przed operacją tarczycy oznaczany jest poziom parathormonu (PTH), wapnia (Ca) oraz fosforu (P) w celu porównania tych wartości z wartościami po wycięciu gruczołu tarczowego w celu oceny pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc. Oznaczanie miana przeciwciał przeciw peroksydazie tarczycowej (anty-TPO), przeciwciał przeciw tyreoglobulinie (anty-TG) oraz przeciwciał przeciw receptorowi TSH (TRAB) nie wpływa na postępowanie chirurgiczne, ma natomiast istotne znaczenie w przedoperacyjnej diagnostyce schorzeń autoimmunologicznych tarczycy (32, 33, 44).

W ocenie zmian morfologicznych tarczycy podstawowym badaniem jest ocena ultrasonograficzna (41, 61). Badanie ultrasonograficzne szyi umożliwia ocenę rozrostu gruczołu tarczowego, rozpoznanie zmian ogniskowych w tarczycy, określenie cech wzmożonego ryzyka onkologicznego, a także jest niezbędnym narzędziem do wytypowania zmian ogniskowych, które powinny zostać poddane weryfikacji cytologicznej. Możliwość oceny zajęcia regionalnych węzłów chłonnych czy naciekania okolicznych tkanek to kolejne zalety badania USG tarczycy (41, 45, 62). W 2017 roku Europejskie Towarzystwo Tarczycowe (European Thyroid Association, ETA) opublikowało skalę EU-TIRADS (*European Thyroid Imaging and Reporting Data System*) (63), która służy do ultrasonograficznej oceny ryzyka złośliwości zmian ogniskowych tarczycy. Bazuje ona na podziale na pięć kategorii, gdzie EU-TIRADS 1 stanowi prawidłowy obraz ultrasonograficzny, natomiast EU-TIRADS 5 charakteryzuje zmianę dużego ryzyka onkologicznego rzędu 26-87% (32, 33, 63). Według tej skali niezmiennie od wielu lat obecność mikrozwapnień, nierówne granice zmiany ogniskowej, większy wymiar pionowy guzka, niż wymiar poziomy oraz hipoechogeniczność zmian ogniskowych stanowią zwiększone ryzyko złośliwości w zmianach ogniskowych tarczycy (63).

Kolejnym podstawowym narzędziem w diagnostyce schorzeń tarczycy jest biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (BAC), zalecana w każdej zmianie ogniskowej powyżej 10 mm lub w mniejszych zmianach z cechami ultrasonograficznymi ryzyka złośliwości (32, 33, 50, 51, 64). W wykwalifikowanych rękach dokładność BAC przekracza 95%, wartość predykcyjna dodatnia waha się w przedziale 89-95%, a ujemna wartość predykcyjna to 94-99% (65-67). Obecnie obowiązuje 6-stopniowy system Bethesda oceny cytologicznej zmian ogniskowych w tarczycy. Skala Bethesda została przedstawiona w tabeli 1.

Badania takie jak rezonans magnetyczny szyi oraz tomografia komputerowa szyi, najczęściej wykonywana wraz z klatką piersiową, nie mają w większości przypadków przewagi nad badaniem USG tarczycy, które jest badaniem łatwo dostępnym, tanim i nieinwazyjnym dla pacjenta. Zaleca się ich wykonanie w szczególnych przypadkach, zwłaszcza w ocenie wola zamostkowego, śródpiersiowego lub podejrzenia naciekania okolicznych narządów szyi (41).

Pomocne znaczenie w przygotowaniu pacjenta do operacji tarczycy może mieć scyntygrafia technetowa lub scyntygrafia w połączeniu z badaniem TK tarczycy (SPECT-CT) – choć nie są to badania wykonywane rutynowo, mają dużą przydatność w ocenie lokalizacji wola zamostkowego, jodochwytności guzka lub całej tkanki tarczycowej w celu wyboru najlepszej metody leczenia (63).

Przygotowanie pacjenta ogólnointernistyczne nie odbiega od powszechnie przyjętych zasad przygotowania pacjenta do operacji z zakresu chirurgii ogólnej.

1.2.3. Rodzaje operacji na gruczole tarczowym

Całkowite wycięcie tarczycy (tyroidektomia) metodą klasyczną – czyli z dostępu szyjnego – jest najczęściej stosowaną techniką operacji gruczołu tarczowego na świecie, aczkolwiek w ostatnich dwóch dekadach coraz częściej wdrażane są techniki małoinwazyjne, a ich akceptacja jest coraz większa (68–73).

Technika klasyczna polega na operacji tarczycy z dostępu u podstawy szyi. Pacjent ułożony jest do zabiegu w pozycji leżącej na plecach, z lekko uniesionymi barkami i głową odgiętą do tyłu. Najczęściej pod barkami umieszcza się walek w celu lepszego wyeksponowania gruczołu tarczowego na szyi. Poprzeczne cięcie skórne, zwane cięciem Kochera, o długości 5-10 cm, wykonuje się około 2 cm nad wcięciem szyjnym mostka. Po przecięciu tkanki podskórnej i mięśnia szerokiego szyi płaty skórno-mięśniowo-tłuszczowe rozchyla się odpowiednio do poziomu chrząstki tarczycy oraz wcięcia mostka. W kolejnym etapie rozwarstwa się mięśnie podgnykowe w linii pośrodkowej i eksponuje płaty tarczycy, zaczynając zazwyczaj operację od wycięcia większego płata tarczycy z guzem dominującym. Podwiązanie żył środkowych tarczycy umożliwia uwidocznienie bocznych powierzchni gruczołu tarczowego; dokonuje się wizualizacji nerwu krtaniowego wstecznego, gałęzi zewnętrznej nerwu krtaniowego górnego oraz przytarczyc. Najczęściej w chirurgii tarczycy stosuje się dostęp boczny w celu identyfikacji NKW i przytarczyc; w przypadku wola zamostkowego bardziej korzystny może okazać się dostęp górny – od strony tętnicy tarczycy górnej, natomiast w przypadku wola olbrzymiego może być łatwiejszy dostęp dolny do nerwu krtaniowego wstecznego.

Po zmobilizowaniu tarczycy od okolicznych tkanek następuje podwiązanie tętnicy tarczowej górnej ze szczególnym zwróceniem uwagi na możliwość przebiegu w bliskim sąsiedztwie GZNRG. Optymalnym zakresem operacji tarczycy jest całkowite pozatorebkowe wycięcie gruczołu tarczowego w przypadku zmian obustronnych w wolu guzkowym, choroby Gravesa- -Basedowa oraz w przedoperacyjnie rozpoznanym raku tarczycy powyżej 2 cm. Operacje mniej radykalne, takie jak prawie całkowite wycięcie tarczycy, operacja Dunhilla (wycięcie całkowite jednego płata tarczycy i częściowe drugiego płata tarczycy) lub obustronne częściowe wycięcie tarczycy, nie powinny być aktualnie wykonywane. Duży odsetek odrostu wola oraz konieczność radykalizacji operacji w przypadku przypadkowo rozpoznanego raka tarczycy spowodował, że obecnie zabiegi mniej radykalne nie są wykonywane w większości ośrodków chirurgicznych. Całkowite wycięcie płata tarczycy z cieśnią (lobektomia, hemistrumektomia) zarezerwowane jest do zmian ogniskowych zlokalizowanych wyłącznie w jednym płacie tarczycy oraz w szczególnych przypadkach mikroraka tarczycy. Zabieg operacyjny kończy wykonanie dokładnej hemostazy pola operacyjnego, założenie drenażu sposobem Redona oraz warstwowe zszywanie powłok i założenie jałowego opatrunku (23, 40, 74, 75).

Minimalnie inwazyjne metody leczenia chorób tarczycy znajdują coraz powszechniejszą akceptację w wielu krajach, a zwłaszcza w Azji. Ich podstawową zaletą jest uzyskanie lepszego efektu kosmetycznego, zminimalizowanie bólu pooperacyjnego oraz maksymalne skrócenie czasu hospitalizacji. Jedną z pierwszych powszechnie akceptowanych technik w chirurgii tarczycy była wprowadzona w 1999 roku przez Paulo Miccolego technika MIVAT (*Minimally Invasive Assisted Thyroidectomy*). Polega ona na dostępie do gruczołu tarczowego z minimalnego cięcia skórniego w typowym miejscu dla klasycznej tyroidektomii i usunięciu tarczycy z użyciem narzędzi endoskopowych. Przez wiele lat spośród różnych technik minimalnie inwazyjnych to właśnie ta technika była najczęściej stosowana w wielu krajach (72, 73), aczkolwiek pozostawiała ona bliźnię w typowej lokalizacji szyjnej.

Niewątpliwie najnowszą, a zarazem najczęściej stosowaną techniką minimalnie inwazyjną jest technika TOETVA (*Transoral Endoscopic Thyroidectomy Vestibular Approach*) (69) wprowadzona w 2014 roku przez tajskiego chirurga Angkoona Anuwonga, która polega na dostępie chirurgicznym do gruczołu tarczowego przez dno jamy ustnej. To stosunkowo trudna technika, wymagająca od chirurga nie tylko świetnej znajomości anatomii gruczołu tarczowego oraz dużego doświadczenia w chirurgii tarczycy, ale przede wszystkim doskonałych umiejętności laparoskopowych. Technika ta umożliwia śródoperacyjną wizualizację nerwu krtaniowego wstecznego oraz gałęzi zewnętrznej nerwu krtaniowego górnego z zastosowaniem technik

monitorowania nerwów. Przewagą tej metody nad innymi technikami małoinwazyjnymi jest brak blizny po operacji tarczycy w miejscu typowym, natomiast należy wspomnieć, że czas wykonania tej operacji, zwłaszcza na etapie uczenia się, jest zdecydowanie dłuższy niż w przypadku operacji klasycznej (70).

Omawiając techniki małoinwazyjne, należy wspomnieć też o dostępie pachowym do gruczołu tarczowego oraz o chirurgii robotowej, które jak do tej pory nie przyjęły się powszechnie w krajach europejskich (71, 76).

1.2.4. Zastosowanie nowych technologii w chirurgii tarczycy

Ostatnie trzy dekady to okres wdrażania do chirurgii tarczycy nowych technologii, mających na celu zminimalizowanie pooperacyjnych powikłań. Wśród nowości należy wymienić wprowadzenie śródoperacyjnego monitorowania nerwów krtaniowych wstecznych oraz nowoczesne techniki identyfikacji przytarczyc. Wprowadzane są również nowoczesne narzędzia hemostatyczne.

Śródoperacyjny neuromonitoring nerwów krtaniowych (*Intraoperative Nerve Monitoring*, IONM) został wprowadzony do chirurgii tarczycy przez Donalda P. Sheddą w 1966 roku (77). Przez wiele lat ze względu na brak wystandaryzowania tej techniki, stosunkowo trudny w obsłudze sprzęt oraz brak randomizowanych badań technika ta nie była powszechnie stosowana. Dopiero w 2011 roku Międzynarodowa Grupa Badawcza do spraw Neuromonitoringu opublikowała rekomendacje dotyczące zastosowania technik IONM (78). Następnie Barczyński i wsp. opracowali wytyczne odnośnie do zastosowania tej techniki w identyfikacji i monitorowaniu gałęzi zewnętrznej nerwu krtaniowego górnego (GZNKG) (79). Wystandaryzowanie techniki monitorowania nerwów krtaniowych spowodowało jej rozpowszechnienie w wielu ośrodkach klinicznych zarówno w Polsce, jak i w innych krajach. Technika ta polega na ocenie czynności elektromiograficznej (EMG) z mięśni głosowych krtani, unerwianych przez NKW, podczas stymulacji prądem elektrycznym o natężeniu 1-2 mA nerwu krtaniowego wstecznego oraz gałęzi zewnętrznej nerwu krtaniowego górnego. Aktualnie stosowane są dwie metody śródoperacyjnego neuromonitoringu: neuromonitoring przerywany lub ciągły. Podstawową przewagą śródoperacyjnego neuromonitoringu nad wizualizacją wzrokową jest możliwość oceny funkcji nerwów krtaniowych podczas operacji tarczycy, a nie tylko ich ciągłości anatomicznej, jak jest to możliwe podczas wizualizacji wzrokowej. Możliwość oceny funkcji nerwu już podczas operacji tarczycy to niewątpliwie krok milowy w chirurgii tarczycy, umożliwia bowiem prewencję obustronnej parezy nerwów krtaniowych. W przypadku, gdy po pierwszej operowanej stronie

dojdzie do uszkodzenia nerwu krtaniowego wstecznego, możliwe jest odroczenie operacji drugiej strony, aż do powrotu funkcji w przypadku parezy przejściowej. Postępowanie takie określone zostało nowym pojęciem w chirurgii tarczycy „staged-thyroidectomy” i ma ono na celu uchronienie pacjenta przed obustronnym porażeniem fałdów głosowych (80, 81). Ponadto neuromonitoring umożliwia w większym odsetku skuteczność identyfikacji NKW i GZKNG w porównaniu z wizualizacją wzrokową nerwu, umożliwia preparowanie nerwów w tzw. „trudnym” polu operacyjnym, zwłaszcza w przypadku wola nawrotowego, a także pozwala na precyzyjne rozpoznanie miejsca uszkodzenia NKW i podjęcie właściwego postępowania w bezpośrednim okresie po operacji tarczycy (82). W Polsce IONM jest wykorzystywany w około 30% ośrodków chirurgii tarczycy i liczba ta wciąż rośnie.

Wśród technik identyfikacji przytarczyc również dokonał się znaczny postęp. W 2011 roku Constantine Paras wykazał potencjał fluorescencji wśród grupy 21 pacjentów jako nowej, przydatnej, nieinwazyjnej metody optycznej do identyfikacji przytarczyc w polu operacyjnym (83). To zapoczątkowało rozwój badań nad opracowaniem urządzeń emitujących wąskopasmowe światło podczerwone. Aktualnie znane są trzy takie systemy do detekcji autofluorescencji w zakresie bliskiej podczerwieni NIRAF (ang. *Near Infrared Autofluorescence*): NIR system, prototyp PTeye („parathyroid eye”) oraz system OTIS (ang. *Overlay Tissue Imaging System*) (84–86). Głównym problemem większości technik obrazowania wąskopasmowego są wysokie koszty urządzeń oraz brak ich wystandaryzowania w chirurgii tarczycy. Dodatkowym wyzwaniem związanym z nowymi technikami identyfikacji przytarczyc jest potrzeba wyłączenia światła podczas ich stosowania w trakcie zabiegu operacyjnego, co przy konieczności interpretacji projekcji z monitora lub podczas czynności nakładania obrazu na pole operacyjne w czasie rzeczywistym stanowi ogromne wyzwanie dla umiejętności chirurga (87, 88).

Kolejnym krokiem w identyfikacji przytarczyc był rozwój śródoperacyjnej angiografii fluorescencyjnej z wykorzystaniem zieleni indocyjaninowej (*indocyanine green* – ICG). Substancja ta wykazuje silne właściwości fluorescencyjne pod wpływem światła podczerwonego o długości fali około 800 nm (88–90). Angiografia fluorescencyjna z ICG pozwala ocenić ukrwienie przytarczyc. Gruczoły przytarczyczne grupowane są w trzy kategorie w zależności od stopnia ukrwienia: wykazujące brak unaczynienia, z częściowym unaczynieniem oraz dobrze unaczynione. Przewidywanie pooperacyjnej czynności przytarczyc z wykorzystaniem zieleni indocyjaninowej zdecydowanie przewyższa ocenę wzrokową (91, 92). Wyniki obrazowania fluorescencyjnego z wykorzystaniem ICG posiadają jednak ograniczenia. Zwiększony wychwyt ICG nie jest charakterystyczny tylko dla przytarczyc, lecz zachodzi również w innych bogato

unaczynionych tkankach, jak tarczyca czy węzły chłonne. W takim przypadku struktury te mogą być błędnie interpretowane jako gruczoły przytarczyczne. Ponadto metoda zwiększa koszty operacji z powodu konieczności zakupu drogiego środka kontrastowego, jakim jest zieleń indocyjaninowa, oraz aparatury służącej do detekcji znacznika (88).

1.3. Powikłania w chirurgii tarczycy

Cel operacji tarczycy od lat pozostaje niezmienny – jest to usunięcie patologicznie zmienionej tkanki tarczycowej z zachowaniem struktury anatomicznej i funkcji nerwów krtaniowych oraz przytarczyc. Początek XX wieku był niewątpliwie krokiem milowym w chirurgii tarczycy, bowiem dzięki osiągnięciom takich chirurgów, jak Kocher, Billorth czy Halsted, śmiertelność po operacjach tarczycy zmniejszyła się do 0,5% (93). Dalsze udoskonalanie techniki operacyjnej, a także wprowadzanie nowych technologii (94, 95) spowodowało, że operacje te uważane są obecnie za bardzo bezpieczne, aczkolwiek nie pozbawione powikłań, które wpływają na jakość życia, a także mogą być bezpośrednim zagrożeniem życia (96, 97). Trzy główne powikłania po operacji tarczycy to: zaburzenia głosu w wyniku uszkodzenia nerwów krtaniowych wstecznych, pooperacyjna niedoczynność przytarczyc oraz krwawienie pooperacyjne wymagające reoperacji. Do rzadszych, aczkolwiek również niebezpiecznych, a zarazem bardzo uciążliwych dla pacjenta powikłań, należy chłonnokotok w wyniku uszkodzenia prawego przewodu limfatycznego lub przewodu piersiowego, tracheomalacja, obrzęk krtani, uszkodzenie przełyku lub tchawicy oraz zaburzenia połykania. Wśród powikłań należy też wspomnieć o możliwości wystąpienia krwiaka w ranie pooperacyjnej oraz przerosłej blizny (keloidu), zaciągania rany przez zrosty (96, 97).

Na jakość życia pacjentów po operacjach tarczycy znaczny wpływ ma też konieczność dożywotniej suplementacji preparatów LT4, nie należy tego jednak traktować jako powikłanie, lecz jako naturalną konsekwencję leczenia operacyjnego (98, 99).

Wśród powikłań po operacji tarczycy należy też wymienić przełom tyreotoksyczny, który we współczesnej chirurgii nie powinien mieć miejsca, istnieje bowiem możliwość precyzyjnego oznaczania hormonów tarczycy, a także optymalnego farmakologicznego przygotowania pacjenta do operacji tarczycy. Obecnie jego wystąpienie uważa się w większości przypadków za błąd sztuce lekarskiej.

1.3.1. Zaburzenia głosu po operacjach tarczycy

Fałdy głosowe odgrywają bardzo istotną rolę, od ich prawidłowej ruchomości zależy głos człowieka, a także utrzymanie drożności dróg oddechowych. Za ich prawidłową ruchomość odpowiadają mięśnie głosowe, natomiast za ich unerwienie – nerwy krtaniowe. Nerw krtaniowy wsteczny unerwia mięśnie przywodzące i odwodzące fałdy głosowe, podczas gdy GZKNG jest odpowiedzialna za ruchowe unerwienie mięśnia pierścienno-tarczowego, który utrzymuje prawidłowe napięcie mięśni krtani (23, 100). Stąd uszkodzenie NKW oraz GZKNG to dwie główne przyczyny zaburzeń głosu po operacjach tarczycy w związku z ich bliskim sąsiedztwem z gruczołem tarczowym. Ale to nie jedyne przyczyny zaburzeń fonacji po operacjach tarczycy. W 2011 roku Santos i wsp. zwrócili uwagę, że zaburzenia głosu: od delikatnej zmiany barwy do całkowitego bezgłosu w bezpośrednim okresie po operacji tarczycy są bardzo częste i mogą dotyczyć nawet 90% operowanych (101). Potwierdziła to również Chandrasekhar i wsp. w 2013 roku w obszernym opracowaniu na temat prewencji jakości głosu po operacjach tarczycy (102). Obok przyczyn typowo chirurgicznych związanych z możliwością jatrogennego uszkodzenia nerwów krtaniowych wstecznych należy również wspomnieć o nie-chirurgicznych przyczynach zaburzeń fonacji, takich jak: uraz po intubacji, uraz mięśni krótkich szyi, mięśni krtaniowych oraz obrzęk pooperacyjny (96, 97, 101–103).

1.3.1.1. Uszkodzenie nerwu krtaniowego wstecznego

Przejściowe uszkodzenie NKW stanowi od 1% do 30% przypadków, trwałe – od 0,5% do 5,0% (96, 104, 105) i jest ono bez wątpienia najlepiej opisanym powikłaniem po operacjach tarczycy. W przypadku porażenia jednostronnego zakres objawów jest dość zróżnicowany – od dyskretnych zaburzeń barwy głosu, do chrypki i całkowitej utraty głosu, a objawy kliniczne zależą głównie od tego, w jaki sposób po uszkodzeniu NKW ustawi się fałd głosowy: w przywiedzeniu czy odwiedzeniu, a także od stopnia kompensacji przeciwległego fałdu głosowego. Powikłaniu temu może towarzyszyć zachłystywanie się podczas przyjmowania posiłków płynnych oraz stałych. Następująca atrofia fałdu głosowego w przypadku porażenia trwałego nasila już istniejące objawy (96, 97, 102, 106). W przypadku porażenia obustronnego dochodzi do ostrej niewydolności oddechowej, całkowitego bezgłosu i charakterystycznego stridoru w bezpośrednim okresie pooperacyjnym. Jest to stan bezpośredniego zagrożenia życia, wymagający pilnej ponownej intubacji i tracheostomii (96, 97, 102, 107).

W literaturze odnajdujemy różne definicje porażenia przejściowego i trwałego; okres 12 miesięcy przyjęty jest najczęściej jako możliwy czas powrotu funkcji nerwu. W przypadku powrotu funkcji NKW do 12 miesięcy przyjmuje się, że jest to porażenie przejściowe fałdów głosowych, porażenie trwałe definiuje się jako porażenie trwające powyżej 12 miesięcy. Autorzy są zgodni, że najczęściej powrót ruchomości fałdów głosowych następuje w okresie od 4 do 6 tygodni (102, 108).

Do uszkodzenia NKW podczas operacji tarczycy dochodzi najczęściej z powodu braku jego wizualizacji, nadmiernej trakcji, urazu termicznego, przypadkowego zaklipsowania lub pozbawienia jego unaczynienia. Ponadto brak adekwatnej hemostazy może się przyczyniać do zwiększonego ryzyka jego uszkodzenia (109, 110). Wiele wariantów anatomicznych NKW opisywanych w literaturze, a zwłaszcza możliwość występowania nerwu krtaniowego nie-wstecznego, to kolejne przyczyny jego uszkodzenia (111–114).

Aktualnie chirurdzy są zgodni, że identyfikacja nerwu krtaniowego wstecznego podczas operacji tarczycy jest „złotym standardem”, a użycie neuromonitoringu jest uzupełnieniem klasycznej techniki wizualizacji (115). Choć należy tu podkreślić przewagę neuromonitoringu, który daje możliwość nie tylko potwierdzenia jego ciągłości anatomicznej, ale także oceny jego funkcji już podczas operacji (78).

Rozpoznanie porażenia fałdów głosowych jest możliwe w badaniu laryngologicznym; znane są różne techniki badania ruchomości fałdów głosowych, aczkolwiek aktualnie rutynowo zastosowanie ma wideolaryngoskopia krtani, a za optymalny czas badania przyjęto okres od 2 tygodni do 2 miesięcy po operacji tarczycy. Należy podkreślić, że taka rozbieżność może spowodować pewne niedoszacowanie odsetka porażań przejściowych w przypadku badań wykonanych zbyt późno po operacji lub odwrotnie, możemy mieć problem z tzw. „overdiagnosis” w przypadku badań wykonanych zbyt wcześnie po operacji, kiedy to wpływ na zaburzenia głosu mogą mieć czynniki niechirurgiczne (102, 116). Należy też podkreślić, że porażenie fałdów głosowych może przebiegać bezobjawowo u około 30% pacjentów, stąd badanie tylko tych, u których słyszalna jest chrypka po operacji jest błędem i jest to kolejna przyczyna tak rozbieżnych wyników odnośnie częstości ich występowania.

Leczenie porażań jednostronnych fałdów głosowych opiera się głównie na rehabilitacji głosowej; nie udowodniono korzyści wynikających z podawania sterydów w celu uzyskania powrotu ruchomości fałdów głosowych. Zabiegi laryngologiczne, zwłaszcza w przypadku porażań utrwalonych, są domeną laryngologów (102).

1.3.1.2. Uszkodzenie gałęzi zewnętrznej nerwu krtaniowego górnego

Uszkodzenie gałęzi zewnętrznej nerwu krtaniowego górnego jest najbardziej niedoszacowanym powikłaniem w chirurgii tarczycy, a jego odsetek może wynosić nawet do 58% (79, 96, 97, 100, 102, 117). To niedoszacowanie wynika z trudności diagnostycznych tego powikłania. Najprostsze badanie laryngologiczne – wideoskopia pośrednia lub badanie wideostroboskopowe – uniemożliwia jego wykrycie. Dopiero badanie elektromiograficzne mięśni krtani daje możliwość jego obiektywnej oceny. Przydatne są też ankiety jakości głosu, które nie są powszechnie wykorzystywane po leczeniu operacyjnym (79, 96, 97, 102).

Najczęściej do uszkodzenia GZKNG dochodzi podczas preparowania tętnicy tarczowej górnej lub jej podwiązania, zwłaszcza w wolu olbrzymim, gdzie nerw ten często nachodzi na górny biegun tarczycy (96, 97, 102). Znajomość klasyfikacji Carney'a – przebiegu GZKNG względem górnego bieguna tarczycy – znacznie ułatwia identyfikację tego nerwu, niemniej jednak zastosowanie neuromonitoringu daje dopiero wysoki odsetek jego identyfikacji. Wielu chirurgów sprzed ery monitorowania nerwów krtaniowych w ogóle nie podejmowało próby jego identyfikacji. Dopiero publikacja Barczyńskiego z 2013 roku, która wystandaryzowała technikę monitorowania GZKNG, zwróciła uwagę większości chirurgów na to istotne powikłanie (79, 118).

W przypadku uszkodzenia GZKNG dochodzi do osłabienia siły mięśniowej, głos „wytraca się” w miarę modulowania, co ma istotne znaczenie dla osób zawodowo używających głosu (śpiewaków, nauczycieli, teleankieterów), ponadto staje się monotony, a wydobywanie wysokich tonów jest utrudnione. W przypadku jednostronnego uszkodzenia kompensacja przez nienaruszony nerw po drugiej stronie umożliwia poprawę jakości głosu, która następuje zazwyczaj do 3 miesięcy. W przypadku porażenia obustronnego znacznie bardziej nasiloną jest dysfagia oraz zaburzenia głosu. Rehabilitacja głosowa jest głównym elementem leczenia tego powikłania, aczkolwiek w niektórych przypadkach wymagane jest leczenie chirurgiczne (102).

1.3.2. Niedoczynność przytarczyc

Niedoczynność przytarczyc jest najczęstszym powikłaniem po operacjach tarczycy (119–121). Na podstawie metaanalizy z 2014 roku niedoczynność przytarczyc przejściowa, utrzymująca się do 6 miesięcy po operacji, występowała u 19-38% pacjentów; natomiast trwała, rozpoznawana po 6 miesiącach w przypadku braku ustąpienia dolegliwości, dotyczyła 0-3% pacjentów (122).

Amerykańskie Towarzystwo Tyreologiczne (ATA) w 2017 roku zdefiniowało pooperacyjną niedoczynność przytarczyc jako spadek poziomu PTH z towarzyszącą hipokalcemią po operacji tarczycy. Zwróciło ono również uwagę na właściwe definiowanie pojęć dotyczących pooperacyjnego spadku poziomu PTH i wapnia (tabela 2) (119, 123).

Tabela 2. Pooperacyjna niedoczynność przytarczyc, hipokalcemia według ATA, 2017 r. (119, 123)

Biochemiczna niedoczynność przytarczyc	Niski poziom PTH, poniżej dolnej granicy wyznaczonej przez dane laboratorium z towarzyszącą hipokalcemią.
Hipokalcemia	Poziom wapnia poniżej dolnej granicy normy według norm dla danego laboratorium. Może wystąpić niezależnie od pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc.
Kliniczna niedoczynność przytarczyc	Biochemiczna niedoczynność przytarczyc z towarzyszącymi objawami klinicznymi hipokalcemii.
Niewydolność przytarczyc/względna niedoczynność przytarczyc	Stan występujący po operacjach na szyi manifestowany przez typowe objawy charakterystyczne dla klinicznej niedoczynności przytarczyc, wymagający leczenia, pomimo prawidłowego poziomu PTH.

Gruczoły przytarczyczne zlokalizowane na tylnej torebce gruczołu tarczowego to bardzo kruche, bogato unaczynione narządy wydzielania wewnętrznego, podatne na uszkodzenie. Okres półtrwania PTH wynosi zaledwie 3-5 minut. Te czynniki sprawiają, że do niewydolności lub niedoczynności przytarczyc dochodzi bardzo często podczas tyroidektomii (119, 123). Wśród mechanizmów uszkodzenia przytarczyc najczęściej wymienia się: niezamierzony uraz mechaniczny podczas preparowania tarczycy, pozbawienie ich unaczynienia, uraz termiczny lub elektryczny lub w wyjątkowych sytuacjach zamierzone wycięcie w przypadku naciekania raka tarczycy na okoliczne tkanki (124).

Po każdej operacji tarczycy wskazane jest oglądanie wyciętego gruczołu tarczowego w celu odnalezienia potencjalnie wyciętych przytarczyc. W przypadku niezamierzonego wycięcia przytarczyc zaleca się autotransplantację przytarczyc do mięśnia mostkowo-obojęczkowo-sutkowego, co ma na celu zapobiec trwałej niedoczynności przytarczyc (119).

Spadek poziomu PTH powoduje zahamowanie reabsorpcji Ca z kości, syntezy 1,25-dihydroksywitaminy D₃ przez nerki oraz absorpcji wapnia z przewodu pokarmowego, co w rezultacie powoduje hipokalcemię (125). Skutkiem hipokalcemii jest wzrost nadpobudliwości nerwowo-mięśniowej oraz tężyczka, charakteryzująca się mimowolnym skurczem mięśni, drętwieniem w okolicy ust, skurczem krtani, drgawkami. Charakterystyczny dla tężyczki jest

objaw Chvostka oraz Trousseau. Pierwszy z nich polega na wystąpieniu gwałtownego pociągania kącika ust po uderzeniu w okolicę nerwu twarzowego; drugi polega na typowym ułożeniu palców dłoni w kształcie tak zwanej „ręki położnika”. W przypadku hipokalcemii dochodzi do pojawienia się objawów kardiologicznych: zaburzeń rytmu serca, niewydolności serca czy bloków przewodzenia. Często pacjenci skarżą się na objawy psychiczne: wzmożoną nerwowość, lęk, depresję i psychozy (119). Przewlekły niedobór wapnia w wyniku trwałej niedoczynności przytarczyc może doprowadzić do zaćmy lub poważnych zaburzeń neurologicznych (parkinsonizm, płasawica, wzrost ciśnienia śródczaszkowego, zwapnienia zwojów podstawnych mózgu, zespół pozapiramidowy) (119).

Leczenie pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc opiera się na dożylnym podawaniu preparatów wapnia, doustnej suplementacji wapnia, magnezu oraz witaminy D₃ (119, 123).

Wśród czynników ryzyka wystąpienia niedoczynności przytarczyc po operacjach tarczycy wymienia się: całkowite wycięcie tarczycy, choroby autoimmunologiczne (chorobę Gravesa- -Basedowa i chorobę Hashimoto), operacje tarczycy z towarzyszącą limfadenektomią, wole zamostkowe, wole nawrotowe, małe doświadczenie chirurga oraz w grupie podwyższonego ryzyka są wymieniani pacjenci, którzy przebyli operację bariatryczną żołądka (119, 123, 126–128).

1.3.3. Krwawienie pooperacyjne

Krwawienie po operacji tarczycy jest bardzo rzadkim powikłaniem, jego częstość wynosi od 0,43% do 6,54% (105, 129, 138–146, 130–137). W ośrodkach z dużym doświadczeniem chirurgicznym nie przekracza zwykle 2% (134, 147). Choć powikłanie to występuje rzadko, jego skutki są bardzo groźne dla pacjenta, stanowią ryzyko ostrej niewydolności oddechowej, pilnej tracheostomii, a nierozpoznane o czasie może prowadzić do niedotlenienia ośrodkowego układu nerwowego oraz zgonu (143).

Do krwawień po operacjach tarczycy dochodzi najczęściej w bezpośrednim okresie po zamknięciu rany, jeszcze podczas obserwacji chorego na bloku operacyjnym lub w pierwszych 6 godzinach po zabiegu (131, 132). Sporadycznie krwawienia wymagające reoperacji zdarzają się po 24 godzinach od zabiegu. U ponad połowy pacjentów, u których dochodzi do krwawienia do łoży po wycięciu tarczycy, można zidentyfikować miejsce krwawienia. Najczęściej są to mięśnie krótkie szyi, mięsień mostkowo-obojęzykowo-sutkowy, płat piramidowy, łoża po usuniętym gruczole tarczowym, żyły przednie szyi, okolica więzadła Berrego (143).

Objawy krwawienia do łoży pooperacyjnej są różne, aczkolwiek najczęściej zaburzenia połykania, szybko narastający obrzęk szyi oraz duszność należą do pierwszych symptomów krwawienia (134, 143, 147). W większości ośrodków chirurgii tarczycy stosuje się dreny w celu prewencji krwawień po operacji tarczycy, aczkolwiek najnowsze publikacje wskazują, że dreny nie zapobiegają krwawieniom po operacji tarczycy (131, 133). Podejrzenie krwawienia zawsze jest wskazaniem do pilnej interwencji chirurgicznej – rewizji rany i ewakuacji krwiaka oraz wykonania właściwej hemostazy.

W celu prewencji krwawień stosuje się podczas operacji m.in. próbę Valsalvy w celu zwiększenia ciśnienia żylnego (129) lub płukanie rany wodą, odczekanie kilkunastu minut przed zamknięciem rany, utrzymywanie ciśnienia tętniczego powyżej 100 mm Hg przed zamknięciem rany (130, 143).

Wśród powszechnie znanych czynników ryzyka krwawień po operacjach tarczycy najczęściej wymienia się: starszy wiek pacjentów, płeć męską, wole nawrotowe, leczenie choroby Gravesa-Basedowa, stosowanie leków przeciwzakrzepowych (134, 147).

2. Założenia i cel pracy

Operacje tarczycy należą do jednych z najczęściej wykonywanych procedur z zakresu chirurgii ogólnej. Wraz z postępowaniem diagnostyki oraz łatwym dostępem do badań ultrasonograficznych gruczołu tarczowego wzrosła częstość rozpoznawanych zmian ogniskowych w tarczycy, w tym schorzeń nowotworowych złośliwych. Stąd w ostatnich trzech dekadach zwiększyła się liczba wykonywanych operacji tarczycy. Całkowite wycięcie gruczołu tarczowego jest obecnie operacją bezpieczną, aczkolwiek niepozbawioną powikłań. Pomimo udoskonalenia techniki operacyjnej, jej wystandaryzowania oraz wprowadzania nowych technologii w zakresie identyfikacji nerwów krtaniowych wstecznych oraz przytarczyc nie udało się wyeliminować trzech głównych powikłań: porażenia fałdów głosowych, niedoczynności przytarczyc oraz krwawienia po operacji tarczycy.

Od lat cel operacji tarczycy pozostaje ten sam – dąży się do usunięcia tkanki tarczycowej z zachowaniem anatomii i funkcji nerwów krtaniowych wstecznych oraz przytarczyc. Jak pokazuje praktyka kliniczna, nie zawsze jest to łatwe do osiągnięcia, stąd poznanie czynników ryzyka powikłań po operacjach tarczycy wydaje się zadaniem ważnym w celu zminimalizowania odsetka takich powikłań.

Celem pracy była analiza czynników ryzyka powikłań po operacjach tarczycy. Uwzględniono następujące powikłania: porażenie fałdów głosowych w wyniku uszkodzenia nerwu krtaniowego wstecznego, pooperacyjną niedoczynność przytarczyc, hipokalcemię w bezpośrednim okresie pooperacyjnym oraz krwotok pooperacyjny wymagający reoperacji. Oceniono wpływ następujących czynników ryzyka na odsetek powyższych powikłań: płeć, wiek, BMI, rozpoznanie kliniczne, rodzaj operacji tarczycy, zakres operacji, obecność wola zamostkowego, przemieszczenie lub przewężenie tchawicy, doświadczenie chirurga, czas trwania operacji tarczycy, niedobór witaminy D₃, poziom PTH, Ca i P. Ponadto oceniono współwystępowanie tych powikłań.

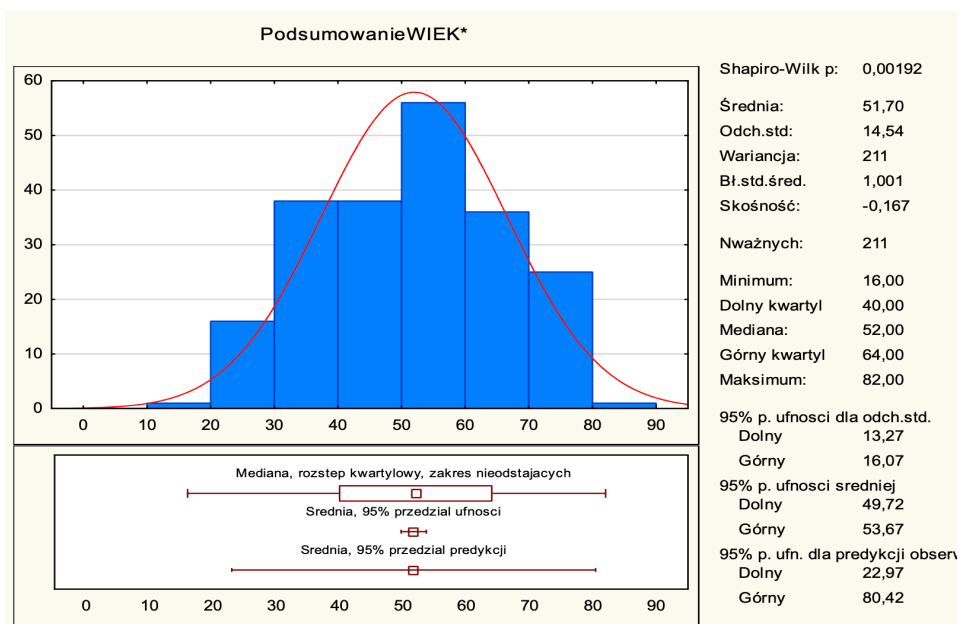
3. Materiał i metody badawcze

3.1. Grupa badawcza

Grupę badawczą stanowiło 211 pacjentów Kliniki Chirurgii Ogólnej, Małoinwazyjnej i Endokrynologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu, operowanych z powodu schorzeń gruczołu tarczowego w latach 2018-2020.

Wiek

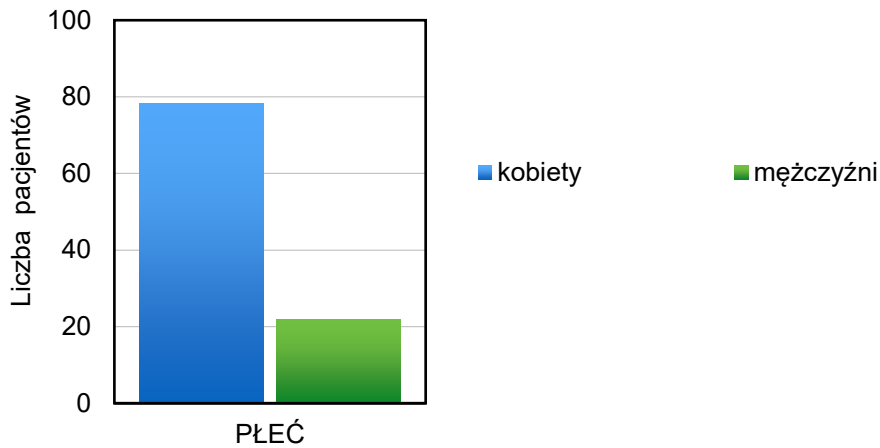
Średni wiek pacjentów wynosił $51,7 \pm 14,54$ lat; najmłodszy pacjent miał 16 lat, a najstarszy 82 lata. Strukturę wieku pacjentów przedstawiono na rycinie 5.



Rycina 5. Wiek pacjentów operowanych z powodu schorzeń tarczycy w Klinice Chirurgii Ogólnej, Małoinwazyjnej i Endokrynologicznej w latach 2018-2020

Płeć

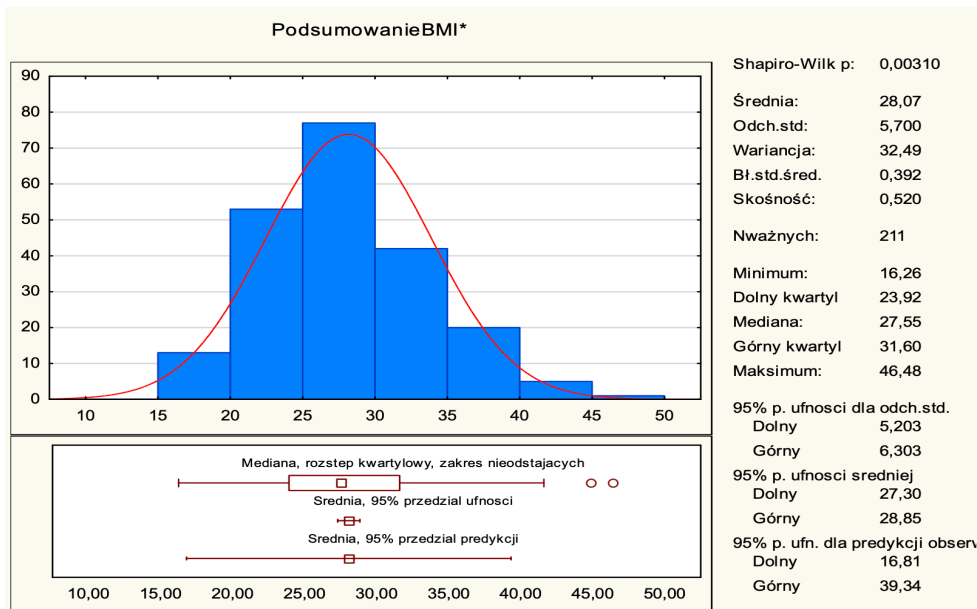
W badanej grupie było 165 (78,2%) kobiet oraz 46 (21,8%) mężczyzn; stosunek kobiet do mężczyzn wyniósł 3,6 : 1. Strukturę płci przedstawiono na rycinie 6.



Rycina 6. Płeć pacjentów operowanych z powodu schorzeń tarczycy w Klinice Chirurgii Ogólnej, Małoinwazyjnej i Endokrynologicznej w latach 2018-2020

Indeks masy ciała (BMI – *Body Mass Index*)

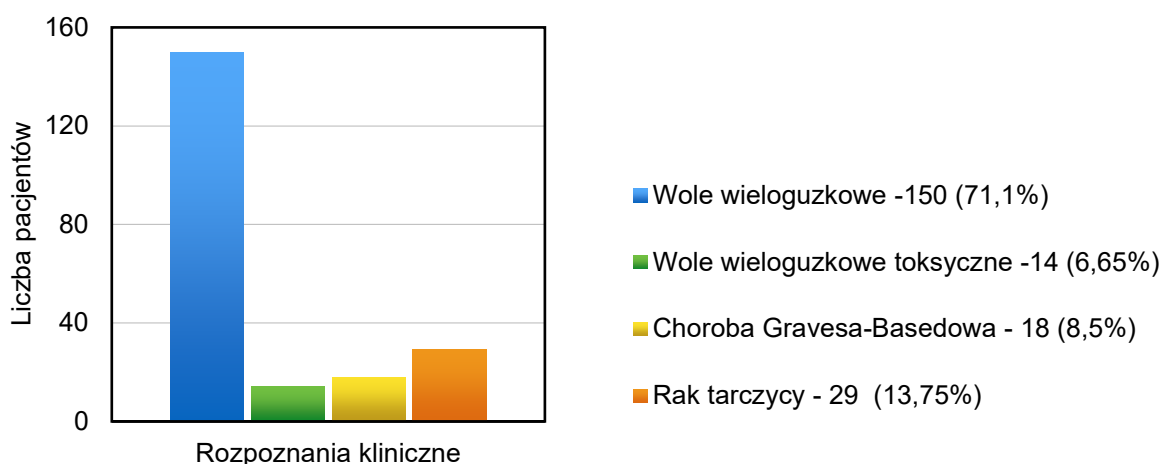
Wskaźnik masy ciała (BMI) dla pacjentów wynosił $28,07 \pm 5,7$. W badanej populacji 3 (1,4%) pacjentów miało niedowagę (BMI $\leq 18,5$), 63 (29,9%) prawidłową masę ciała (BMI 18,5-24,5), 77 (36,5%) nadwagę (BMI 25-29,9) oraz u 68 (32,3%) obserwowano otyłość (BMI > 30). Rozkład wskaźnika masy ciała w badanej grupie przedstawiono na rycinie 7.



Rycina 7. BMI u pacjentów operowanych z powodu schorzeń tarczycy w Klinice Chirurgii Ogólnej, Małoinwazyjnej i Endokrynologicznej w latach 2018-2020

Rozpoznanie kliniczne

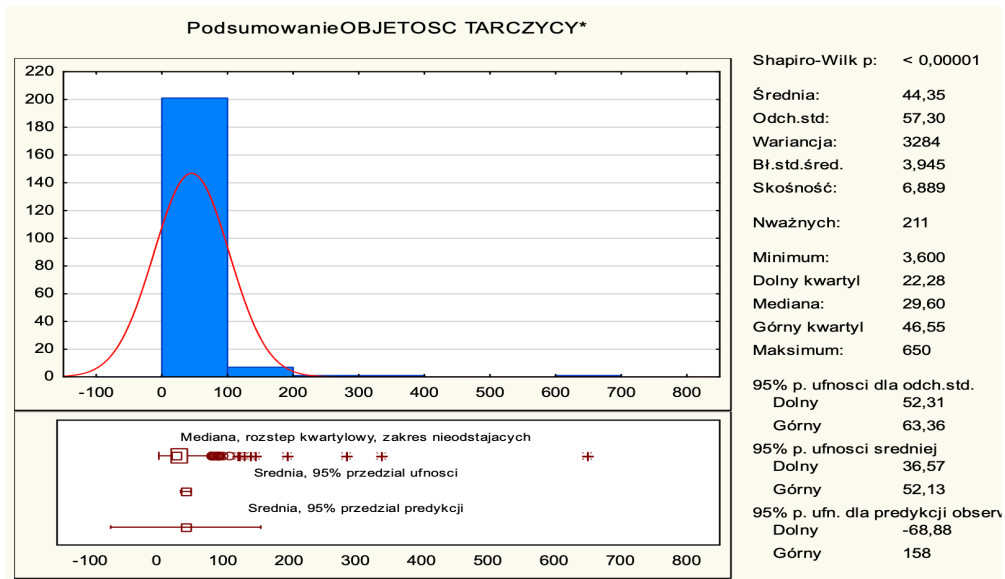
Wskazaniem do leczenia operacyjnego u 182 (86,25%) pacjentów było wole łagodne, u 29 (13,75%) pacjentów był rak tarczycy. Na rycinie 8 przedstawiono rozpoznania kliniczne pacjentów leczonych operacyjnie w Klinice Chirurgii Ogólnej, Małoinwazyjnej i Endokrynologicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Wśród pacjentów z rakiem tarczycy u 27 osób rozpoznano raka brodawkowatego, u 1 pacjenta – raka anaplastycznego i u 1 – chłoniaka tarczycy.



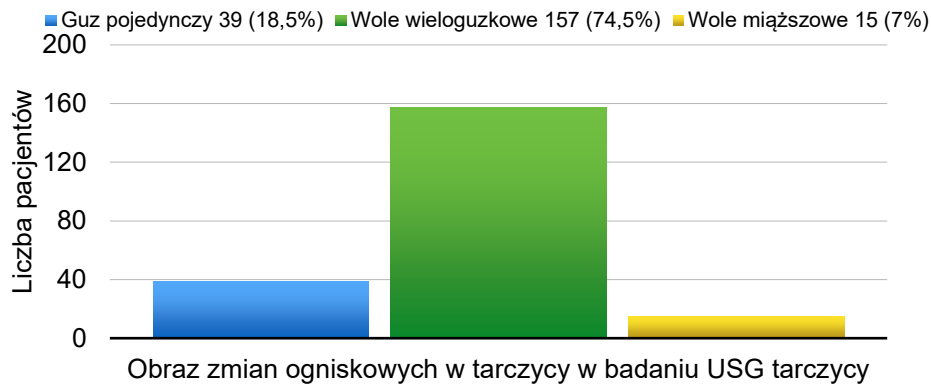
Rycina 8. Rozpoznanie kliniczne u pacjentów operowanych z powodu schorzeń tarczycy w Klinice Chirurgii Ogólnej, Małoinwazyjnej i Endokrynologicznej w latach 2018-2020

Charakterystyka wola

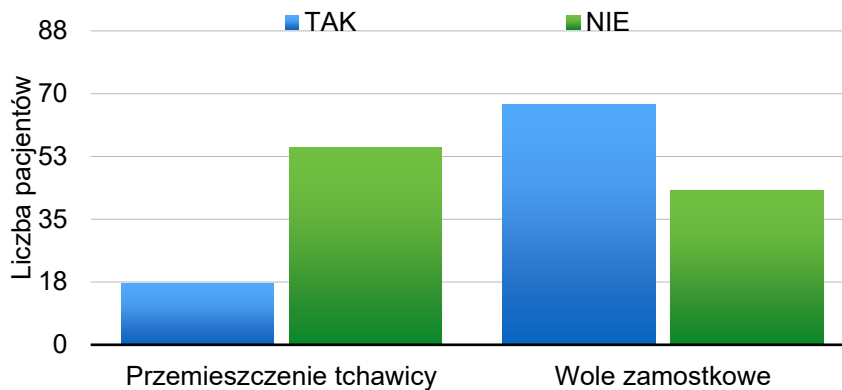
Średnia objętość wola wynosiła $44,35 \text{ ml} \pm 57,3 \text{ ml}$; minimalna objętość 3,6 ml, maksymalna objętość 650 ml. Rozkład objętości tarczycy badanej grupy przedstawiono na rycinie 9. U 39 (18,5%) pacjentów w badaniu ultrasonograficznym tarczycy obserwowano zmianę ogniskową pojedynczą, u 157 (74,5%) zmiany ogniskowe obustronne; natomiast 15 pacjentów (7%) operowano z powodu wola mięszonego bez towarzyszących zmian ogniskowych (rycina 10). Wole zamostkowe obecne było u 67 (31,8%) operowanych; natomiast przemieszczenie bądź przewężenie tchawicy potwierdzone w badaniu radiologicznym szyi i klatki piersiowej stwierdzono u 51 (24,2%) chorych (rycina 11).



Rycina 9. Objętość tarczycy u pacjentów operowanych z powodu schorzeń tarczycy w Klinice Chirurgii Ogólnej, Małoinwazyjnej i Endokrynologicznej w latach 2018-2020



Rycina 10. Obraz zmian morfologicznych w tarczycy u pacjentów operowanych z powodu schorzeń tarczycy w Klinice Chirurgii Ogólnej, Małoinwazyjnej i Endokrynologicznej w latach 2018-2020

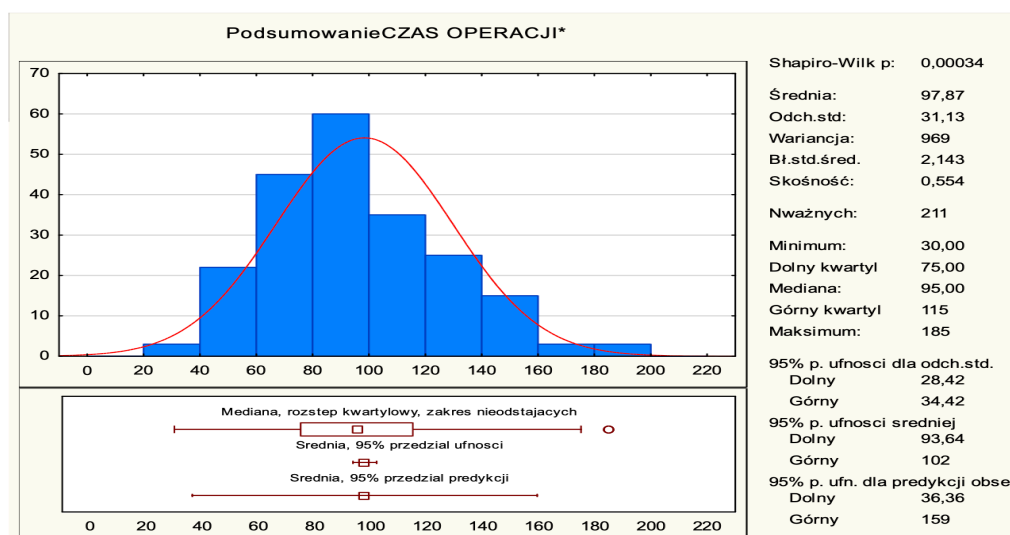


Rycina 11. Wole zamostkowe oraz przemieszczenie i przewężenie tchawicy u pacjentów operowanych z powodu schorzeń tarczycy w Klinice Chirurgii Ogólnej, Małoinwazyjnej i Endokrynologicznej w latach 2018-2020

Leczenie operacyjne

Wśród 211 pacjentów operacje pierwotne wykonano u 201 (95,3%) pacjentów, wtórne – u 10 (4,7%). Całkowite wycięcie tarczycy wykonano u 156 (73,93%) pacjentów, u 2 (0,95%) – subtotalne wycięcie obu płatów tarczycy, u 2 (0,95%) przeprowadzono operację Dunhilla, u 51 (24,17%) wykonano hemistrumektomię.

Średni czas operacji wynosił 97,87 min ($\pm 31,13$), najkrótszy czas operacji wynosił 30 min, najdłuższy zaś 185 min. Na rycinie 12 przedstawiono rozkład czasów operacji tarczycy wykonywanych w Klinice Chirurgii Ogólnej, Małoinwazyjnej i Endokrynologicznej. Spośród 211 operacji tarczycy 156 (73,93%) zabiegów na gruczole tarczowym zostało wykonanych przez chirurgów z dużym doświadczeniem w dziedzinie chirurgii tarczycy, pozostałe 55 (26,07%) operacji wykonywali chirurdzy z mniejszym doświadczeniem w operacjach tarczycy.



Rycina 12. Czas operacji u pacjentów operowanych z powodu schorzeń tarczycy w Klinice Chirurgii Ogólnej, Małoinwazyjnej i Endokrynologicznej w latach 2018-2020

3.2. Metody badawcze

W dniu 28.02.2019 roku uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej (Numer KB – 156/2019) na przeprowadzenie badań.

W celu przeanalizowania czynników ryzyka powikłań po operacjach tarczycy w Klinice Chirurgii Ogólnej, Małoinwazyjnej i Endokrynologicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu analizie retrospektywnej poddano dokumentację medyczną 211 pacjentów. W tym

celu wyszczególniono trzy punkty końcowe, będące powikłaniami po operacjach tarczycy (porażenie fałdów głosowych, pooperacyjna niedoczynność przytarczyc oraz krwawienie wymagające reoperacji), wobec których przeanalizowano 17 czynników ryzyka – od danych demograficznych przez patologię gruczołu tarczowego aż do leczenia operacyjnego.

Dane demograficzne pacjentów oraz informacje dotyczące patologii gruczołu tarczowego, leczenia operacyjnego, jak i przebiegu pooperacyjnego zostały zgromadzone w bazie danych stworzonej w programie Excel.

3.2.1. Kwalifikacja pacjentów oraz przygotowanie do leczenia operacyjnego

Do badania zakwalifikowano pacjentów leczonych operacyjnie, zarówno pierwotnie, jak i wtórnie, z powodu schorzeń tarczycy w latach 2018-2020 w Klinice Chirurgii Ogólnej, Małoinwazyjnej i Endokrynologicznej we Wrocławiu. Warunkiem wykluczającym włączenie pacjenta do badania był każdy przedoperacyjnie stwierdzony niedowład lub pareza fałdów głosowych (z powodu patologii tarczycy, pierwotnego leczenia operacyjnego lub innych przyczyn, niezwiązanych ze schorzeniami tarczycy) oraz zdiagnozowane przedoperacyjnie schorzenia przytarczyc, które współistniały z chorobami tarczycy (pierwotna nadczynność przytarczyc, niedoczynność przytarczyc). Warunkiem włączenia pacjenta do badania był minimalny okres obserwacji 12 miesięcy po leczeniu operacyjnym oraz kompleksowa ocena laryngologiczna ruchomości fałdów głosowych, a także komplet badań dotyczących gospodarki wapniowo-fosforanowej zarówno przed operacją tarczycy, jak i po zabiegu.

Wszyscy pacjenci leczeni operacyjnie w Klinice byli uprzednio przebadani, zdiagnozowani i leczeni w poradni endokrynologicznej lub przez lekarza POZ czy lekarza rodzinnego. Wszyscy zakwalifikowani do leczenia operacyjnego mieli wykonane badanie ultrasonograficzne tarczycy, biopsję aspiracyjną cienkoigłową tarczycy oraz poziom hormonów tarczycy: TSH, fT3, fT4. W razie stwierdzenia zaburzeń czynnościowych tarczycy pacjenci otrzymywali leczenie substytucyjne hormonami tarczycy (preparaty LT4) w przypadku niedoczynności tarczycy lub byli leczeni tyreostatykami w przypadku nadczynności gruczołu tarczowego. Wszyscy pacjenci w chwili przyjęcia byli w stanie eutyrepozy (poziom TSH i fT4 był oznaczany w dniu przyjęcia do szpitala). Ponadto w dniu przyjęcia do szpitala pacjent miał wykonane podstawowe badania laboratoryjne (morfologia, grupa krwi, badania biochemiczne, układ krzepnięcia) oraz ocenę gospodarki wapniowo-fosforanowej wraz z oceną poziomu parathormonu i witaminy D₃. Warunkiem przystąpienia pacjenta do operacji było badanie

laryngologiczne, mające na celu ocenę ruchomości fałdów głosowych. Badanie było wykonywane w bezpośrednim okresie przed operacją (wideolaryngoskopia) w Klinice Otolaryngologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego lub pacjent zgłaszał się do Kliniki z wynikiem badania wykonanego w rejonie (wideolaryngoskopia lub badanie laryngoskopowe pośrednie). Ponadto każdy pacjent miał wykonane EKG oraz RTG klatki piersiowej i szyi. Przed leczeniem operacyjnym pacjent podpisywał świadomą zgodę na proponowane leczenie po uprzednim poinformowaniu go przez lekarza o rodzaju operacji i możliwych powikłaniach.

3.2.2. Leczenie operacyjne schorzeń tarczycy

Wszyscy pacjenci zakwalifikowani do leczenia operacyjnego mieli wykonaną operację w sposób klasyczny z wzrokową wizualizacją nerwów krtaniowych wstecznych. Podczas operacji tarczycy pacjent był w typowym ułożeniu na plecach z głową lekko odgiętą do tyłu (wałek umieszczony pod ramionami). Cięciem kołnierzowym Kochera nacinano skórę na długości około 10-15 centymetrów nad wcięciem mostka, przecinano platysmę, następnie odciągano na boki mięśnie krótkie szyi w celu uwidocznienia gruczołu tarczowego. Stosowano technikę pozatorebkowego całkowitego wycięcia gruczołu tarczowego po wzrokowej identyfikacji nerwu krtaniowego wstecznego. Zabieg rozpoczynano od podwiązki tętnic tarczowych górnych. Punktem orientacyjnym podczas wzrokowej identyfikacji NKW było skrzyżowanie tętnicy tarczowej dolnej z NKW oraz okolica więzadła Berrego. Każdorazowo podejmowano próbę zidentyfikowania przytarczyc podczas tyroidektomii. Po wycięciu gruczołu tarczowego w loży po operacji tarczycy pozostawiano dren Redona. Szwy ciągłe na mięśnie i pojedyncze węzełkowe na tkankę podskórną wykorzystywano do zamknięcia rany pooperacyjnej; do szycia skóry stosowano szew śródskórny. Szew i dren Redona usuwano w drugiej dobie po operacji tarczycy w dniu wyjścia pacjenta ze szpitala.

3.2.3. Monitorowanie powikłań po operacjach tarczycy – punkty końcowe badania

Porażenie fałdów głosowych w wyniku uszkodzenia NKW podczas operacji tarczycy było pierwszym punktem końcowym badania. Ocenę ruchomości fałdów głosowych wykonywano w drugiej dobie po operacji tarczycy. Było to badanie wideolaryngoskopowe wykonane w Klinice Otolaryngologii USK we Wrocławiu. W przypadku trudności wykonania badania w drugiej dobie po operacji tarczycy (z powodu silnych dolegliwości bólowych, obrzęku krtani,

odruchów wymiotnych) badanie wykonywano do siódmego dnia po operacji tarczycy. Pacjentów, u których rozpoznano niedowład lub parzę fałdów głosowych, obejmowano kontrolą laryngologiczną przez okres minimum 12 miesięcy (kontrolne badanie laryngologiczne co dwa miesiące). W przypadku, gdy niedowład fałdów głosowych utrzymywał się powyżej 12 miesięcy, rozpoznawano porażenie trwałe. Porażenia fałdów głosowych, które miały do 12 miesięcy, kwalifikowano jako porażenia przejściowe.

Ze względu na niewielką liczbę porażen trwałych fałdów głosowych w zgromadzonym materiale, analizy statystyczne przeprowadzono wobec całkowitej liczby porażen fałdów głosowych stwierdzanych w bezpośrednim okresie pooperacyjnym (co było sumą porażen przejściowych i trwałych).

Analizę czynników ryzyka vs. porażenie fałdów głosowych przeprowadzono w oparciu o liczbę nerwów krtaniowych wstecznych narażonych na ryzyko uszkodzenia, co dało w grupie 211 pacjentów – 371 NKW narażonych na ryzyko uszkodzenia.

Pooperacyjna niedoczynność przytarczyc a pooperacyjna hipokalcemia były drugim punktem końcowym badania. Ze względu na to, że pooperacyjna hipokalcemia jest pojęciem szerszym aniżeli pooperacyjna niedoczynność przytarczyc – oba te stany będące skutkiem operacji tarczycy zostały przeanalizowane oddzielnie. W okresie pooperacyjnym w pierwszej lub drugiej dobie pooperacyjnej oceniano poziom PTH, wapnia oraz fosforu, oraz monitorowano objawy kliniczne towarzyszące spadkowi poziomu PTH lub Ca. Za pooperacyjną niedoczynność przytarczyc przyjęto spadek poziomu PTH poniżej 15 pg/mL, natomiast pooperacyjną hipokalcemię rozpoznawano przy spadku poziomu Ca poniżej 8,8 mg/dl. W razie wystąpienia objawów klinicznych tężyczki pacjenci byli leczeni suplementacją dożylną i doustną preparatami wapnia oraz alfadiolu. Pacjenci, u których po operacji tarczycy wystąpiła pooperacyjna niedoczynność przytarczyc, byli monitorowani przez okres minimum 6 miesięcy (kontrola PTH, wapnia, fosforu co dwa miesiące wraz z modyfikacją leczenia). W przypadku utrzymującej się konieczności suplementacji preparatów wapnia powyżej 6 miesięcy rozpoznawano trwałą niedoczynność przytarczyc. U chorych, u których skutecznie udało się odstawić preparaty wapnia bez nawrotu objawów tężyczki, rozpoznawano pooperacyjną przejściową niedoczynność przytarczyc.

Analizę czynników ryzyka vs. pooperacyjna niedoczynność przytarczyc i pooperacyjna hipokalcemia przeprowadzono w grupie pacjentów, którzy mieli operację tarczycy wykonaną na obu płatach – 160 pacjentów; wykluczono z analizy pacjentów po całkowitym wycięciu jednego płata tarczycy.

Krwawienie po operacji tarczycy było trzecim punktem końcowym badania. W tej grupie znaleźli się pacjenci, u których krwawienie wymagało reoperacji w bezpośrednim okresie po tyroidektomii. Chorzy, u których rozpoznano krwiaka w ranie pooperacyjnej po opuszczeniu szpitala, nie byli wliczani do tej grupy powikłań.

Analizę krwawień po operacji tarczycy przeprowadzono w oparciu o całkowitą liczbę pacjentów zakwalifikowanych do badania.

3.2.4. Czynniki ryzyka powikłań po operacjach tarczycy

W rozprawie doktorskiej ocenie poddano 17 czynników ryzyka powikłań. Należały do nich:

- czynniki demograficzne: wiek, płeć pacjentów, BMI;
- czynniki związane z patologią gruczołu tarczowego: rozpoznanie kliniczne (oceniane na podstawie badania histopatologicznego), współistnienie chorób autoimmunologicznych (potwierdzone dodatni poziom przeciwciał anty-TPO, anty-TG lub TRAB), rodzaj zmian ogniskowych w tarczycy: pojedyncze vs. mnogie vs. wole mięsiste (oceniane na podstawie USG gruczołu tarczowego), obecność wola zamostkowego, przemieszczenie lub przewężenia tchawicy (oceniane na podstawie RTG klatki piersiowej i szyi lub badania TK klatki piersiowej);
- inne czynniki – niezwiązane z patologią gruczołu tarczowego: przedoperacyjny poziom PTH, wapnia, fosforu, witaminy D₃;
- czynniki związane z leczeniem operacyjnym: rodzaj operacji: pierwotna vs. wtórna, zakres operacji tarczycy: operacje całkowite vs. częściowe;
- czynnik ludzki: doświadczenie operatora (do 50 operacji tarczycy/rok, powyżej 50 operacji tarczycy/rok), czas trwania operacji tarczycy.

3.3. Metody statystyczne

Analizę statystyczną przeprowadzono w oparciu o dane zebrane od N = 211 pacjentów, które stanowiły badaną próbę z populacji generalnej. Analizowane zmienne miały charakter zarówno nominalny, w tym dychotomiczny, jak i ilorazowy (ilościowy). Wybór użytych technik statystycznych podyktowany był charakterem porównywanych ze sobą zmiennych losowych.

W celu scharakteryzowania zmiennych ilościowych wyliczono dla nich podstawowe statystyki opisowe: histogram, wartość średnią, wariancję, odchylenie standardowe, błąd standardowy, skośność, medianę, rozstęp, dolny i górny kwartył oraz 95-procentowe przedziały ufności ($95\% \pm CI$) dla średniej i odchylenia standardowego. Normalności rozkładów zmiennych ilościowych oceniano testem W Shapiro-Wilka, a jednorodność wariancji – testami: Levene’a i Browna-Forsythe’a, przyjmując poziom istotności – $\alpha = 0,05$. Dla zmiennych w skalach nominalnych, w tym dychotomicznych, wyznaczono tabele liczebności zawierające bezwzględne liczebności surowe oraz procentowy i skumulowany wkład każdej kategorii do danej zmiennej nominalnej.

Do oceny istotności statystycznej korelacji między zmiennymi w skalach nominalnych wykorzystywano nieparametryczny test χ^2 Pearsona; dodatkowo w przypadku zmiennych w skalach dychotomicznych, których wynikiem były tabele dwudzielcze (tabele 2×2), wyznaczano ilorazy szans OR wraz z 95% przedziałami istotności.

Przy ocenie statystycznej korelacji między zmiennymi dychotomicznymi a ilorazowymi wykorzystano dwa rodzaje analiz statystycznych: parametryczny test t-Studenta dla prób niezależnych oraz jednoczynnikową regresję logistyczną. Do estymacji parametrów funkcji logistycznej wykorzystano ogólny model liniowy (GLM) Gaussa-Markowa, minimalizując funkcję straty metodą najmniejszych kwadratów z wykorzystaniem nieliniowego algorytmu Quasi-Newtona, przyjmując przypadkowe wartości początkowe estymowanych parametrów. W każdym przypadku wstępną długość kroku dla procedury Quasi-Newtona ustalono jako $\Delta\beta = 0,001$, przyjmując kryterium zbieżności wynoszące $\lim 0,000001$. Przy opracowywaniu modeli logistycznych zmienne poddawano normalizacji, wykorzystując transformację logarytmiczną. Weryfikowano istotność statystyczną modeli uwzględniających niezerową wartość wyrazu wolnego, a także układy bez wyrazu wolnego.

Przy ocenie statystycznej korelacji między zmiennymi nominalnymi, których liczba kategorii była większa od 2, a zmiennymi ilościowymi wykorzystano parametryczną, jednoczynnikową analizę wariancji ANOVA. Do porównań „każdy z każdym” użyto testu *post-hoc* NIR – najmniejszej istotnej różnicy Fishera. Wyniki testów t-Studenta oraz parametrycznej analizy wariancji ANOVA zobrazowano standardowymi wykresami typu „ramka-wąsy” – wartość średnia SR; wartość średnia SR \pm błąd standardowy; wartość średnia SR $\pm 1,96$ błąd standardowy.

W celu wstępnego zidentyfikowania ogólnych zależności między wszystkimi poddanymi ocenie statystycznej zmiennymi posłużono się wielowymiarowymi analizami opartymi na

redukcji wymiaru, wykorzystującymi procedury dekompozycji macierzy wyników według wartości osobliwych: analizy składowych głównych (PCA) i analizy korespondencji. Zbudowane modele PCA estymowano, wykorzystując algorytm iteracyjny NIPALS, przy kryterium zbieżności ustalonym na poziomie 0,00001 i maksymalnej liczbie iteracji równej 100. Liczbę składowych głównych określano, wyznaczając maksimum zdolności predykcyjnej Q^2 metodą V -krotnego sprawdzianu krzyżowego, ustalając maksymalną ich liczbę na poziomie $V_{max} = 7$. Otrzymany optymalny model PCA był wizualizowany graficznie na wykresie dwóch głównych składowych mających największy procentowy wkład w wyjaśnioną modelem wariancję (PC1 vs PC2). Przeprowadzona analiza PCA, której wyniki przedstawiono na wykresie rozrzutu ładunków PC1 i PC2, pozwoliła wstępnie wyselekcjonować zmienne mające najistotniejszy wpływ na zbudowany model i wyszczególnić najistotniejsze korelacje między nimi. Wybrane w taki sposób zmienne poddawano następnie dalszej szczegółowej ocenie statystycznej.

Wyniki wykonanych analiz statystycznych poddano ostatecznie metaanalizie, wykorzystując dwa różne jej modele. Przy ocenie wpływu zmiennych nominalnych na badane efekty zastosowano jako metrykę testowaną iloraz szans OR wraz z 95-procentowym przedziałem istotności. Przy ocenie wpływu zmiennych ilościowych na te efekty testowaną statystyką była metryka g Hedgesa – czyli standaryzowana różnica między porównywanymi średnimi wraz jej z 95-procentowym przedziałem istotności. W każdym przypadku wykorzystywano model metaanalizy efektów zmiennych. Wykonaną metaanalizę uzupełniono dodatkowo, wykonując analizę wrażliwości, która pozwoliła na ocenę wpływu każdej z analizowanych zmiennych z osobna na istotność statystyczną zbudowanych modeli metaanalizy. Wyniki metaanalizy zobrazowano na standardowych wykresach leśnych. We wszystkich przeprowadzonych analizach statystycznych przyjęto poziom istotności $\alpha = 0,05$. Analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu programu komputerowego STATISTICA PL[®] wersja 13.3 wraz z dodatkiem – Zestaw Plus wersja 3.0.

4. Wyniki

4.1. Porażenia fałdów głosowych po operacjach tarczycy

4.1.1. Częstość porażień fałdów głosowych

W tabeli 3 przedstawiono częstość porażień fałdów głosowych w wyniku uszkodzenia nerwów krtaniowych wstecznych podczas operacji tarczycy wykonanych w Klinice Chirurgii Ogólnej, Małoinwazyjnej i Endokrynologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu w latach 2018-2020 w przeliczeniu na liczbę pacjentów, jak i liczbę nerwów krtaniowych wstecznych narażonych na ryzyko uszkodzenia. Uwzględniono podział na porażenia jednostronne i obustronne oraz przejściowe i trwałe.

Tabela 3. Częstość porażień fałdów głosowych po operacjach tarczycy

Liczba pacjentów poddanych operacji tarczycy, n (%)	211	100%
Porażenie fałdów głosowych jednostronne	19	9%
Porażenie fałdów głosowych obustronne	3	1,4%
Liczba NKW narażonych na ryzyko uszkodzenia, n (%)	371	100%
Całkowita liczba uszkodzeń NKW	25	6,74%
Porażenia przejściowe	20	5,4%
Porażenia trwałe	5	1,34%

Dalsze analizy dotyczące porażień fałdów głosowych przeprowadzono w przeliczeniu na liczbę NKW narażonych na ryzyko uszkodzenia. Analizie statystycznej poddano całkowitą liczbę porażień fałdów głosowych stanowiącą sumę porażień przejściowych i trwałych.

4.1.2. Czynniki ryzyka porażień fałdów głosowych

W tabeli 4 przedstawiono czynniki ryzyka porażień fałdów głosowych podczas operacji tarczycy z uwzględnieniem liczby nerwów krtaniowych wstecznych narażanych na ryzyko uszkodzenia. Przedstawiono odsetek porażień fałdów głosowych w wyszczególnionych grupach ryzyka oraz procentowy rozkład powikłań ze względu na czynnik ryzyka.

Tabela 4. Porażenie fałdów głosowych a czynniki ryzyka porażień

Czynniki ryzyka porażień fałdów głosowych uwzględnionych przed operacją tarczycy	Liczba NKW narażonych na ryzyko uszkodzenia n=371 (100%)	Liczba NKW uszkodzonych w grupie (n) (n=100%)	Porażenia NKW (n) n=25 (100%)	
Wiek	< 65 r.ż.	283 (76,3%)	17 (6,01%)	68%
	≥ 65 r.ż.	80 (23,7%)	8 (9,09%)	32%
<i>Wynik surowy</i>				
Płeć	<i>Kobiety</i>	294 (79,25%)	17 (5,78%)	68%
	<i>Mężczyźni</i>	77 (20,75%)	8 (10,39%)	32%
BMI (kg/m²)	<i>Niedowaga (≤ 18,5)</i>	5 (1,35%)	0 (0%)	0%
	<i>Prawidłowa masa ciała (18,5-24,9)</i>	109 (29,38%)	7 (6,4%)	28%
	<i>Nadwaga (25-29,9)</i>	144 (38,81%)	10 (6,94%)	40%
	<i>Otyłość(> 30)</i>	113 (30,46%)	8 (7,08%)	32%
<i>Wynik surowy</i>				
Rozpoznanie kliniczne	<i>Wole guzkowe</i>	256 (69%)	16 (6,25%)	64%
	<i>Wole guzkowe toksyczne</i>	28 (7,55%)	3 (10,71%)	12%
	<i>Choroba Gravesa-Basedowa</i>	36 (9,7%)	0 (0%)	0%
	<i>Rak tarczycy</i>	51 (13,75%)	6 (11,76%)	24%
Zmiany ogniskowe w tarczycy	<i>Pojedyncze</i>	55 (14,82%)	3 (5,45%)	12%
	<i>Mnogie</i>	286 (377,09%)	22 (7,69%)	80%
	<i>Wole miąższowe</i>	30 (8,09%)	0 (0%)	0%
Objętość całkowita	≤ 25 ml	127 (34,23%)	4 (3,15%)	16%
	25-50 ml	158 (42,59%)	12 (7,59%)	48%
	> 50 ml	86 (23,18%)	9 (10,11%)	36%
	<i>Wynik surowy</i>			
Tchawica	<i>Prawidłowa</i>	278 (74,93%)	19 (6,83%)	76%
	<i>Przemieszczona/przewężona</i>	93 (25,07%)	6 (6,45%)	24%
Wole zamostkowe	<i>NIE</i>	245 (66,04%)	14 (5,71%)	56%
	<i>TAK</i>	126 (33,96%)	11 (8,73%)	44%
Choroba autoimmunologiczna	<i>NIE</i>	320 (86,25%)	24 (7,5%)	96%
	<i>TAK</i>	51 (13,75%)	1 (1,96%)	4%
Operacja	<i>Pierwotna</i>	356 (95,96%)	24 (6,74%)	96%
	<i>Wtórna</i>	15 (4,04%)	1 (6,67%)	4%

Zakres operacji tarczycy	<i>Całkowite wycięcie płata</i>	365 (98,38%)	25 (6,85%)	100%
	<i>Częściowe wycięcie płata</i>	6 (1,62%)	0 (0%)	0%
Chirurg doświadczony	<i>NIE</i>	95 (25,61%)	15 (15,79%)	60%
	<i>TAK</i>	276 (74,39%)	10 (3,62%)	40%
Czas trwania operacji [min]	<i>Wynik surowy</i>			
Poziom PTH przed operacją [pg/mL]	<i>Wynik surowy</i>			
Poziom wapnia przed operacją [mg/dl]	<i>Wynik surowy</i>			
Poziom fosforu przed operacją [mg/dl]	<i>Wynik surowy</i>			
Poziom witaminy D₃ przed operacją [ng/ml]	<i>Niedobór [≤ 30]</i>	196 (52,83%)	10 (5,1%)	40%
	<i>Prawidłowy poziom [> 30]</i>	175 (47,17%)	15 (8,57%)	60%
	<i>Wynik surowy</i>			

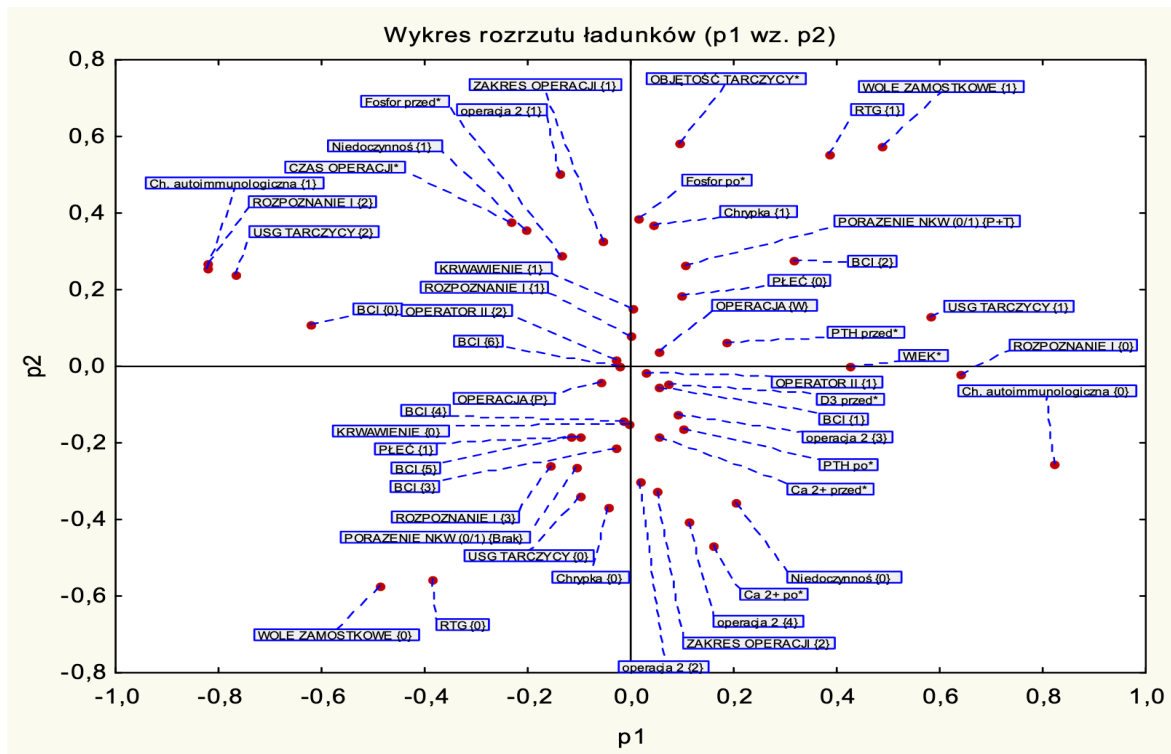
W tabeli 5 przedstawiono zależności między porażeniem fałdów głosowych a pooperacyjną gospodarką wapniowo-fosforanową, chrypką oraz krwotokiem pooperacyjnym.

Tabela 5. Porażenie fałdów głosowych vs. powikłania po operacji tarczycy

Czynniki ryzyka porażen fałdów głosowych		Liczba NKW narażonych na ryzyko uszkodzenia 371 (100%)	Liczba porażen fałdów głosowych/ ilość NKW w grupie (100%)	Porażenie NKW 25 (6,74%) (100%)
Poziom PTH po operacji tarczycy	<i>PTH > 15 pg/mL</i>	317 (85,45%)	17 (5,36%)	68%
	<i>PTH \leq 15 pg/mL</i>	54 (14,55%)	8 (14,81%)	32%
	<i>Wynik surowy</i>			
Poziom wapnia po operacji tarczycy	<i>Ca \geq 8,8 mg/dl</i>	210 (56,60%)	13 (6,19%)	52%
	<i>Ca < 8,8 mg/dl</i>	161 (43,40%)	12 (7,45%)	48%
	<i>Wynik surowy</i>			
Poziom fosforu po operacji tarczycy	<i>Fosfor < 4,5 mg/dl</i>	307 (82,75%)	13 (4,23%)	52%
	<i>Fosfor \geq 4,5 mg/dl</i>	64 (17,25%)	12 (18,75%)	48%
	<i>Wynik surowy</i>			
Chrypka	<i>NIE</i>	342 (92,18%)	8 (2,34%)	32%
	<i>TAK</i>	29 (7,82%)	17 (58,62%)	68%
Krwawienie po operacji tarczycy	<i>NIE</i>	363 (97,84%)	24 (6,61%)	96%
	<i>TAK</i>	8 (2,16%)	1 (12,50%)	4%

4.1.3. Analiza składowych głównych z zastosowaniem wykresu rozrzutu ładunku – czynniki ryzyka vs. porażenie fałdów głosowych

Na rycinie 13 przedstawiono ogólne zależności między wszystkimi analizowanymi zmiennymi: czynnikami ryzyka a porażeniem fałdów głosowych. Przeprowadzono analizę składowych głównych z zastosowaniem wykresu rozrzutu ładunków dla wektorów własnych.



Rycina 13. Porażenie fałdów głosowych – analiza składowych głównych – PCA, algorytm NIPALS. Wykres rozrzutu ładunków dla wektorów własnych (PC 1 wz. PC2)

4.1.4. Regresja logistyczna jednowymiarowa – czynniki ryzyka vs. porażenie fałdów głosowych

W tabeli 6 przedstawiono wpływ czynników ryzyka wyrażonych w skalach ilorazowych/wyniki surowe na porażenia fałdów głosowych (regresja logistyczna jednowymiarowa). Przedstawiono następujące czynniki ryzyka: wiek pacjenta, BMI, objętość tarczycy, czas operacji, poziom PTH, Ca, fosforu oraz witaminy D₃ przed operacją tarczycy. W tabeli 6a przedstawiono zależności pomiędzy pooperacyjnymi wartościami PTH, Ca, P a porażeniem fałdów głosowych.

Tabela 6. Czynniki ryzyka porażen fałdów głosowych po operacjach tarczycy – regresja logistyczna jednowymiarowa

Czynniki ryzyka	Porażenie fałdów głosowych $n = 25$			
	P -wyraz wolny -współczynnik regresji	Iloraz szans OR	OR – 95% CI	OR + 95% CI
Wiek pacjentów	0,0002	0,050	0,010	0,236
BMI	0,6203	1,007	0,979	1,036
	0,0241	0,093	0,012	0,732
Objętość tarczycy	0,8088	0,991	0,921	1,066
	0,0000	0,065	0,040	0,106
Czas trwania operacji	0,4077	1,002	0,997	1,007
	0,0000	0,010	0,002	0,046
	0,0049	1,018	1,005	1,031
Poziom PTH przed operacją	0,0009	0,154	0,051	0,462
	0,1711	0,987	0,969	1,006
Poziom wapnia przed operacją	0,0001	0,000	0,000	0,000
	0,0003	8,254	2,620	26,003
Poziom fosforu przed operacją	0,0014	0,043	0,006	0,298
	0,5868	1,155	0,687	1,904
Poziom witaminy D ₃ przed operacją	0,0000	0,046	0,015	0,145
	0,3977	1,014	0,981	1,048

Tabela 6a. PTH, Ca, fosfor po operacji tarczycy a porażenie fałdów głosowych po operacjach tarczycy – regresja logistyczna jednowymiarowa

Zmienne niezależne: czynniki ryzyka po operacji	Porażenie fałdów głosowych $n = 25$			
	P -wyraz wolny -współczynnik regresji	Iloraz szans OR	OR – 95% CI	OR + 95% CI
Poziom PTH po operacji	0,0000	0,158	0,076	0,331
	0,0293	0,980	0,961	0,998
Poziom wapnia po operacji	0,2322	0,067	0,001	5,630
	0,9749	1,008	0,611	1,664
Poziom fosforu po operacji	0,0000	0,003	0,001	0,022
	0,0005	2,179	1,407	3,375

4.1.5. Analiza jednoczynnikowa nieparametrycznym testem χ^2 Pearsona – czynniki ryzyka vs. porażenie fałdów głosowych

W tabelach 7 i 7a przedstawiono wpływ czynników ryzyka (wyrażonych w skalach nominalnych) na porażenia fałdów głosowych. Przeanalizowano następujące czynniki ryzyka: płeć, rodzaj operacji, rozpoznanie kliniczne, współistnienie choroby autoimmunologicznej, rodzaj zmian w badaniu USG tarczycy, obraz RTG szyi i klatki piersiowej wraz z współwystępowaniem wola zamostkowego, zakres operacji oraz doświadczenie chirurga. Przeprowadzono analizę jednoczynnikową nieparametrycznym testem χ^2 Pearsona.

Tabela 7. Czynniki ryzyka porażen fałdów głosowych po operacjach tarczycy – analiza jednoczynnikowa nieparametrycznym testem χ^2 Pearsona

Płeć	Kobiety	Mężczyźni	Test χ^2 Pearsona	Poziom istotności p	Odds Ratio OR
Liczba NKW <i>n</i> (100%)	294 (100%)	77 (100%)			
Operacja	Pierwotna	Wtórna	2,061049	0,15111	1,277103
Liczba NKW <i>n</i> (100%)	356 (100%)	15 (100%)			
Rozpoznanie kliniczne	Wole guzkowe/ Wole guzkowe toksyczne	Choroba Gravesa-Basedowa/ Rak tarczycy	0,0001285	0,99096	7,835361
Liczba NKW <i>n</i> (100%)	24 (6,74%) 28 (100%)	1 (6,67%) 51 (100%)			
Choroba autoimmunologiczna	TAK	NIE	5,452729	0,14149	-
Liczba NKW <i>n</i> (100%)	16 (6,25%) 3 (10,71%)	0 (0%) 6 (11,76%)			
USG	Guz pojedynczy	Guzki mnogie/ Wole mięszone	2,147704	0,14278	1,864486
Liczba NKW <i>n</i> (100%)	51 (100%)	320 (100%)			
USG	Guz pojedynczy	Guzki mnogie/ Wole mięszone	2,7225895	0,25591	-
Liczba NKW <i>n</i> (100%)	1 (1,96%)	24 (7,5%)			
USG	Guz pojedynczy	Guzki mnogie/ Wole mięszone	2,7225895	0,25591	-
Liczba NKW <i>n</i> (100%)	55 (100%)	286 (100%) 30 (100%)			
USG	Guz pojedynczy	Guzki mnogie/ Wole mięszone	2,7225895	0,25591	-
Liczba NKW <i>n</i> (100%)	3 (5,45%)	22 (7,69%) 0 (0%)			

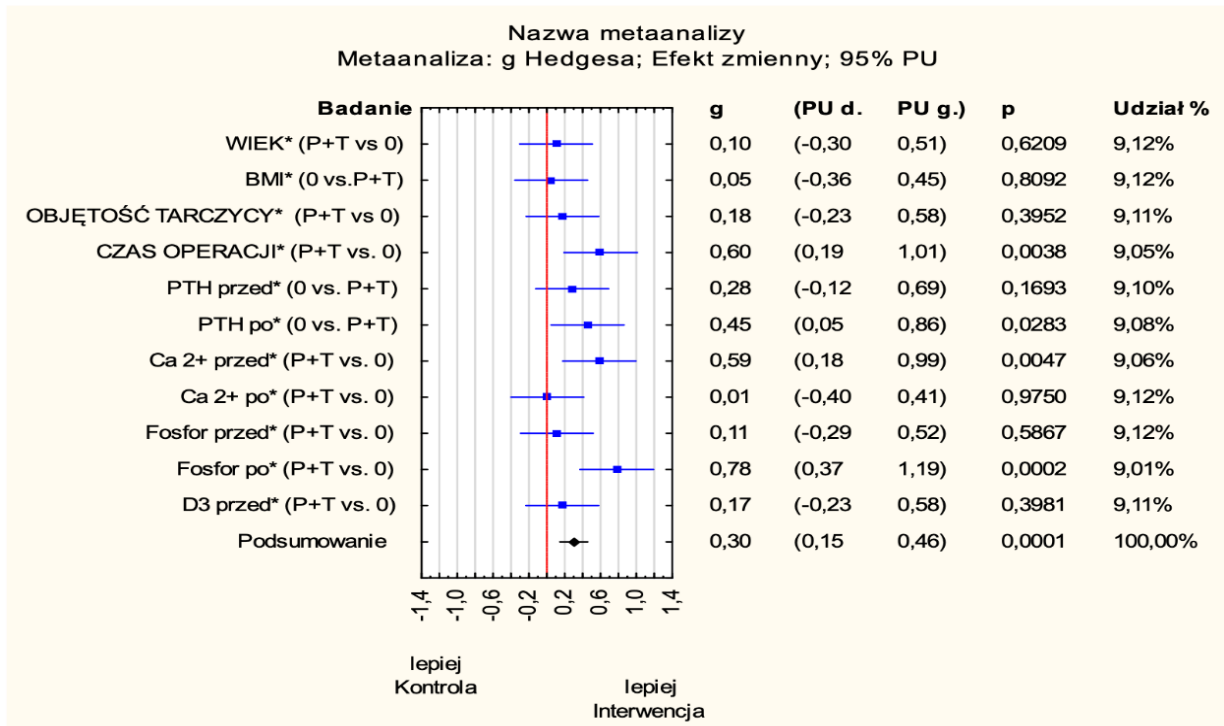
Tchawica przemieszczona	TAK	NIE			
Liczba NKW <i>n</i> (100%)	93 (100%)	278 (100%)			
Porażenie NKW <i>n</i> (%)	6 (6,45%)	19 (6,83%)	0,0162592	0,89854	2,429456
Wole zamostkowe	TAK	NIE			
Liczba NKW <i>n</i> (100%)	126 (100%)	245 (100%)			
Porażenie NKW <i>n</i> (%)	11 (8,73%)	14 (5,71%)	1,204261	0,27247	3,586166
Chirurg doświadczony	TAK	NIE			
Liczba NKW <i>n</i> (100%)	276 (100%)	95 (100%)			
Porażenie NKW <i>n</i> (%)	10 (3,62%)	15 (15,79%)	16,64587	0,00005	11,53296
Operacja całkowita	TAK	NIE			
Liczba NKW <i>n</i> (100%)	365 (100%)	6 (100%)			
Porażenie NKW <i>n</i> (%)	25 (6,85%)	0 (0%)	0,4406525	0,50681	-

Tabela 7a. Czynniki ryzyka porażień fałdów głosowych po operacjach tarczycy – analiza jednoczynnikowa nieparametrycznym testem χ^2 Pearsona

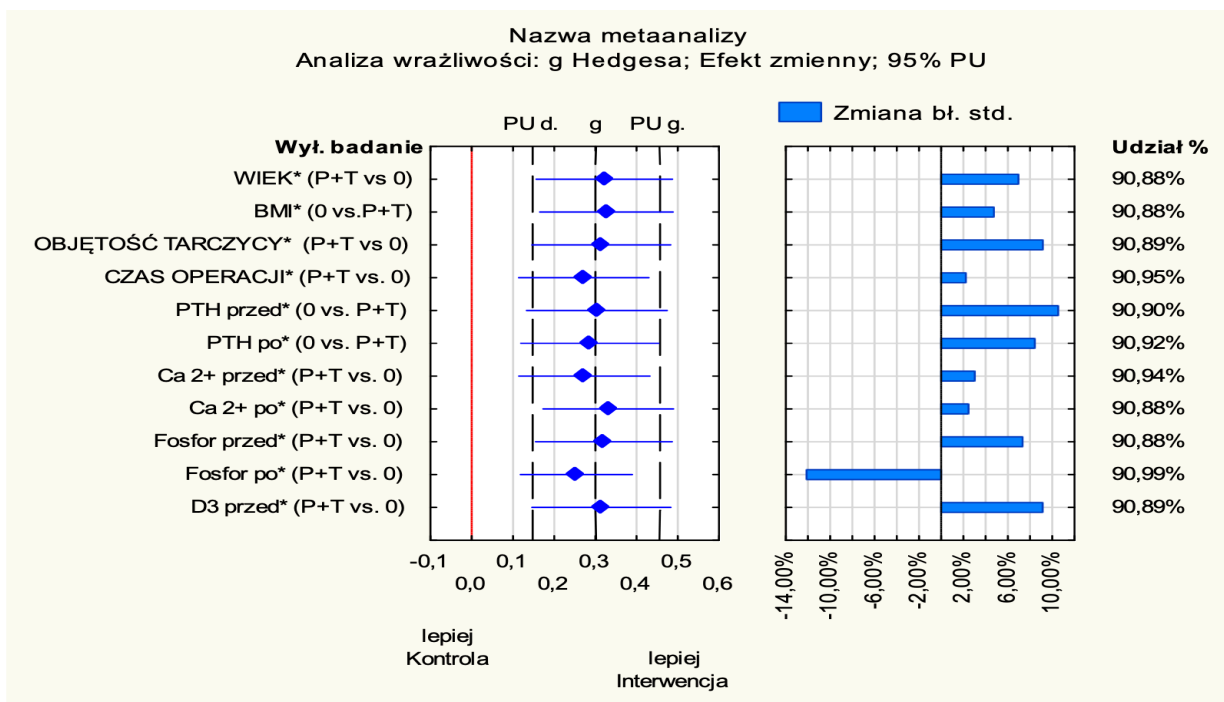
Krwawienie pooperacyjne	TAK	NIE	Test χ^2 Pearsona	Poziom istotności <i>p</i>	Odds Ratio OR
Liczba NKW <i>n</i> (100%)	8 (100%)	363 (100%)			
Porażenie NKW <i>n</i> (%)	1 (12,5%)	24 (6,61%)	0,4318704	0,51107	17,07873
Chrypka	TAK	NIE			
Liczba NKW <i>n</i> (100%)	29 (100%)	342 (100%)			
Porażenie NKW <i>n</i> (%)	17 (58,62%)	8 (2,34)%	134,7452	<i>p</i> < 0,0001	163,8117

4.1.6. Metaanaliza Hedgesa czynników ryzyka porażień fałdów głosowych

Na rycinie 14 przedstawiono metaanalizę czynników ryzyka porażień fałdów głosowych (wyrażonych w skalach ilorazowych) wraz z analizą wrażliwości danego czynnika (rycina 14a).

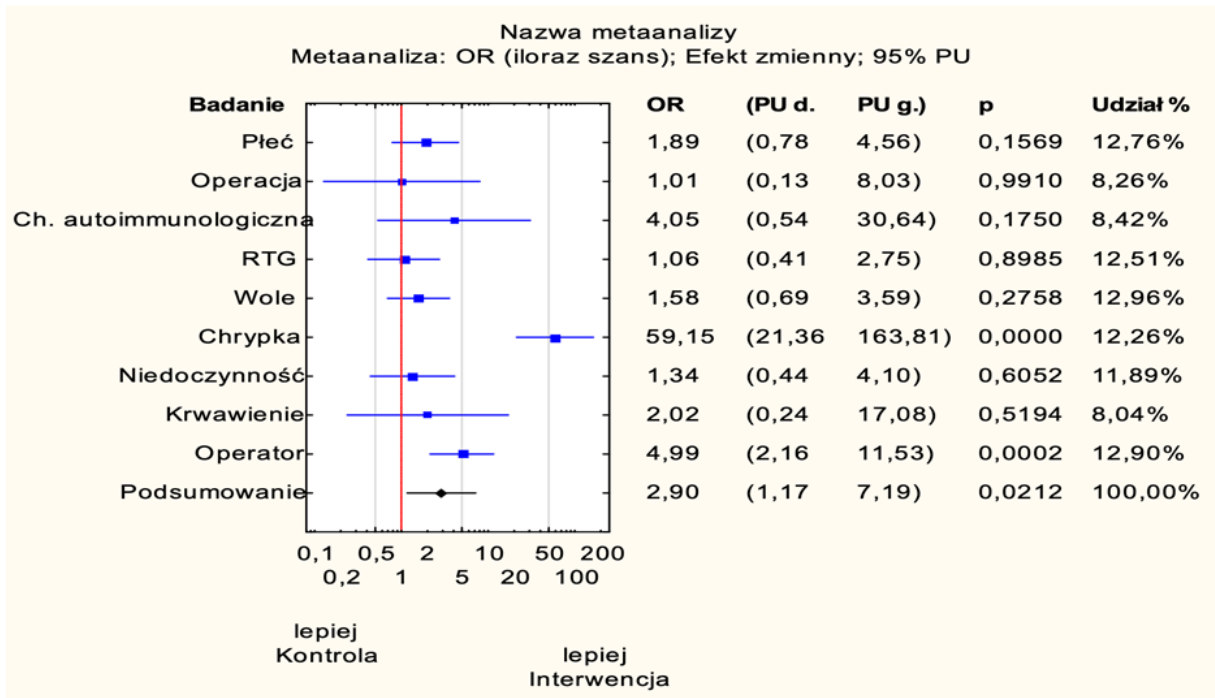


Rycina 14. Porażenie fałdów głosowych vs. czynniki ryzyka. Metaanaliza Hedgesa, efekt zmienny, $p < 0,05$

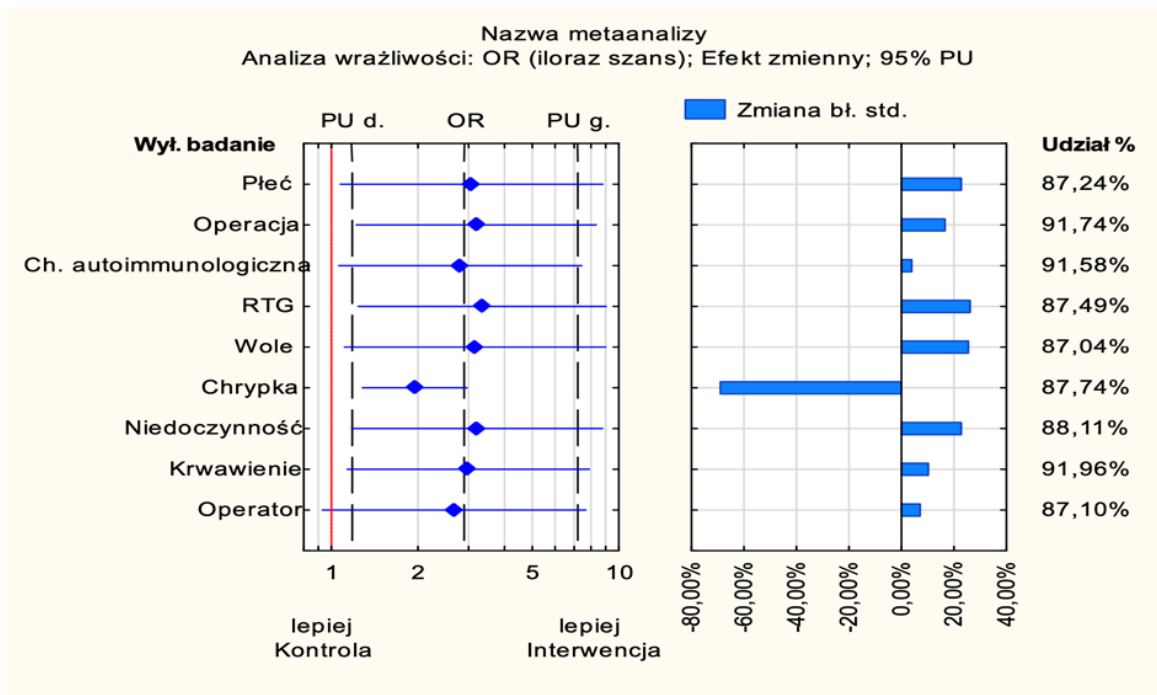


Rycina 14a. Metaanaliza, analiza wrażliwości Hedgesa

Na rycinie 15 przedstawiono metaanalizę czynników ryzyka porażenia fałdów głosowych wyrażonych w skalach nominalnych wraz z analizą wrażliwości danego czynnika (rycina 15a).



Rycina 15. Porażenie fałdów głosowych vs. czynniki ryzyka (skala nominalna) Hedgesa, efekt zmienny, $p < 0,05$



Rycina 15a. Porażenie fałdów głosowych vs. czynniki ryzyka (skala nominalna), analiza wrażliwości Hedgesa

4.1.7. Podsumowanie wyników

Celem pierwszego badania przeprowadzonego na potrzeby rozprawy doktorskiej była analiza czynników ryzyka porażen fałdów głosowych po operacjach tarczycy przeprowadzonych w Klinice Chirurgii Ogólnej, Małoinwazyjnej i Endokrynologicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu w latach 2018-2020. Analizę przeprowadzono na podstawie grupy badawczej 211 pacjentów, natomiast powikłanie w postaci porażen fałdów głosowych przeliczano na NKW narażone na ryzyko uszkodzenia podczas operacji. Spośród 211 pacjentów u 51 wykonano hemistrumektomię, a u 160 zakres operacji obejmował oba płaty tarczycy, co dało grupę 371 NKW narażonych na ryzyko uszkodzenia podczas operacji tarczycy. Całkowita ilość uszkodzeń NKW w bezpośrednim okresie pooperacyjnym wyniosła 6,74%; w tym 5,4% porażen przejściowych i 1,34% porażen trwałych. Porażenia jednostronne dotyczyły 9,0% pacjentów, natomiast porażenie obustronne wystąpiły u 3 (1,4%) chorych. Wśród pacjentów z porażeniem obustronnym u jednego było to porażenie trwałe, wymagające wyłonienia tracheostomii w przebiegu pooperacyjnym; u pozostałych dwóch było to porażenie przejściowe. Głównym objawem porażenia fałdów głosowych po operacji usunięcia tarczycy była chrypka, która wystąpiła u 68% pacjentów z uszkodzeniem NKW, u 32% z parzą NKW głos nie budził zastrzeżeń po operacji. Wystąpienie pooperacyjnej chrypki korelowało z porażeniem NKW na poziomie istotności statystycznej ($p < 0,0001$). Niemniej jednak wśród wszystkich przypadków, w których wystąpiła pooperacyjna chrypka, w 42% nie miała ona związku z porażeniem fałdów głosowych.

Ze względu na tak nieliczną grupę pacjentów z trwałym uszkodzeniem NKW, a także na brak możliwości przewidywania charakteru uszkodzenia nerwu w bezpośrednim okresie pooperacyjnym dalsze analizy przeprowadzono dla całkowitej liczby porażen fałdów głosowych stwierdzanych bezpośrednio po operacji, która dotyczyła 25 uszkodzeń NKW – jest to suma porażen przejściowych i trwałych.

Wyszczególniono 17 przedoperacyjnych czynników ryzyka, uwzględniając zarówno czynnik ludzki, niezależny od pacjenta, jak i samą patologię gruczołu tarczowego oraz rodzaj leczenia operacyjnego. Oceniono również współwystępowanie porażenia fałdów głosowych z innymi pooperacyjnymi powikłaniami.

Pierwszy etap badań miał na celu przeanalizowanie ogólnych zależności między czynnikami ryzyka powikłań a porażeniem fałdów głosowych. W tym celu zastosowano wielowymiarowe techniki „*data mining*”, oparte na redukcji wymiaru analizy składowych głównych (PCA) i analizy korespondencji, redukując liczbę wymiarów do 2 (PC 1 i PC 2).

Analiza wykresu rozrzutu ładunków wektorów własnych PC1 i PC2 skorelowała potencjalną możliwość wystąpienia powikłań z następującymi czynnikami ryzyka: operacją wtórną, płcią, wiekiem, rozpoznaniem klinicznym, doświadczeniem chirurga, a także z poziomem PTH przed operacją oraz poziomem fosforu po operacji tarczycy.

W dalszym etapie rozprawy doktorskiej w celu oceny wytypowanych czynników ryzyka, zarówno tych na podstawie rozkładu rozrzutu ładunku, jak i pozostałych, przeprowadzono testy nieparametryczne dla zmiennych o charakterze nominalnym (analiza jednoczynnikowa nieparametrycznym testem χ^2 Pearsona) oraz opracowano modele regresji logistycznej dla zmiennych o charakterze ilorazowym.

Analiza jednoczynnikowa nieparametrycznym testem χ^2 Pearsona wykazała statystycznie istotną korelację między ryzykiem uszkodzenia NKW a doświadczeniem chirurga ($\chi^2 = 16,64$, $p = 0,00005$). Otrzymany współczynnik ilorazu szans $OR = 11,53$ oznacza, że operacje wykonywane przez mniej doświadczonych chirurgów w dziedzinie chirurgii tarczycy obarczone były ponad 10-krotnie większym ryzykiem uszkodzenia fałdów głosowych. W grupie pacjentów operowanych przez doświadczonych chirurgów odsetek porażen fałdów głosowych wyniósł 3,63%, natomiast wśród chirurgów wykonujących operacje tarczycy sporadycznie odsetek uszkodzeń NKW wyniósł 15,79%. Ponad 60% wszystkich porażen fałdów głosowych było udziałem chirurgów z mniejszym doświadczeniem w zakresie operacji tarczycy.

Analiza jednoczynnikowa nieparametrycznym testem χ^2 Pearsona nie wykazała istotności statystycznej ($p > 0,05$) pomiędzy częstością wystąpienia porażenia fałdów głosowych a czynnikami ryzyka takimi jak: płeć, rodzaj operacji tarczycy, rozpoznanie kliniczne, współwystępowanie choroby autoimmunologicznej, charakter zmian ogniskowych obserwowanych w USG tarczycy, przemieszczenia/przewężenia tchawicy, wole zamostkowe oraz zakres operacji tarczycy. Niemniej jednak analiza odsetka procentowego powikłań w wyszczególnionych grupach pozwala na wskazanie następujących zależności. W grupie mężczyzn poddanych tyroidektomii odsetek powikłań był dwukrotnie wyższy niż u kobiet (10,39% vs. 5,78%). Również dwukrotnie częściej porażenie fałdów głosowych występowało w grupie pacjentów operowanych z powodu raka tarczycy (11,76%) niż z powodu schorzeń łagodnych (5,93%). Częściej porażenie fałdów głosowych obserwowano u pacjentów z wolem zamostkowym (8,73%) w stosunku do pacjentów z wolem zlokalizowanym typowo na szyi (5,71%). Wszystkie powikłania (100%) związane z uszkodzeniem NKW wystąpiły u pacjentów, u których płat tarczycy był usuwany w całości; nie obserwowano powikłań w zabiegach mniej radykalnych.

Model regresji logistycznej dla zmiennych o charakterze ilorazowym wykazał na poziomie istotności statystycznej zależność między występowaniem porażenia fałdów głosowych a czasem trwania operacji tarczycy ($p = 0,0049$, OR = 1,018, OR – 95% CI-1,005, OR + 95% CI-1.031); dłuższy czas trwania operacji wpływał na wzrost częstości występowania uszkodzeń NKW. Ponadto analiza wykazała, że częstość uszkodzeń NKW korelowała z wysokim przedoperacyjnym poziomem wapnia ($p = 0,0003$, OR = 8,254, OR – 95% CI-2,620, OR + 95% CI-26,003). Model regresji logistycznej dla zmiennych o charakterze liniowym nie potwierdził na poziomie istotności statystycznej ($p > 0,05$) zależności pomiędzy wiekiem, BMI, objętością tarczycy, PTH, poziomem fosforu oraz poziomem wapnia a częstością występowania porażen fałdów głosowych. Natomiast wyniki procentowe w wybranych grupach czynników ryzyka pozwoliły wyciągnąć pewne zależności między czynnikami ryzyka a częstością występowania powikłań. Nieznacznie częściej do uszkodzenia NKW dochodziło u pacjentów po 65. roku życia (9,09%) w stosunku do pacjentów młodszych (6,01%). Ponad 70% wszystkich porażen fałdów głosowych wystąpiło u pacjentów z nadwagą lub otyłością.

W rozprawie doktorskiej zwrócono również uwagę na współistnienie porażen fałdów głosowych z zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej po wycięciu gruczołu tarczowego oraz z krwawieniem pooperacyjnym wymagającym rewizji rany. Tylko u jednego pacjenta z uszkodzeniem NKW współwystępowało krwawienie. Analiza jednoczynnikowa nieparametrycznym testem χ^2 Pearsona nie wykazała istotnej zależności pomiędzy występowaniem krwawień pooperacyjnych a porażeniem fałdów głosowych ($\chi^2 = 0,4318$, $p = 0,51107$). Natomiast model regresji logistycznej wykazał zależność na poziomie istotności statystycznej współwystępowania uszkodzeń NKW z pooperacyjnym spadkiem poziomu PTH ($p = 0,0293$, OR 0,98, OR – 95% CI-0,961, OR + 95% CI – 0,998) oraz wzrostem poziomu fosforu ($p = 0,0005$, OR 2,179, OR – 95% CI-1,407, OR + 95% CI – 3,375). W grupie pacjentów, u których po operacji tarczycy stwierdzano spadek poziomu PTH poniżej 15 pg/mL trzykrotnie częściej występowało porażenie fałdów głosowych (14,81%) w stosunku do pacjentów, u których poziom PTH był w normie (5,36%). W grupie pacjentów z podwyższonym poziomem fosforu powyżej 4,5 mg/dl częstość porażen fałdów głosowych (7,84%) była dwukrotnie wyższa niż w grupie pacjentów z poziomem fosforu w granicach normy (3,33%).

Podsumowaniem badań dotyczących wpływu wybranych czynników ryzyka na porażenie fałdów głosowych była metaanaliza według modelu efektów zmiennych, która wykazała istotnie statystycznie wpływ czterech zmiennych współistniejących z parą fałdów głosowych. Był to czas trwania operacji, wysoki poziom Ca przed operacją oraz niski poziom PTH wraz

z podwyższonym poziomem P po operacji tarczycy. Model interakcji przy założeniu efektów zmiennych wykazał, że iloraz szans wynikający z jednoczesnego wpływu wszystkich uwzględnionych w metaanalizie 11 zmiennych na wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia porażenia fałdów głosowych jest na poziomie istotności statystycznej $p = 0,0001$. Metaanaliza dla czynników ryzyka wyrażanych w skalach nominalnych wykazała istotny statystycznie wpływ doświadczenia operatora na wystąpienie porażenia fałdów głosowych. Ponadto chrypkę w bezpośrednim okresie pooperacyjnym należy uznać za czynnik istotnie statystycznie korelujący z porażeniem fałdów głosowych, mimo że jej obecność w ponad 30% może towarzyszyć pacjentom z prawidłową ruchomością fałdów głosowych.

4.2. Niedoczynność przytarczyc a pooperacyjna hipokalcemia po operacjach tarczycy

Spośród 211 pacjentów operowanych w Klinice Chirurgii Ogólnej, Małoinwazyjnej i Endokrynologicznej w latach 2018-2020 pooperacyjną niedoczynność przytarczyc zdefiniowaną jako spadek poziomu PTH poniżej 15,00 pg/mL obserwowano u 27 chorych. Niedoczynność przytarczyc wystąpiła u 2 (3,92%) spośród 51 pacjentów, u których wykonano lobektomię oraz u 25 (15,63%) spośród 160 pacjentów, u których wykonano całkowite lub prawie całkowite wycięcia tarczycy. Analiza jednoczynnikowa nieparametrycznym testem χ^2 Pearsona wykazała statystycznie istotną korelację między występowaniem pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc a zakresem operacji tarczycy ($p = 0,02935$, OR = 4,5).

Dalsze analizy statystyczne, dotyczące wpływu czynników ryzyka na występowanie pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc oraz hipokalcemii, przeprowadzono w grupie 160 pacjentów, u których operacja tarczycy dotyczyła wyłącznie obu płatów tarczycy. Umożliwiło to ujednoczenie grupy badawczej poprzez wyeliminowanie wpływu na powikłania bardzo silnego, istotnego statystycznie czynnika, jakim jest zakres operacji na gruczole tarczowym.

W tabeli 8 przedstawiono częstość występowania pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc oraz hipokalcemii wśród pacjentów operowanych z powodu schorzeń tarczycy w Klinice Chirurgii Ogólnej, Małoinwazyjnej i Endokrynologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu w latach 2018-2020.

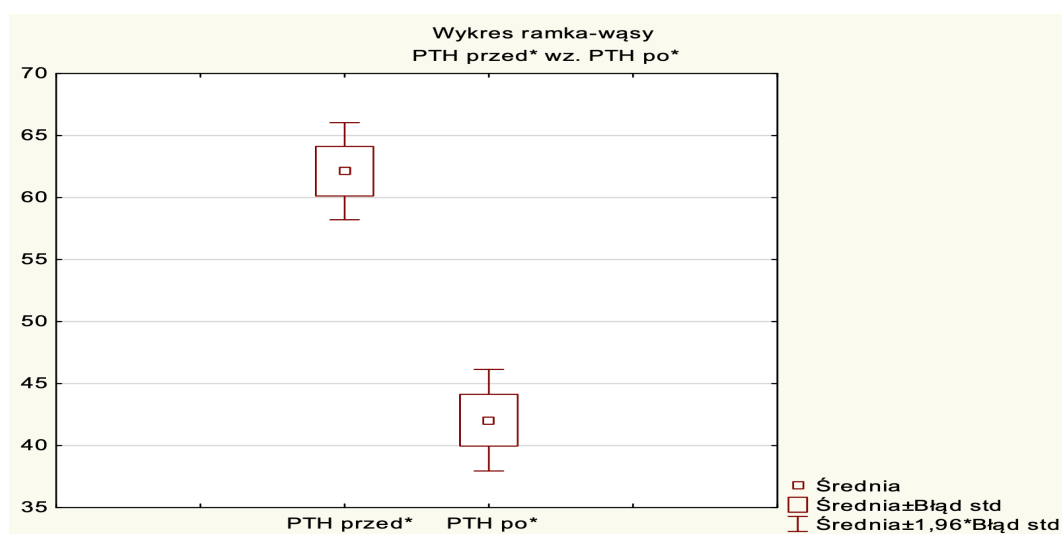
Tabela 8. Niedoczynność przytarczyc a hipokalcemia po operacjach tarczycy

Liczba pacjentów z obustronnym wycięciem tarczycy, n (%)	160		100%
Pooperacyjna niedoczynność przytarczyc w bezpośrednim okresie po operacji tarczycy (PTH < 15 pg/mL), n (%)	25	(100%)	15,63%
– z objawami klinicznymi tężyczki	19	76%	11,88%
– z towarzyszącą hipokalcemią (Ca < 8,8 mg/dl)	23	92%	14,38%
– z towarzyszącą hiperfosfatemią (P > 4,5 mg/dl)	9	36%	5,63%
– z niedoborem witaminy D ₃ (Wit D ₃ < 30 ng/ml)	16	64%	10%
<i>Pooperacyjna niedoczynność przytarczyc trwała</i>	<i>3</i>	<i>(100%)</i>	<i>1,875%</i>
Pooperacyjna hipokalcemia (Ca < 8,8 mg/dl), n (%)	72	100%	45%
– z objawami klinicznymi tężyczki	21	29,17%	13,13%
– ze spadkiem PTH < 15 pg/mL	23	31,94%	14,38%
– z towarzyszącą hiperfosfatemią (P > 4,5 mg/dl)	19	26,39%	11,88%
– z niedoborem witaminy D ₃ (Wit D ₃ < 30 ng/ml)	43	55,72%	26,88%
<i>Pooperacyjna hipokalcemia trwała</i>	<i>5</i>	<i>100%</i>	<i>3,125%</i>

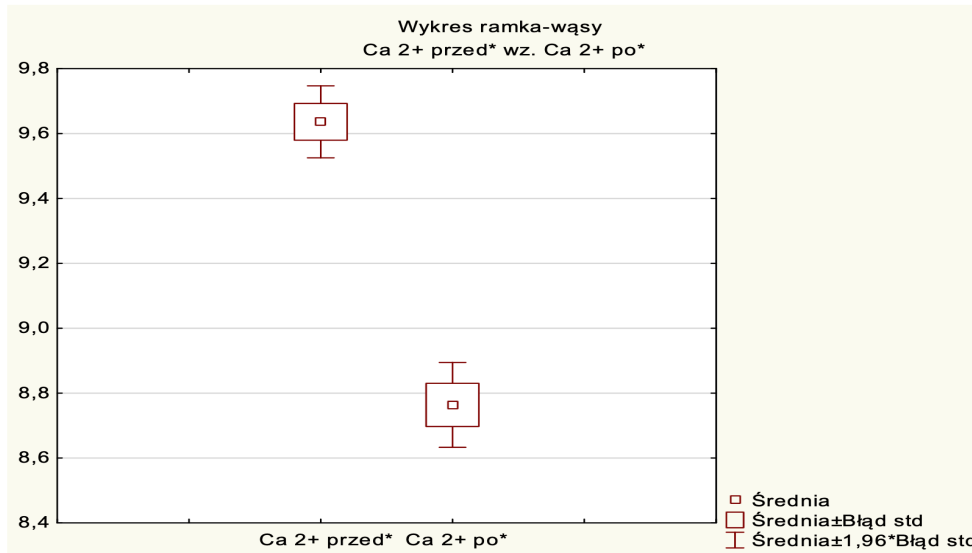
4.2.1. Parathormon, gospodarka wapniowo-fosforanowa

przed vs. po operacjach tarczycy – parametryczny test t-Studenta dla prób niezależnych

Na rycinie 16 przedstawiono wpływ operacji tarczycy na zmianę stężenia PTH; średni poziom PTH przed operacją tarczycy wynosił 62,1248 (\pm 25,2573) pg/mL, natomiast po operacji tarczycy wynosił 42,0436 (\pm 26,4073) pg/mL, $p < 0,001$.

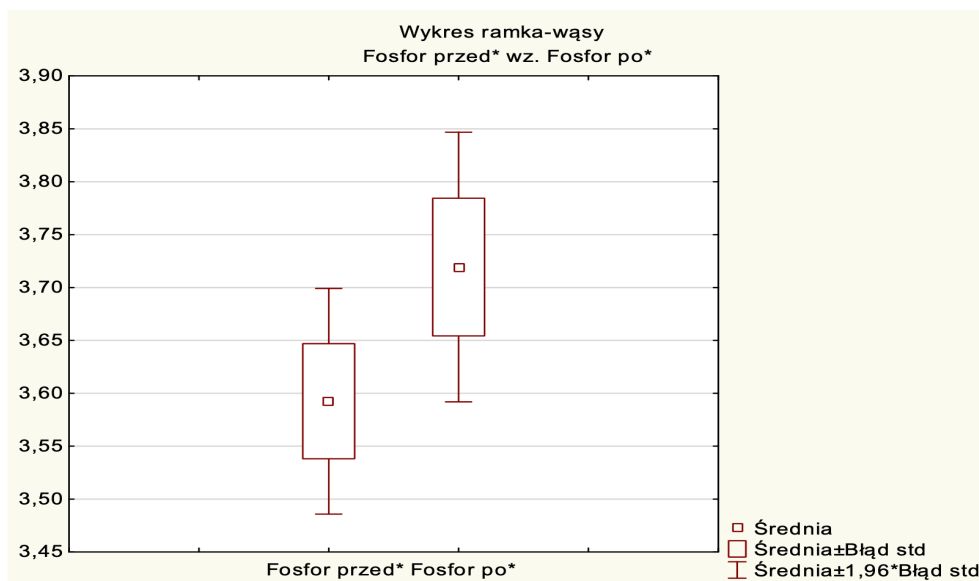

Rycina 16. Poziom PTH przed vs. po leczeniu operacyjnym – parametryczny test t-Studenta dla prób niezależnych

Na rycinie 17 przedstawiono wpływ operacji tarczycy na zmianę stężenia poziomu wapnia; średni poziom wapnia przed operacją tarczycy wynosił 9,63612 ($\pm 0,71509$) mg/dl, natomiast po operacji tarczycy wynosił 8,76368 ($\pm 0,84301$) mg/dl, $p < 0,001$.



Rycina 17. Poziom wapnia przed vs. po leczeniu operacyjnym – parametryczny test t-Studenta dla prób niezależnych

Na rycinie 18 przedstawiono wpływ operacji tarczycy na zmianę stężenia poziomu fosforu; średni poziom fosforu przed operacją tarczycy wynosił 3,59250 ($\pm 0,68822$) mg/dl, natomiast po operacji 3,71937 ($\pm 0,82221$) mg/dl, $p = 0,13545$.



Rycina 18. Poziom fosforu przed vs. po leczeniu operacyjnym – parametryczny test t-Studenta dla prób niezależnych

4.2.2. Czynniki ryzyka a niedoczynność przytarczyc i hipokalcemia po operacjach tarczycy

W tabeli 9 przedstawiono czynniki ryzyka pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc oraz hipokalcemii. Wskazano odsetek powikłań w wyszczególnionych grupach ryzyka oraz procentowy rozkład powikłań ze względu na czynnik ryzyka.

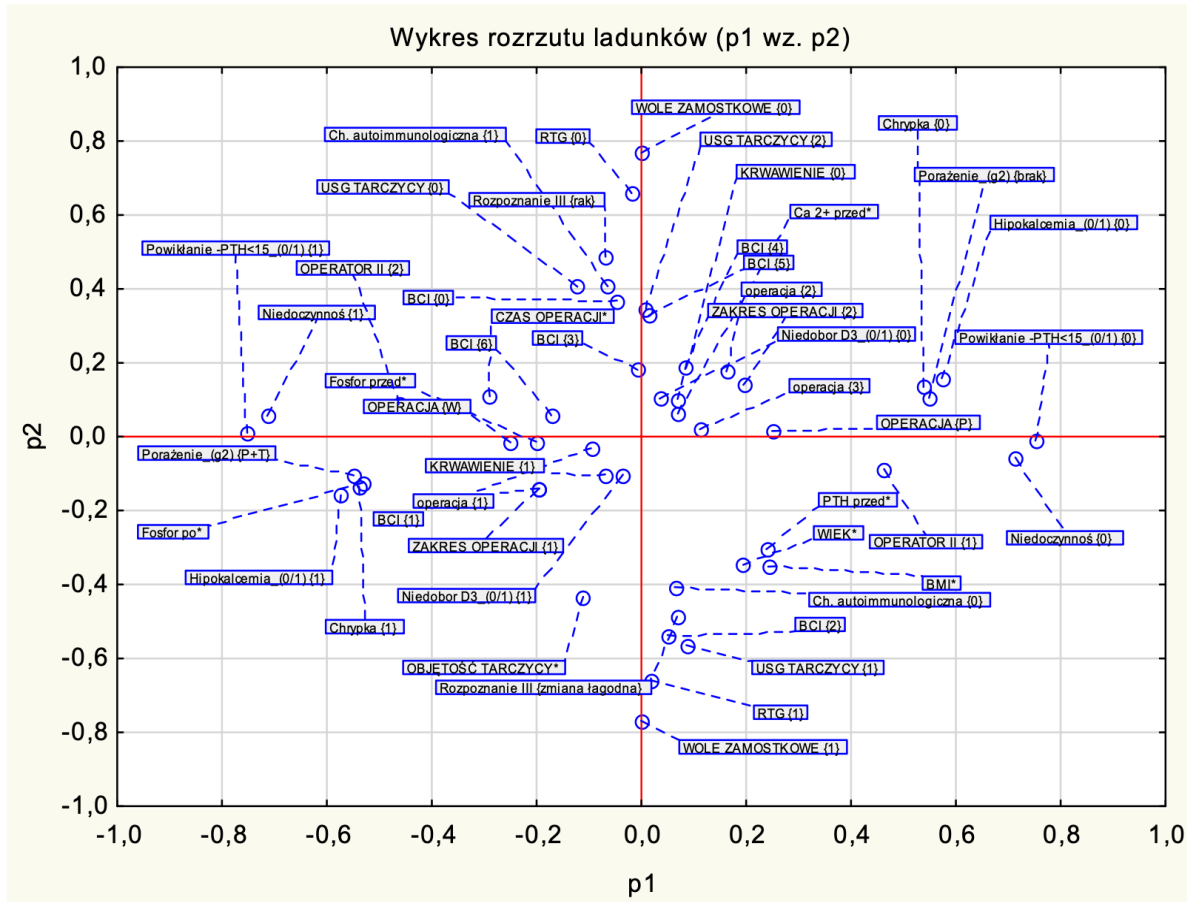
Tabela 9. Czynniki ryzyka a niedoczynność przytarczyc i hipokalcemia

Czynniki ryzyka powikłań	Liczba pacjentów <i>n</i> = 160 (100%)	Niedoczynność przytarczyc PTH < 15 pg/mL		Hipokalcemia Ca < 8,8 mg/dl		
		Liczba pacjentów w grupie ryzyka <i>n</i> (100%)	Liczba pacjentów <i>n</i> = 25 (100%)	Liczba pacjentów w grupie ryzyka <i>n</i> (100%)	Liczba pacjentów <i>N</i> = 72 (100%)	
Wiek	< 65 r.ż.	121 (75,63%)	17 (14,05%)	68%	55 (45,45%)	76,39%
	≥ 65 r.ż.	39 (24,37%)	8 (20,51%)	32%	17 (43,59%)	23,61%
<i>Wynik surowy</i>						
Płeć	<i>Kobiety</i>	129 (80,63%)	20 (15,5%)	80%	61 (47,29%)	84,72%
	<i>Mężczyźni</i>	31 (19,37%)	5 (16,13%)	20%	11 (35,48%)	15,28%
BMI (kg/m ²)	<i>Niedowaga (≤18,5)</i>	2 (1,25%)	1 (50%)	4%	2 (100%)	2,78%
	<i>Prawidłowa masa ciała (18,5-24,9)</i>	50 (31,25%)	10 (20%)	40%	26 (52%)	36,11%
	<i>Nadwaga (25-29,9)</i>	62 (38,75%)	9 (14,52%)	36%	28 (45,16%)	38,89%
	<i>Otyłość (>30)</i>	46 (28,75%)	5 (10,87%)	20%	16 (34,78%)	22,22%
	<i>Wynik surowy</i>					
Rozpoznanie kliniczne	<i>Wole guzkowe</i>	106 (66,25%)	18 (16,98%)	72%	47 (44,34%)	65,28%
	<i>Wole guzkowe toksyczne</i>	14 (8,75%)	1 (7,14%)	4%	9 (64,29%)	12,5%
	<i>Choroba Gravesa- -Basedowa</i>	18 (11,25%)	2 (11,11%)	8%	9 (50,00%)	12,5%
	<i>Rak tarczycy</i>	22 (13,75%)	4 (18,18%)	16%	7 (31,82%)	9,72%
Zmiany ogniskowe w tarczycy	<i>Pojedyncze</i>	16 (10%)	3 (18,75%)	12%	7 (43,75%)	9,72%
	<i>Mnogie</i>	129 (80,63%)	21 (16,28%)	84%	58 (44,96%)	80,56%
	<i>Wole miąższowe</i>	15 (9,37%)	1 (6,67%)	4%	7 (46,67%)	9,72%
Objętość całkowita	≤ 25 ml	47 (29,3%)	6 (12,77%)	24%	24 (51,06%)	33,33%
	25-50 ml	73 (45,63%)	13 (17,81%)	52%	25 (34,25%)	34,73%
	> 50 ml	40 (25,00%)	6 (15,0%)	24%	23 (57,5%)	31,94%
	<i>Wynik surowy</i>					

Tchawica przemieszczona/ przewężona	<i>NIE</i>	118 (73,74%)	20 (16,95%)	80%	50 (42,37%)	69,44%
	<i>TAK</i>	42 (26,25%)	5 (11,90%)	20%	22 (52,38%)	30,55%
Wole zamostkowe	<i>NIE</i>	101 (63,13%)	16 (15,84%)	64%	42 (41,58%)	58,33%
	<i>TAK</i>	59 (36,87%)	9 (15,25%)	36%	30 (50,85%)	41,67%
Choroba autoimmuno- logiczna	<i>NIE</i>	135 (84,38%)	22 (16,3%)	88%	58 (42,96%)	80,6%
	<i>TAK</i>	25 (15,62%)	3 (12,0 %)	12%	14 (56,0%)	19,4%
Operacja	<i>Pierwotna</i>	155 (96,88%)	23 (14,84%)	92%	69 (44,52%)	95,83%
	<i>Wtórna</i>	5 (3,12%)	2 (40,0%)	8%	3 (60,0%)	4,17%
Zakres operacji tarczycy	<i>Całkowity</i>	156 (97,5%)	25 (16,03%)	100%	71(45,51%)	98,61%
	<i>Częściowy</i>	4 (2,5%)	0 (0%)	0%	1 (25,0%)	1,39%
Chirurg doświadczony	<i>NIE</i>	40 (25,0%)	11 (27,5%)	44%	22 (55,0%)	30,55%
	<i>TAK</i>	120 (75,0%)	14 (11,67%)	56%	50 (41,67%)	69,55%
Czas trwania operacji [min]	<i>Wynik surowy</i>					
Poziom PTH przed operacją [pg/mL]	<i>Wynik surowy</i>					
Poziom wapnia przed operacją [mg/dl]	<i>Wynik surowy</i>					
Poziom fosforu przed operacją [mg/dl]	<i>Wynik surowy</i>					
Poziom witaminy D ₃ przed operacją [ng/ml]	<i>Niedobór [≤ 30]</i>	84 (52,5%)	16 (19,05%)	64%	47 (55,95%)	65,28%
	<i>Poziom prawidłowy [> 30]</i>	76 (47,5%)	9 (11,84%)	36%	25 (32,89%)	34,72%
	<i>Wynik surowy</i>					

4.2.3 Analiza składowych głównych z zastosowaniem wykresu rozrzutu ładunku – czynniki ryzyka vs. pooperacyjna niedoczynność przytarczyc oraz hipokalcemia

Na rycinie 19 przedstawiono ogólne zależności między wszystkimi analizowanymi zmiennymi: czynnikami ryzyka a pooperacyjną niedoczynnością przytarczyc oraz hipokalcemią. Przeprowadzono analizę składowych głównych z zastosowaniem wykresu rozrzutu ładunków dla wektorów własnych.



Rycina 19. Pooperacyjna niedoczynność przytarczyc i hipokalcemia – analiza składowych głównych – PCA, algorytm NIPALS. Wykres rozrzutu ładunków dla wektorów własnych (PC 1 wz. PC2)

4.2.4. Niedoczynność przytarczyc po operacjach tarczycy

4.2.4.1. Czynniki ryzyka pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc – regresja logistyczna jednowymiarowa

W tabeli 10 przeanalizowano wpływ czynników ryzyka wyrażonych w skalach ilorazowych na występowanie pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc (regresja logistyczna jednowymiarowa). Uwzględniono następujące czynniki ryzyka: wiek, BMI, objętość tarczycy, czas operacji, poziom PTH, wapnia, fosforu oraz witaminy D₃ przed operacją tarczycy. W tabeli 10a przedstawiono korelację pomiędzy pooperacyjną niedoczynnością przytarczyc a poziomem wapnia i fosforu.

Tabela 10. Czynniki ryzyka niedoczynności przytarczyc po operacjach tarczycy – regresja logistyczna jednowymiarowa

Czynniki ryzyka powikłań		Niedoczynność przytarczyc PTH < 15 pg/mL			
		p	Iloraz szans OR	OR – 95% CI	OR + 95% CI
Wiek pacjentów	wyraz wolny	0,1008	0,272	0,057	1,288
	współczynnik regresji	0,6179	0,993	0,964	1,022
BMI	wyraz wolny	0,6853	0,628	0,066	5,950
	współczynnik regresji	0,2860	0,956	0,880	1,038
Objętość tarczycy	wyraz wolny	0,0000	0,185	0,108	0,316
	współczynnik regresji	0,9860	1,000	0,993	1,007
Czas trwania operacji	wyraz wolny	0,0086	0,116	0,023	0,579
	współczynnik regresji	0,5492	1,004	0,990	1,019
Poziom PTH przed operacją	wyraz wolny	0,3661	0,581	0,179	1,887
	współczynnik regresji	0,0554	0,981	0,961	1,000
Poziom wapnia przed operacją	wyraz wolny	0,2527	0,009	0,000	28,660
	współczynnik regresji	0,4608	1,365	0,597	3,124
Poziom fosforu przed operacją	wyraz wolny	0,2734	0,255	0,022	2,945
	współczynnik regresji	0,7967	0,915	0,465	1,799
Poziom witaminy D₃ przed operacją	wyraz wolny	0,0237	0,250	0,075	0,831
	współczynnik regresji	0,6069	0,990	0,954	1,028

Tabela 10a. Niedoczynności przytarczyc a poziom wapnia i fosforu po operacjach tarczycy – regresja logistyczna jednowymiarowa

Czynniki ryzyka powikłań		Niedoczynność przytarczyc PTH < 15 pg/mL			
		p	Iloraz szans OR	OR – 95% CI	OR + 95% CI
Poziom wapnia po operacji	wyraz wolny	$p < 0,0001$	265911,78	719,70	98247240,27
	współczynnik regresji	$p < 0,0001$	0,189	0,093	0,383
Poziom fosforu po operacji	wyraz wolny	$p < 0,0001$	0,003	0,000	0,032
	współczynnik regresji	$p < 0,0003$	2,901	1,618	5,202

4.2.4.2. Czynniki ryzyka pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc – analiza jednoczynnikowa nieparametrycznym testem χ^2 Pearsona

W tabeli 11 przeanalizowano wpływ czynników ryzyka wyrażonych w skalach nominalnych na pooperacyjną niedoczynność przytarczyc. Uwzględniono następujące czynniki ryzyka: płeć, rodzaj operacji, rozpoznanie kliniczne, współwystępowanie choroby autoimmunologicznej, rodzaj zmian ogniskowych w tarczycy, przemieszczenie lub przewężenie tchawicy, wole zamostkowe, zakres operacji oraz doświadczenie chirurga i przedoperacyjny niedobór witaminy D₃. Przeprowadzono analizę jednoczynnikową nieparametrycznym testem χ^2 Pearsona.

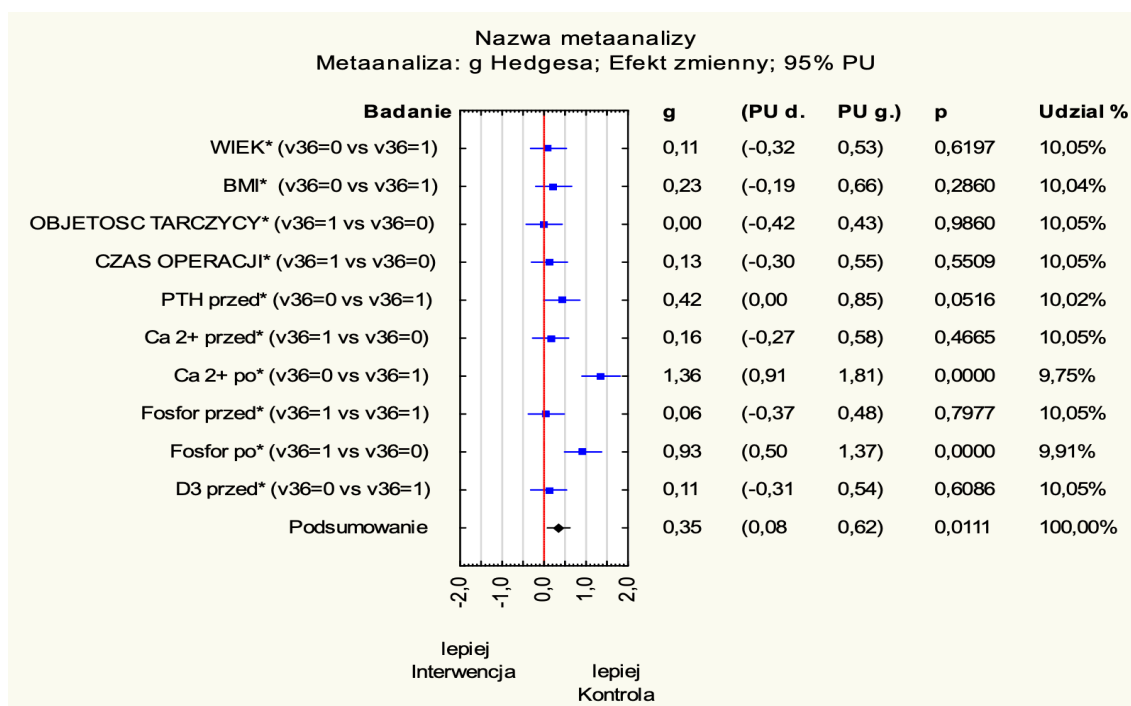
Tabela 11. Czynniki ryzyka niedoczynności przytarczyc po operacjach tarczycy – analiza jednoczynnikowa nieparametrycznym testem χ^2 Pearsona

Czynniki ryzyka powikłań	Liczba pacjentów <i>n</i> (100%)		Test χ^2 Pearsona	Poziom istotności <i>p</i>	Odds Ratio OR
	Liczba pacjentów <i>n</i> (%) z niedoczynnością przytarczyc:				
Płeć	Kobiety	Mężczyźni	0,0074093	0,93141	2,779639
	129 (100%)	31 (100%)			
	20 (15,5%)	5 (16,13%)			
Operacja	Pierwotna	Wtórna	2,326021	0,12723	24,16800
	155 (100%)	5 (100%)			
	23 (14,84%)	2 (40,00%)			
Rozpoznanie kliniczne	Wole guzkowe/ Wole guzkowe toksyczne	Choroba Gravesa-Basedowa/ Rak tarczycy	1,299170	0,72933	-
	106 (100%)	18 (100%)			
	14 (100%)	22 (100%)			
	18 (16,98%)	2 (11,11%)			
	1 (7,14%)	4 (18,18%)			
Choroba autoimmunologiczna	TAK	NIE	0,2953306	0,58682	2,544062
	25 (100%)	135 (100%)			
	3 (12,0%)	22 (16,30%)			

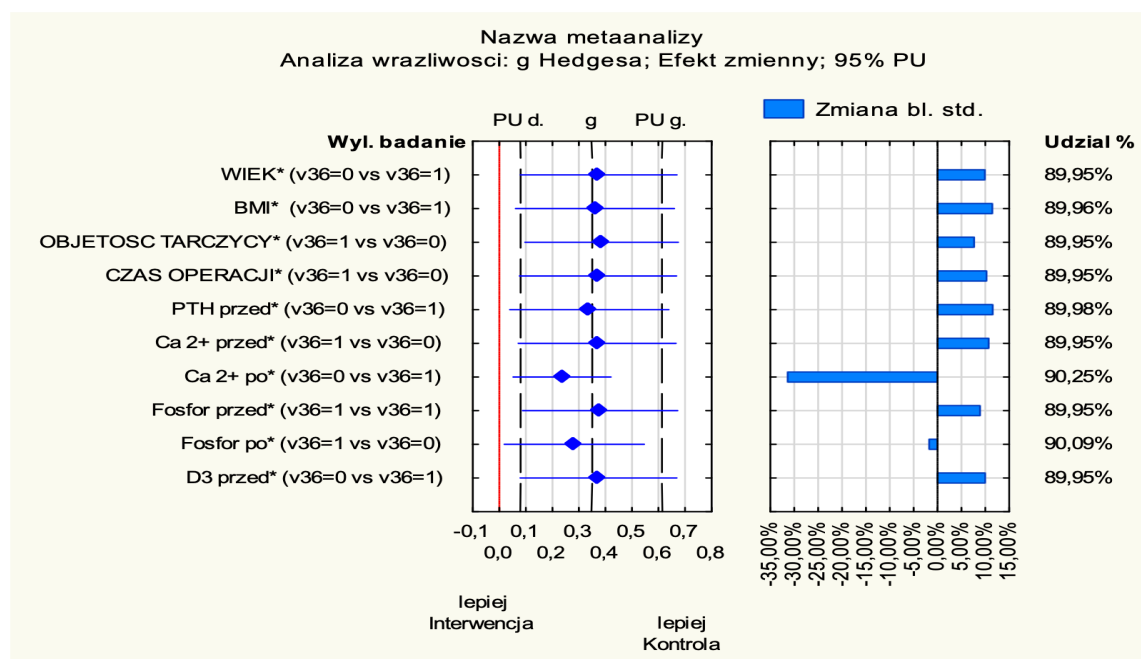
	Guz pojedynczy	Guzki mnogie/ Wole mięszone			
Rodzaj zmian ogniskowych w USG tarczycy	16 (100%)	129 (100%) 15 (100%)			
	3 (18,75%)	21 (16,28%) 1 (6,67%)	1,073465	0,58466	-
Tchawica przemieszczona/ przewężona (RTG)	TAK	NIE			
	42 (100%)	118 (100%)			
	5 (11,90%)	20 (16,95%)	0,5978537	0,43940	1,893027
Wole zamostkowe	TAK	NIE			
	59 (100%)	101 (5,71%)			
	9 (15,25%)	16 (15,84%)	0,00974556	0,92136	2,324462
Chirurg doświadczony	TAK	NIE			
	120 (100%)	40 (100%)			
	114 (11,67%)	11 (27,5%)	5,704691	0,01692	6,994356
Operacja całkowita	TAK	NIE			
	156 (100%)	4 (100%)			
	25 (16,03%)	0 (0%)	0,759734	0,3834	-
Niedobór witaminy D₃	TAK	NIE			
	84 (100%)	76 (100%)			
	16 (19,05%)	9 (11,84%)	1,57133	0,210	4,23824

4.2.4.3. Czynniki ryzyka pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc – metaanaliza modelu efektów zmiennych

Na rycinie 20 przedstawiono metaanalizę modelu efektów zmiennych oraz wpływu czynników ryzyka wyrażonych w skalach ilorazowych na pooperacyjną niedoczynność przytarczyc wraz z analizą wrażliwości poszczególnych czynników ryzyka (rycina 20a).

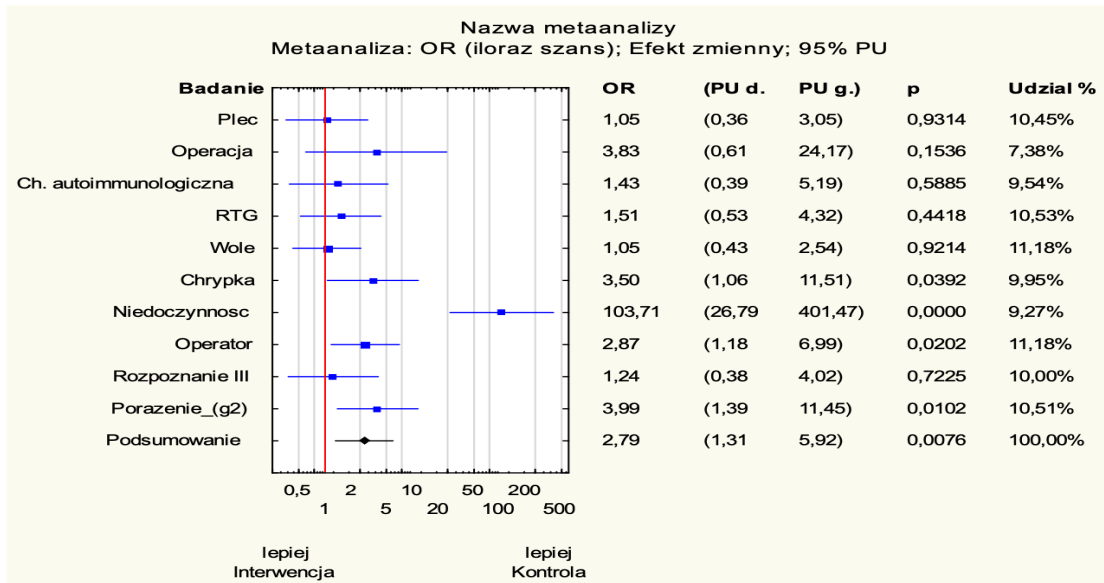


Rycina 20. Czynniki ryzyka w skalach ilorazowych pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc. Metaanaliza modelu efektów zmiennych, $p < 0,05$, g Hedgesa – różnica ze średnich standaryzowanych

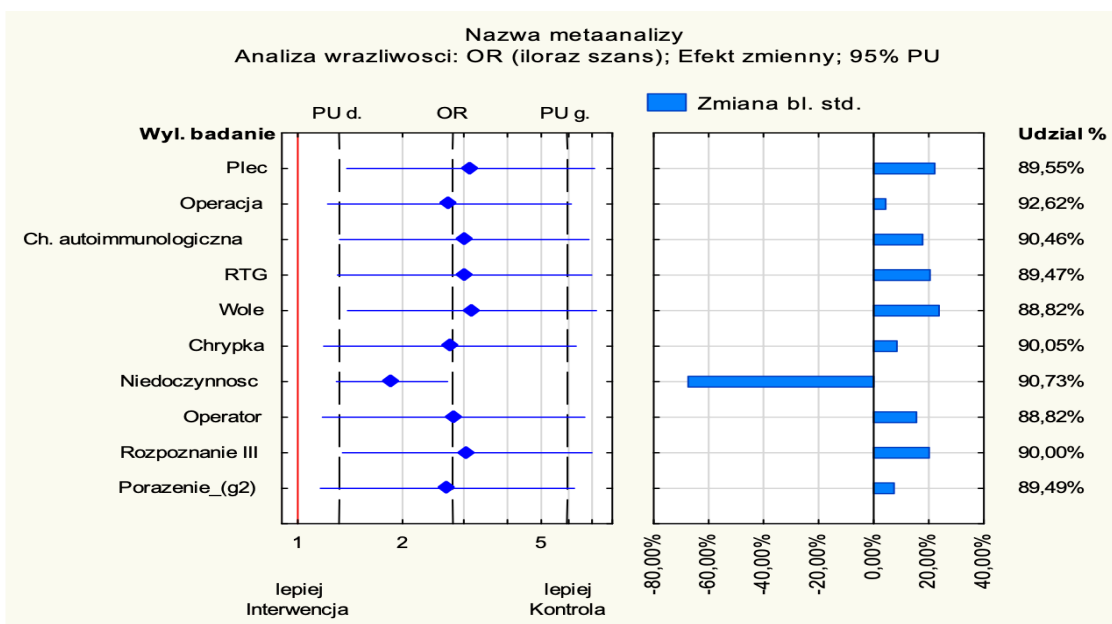


Rycina 20a. Czynniki ryzyka w skalach ilorazowych pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc. Metaanaliza modelu efektów zmiennych, analiza wrażliwości, g Hedgesa – różnica ze średnich standaryzowanych

Na rycinie 21 przedstawiono metaanalizę modelu efektów zmiennych oraz wpływu czynników ryzyka wyrażonych w skalach nominalnych na pooperacyjną niedoczynność przytarczyc wraz z analizą wrażliwości poszczególnych czynników (rycina 21a).



Rycina 21. Czynniki ryzyka w skalach nominalnych pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc. Metaanaliza modelu efektów zmiennych, $p < 0,05$, g Hedgesa – różnica ze średnich standaryzowanych



Rycina 21a. Czynniki ryzyka w skalach nominalnych pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc. Metaanaliza modelu efektów zmiennych, analiza wrażliwości, g Hedgesa – różnica ze średnich standaryzowanych

4.2.5. Hipokalcemia po operacjach tarczycy

4.2.5.1. Czynniki ryzyka pooperacyjnej hipokalcemii – regresja logistyczna jednowymiarowa

W tabeli 12 przedstawiono wpływ czynników ryzyka wyrażonych w skalach ilorazowych na pooperacyjną hipokalcemię (regresja logistyczna jednowymiarowa). Uwzględniono następujące czynniki ryzyka: wiek, BMI, objętość tarczycy, czas trwania operacji, poziom PTH, wapnia, fosforu oraz witaminy D₃ przed operacją tarczycy.

Tabela 12. Czynniki ryzyka hipokalcemii po operacjach tarczycy – regresja logistyczna jednowymiarowa

Czynniki ryzyka powikłań		Pooperacyjna hipokalcemia (Ca < 8,8 mg/dl)			
		p	Iloraz szans OR	OR – 95% CI	OR + 95% CI
Wiek pacjentów	wyraz wolny	0,3124	1,829	0,567	5,904
	współczynnik regresji	0,1635	0,985	0,964	1,006
BMI	wyraz wolny	0,2783	2,456	0,484	12,466
	współczynnik regresji	0,17778	0,961	0,907	1,018
Objętość tarczycy	wyraz wolny	0,0419	0,622	0,393	0,983
	współczynnik regresji	0,1255	1,006	0,998	1,013
Czas trwania operacji	wyraz wolny	0,0501	0,302	0,091	1,001
	współczynnik regresji	0,0905	1,009	0,999	1,020
Poziom PTH przed operacją	wyraz wolny	0,7711	1,132	0,492	2,604
	współczynnik regresji	0,4122	0,995	0,982	1,007
Poziom wapnia przed operacją	wyraz wolny	0,0611	321,378	0,765	135068,248
	współczynnik regresji	0,0518	0,539	0,289	1,005
Poziom fosforu przed operacją	wyraz wolny	0,2379	0,343	0,058	2,028
	współczynnik regresji	0,3306	1,274	0,782	2,075
Poziom witaminy D ₃ przed operacją	wyraz wolny	0,2988	1,609	0,656	3,948
	współczynnik regresji	0,1173	0,978	0,951	1,006

W tabeli 12a przedstawiono korelację pomiędzy pooperacyjną hipokalcemią a poziomem PTH i fosforu.

Tabela 12a. Hipokalcemia a poziom PTH i fosforu po operacji tarczycy – regresja logistyczna jednowymiarowa

Czynniki ryzyka powikłań		Pooperacyjna hipokalcemia (Ca < 8,8 mg/dl)			
		p	Iloraz szans OR	OR – 95% CI	OR + 95% CI
Poziom PTH po operacji	wyraz wolny	0,0127	2,311	1,196	4,464
	współczynnik regresji	0,0006	0,974	0,960	0,989
Poziom fosforu po operacji	wyraz wolny	0,0000	0,016	0,002	0,101
	współczynnik regresji	p < 0,0001	2,896	1,765	4,754

4.2.5.2 Czynniki ryzyka pooperacyjnej hipokalcemii – analiza jednoczynnikowa nieparametrycznym testem chi² Pearsona

W tabeli 13 przedstawiono wpływ czynników ryzyka wyrażonych w skalach nominalnych na pooperacyjną hipokalcemię. Przeanalizowano następujące czynniki ryzyka: płeć, rodzaj operacji, rozpoznanie kliniczne, współwystępowanie choroby autoimmunologicznej, rodzaj zmian ogniskowych w tarczycy, przemieszczenie lub przewężenie tchawicy, wole zamostkowe, zakres operacji oraz doświadczenie chirurga. Przeprowadzono analizę jednoczynnikową nieparametrycznym testem chi² Pearsona.

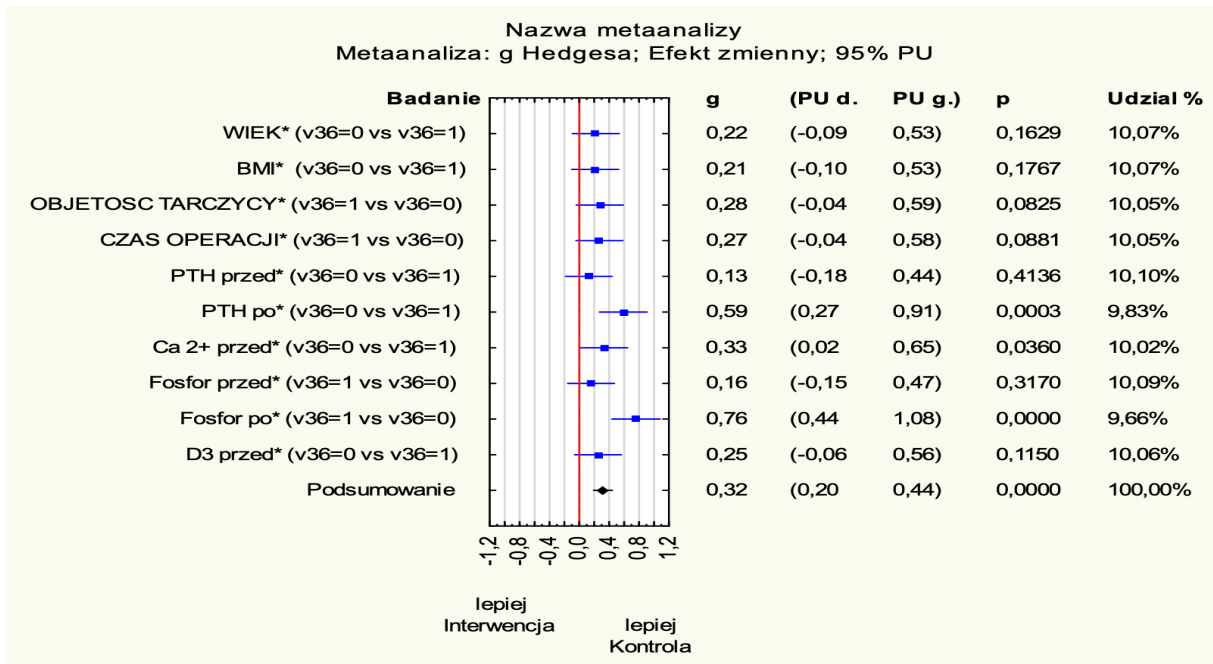
Tabela 13. Czynniki ryzyka hipokalcemii po operacjach tarczycy – analiza jednoczynnikowa nieparametrycznym testem chi² Pearsona

Czynniki ryzyka powikłań	Liczba pacjentów n (100%)		Test chi ² Pearsona	Poziom istotności p	Odds Ratio OR
	Liczba pacjentów n (%) z hipokalcemią (Ca < 8,8 mg/dl)				
Płeć	Kobiety 129 (100%)	Mężczyźni 31 (100%)	1,406816	0,23559	3,676924
	61 (47,29%)	11 (35,48%)			
Operacja	Pierwotna 155 (100%)	Wtórna 5 (100%)	0,4692082	0,49335	11,50434
	69 (44,52%)	3 (60,00%)			
Rozpoznanie kliniczne	Wole guzkowe/ Wole guzkowe toksyczne	Choroba Gravesa-Basedowa Rak tarczycy	3,848928	0,27825	-
	106 (100%) 14 (100%)	18 (100%) 22 (100%)			
	47 (44,34%) 9 (64,29%)	9 (50,00%) 7 (31,82%)			

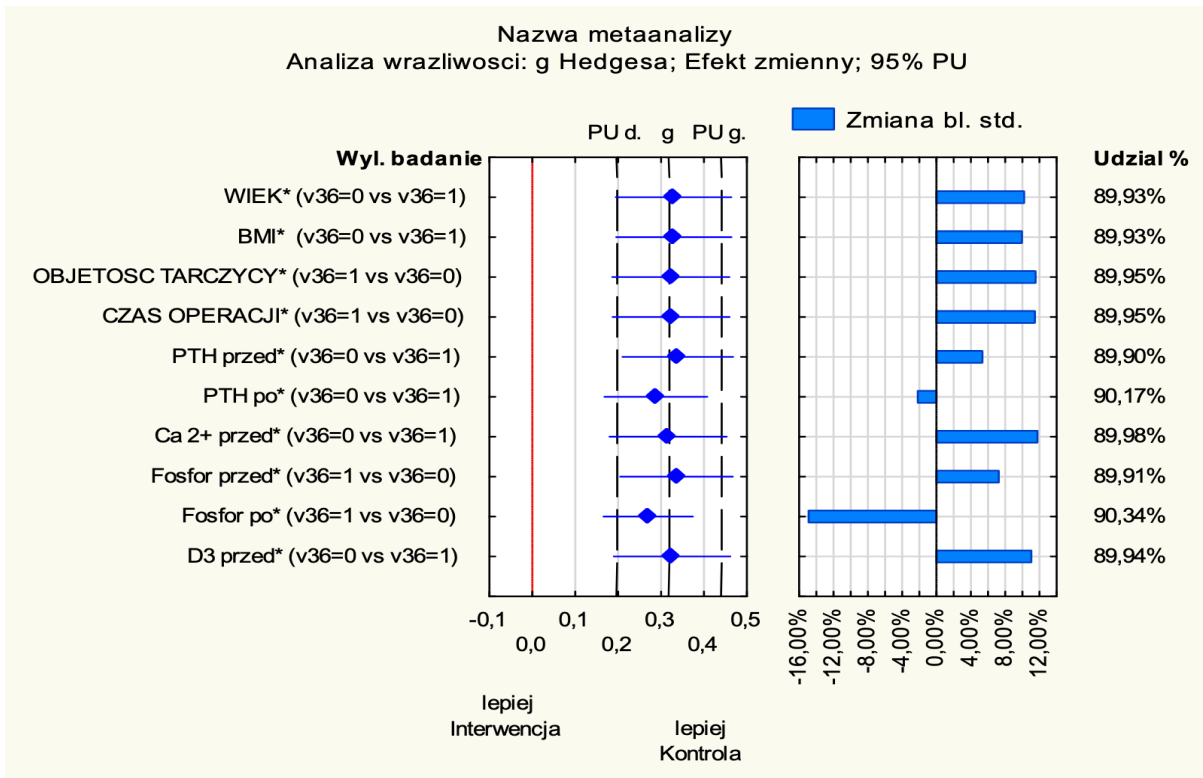
Choroba autoimmunologiczna	TAK	NIE	1,448560	0,22876	3,993239
	25 (100%)	135 (100%)			
	14 (56,0%)	58 (42,96%)			
Zmiany ogniskowe w tarczycy	Guz pojedynczy	Guzki mnogie/ Wole mięszone	0,0270143	0,98658	-
	16 (100%)	129 (100%) 15 (100%)			
	7 (43,75%)	58 (44,96%) 7 (46,67%)			
Tchawica przemieszczona (RTG)	TAK	NIE	1,253536	0,26288	3,034073
	42 (100%)	118 (100%)			
	22 (52,38%)	50 (42,37%)			
Wole zamostkowe	TAK	NIE	1,291248	0,25582	2,772061
	59 (100%)	101 (100%)			
	30 (50,85%)	42 (41,58%)			
Chirurg doświadczony	TAK	NIE	2,154882	0,14212	3,518618
	120 (100%)	40 (100%)			
	50 (41,67%)	22 (55,00%)			
Operacja całkowita	TAK	NIE	0,663040	0,41546	3,92106
	156 (100%)	4 (100%)			
	71 (45,51%)	1 (25%)			
Niedobór witaminy D₃	TAK	NIE	3,892560	0,0485	3,550935
	84 (100%)	76 (100%)			
	44 (52,38%)	28 (36,84%)			
Niedoczynność przytarczyc	TAK	NIE	26,44519	p < 0,0001	89,27798
	25 (100%)	135 (100%)			
	23 (92,00%)	49 (30,63%)			

4.2.5.3. Czynniki ryzyka pooperacyjnej hipokalcemii – metaanaliza modelu efektów zmiennych

Na rycinie 22 przedstawiono metaanalizę modelu efektów zmiennych oraz wpływu czynników ryzyka wyrażonych w skalach ilorazowych na pooperacyjną hipokalcemię wraz z analizą wrażliwości poszczególnych czynników ryzyka (rycina 22a).

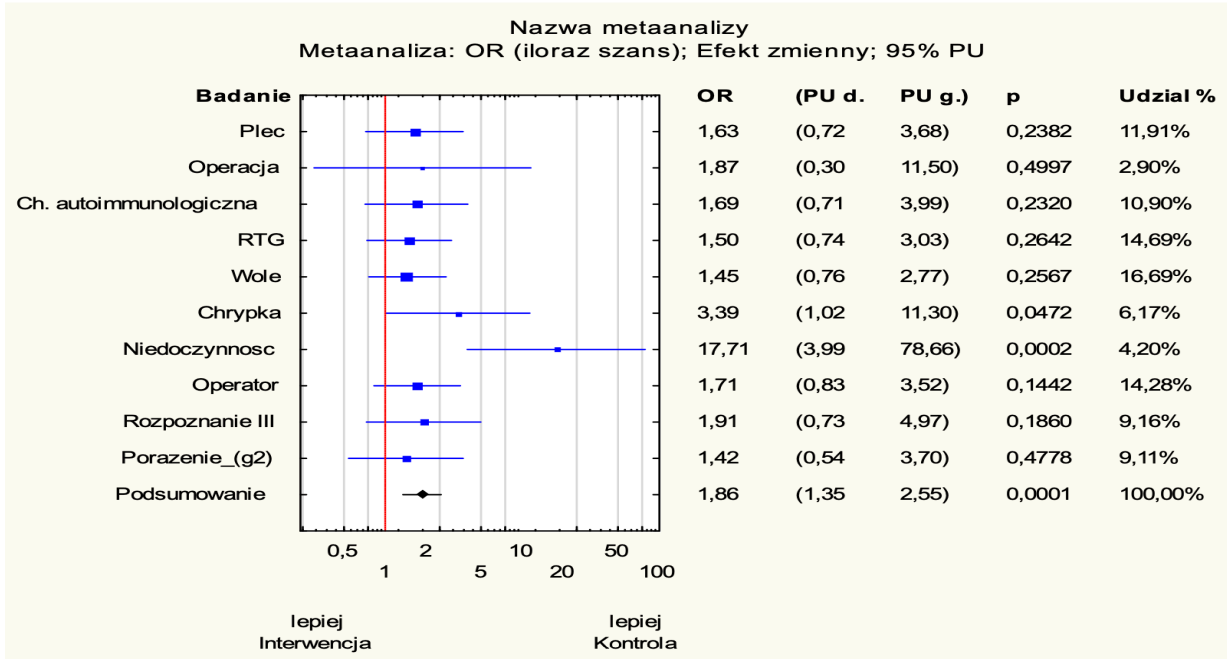


Rycina 22. Czynniki ryzyka w skalach ilorazowych pooperacyjnej hipokalcemii. Metaanaliza modelu efektów zmiennych, $p < 0,05$, g Hedgesa – różnica ze średnich standaryzowanych

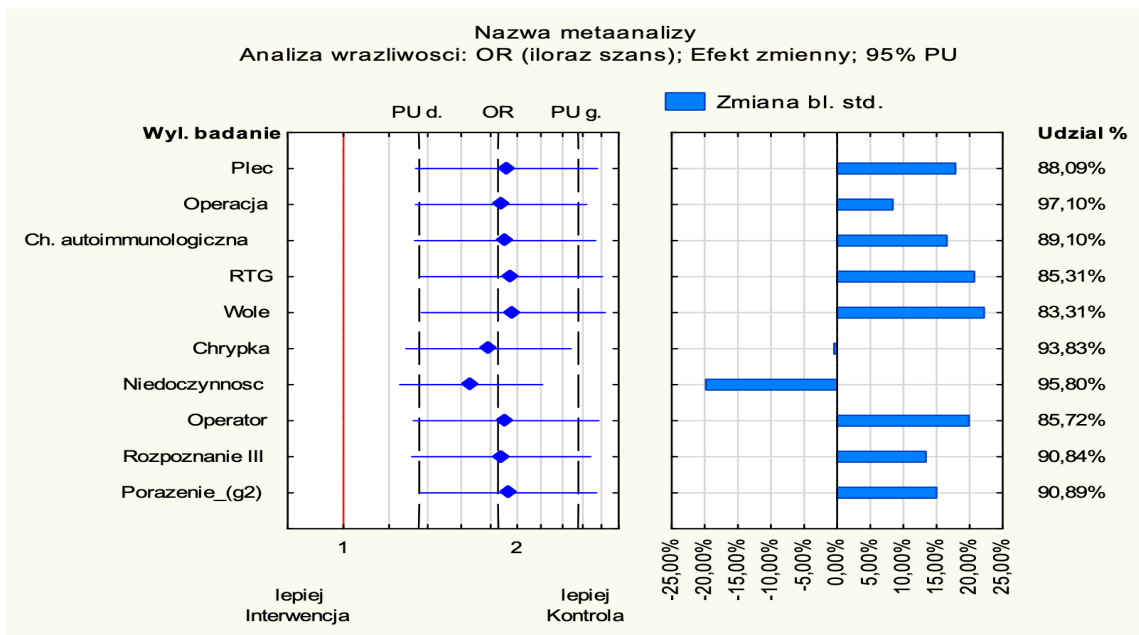


Rycina 22a. Czynniki ryzyka w skalach ilorazowych pooperacyjnej hipokalcemii. Metaanaliza modelu efektów zmiennych, analiza wrażliwości, g Hedgesa – różnica ze średnich standaryzowanych

Na rycinie 23 przedstawiono metaanalizę modelu efektów zmiennych oraz wpływu czynników ryzyka wyrażonych w skalach nominalnych na pooperacyjną hipokalcemię wraz z analizą wrażliwości poszczególnych czynników (rycina 23a).



Rycina 23. Czynniki ryzyka w skalach nominalnych pooperacyjnej hipokalcemii. Metaanaliza modelu efektów zmiennych, $p < 0,05$, g Hedgеса – różnica ze średnich standaryzowanych



Rycina 23a. Czynniki ryzyka w skalach nominalnych pooperacyjnej hipokalcemii. Metaanaliza modelu efektów zmiennych, analiza wrażliwości, g Hedgеса – różnica ze średnich standaryzowanych

4.2.6. Podsumowanie wyników

Celem drugiej analizy przeprowadzonej na potrzeby rozprawy doktorskiej była ocena czynników ryzyka występowania niedoczynności przytarczyc oraz hipokalcemii po operacjach tarczycy wykonanych w Klinice Chirurgii Ogólnej, Małoinwazyjnej i Endokrynologicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu w latach 2018-2020.

W pierwszym etapie analizy wykazano, że głównym czynnikiem determinującym ryzyko wystąpienia pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc jest zakres operacji tarczycy: lobektomia vs. całkowite lub prawie całkowite wycięcie tarczycy. W grupie pacjentów, u których wykonano operację tarczycy obustronnie, pooperacyjna niedoczynność przytarczyc wystąpiła u 25 (15,63%) operowanych, natomiast w grupie chorych poddanych lobektomii – zaledwie u 2 (3,92%) pacjentów. Analiza jednoczynnikowa nieparametrycznym testem χ^2 Pearsona wykazała statystycznie istotną korelację między występowaniem pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc a zakresem operacji tarczycy ($p = 0,02935$, $OR = 4,5$). W grupie pacjentów, u których operacja dotyczyła obu płatów tarczycy, ryzyko wystąpienia niedoczynności przytarczyc było ponad czterokrotnie wyższe niż u pacjentów poddanych lobektomii.

W celu wyeliminowania tak silnego wpływu zakresu operacji na pooperacyjną niedoczynność przytarczyc oraz ujednoczenia grupy badawczej dalsze analizy odnośnie do pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc oraz hipokalcemii prowadzono wyłącznie w grupie pacjentów, u których zakres operacji obejmował oba płaty tarczycy – grupa ta liczyła 160 pacjentów.

We wstępnej analizie zwrócono uwagę na wpływ leczenia operacyjnego na zmianę stężenia poziomu parathormonu oraz gospodarkę wapniowo-fosforanową przed vs. po operacji tarczycy. Wyniki parametrycznego testu t-Studenta dla prób niezależnych wykazały, że spadek poziomu PTH oraz wapnia przed vs. po operacji tarczycy był na poziomie istotności statystycznej ($p < 0,001$), natomiast nie wykazano istotności statystycznej we wzroście poziomu fosforu przed vs. po operacji ($p = 0,13545$).

Spośród 160 pacjentów, u których operacja tarczycy została wykonana obustronnie, pooperacyjna niedoczynność przytarczyc, wyrażająca się spadkiem poziomu PTH poniżej 15,00 pg/mL, wystąpiła u 25 (15,63%) operowanych. U 92% pacjentów spadkowi PTH towarzyszył spadek poziomu wapnia, a u 36% towarzyszył wzrost poziomu fosforu. Kliniczne objawy tężyczki obserwowano u 76% pacjentów z pooperacyjną niedoczynnością przytarczyc. Natomiast pooperacyjna hipokalcemia była zjawiskiem znacznie częstszym; dotyczyła 72 (45%) pacjentów. Spadek PTH poniżej 15 pg/mL obserwowany był u 31% pacjentów z hipokalcemią,

u 70% pozostałych chorych występowała ona z prawidłowym poziomem PTH. Tylko u 29% pacjentów z hipokalcemią pooperacyjną występowały objawy tężyczki.

W kolejnym etapie badania przeanalizowano wzajemne zależności między czynnikami ryzyka a pooperacyjną niedoczynnością przytarczyc oraz hipokalcemią, stosując wielowymiarowe techniki „*data mining*”, oparte na redukcji wymiaru analizy składowych głównych (PCA) i analizy korespondencji, redukując liczbę wymiarów do dwóch (PC1 i PC2). Analiza wykresu rozrzutu ładunków wektorów własnych wykazała, że pooperacyjna niedoczynność przytarczyc nie pokrywała się z położeniem hipokalcemii, co skłoniło do odrębnych analiz: czynniki ryzyka vs. pooperacyjna niedoczynność przytarczyc oraz czynniki ryzyka vs. hipokalcemia.

Analiza jednoczynnikowa nieparametrycznym testem χ^2 Pearsona wykazała statystycznie istotną korelację między wystąpieniem pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc a doświadczeniem chirurga ($p = 0,01692$, OR = 6,99). Współczynnik ilorazu szans OR = 6,99 wskazuje, że w grupie pacjentów operowanych przez doświadczonego chirurga ryzyko wystąpienia pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc było prawie siedmiokrotnie niższe niż wówczas, gdy operację wykonywał chirurg z mniejszym doświadczeniem. Odsetek pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc w grupie pacjentów operowanych przez doświadczonych chirurgów wynosił 11,67%, a w grupie, gdzie operację wykonywali mniej doświadczeni chirurdzy, wynosił on 27,5%.

Analiza jednoczynnikowa nieparametrycznym testem χ^2 Pearsona nie wykazała istotności statystycznej ($p > 0,05$) między częstością wystąpienia pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc a czynnikami ryzyka takimi jak: płeć, rodzaj operacji tarczycy (pierwotny vs. wtórny), rozpoznanie kliniczne, współwystępowanie choroby autoimmunologicznej, charakter zmian ogniskowych w tarczycy, przemieszczenia/przewężenia tchawicy, wole zamostkowe oraz zakres operacji tarczycy i poziomu witaminy D₃. Niemniej jednak nie można pominąć wybranych wniosków nasuwających się po analizie procentowej powikłań. W grupie pacjentów operowanych wtórnie z powodu wola nawrotowego spadek poziomu PTH poniżej 15 pg/mL dotyczył 40% operowanych; dla operacji pierwotnych wyniósł on 14,84%. Najczęściej spadek poziomu PTH dotyczył pacjentów operowanych z powodu raka tarczycy i wynosił 18,18%. Spośród wszystkich pacjentów, u których wystąpiła po operacji tarczycy niedoczynność przytarczyc, 70% z nich miała nadwagę lub otyłość. Ponad 60% pacjentów z pooperacyjną niedoczynnością przytarczyc miała niedobór witaminy D₃ przed operacją, w grupie z niedoborem witaminy D₃ częstość występowania pooperacyjnej niedoczynności wyniosła 19%, podczas gdy u pacjentów z prawidłowym poziomem witaminy D₃ – zaledwie 11%.

Model regresji logistycznej dla zmiennych o charakterze ilorazowym wykazał na granicy istotności statystycznej zależność występowania pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc od poziomu PTH przed operacją tarczycy. Niski poziom PTH miał powinowactwo do częstszego występowania pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc ($p = 0,0554$, $OR = 0,981$, $OR - 95\% CI-0,961$, $OR + 95\% CI-1,000$).

Podsumowaniem badań dotyczących wpływu wybranych czynników ryzyka na pooperacyjną niedoczynność przytarczyc były wykonane metaanalizy, które potwierdziły kluczowy wpływ doświadczenia chirurga na wystąpienie omawianego powikłania. Pokazały również współistnienie tego powikłania z zaburzeniami jakości głosu po operacjach tarczycy (pooperacyjna chrypka).

Osobną analizę wpływu czynników ryzyka przeprowadzono dla pooperacyjnej hipokalcemii. Analiza jednoczynnikowa nieparametrycznym testem χ^2 Pearsona wykazała statystycznie istotną korelację między wystąpieniem pooperacyjnej hipokalcemii a przedoperacyjnym niedoborem witaminy D₃ ($p = 0,0485$, $OR = 3,55$). Współczynnik ilorazu szans $OR = 3,55$ wskazuje, że w grupie pacjentów z przedoperacyjnym niedoborem witaminy D₃ występowanie pooperacyjnej hipokalcemii było ponad trzykrotnie częstsze aniżeli wśród pacjentów z prawidłowym poziomem witaminy D₃. Potwierdził się też na poziomie istotności statystycznej związek między pooperacyjną hipokalcemią a śródoperacyjnym uszkodzeniem przytarczyc ($p < 0,001$).

Analiza jednoczynnikowa nieparametrycznym testem χ^2 Pearsona nie wykazała istotności statystycznej ($p > 0,05$) między częstością wystąpienia hipokalcemii a czynnikami ryzyka takimi jak: płeć, rodzaj operacji tarczycy (pierwotny vs. wtórny), rozpoznanie kliniczne, współwystępowanie choroby autoimmunologicznej, charakter zmian ogniskowych w tarczycy, przemieszczenia/przewężenia tchawicy, wole zamostkowe oraz zakres operacji tarczycy.

Model regresji logistycznej dla zmiennych o charakterze ilorazowym wykazał na granicy istotności statystycznej zależność występowania pooperacyjnej hipokalcemii od poziomu wapnia przed operacją tarczycy. Niski poziom Ca przed operacją miał powinowactwo do częstszego występowania pooperacyjnej hipokalcemii ($p = 0,0518$, $OR = 0,539$, $OR - 95\% CI-0,289$, $OR + 95\% CI-1,005$).

Podsumowaniem badań dotyczących wpływu wybranych czynników ryzyka na pooperacyjną hipokalcemię były wykonane metaanalizy, które potwierdziły, że najbardziej istotnym czynnikiem występowania pooperacyjnej hipokalcemii był spadek poziomu PTH w wyniku śródoperacyjnego uszkodzenia przytarczyc.

4.3. Krwawienie po operacjach tarczycy

Spośród 211 pacjentów leczonych chirurgicznie z powodu schorzeń tarczycy w latach 2018-2020 w Klinice Chirurgii Ogólnej, Małoinwazyjnej i Endokrynologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu krwawienie po operacjach tarczycy, które wymagało rewizji rany, wystąpiło u 4 (1,9%) operowanych.

W tabeli 14 przedstawiono charakterystykę pacjentów, u których wystąpiło krwawienie pooperacyjne.

Tabela 14. Charakterystyka pacjentów z krwawieniem po operacji tarczycy

Charakterystyka pacjentów z krwawieniem po operacji tarczycy		Pacjent 1	Pacjent 2	Pacjent 3	Pacjent 4
Wiek (lata)		71	26	57	47
Płeć	<i>Kobiety</i>	✓	✓	-	✓
	<i>Mężczyźni</i>	-	-	✓	-
BMI (kg/m ²)	<i>Niedowaga ($\leq 18,5$)</i>	-	✓	-	-
	<i>Prawidłowa masa ciała (18,5-24,9)</i>	-	-	-	-
	<i>Nadwaga (25-29,9)</i>	-	-	✓	-
	<i>Otyłość (> 30)</i>	✓	-	-	✓
Rozpoznanie kliniczne	<i>Wole guzkowe</i>	✓	-	✓	✓
	<i>Wole guzkowe toksyczne</i>	-	✓	-	-
	<i>Choroba Gravesa-Basedowa</i>	-	-	-	-
Zmiany ogniskowe w tarczycy	<i>Rak tarczycy</i>	-	-	-	-
	<i>Guz pojedynczy</i>	-	-	-	-
	<i>Zmiany wieloogniskowe</i>	✓	✓	✓	✓
Objętość całkowita	≤ 25 ml	-	✓	-	✓
	25-50 ml	✓	-	✓	-
	> 50 ml	-	-	-	-
Tchawica	<i>Prawidłowa</i>	-	✓	✓	✓
	<i>Przemieszczona</i>	✓	-	-	-
Wole zamostkowe	<i>NIE</i>	-	✓	-	✓
	<i>TAK</i>	✓	-	✓	-
Choroba autoimmunologiczna	<i>NIE</i>	✓	-	✓	✓
	<i>TAK</i>	-	✓	-	-

Operacja tarczycy	<i>Pierwotna</i>	✓	✓	✓	✓
	<i>Wtórna</i>	-	-	-	-
Zakres operacji tarczycy	<i>Tyroidektomia</i>	✓	✓	✓	✓
	<i>Lobektomia</i>	-	-	-	-
Doświadczenie chirurga	<i>Małe</i>	-	✓	-	✓
	<i>Duże</i>	✓	-	✓	-
Czas trwania operacji [min]		115 min	145 min	125	170
Poziom PTH przed operacją [pg/mL]		47,8	59,1	117,6	88,1
Poziom PTH po operacji [pg/mL]		39,6	36,3	89,7	36,8
Poziom wapnia przed operacją [mg/dl]		9,9	9,8	9,8	9,9
Poziom wapnia po operacji [mg/dl]		8,3	7,1	9,7	9,8
Poziom fosforu przed operacją [mg/dl]		4,3	3,4	2,9	3,1
Poziom fosforu po operacji [mg/dl]		4,0	4,7	2,8	3,6
Poziom witaminy D₃ przed operacją [ng/ml]	<i>Niedobór [≤ 30]</i>	✓	✓	-	-
	<i>Prawidłowy poziom [> 30]</i>	-	-	✓	✓
Nadciśnienie tętnicze		✓	-	✓	✓
Leki przeciwzakrzepowe		✓	-	-	-
Porażenie NKW	<i>Przejsściowe</i>	-	-	✓	-
	<i>Trwale</i>	-	-	-	-

W tabeli 15 przedstawiono charakterystykę krwawień po operacjach tarczycy: czas od operacji tarczycy do reoperacji z powodu krwawienia, objawy kliniczne wskazujące na krwawienie do łoży pooperacyjnej oraz miejsce – przyczynę krwotoku pooperacyjnego.

Tabela 15. Charakterystyka krwawień po operacji tarczycy

Krwawienie po operacji tarczycy	Czas od operacji tarczycy do rewizji rany z powodu krwawienia do łoży pooperacyjnej	Objawy kliniczne	Miejsce krwawienia
Pacjent 1	20 min	Obrzęk szyi, dren 50 ml	Żyła podskórna
Pacjent 2	3 godziny	Obrzęk szyi, zaburzenia połykania	Żyła podskórna
Pacjent 3	6 godzin	Obrzęk szyi, tachykardia, dren 120 ml	Mięśnie krótkie szyi
Pacjent 4	10 godzin	Obrzęk szyi, zaburzenia połykania, dren 100 ml	Naczynie żyłne w okolicy wejścia NKW do krtani

6. Dyskusja

*The extirpation of the thyroid gland for goiter typifies
perhaps better than any other operation
the supreme triumph of the surgeon's art.*

William S. Halsted

Operacje tarczycy należą obecnie do jednych z najczęściej wykonywanych procedur z zakresu chirurgii ogólnej, uważane są także za zabiegi stosunkowo bezpieczne (68, 96, 97, 148, 149). Niemniej jednak chirurgia tarczycy to stosunkowo młoda gałąź chirurgii ogólnej, dopiero bowiem początek XX wieku to okres jej dynamicznego rozwoju. Praktycznie aż do końca XIX wieku operacje te były wyjątkowo niebezpieczne – śmiertelność wynosiła do 40%, w związku z czym Francuska Akademia Medyczna zabroniła ich wykonywania (96, 97, 150, 151). Nowoczesna chirurgia tarczycy rozwinęła się na przełomie XIX i XX wieku w związku z dokonaniem: T. Billortha, T. Kochera, W. Halsteda, C. Mayo, G. Crilea, T. Dunhilla oraz F. Laheya (96, 97). Chirurdzy ci, często określane w literaturze jako „wspaniała siódemka chirurgii tarczycy” (68, 150–152), zmniejszyli śmiertelność w operacjach tarczycy do 0,5% dzięki wprowadzeniu nowoczesnej anestezji, zasad antyseptyki, nowych narzędzi chirurgicznych, zasad bezpiecznego wycięcia gruczołu tarczowego oraz nowych technik hemostazy. Wystandaryzowali oni technikę operacji tarczycy, która praktycznie nie zmieniała się do początków XXI wieku. Od tego momentu do czasów obecnych operacje tarczycy zaczęły być coraz powszechniej wykonywane zarówno w przypadkach przedoperacyjnie rozpoznawanych raków tarczycy, jak i w przypadku wola łagodnego z objawami uciskowymi lub w wybranych schorzeniach gruczołu tarczowego przebiegających z nadczynnością (41). Kolejne lata to dalsze udoskonalanie techniki chirurgicznej, mające na celu zminimalizowanie uszkodzenia nerwów krtaniowych wstecznych oraz przytarczyc. Niewątpliwie następnym przełomem w chirurgii tarczycy było wprowadzenie monitorowania nerwów krtaniowych wstecznych w 1966 roku przez D.P. Sheddę (77); aczkolwiek dopiero wystandaryzowanie tej techniki na początku XXI wieku (78, 79, 153) spowodowało, że weszła ona do powszechnego użycia i dziś jest stosowana w większości ośrodków chirurgii tarczycy. Wprowadzenie neuromonitoringu było krokiem milowym w chirurgii tarczycy, technika ta bowiem po raz pierwszy umożliwiła ocenę czynnościową

nerwów krtaniowych wstecznych już podczas trwania operacji tarczycy, a nie tylko ich ocenę anatomiczną, jaka była możliwa sprzed ery neuromonitoringu. Wreszcie chirurdzy otrzymali narzędzie dające możliwość uchronienia pacjenta przed obustronnym uszkodzeniem nerwów krtaniowych wstecznych (154–156). Dalszy postęp w chirurgii tarczycy dokonuje się poprzez wprowadzanie nowych narzędzi do śródoperacyjnej identyfikacji przytarczyc (157) oraz narzędzi ułatwiających hemostazę (158). Znaczne udoskonalenie techniki operacyjnej w XX wieku oraz wprowadzenie nowych technologii spowodowało, że operacje tarczycy stały się bez wątpienia bezpieczne, aczkolwiek nie pozbawione powikłań. Zaburzenia fonacji związane z uszkodzeniem nerwów krtaniowych wstecznych, pooperacyjna niedoczynność przytarczyc wraz z hipokalcemią oraz krwawienie wymagające reoperacji to wciąż groźne powikłania, które albo stanowią bezpośrednie zagrożenie życia, albo w istotny sposób wpływają na jakość życia pacjentów. Średnio do 9% pacjentów doświadcza pewnego rodzaju komplikacji po operacji tarczycy, są to zarówno powikłania przejściowe, jak i trwałe (77). Mimo upływu czasu wyjątkowo trafne i aktualne wydają się słowa Williama S. Halsteda z 1920 roku, mówiące, jak trudną dziedziną chirurgii są operacje tarczycy (150, 151). Stąd zarówno poszukiwanie nowych technologii, jak i poznanie czynników ryzyka powikłań po operacjach tarczycy wydają się istotne w celu zminimalizowania odsetka ich występowania.

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej była analiza czynników ryzyka powikłań pooperacyjnych w chirurgii tarczycy. Trzy główne powikłania, takie jak: porażenie nerwu krtaniowego wstecznego, pooperacyjna niedoczynność przytarczyc wraz z pooperacyjną hipokalcemią oraz krwawienie po operacji tarczycy, zostały przeanalizowane z próbą oceny czynników ryzyka mających potencjalny wpływ na ich wystąpienie. Wśród czynników ryzyka powikłań znalazły się czynniki demograficzne: płeć, wiek, BMI; czynniki zależne od patologii gruczołu tarczowego: rozpoznanie kliniczne, wielkość wola, przemieszczenie bądź przewężenie tchawicy, wole zamostkowe, współistnienie choroby autoimmunologicznej tarczycy oraz czynniki związane z leczeniem operacyjnym: zakres operacji, doświadczenie chirurgiczne, czas trwania operacji. Ponadto przeanalizowano przedoperacyjny wpływ niedoboru witaminy D₃ na powikłania oraz zwrócono uwagę na poziomy wapnia, fosforu i PTH zarówno przed, jak i po operacji tarczycy w związku z występującymi powikłaniami. Wyłonienie powyższych czynników ryzyka ma na celu poprawę jakości leczenia operacyjnego, a zarazem zwrócenie uwagi na grupę pacjentów szczególnie narażoną na te powikłania oraz podjęcie prób ich wyeliminowania, jeżeli to możliwe, lub ewentualnego ich zminimalizowania. Materiał badawczy pracy doktorskiej obejmował 211 pacjentów leczonych w Klinice Chirurgii Ogólnej, Małoinwazyjnej i Endo-

krynologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu w latach 2018-2020. Klinika ta od ponad czterdziestu lat specjalizuje się w chirurgicznym leczeniu schorzeń tarczycy zarówno łagodnych, jak i nowotworowych złośliwych.

Pierwszym powikłaniem, w odniesieniu do którego przeprowadzono analizę czynników ryzyka, było porażenie fałdów głosowych w wyniku uszkodzenia nerwu krtaniowego wstecznego podczas operacji tarczycy. Powikłanie to jest niewątpliwie najlepiej przebadanym powikłaniem po operacjach tarczycy, a wynika to z tego, że jest ono najbardziej uciążliwe dla pacjentów (102, 104). Zaburzenia głosu – od chrypki poprzez zmiany barwy głosu aż do ciężkich dysfonii – w istotny sposób obniżają jakość życia pacjentów po operacjach tarczycy. Biorąc pod uwagę fakt, że są to jedne z najczęściej wykonywanych operacji chirurgicznych oraz ze względu na to, że średnia wieku pacjentów poddanych operacjom tarczycy wynosi około 50 lat, mamy ogromną liczbę aktywnych zawodowo pacjentów narażonych na to powikłanie. Jeannon i wsp. na podstawie metaanalizy opartej na 25 tysiącach operacji tarczycy wykazał, że 1 na 10 pacjentów po operacjach tarczycy doświadcza zaburzeń głosu, a u 1 na 25 problemy te utrzymują się do końca życia (104). W literaturze częstość występowania przejściowych porażen fałdów głosowych waha się od 1% do 30%, porażen trwałych – od 0,5% do 5,0% (96, 104, 105, 159). Tak duża rozbieżność procentowa w występowaniu tego powikłania wynika z bardzo dużej różnorodności w pooperacyjnej ocenie ruchomości fałdów głosowych. Już w 2013 roku Chandrasekhar i wsp. w obszernym opracowaniu dotyczącym prewencji i leczenia zaburzeń głosu po operacjach tarczycy zwrócili uwagę, że tylko część pacjentów ma rutynowo wykonywane badanie laryngologiczne bezpośrednio po operacji tarczycy, ponadto różne są techniki badania oraz czas ich wykonania (102), a to wszystko istotnie wpływa na odsetek rozpoznawania pooperacyjnej parezy NKW. W badaniach przeprowadzonych na potrzeby niniejszej rozprawy doktorskiej całkowita liczba porażen NKW w bezpośrednim okresie pooperacyjnym wyniosła 6,74%; w tym porażenia przejściowe obserwowano u 5,4% operowanych, trwałe – u 1,34% w przeliczeniu na 371 nerwów krtaniowych wstecznych narażonych na ryzyko uszkodzenia podczas tyroidektomii. Wyniki te są porównywalne do wyników uzyskanych przez innych autorów, a zwłaszcza tych z ośrodków specjalizujących się w chirurgii tarczycy (4, 108, 160, 161). W literaturze odnajdujemy wiele publikacji wskazujących, że czynnikiem ryzyka porażen fałdów głosowych są operacje wtórne na gruczole tarczowym, operacje wykonywane z powodu raka tarczycy, choroby Gravesa-Basedowa, wola olbrzymiego, zamostkowego lub przez chirurgów z mniejszym doświadczeniem w operacjach tarczycy (4, 104, 105, 108, 159–161). Analiza czynników ryzyka przeprowadzona w Klinice Chirurgii Ogólnej, Małoinwazyjnej

i Endokrynologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu dowiodła, że doświadczenie chirurga było głównym czynnikiem ryzyka tego powikłania. Analiza jednoczynnikowa nieparametrycznym testem χ^2 Pearsona wykazała statystycznie istotną korelację między ryzykiem uszkodzenia NKW a doświadczeniem chirurga ($p = 0,00005$). Otrzymany współczynnik ilorazu szans $OR = 11,53$ oznacza, że operacje wykonywane przez mniej doświadczonych chirurgów w dziedzinie chirurgii tarczycy obarczone były ponad 10-krotnie większym ryzykiem uszkodzenia fałdów głosowych niż te wykonywane przez chirurgów z dużym doświadczeniem. W grupie pacjentów operowanych przez doświadczonych chirurgów odsetek porażen fałdów głosowych wyniósł zaledwie 3,63%, natomiast wśród chirurgów z mniejszym doświadczeniem – odpowiednio 15,79%. Ponad 60% wszystkich porażen fałdów głosowych było udziałem chirurgów z mniejszym doświadczeniem w zakresie operacji tarczycy. W ośrodku, w którym przeprowadzono badania na potrzeby niniejszej rozprawy, doświadczenie chirurgiczne zostało zdefiniowane poprzez liczbę wykonywanych operacji tarczycy rocznie – powyżej 50 operacji rocznie wykonywali chirurdzy z dużym doświadczeniem; natomiast poniżej 50 operacji – chirurdzy z mniejszym doświadczeniem. Pacjenci zakwalifikowani do badania w okresie 2018-2020 roku mieli operacje tarczycy wykonywane bez użycia neuromonitoringu. Podstawą identyfikacji NKW była wizualizacja wzrokowa. Niemniej jednak, należy zwrócić uwagę, że troje doświadczonych chirurgów, którzy wykonywali część operacji tarczycy włączonych do badania, w przeszłości mieli możliwość pracy z neuromonitoringiem, co bez wątpienia istotnie wpłynęło na ich doświadczenie w zakresie identyfikacji i prewencji uszkodzeń NKW. Chirurdzy mniej doświadczeni nigdy wcześniej nie operowali z neuromonitoringiem. To, jak ważny wpływ na doświadczenie chirurga ma możliwość pracy z neuromonitoringiem wykazała Wojtczak i wsp. (162, 163) w publikacji z 2017 roku. Udowodniła ona, że nawet krótkotrwałe doświadczenie pracy z neuromonitoringiem istotnie wpływa na umiejętność identyfikacji NKW ($p < 0,001$), zwiększa odsetek całkowitych resekcji tarczycy ($p < 0,001$) przy istotnie statystycznie mniejszym ryzyku porażenia fałdów głosowych ($p < 0,05$) w operacjach tarczycy wykonywanych bez monitorowania nerwów krtaniowych wstecznych. Również najnowsza praca Kurygi i wsp. (164) z ośrodka w Białymstoku z 2021 roku, potwierdza, jak dużą wartość edukacyjną ma zastosowanie neuromonitoringu w pracy chirurga. W grupie chirurgów, którzy posiadali doświadczenie operacji tarczycy z neuromonitoringiem, odsetek porażen fałdów głosowych wynosił 0,84%, natomiast w grupie chirurgów, którzy nigdy nie pracowali z neuromonitoringiem, wynosił 2,8% i obserwowane różnice były na poziomie istotności statystycznej ($p < 0,001$). Co więcej, publikacja Alesiny i wsp. zwróciła uwagę,

że odsetek porażen fałdów głosowych podczas operacji tarczycy wykonywanych wyłącznie przez rezydentów, ale z zastosowaniem neuromonitoringu, był porównywalny do odsetka porażen fałdów głosowych po operacjach tarczycy wykonywanych wyłącznie przez doświadczonych chirurgów (164). Doświadczenie chirurga jako istotny czynnik ryzyka porażen fałdów głosowych potwierdzają też publikacje innych autorów (4, 161, 165, 166). Patel i Scott zwrócili uwagę, że ryzyko uszkodzeń fałdów głosowych jest mniejsze wśród chirurgów doświadczonych, niemniej jednak nie można jednoznacznie określić liczby operacji tarczycy determinującej to doświadczenie (165). Natomiast Aspinall (166) wskazuje, że wykonywanie minimum 50 operacji rocznie należy uznać za wystarczającą liczbę, która umożliwi zminimalizowanie odsetka porażenia fałdów głosowych. Analizując ponad 25 tysięcy operacji tarczycy, wykazał, że porażenie fałdów głosowych istotnie częściej występowało wśród chirurgów mniej doświadczonych ($p = 0,012$). W niniejszym badaniu wykazano również, że przedłużający się czas operacji tarczycy korelował ze zwiększonym ryzykiem porażen fałdów głosowych ($p = 0,0049$, $OR = 1,018$). Nie jest to na pewno najistotniejszy czynnik ryzyka powikłań, z mojego punktu widzenia, nie mamy bowiem wpływu na długość trwania operacji tarczycy. Niemniej jednak grupa pacjentów, u których czas operacji znacznie się wydłuża, wydaje się szczególnie narażona na wystąpienie zaburzeń głosu w okresie pooperacyjnym. Stąd należy tych pacjentów objąć szczególną opieką w okresie pooperacyjnym. Co ciekawe, w dużym, bo obejmującym ponad 1500 pacjentów, prospektywnym badaniu Van Slycke i wsp. (4) z 2021 roku wykazano, że czas operacji był jedynym istotnym czynnikiem ryzyka zarówno trwałych, jak i przejściowych porażen fałdów głosowych. Operacje całkowitego wycięcia tarczycy trwające ponad 60 min obarczone były ponad sześciokrotnie wyższym ryzykiem pooperacyjnej parezy fałdów głosowych; w przypadku lobektomii operacje trwające poniżej 30 min obarczone były o 85% niższym ryzykiem wystąpienia tego powikłania ($OR = 0,15$). Trzecim, a zarazem ostatnim czynnikiem ryzyka porażen fałdów głosowych, jaki istotnie wpływał na wzrost częstości występowania tego powikłania były wysokie, aczkolwiek w zakresie normy, wartości poziomu wapnia w badaniu przedoperacyjnym ($p = 0,0003$, $OR = 8,254$). Nie potrafimy tego faktu właściwie zinterpretować lub odnieść do innych publikacji medycznych. Być może wysoki poziom wapnia zmniejsza pobudliwość komórek nerwowych, co skutkuje upośledzeniem przewodnictwa nerwowego w bezpośrednim okresie pooperacyjnym po mechanicznych manipulacjach w polu operacyjnym podczas operacji tarczycy. Należy jednak podkreślić, że jest to nasza hipoteza niepoparta żadnymi dowodami. Ten wynik z pewnością zaskoczył mnie, aczkolwiek być może wyznacza nowy kierunek badań w tym zakresie.

Stosunkowo zaskakujące były wyniki pozostałych analiz statystycznych, które nie wykazały istotności statystycznej ($p > 0,05$) pomiędzy częstością wystąpienia porażenia fałdów głosowych a czynnikami ryzyka takimi jak: płeć, operacje wtórne na gruczole tarczowym, rozpoznanie kliniczne, współwystępowanie choroby autoimmunologicznej, a zwłaszcza choroby Gravesa-Basedowa, wole zamostkowe czy zakres operacji tarczycy. Niemniej jednak analiza odsetka procentowego powikłań w wyszczególnionych grupach ryzyka pozwoliła na wskazanie pewnych zależności, dość istotnych z praktycznego punktu widzenia prowadzenia i kwalifikacji pacjentów do leczenia operacyjnego. W grupie mężczyzn poddanych tyroidektomii odsetek powikłań był dwukrotnie wyższy niż w grupie kobiet (10,39% vs. 5,78%). Również dwukrotnie częściej porażenie fałdów głosowych występowało w grupie pacjentów operowanych z powodu raka tarczycy (11,76%) niż z powodu schorzeń łagodnych (5,93%). Częściej porażenie fałdów głosowych obserwowano u pacjentów z wolem zamostkowym (8,73%) w stosunku do pacjentów z wolem typowo zlokalizowanym na szyi (5,71%). Wszystkie powikłania (100%) związane z uszkodzeniem NKW wystąpiły u pacjentów, u których płat tarczycy był usuwany w całości; nie obserwowano powikłań w zabiegach mniej radykalnych. Najprawdopodobniej stosunkowo mała liczebność pacjentów włączonych do badania, a także stosunkowo mała liczba powikłań nie umożliwiły wykazania istotności statystycznej w zakresie powyższych czynników ryzyka. Zarówno w metaanalizach, jak i w dużych badaniach klinicznych opartych na minimum 1000 NKW narażonych na ryzyko uszkodzenia operacje wtórne na gruczole tarczowym, całkowite wycięcie tarczycy wraz z limfadenektomią oraz choroba Gravesa-Basedowa stanowią główne czynniki ryzyka porażenia fałdów głosowych (4, 102, 165, 167, 168, 104, 105, 108, 118, 159–161, 164). Również operacje tarczycy wykonywane z neuromonitoringiem w porównaniu z operacjami wykonywanymi wyłącznie z wizualizacją wzrokową (95, 169) charakteryzują się mniejszym odsetkiem porażenia fałdów głosowych, choć czynnik ten nie był przedmiotem badań w niniejszej rozprawie doktorskiej.

W tej części rozprawy doktorskiej, zwrócono również uwagę na współistnienie porażenia fałdów głosowych z innymi powikłaniami: zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz krwawieniem pooperacyjnym, analizując te dwa powikłania jako dodatkowe niezależne czynniki ryzyka uszkodzenia fałdów głosowych. Nie wykazano istotnej zależności między występowaniem krwawień pooperacyjnych a porażeniem fałdów głosowych ($p = 0,51107$). Natomiast wykazano istotną statystycznie zależność współwystępowania uszkodzeń NKW z pooperacyjnym spadkiem poziomu PTH ($p = 0,0293$) oraz wzrostem poziomu fosforu ($p = 0,0005$). W grupie pacjentów, u których po operacji tarczycy stwierdzano spadek poziomu

PTH poniżej 15 pg/mL, trzykrotnie częściej występowało porażenie fałdów głosowych (14,81%) w stosunku do pacjentów, u których poziom PTH był w normie (5,36%). Wyniki te wydają się dość oczywiste, bliskie bowiem anatomicznie sąsiedztwo NKW i przytarczyc powoduje, że w przypadku trudnych operacji tarczycy obie te struktury są narażone na ryzyko jatrogennego uszkodzenia.

Podsumowując tę część rozprawy doktorskiej, należy wspomnieć o pewnych ograniczeniach mających wpływ na uzyskane wyniki. Zdaję sobie sprawę, że dużą stratą w kontekście poznawczym jest pominięcie zaburzeń fonacji wynikających z uszkodzenia gałęzi zewnętrznej nerwu krtaniowego górnego. Obiektywna ocena tego powikłania jest na tyle trudna (konieczność wykonania badań EMG lub analiza kwestionariuszy dotyczących jakości głosu (79, 118, 170), że zostało ono pominięte. Ponadto warto byłoby ocenić zastosowanie monitorowania nerwów krtaniowych wstecznych pod kątem czynnika potencjalnie chroniącego pacjentów przed porażeniem fałdów głosowych. Należy też zaznaczyć, że mała liczebność grupy badawczej uniemożliwiła analizę czynników ryzyka trwałych porażen fałdów głosowych. Wydaje się, że tylko badania wielośrodkowe lub metaanalizy dają możliwość takiej analizy.

W drugim etapie rozprawy doktorskiej podjęto się analizy czynników ryzyka występowania pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc oraz hipokalcemii. Nie jest to temat łatwy do interpretacji, ponieważ często w literaturze pojęcia te używane są zamiennie, choć nie do końca oznaczają to samo (119, 126, 178–180, 148, 171–177). O ile pooperacyjna niedoczynność przytarczyc prawie zawsze skutkuje pooperacyjnym spadkiem poziomu wapnia, o tyle pooperacyjna hipokalcemia jest zjawiskiem znacznie częstszym, a niedoczynność przytarczyc jest tylko jedną z przyczyn mogącą ją wywoływać. Ponadto w artykułach autorzy przyjmują różne definicje pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc; jedni uznają tylko biochemiczne, inni kliniczne kryteria; różne są też progi poziomu Ca i PTH, poniżej których rozpoznajemy dane powikłanie. Różny jest też czas oznaczania poziomu wapnia, fosforu i PTH po operacji tarczycy w celu diagnostyki i monitorowania tego powikłania (119). Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Tyreologicznego z 2017 roku, dotyczące pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc, dość jednoznacznie porządkują ten temat, podając definicję pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc: biochemicznej i klinicznej, hipokalcemii oraz niewydolności przytarczyc (119). Rozważania na temat pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc oraz hipokalcemii w niniejszej rozprawie doktorskiej oparto właśnie na definicjach ATA z 2017 roku (119). Spadek poziomu PTH poniżej 15 pg/mL z towarzyszącą hipokalcemią definiował grupę pacjentów z pooperacyjną niedoczynnością przytarczyc; natomiast do grupy pacjentów

z pooperacyjną hipokalcemią zakwalifikowano chorych z pooperacyjnym spadkiem poziomu wapnia poniżej 8,8 mg/dl.

W materiale klinicznym wykazano, że u pacjentów po operacji tarczycy dochodziło do istotnego statystycznie spadku zarówno poziomu PTH, jak i Ca ($p < 0,001$). Towarzyszył temu wzrost poziomu P, aczkolwiek nie był on istotnie statystyczny ($p = 0,1354$). Pooperacyjna niedoczynność przytarczyc w bezpośrednim okresie pooperacyjnym wystąpiła u 15,63% pacjentów i w 92% towarzyszyła jej hipokalcemia. Występowanie pooperacyjnej hipokalcemii było zjawiskiem znacznie częstszym, bo dotyczyło niemalże połowy pacjentów włączonych do badania (45%), a tylko w 31% jej przyczyną był niedobór PTH. Trwałą niedoczynność przytarczyc obserwowano u 3 pacjentów (1,875%), natomiast trwałą hipokalcemię u 5 pacjentów (3,125%) i jest ona zdecydowanie niższa niż powikłania przejściowe. Objawy kliniczne wymagające leczenia obserwowano u 76% pacjentów z biochemicznym spadkiem poziomu PTH, natomiast w grupie chorych z pooperacyjną hipokalcemią dotyczyły one zaledwie 29,17% operowanych. O ile objawy kliniczne obu tych powikłań są takie same, bo wynikają z niedoboru poziomu wapnia, to ich etiologia jest różna i różne mogą być czynniki ryzyka ich występowania. Stąd na etapie planowania badania uznano za celowe przeanalizowanie oddzielnie czynników ryzyka pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc oraz hipokalcemii.

Pooperacyjna niedoczynność przytarczyc jest niewątpliwie częstszym powikłaniem po operacjach tarczycy w porównaniu z zaburzeniami fonacji wynikającymi z uszkodzenia nerwów krtaniowych wstecznych. Częstość jej występowania w bezpośrednim okresie po operacji wynosi od 7% do 51% (119–121, 172, 181–183), z czego trwała niedoczynność przytarczyc, wymagająca suplementacji preparatów powyżej 6 miesięcy, jest znacznie rzadsza i dotyczy 0-5% operowanych (119, 122, 184). W literaturze wśród czynników ryzyka występowania pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc wymienia się głównie: zabiegi obustronne na gruczole tarczowym, współtowarzyszące choroby autoimmunologiczne (chorobę Gravesa-Basedowa oraz chorobę Hashimoto), operacje tarczycy z towarzyszącą limfadenektomią, małe doświadczenie chirurgiczne, operacje wtórne, wole zamostkowe, a także zaburzenia wchłaniania oraz operacje bariatryczne wykonane w przeszłości (119, 126, 171, 172, 177).

W pierwszym etapie analizy czynników ryzyka, na bazie 211 pacjentów, rozważono wpływ zakresu operacji na pooperacyjną niedoczynność przytarczyc. Analiza jednoczynnikowa nieparametrycznym testem χ^2 Pearsona wykazała statystycznie istotną korelację między występowaniem pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc a zakresem operacji tarczycy ($p = 0,02935$, OR = 4,5). W grupie pacjentów, u których operacja dotyczyła obu płatów tarczycy,

ryzyko wystąpienia niedoczynności przytarczyc było ponad czterokrotnie wyższe niż u pacjentów poddanych lobektomii. Takiego wyniku się spodziewano, ponieważ wykonując lobektomię, mamy pewność, że minimum dwie przytarczycy pozostają nienaruszone, a to wystarcza do prawidłowego utrzymania poziomu PTH. Uzyskane wyniki są zgodne praktycznie ze wszystkimi publikacjami, w których zakres operacji jest podstawowym czynnikiem ryzyka pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc ($p < 0,001$) (119, 126, 171, 172, 177). Stąd celowe wydaje się ograniczanie zakresu operacji tarczycy do jednego płata tarczycy z cieśnią w każdym przypadku, gdzie jest to możliwe, przy braku istotnych zmian w drugim płacie tarczycy, a zwłaszcza w przypadku mikroraka tarczycy, co jest zgodne ze zmieniającym się trendem leczenia schorzeń nowotworowych złośliwych tarczycy w ostatnich latach (119, 185–187). W celu wyeliminowania silnego wpływu zakresu operacji na pooperacyjną niedoczynność przytarczyc oraz ujednoczenia grupy badawczej dalsze analizy odnośnie do pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc oraz hipokalcemii przeprowadzono wyłącznie w grupie pacjentów, u których zakres operacji obejmował oba płaty tarczycy – grupa ta liczyła 160 pacjentów. Umożliwiło to też odniesienie wyników badań własnych do wyników uzyskanych przez innych autorów (119, 126, 171–177), u których praktycznie wszystkie analizy dotyczą obustronnych operacji tarczycy.

Drugim czynnikiem istotnie wpływającym na wystąpienie pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc było doświadczenie chirurga. Analiza jednoczynnikowa nieparametrycznym testem χ^2 Pearsona wykazała statystycznie istotną korelację między wystąpieniem pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc a doświadczeniem chirurga ($p = 0,01692$, OR = 6,99). Współczynnik ilorazu szans OR = 6,99 wskazuje, że w grupie pacjentów operowanych przez doświadczonego chirurga ryzyko wystąpienia pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc było prawie siedmiokrotnie niższe, niż gdy operację wykonywał chirurg z mniejszym doświadczeniem. Odsetek pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc w grupie pacjentów operowanych przez doświadczonych chirurgów wynosił 11,67%, a w grupie, gdzie operację wykonywali mniej doświadczeni chirurdzy, wynosił on 27,5%. Należy podkreślić, że w Klinice, z której pochodzi materiał badawczy, to doświadczenie chirurgiczne wynika głównie z dużej liczby wykonywanych operacji tarczycy, do tej pory bowiem nie stosowano ani lup powiększających, ani też nowoczesnych technik fluorescencyjnych, ułatwiających identyfikację przytarczyc. Niewątpliwie takie doświadczenie byłoby korzystne dla prewencji przytarczyc, o czym świadczą liczne publikacje (188–192). Niektórzy autorzy podkreślają, że zastosowanie szkieł powiększających może istotnie poprawić wyniki leczenia schorzeń tarczycy. Pata i wsp. (193) zwrócili uwagę, że zastosowanie tej prostej techniki zmniejszyło ryzyko występowania niedoczynności

przycieczyc z 3,8% na 7,8% ($p < 0,001$). W naszej Klinice stosuje się technikę delikatnego pozatorebkowego preparowania gruczołu tarczowego z zaoszczędzeniem okolicznej tkanki tłuszczowej, ze szczególnym zwróceniem uwagi na delikatne unaczynienie gruczołów przycieczycznych. W przypadku braku możliwości bezpiecznego wypreparowania gruczołów przycieczycznych, stosowano technikę wycinania przycieczycy „na łańcuch” uformowanej z fragmentu gruczołu tarczowego. Obie techniki wymagają dużej wprawy chirurgicznej, co może tłumaczyć otrzymane przez nas wyniki, że doświadczenie chirurga zdobywane latami było kluczowym czynnikiem zmniejszającym ryzyko pooperacyjnej niedoczynności przycieczyc. Doświadczenie chirurga jako istotny czynnik wpływający na odsetek pooperacyjnej niedoczynności przycieczyc omówiony został w wielu publikacjach (126, 172, 177). Autorzy z ośrodka włoskiego, Cocchiara i wsp. (194), podjęli się rozważań na temat bardzo podobnych czynników ryzyka jak w niniejszej rozprawie doktorskiej i wykazali, że doświadczenie chirurgiczne było jedynym, a zarazem najistotniejszym czynnikiem ryzyka pooperacyjnego spadku poziomu PTH. Dość ciekawe w tej kwestii wydają się rozważania Anagnostisa i wsp. (195), którzy zwrócili uwagę na istotną różnicę w ilości pooperacyjnych powikłań po operacjach tarczycy w zależności od doświadczenia chirurga. Autorzy jako duże doświadczenie chirurgiczne przyjęli wykonywanie ponad 25 operacji tarczycy rocznie. Wykazali, że częstość pooperacyjnej niedoczynności przycieczyc w bezpośrednim okresie po zabiegu była istotnie statystycznie wyższa w grupie chirurgów z małym doświadczeniem ($p < 0,001$). Co więcej, wykazali, że konsekwencją operacji tarczycy wykonywanych przez chirurgów z mniejszym doświadczeniem był wzrost kosztów operacji tarczycy z 23% do 45% z powodu przedłużającego się okresu hospitalizacji z powodu konieczności suplementacji preparatów wapnia oraz witaminy D₃. Również Paduraru, Sua oraz Falach i wsp. wykazali, że doświadczenie i umiejętna technika wyizolowania przycieczyc z torebki gruczołu tarczowego mają wpływ na częstość występowania tego powikłania (173, 174, 196). Natomiast publikacja Asariego i wsp. oparta na podobnej, bo 170-osobowej grupie pacjentów, nie potwierdziła, że doświadczenie chirurga miało istotny wpływ na przejściowe i trwałe wystąpienie tego powikłania (171). Czynnikiem ryzyka, jakim jest doświadczenie chirurga, jest bardzo trudny do obiektywnej analizy. Powszechnie przyjętą praktyką chirurgiczną w większości ośrodkach chirurgicznych, w tym i w omawianej Klinice, jest wykonywanie operacji tarczycy o podwyższonym ryzyku powikłań przez bardziej doświadczonych chirurgów.

W przypadku pooperacyjnej niedoczynności przycieczyc wykazano na poziomie istotności statystycznej korelację między pooperacyjnym spadkiem poziomu wapnia ($p < 0,001$) oraz wzrostem poziomu fosforu ($p < 0,001$), co dowodzi, że ich oznaczenie we wczesnym okresie po

operacji jest uzasadnione w celu rozpoznawania tego powikłania. W grupie pacjentów z pooperacyjną niedoczynnością przytarczyc ponad pięciokrotnie częściej obserwowano wzrost poziomu fosforu niż w grupie pacjentów z prawidłowym poziomem (OR = 5,202) i to wzrost poziomu fosforu okazuje się najczulszym markerem prognostycznym występowania tego powikłania.

Pozostałe czynniki ryzyka, takie jak: wiek, płeć pacjentów, rozpoznanie kliniczne, schorzenia nowotworowe złośliwe, operacje wtórne na gruczole tarczowym, nie były istotnym czynnikiem występowania pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc ($p > 0,005$). Wyniki badania własnego opartego na 160-osobowej grupie pacjentów najprawdopodobniej z powodu małej liczebności grupy nie wykazały powyższych czynników jako istotnych wobec pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc. Wyniki te są dość rozbieżne z obszernymi opracowaniami pozostałych autorów (119, 174, 175, 178, 180), którzy zwracają uwagę na wzrost odsetka tego powikłania w grupie pacjentów, u których wykonano całkowite wycięcie tarczycy z limfadenektomią, czy też w przypadku operacji z powodu raka tarczycy, choroby Gravesa-Basedowa czy wola zamostkowego i nawrotowego. Ponadto wielu autorów (174, 175) rozważa w swoich badaniach wpływ autotransplantacji przytarczyc, po ich przypadkowym wycięciu wraz z gruczołem tarczowym, na występowanie pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc. Okazuje się, że autotransplantacja przytarczyc zwiększa częstość przejściowej niedoczynności przytarczyc, ale zdecydowanie zapobiega skutkom trwałej niedoczynności przytarczyc (119, 172, 174, 181, 182, 197). W mojej pracy badawczej czynnik ten nie został uwzględniony, stąd nie można odnieść się do tych wyników.

Podsumowując drugą część rozważań, należy zwrócić uwagę na podstawowe ograniczenie opisanej pracy badawczej, jakim był brak możliwości analizy czynników ryzyka trwałej pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc, co wynikało, podobnie jak w przypadku zaburzeń fonacji, z małej liczebności grupy badawczej. Wykazano, że zakres operacji tarczycy oraz doświadczenie chirurga mają istotny wpływ na wystąpienie powikłań. Stąd wybór właściwego zakresu operacji: lobektomia vs. tyroidektomia w każdym przypadku operacji tarczycy ma kluczowe znaczenie odnośnie do możliwych powikłań. Ponadto doskonalenie techniki chirurgicznej, a zwłaszcza wykonywanie operacji o podwyższonym ryzyku przez doświadczonych chirurgów, jest zasadne w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc.

Jak już wspomniano we wstępie niniejszych rozważań dotyczących gospodarki PTH-Ca po operacjach tarczycy, pooperacyjna hipokalcemia jest pojęciem znacznie szerszym od

pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc. Nawet po najlepiej wykonanym całkowitym wycięciu tarczycy jest niewątpliwie najczęstszym z powikłań po operacjach tarczycy (148, 179, 180, 198, 199). Hipokalcemia przejściowa występuje od 1,6% operowanych do 53% (159, 200), trwała dotyczy średnio 1% pacjentów (0-3%) (122,201).

Zawsze, bez względu na przyczynę jej wystąpienia, skutki pooperacyjnej hipokalcemii są wyjątkowo uciążliwe dla pacjenta, wymagają dodatkowej farmakoterapii, wydłużony zostaje okres pobytu w szpitalu, czego konsekwencją jest wzrost kosztów leczenia. W literaturze spotykamy się z różnymi definicjami pooperacyjnej hipokalcemii (127, 202), najczęściej jednak przyjmuje się spadek poziomu wapnia poniżej dolnej granicy laboratoryjnej i w tej rozprawie był to poziom Ca poniżej 8,8 mg/dl. Etiologia hipokalcemii po operacjach tarczycy jest wieloczynnikowa (203), a wśród czynników zwiększających ryzyko jej powstania najczęściej wymienia się: niedoczynność przytarczyc, całkowite wycięcie tarczycy, hipomagnezemię, przedoperacyjny niedobór witaminy D₃, płeć żeńską, raki tarczycy, zapalenie tarczycy, wole wieloguzkowe zamostkowe, przypadkowe wycięcie gruczołów przytarczycznych, operacje z wycięciem węzłów chłonnych szyi oraz doświadczenie chirurga (173–176, 178).

W pierwszym etapie badań przeanalizowano wpływ zakresu operacji tarczycy na wystąpienie pooperacyjnej hipokalcemii. Analiza jednoczynnikowa nieparametrycznym testem χ^2 Pearsona nie wykazała statystycznie istotnej korelacji między występowaniem pooperacyjnej hipokalcemii a zakresem operacji tarczycy ($p = 0,30722$), choć w grupie pacjentów z całkowitym wycięciem tarczycy występowała ona prawie trzy razy częściej (OR = 2,63) niż po lobektomii. O ile czynnik ten, jak pamiętamy, miał istotny wpływ na pooperacyjną niedoczynność przytarczyc w grupie badawczej, o tyle rola zakresu operacji była znacznie mniejsza w przypadku pooperacyjnej hipokalcemii, co utwierdza nas w przekonaniu, że nie powinno się tych dwóch powikłań traktować jednakowo.

W niniejszej rozprawie doktorskiej wykazano, że dwa czynniki ryzyka miały istotny statystycznie wpływ na wzrost częstości występowania pooperacyjnej hipokalcemii. Była to pooperacyjna niedoczynność przytarczyc oraz przedoperacyjnie stwierdzany niedobór witaminy D₃.

Praktycznie wszyscy badacze są zgodni, że pooperacyjna niedoczynność przytarczyc jest główną przyczyną pooperacyjnej hipokalcemii (173–176, 178, 179), aczkolwiek nie jedyną. W rozprawie doktorskiej analiza jednoczynnikowa nieparametrycznym testem χ^2 Pearsona wykazała, że pooperacyjna niedoczynność przytarczyc była najbardziej istotnym czynnikiem ryzyka spadku poziomu wapnia po operacjach tarczycy ($p = 0,001$, OR = 26). Regresja

logistyczna jednowymiarowa wykazała, że pooperacyjny spadek poziomu PTH oraz wzrost poziomu fosforu korelowały na poziomie istotności statystycznej ($p = 0,006$; $p = < 0,001$) z pooperacyjną hipokalcemią, stąd oznaczanie tych parametrów należy uznać za czułe wskaźniki wystąpienia tego powikłania. Zarówno wpływ obustronnego zakresu operacji na pooperacyjną niedoczynność przytarczyc, jak i ścisły związek pomiędzy jatrogennym uszkodzeniem przytarczyc a spadkiem poziomu wapnia nie były zaskoczeniem, codzienna praktyka kliniczna bowiem potwierdza te zależności. Stąd, jak większość autorów, poszukując czynników ryzyka pooperacyjnej hipokalcemii, skupiono się tylko na operacjach całkowitego wycięcia tarczycy.

Niewątpliwie jednym z ciekawszych zagadnień dotyczących rozważań różnych czynników ryzyka na wystąpienie hipokalcemii po operacjach tarczycy jest wpływ niedoboru witaminy D₃ (148, 179, 180, 204). W związku z tym, że niedobór witaminy D₃ w ostatnich latach jest powszechnym światowym problemem, na co zwrócił uwagę Hollick i wsp. (205, 206), pojawia się pytanie, czy faktycznie niedobór witaminy D₃ wpływa na wzrost częstości występowania hipokalcemii po operacjach tarczycy oraz czy zasadne jest uzupełnianie tych niedoborów w celu zminimalizowania konsekwencji niedoboru witaminy D₃ po operacjach tarczycy? Homeostaza wapnia jest ściśle związana z poziomem witaminy D₃ oraz PTH. Witamina D₃ zwiększa absorpcję wapnia z przewodu pokarmowego, z kości oraz zmniejsza wydalanie nerkowe (175, 207). Istnieje hipoteza, że pacjenci z niedoborem witaminy D₃ doświadczają przejściowej hipokalcemii podobnej do tej, do której dochodzi w przebiegu jatrogennego uszkodzenia przytarczyc podczas operacji tarczycy. Z kolei nakładanie się tych dwóch czynników: niedoboru witaminy D₃ wraz z jatrogennym uszkodzeniem przytarczyc może znacznie nasilać pooperacyjną hipokalcemię, zwłaszcza w bezpośrednim okresie po operacji tarczycy (148, 179, 180, 206). Jak do tej pory, rola witaminy D₃ w przewidywaniu pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc nie została jednoznacznie wyjaśniona, a wyniki badań wciąż są dość rozbieżne (148, 179, 180, 208–210). Stąd uznano, że ocena wpływu tego czynnika na występowanie pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc w grupie pacjentów leczonych w Klinice Chirurgii Ogólnej, Małoinwazyjnej i Endokrynologicznej jest ważnym elementem poznawczym.

W materiale klinicznym u ponad połowy pacjentów (52,5%) obserwowano przed operacją tarczycy niedobór witaminy D₃. Częstość występowania hipokalcemii u pacjentów z niedoborem witaminy D₃ wyniosła 65,28% i była wyższa niż odsetek pooperacyjnej hipokalcemii u pacjentów z prawidłowym poziomem witaminy D₃ (34,72%). Analiza jednoczynnikowa nieparametrycznym testem χ^2 Pearsona wykazała, że przedoperacyjny niedobór witaminy D₃ był istotnym

czynnikiem wystąpienia pooperacyjnej hipokalcemii ($p = 0,0485$). Współczynnik OR = 3,55 wskazuje, że pacjenci z niedoborem witaminy D₃ ponad trzykrotnie częściej narażeni byli na wystąpienie pooperacyjnej hipokalcemii. Co ciekawe, w przeprowadzonej analizie wykazano, że przedoperacyjny poziom wapnia na granicy istotności statystycznej ($p = 0,0518$) korelował z wystąpieniem pooperacyjnej hipokalcemii, co wpisuje się w zależności wynikające z niedoboru witaminy D₃ i jej wpływu na gospodarkę wapniową. Niemalże identyczne wyniki badań prowadzonych na porównywalnej grupie 177 pacjentów otrzymał Bove i wsp. (180). Autorzy wykazali, że przedoperacyjny niedobór witaminy D₃ był czynnikiem predykcyjnym pooperacyjnej zarówno biochemicznej ($p = 0,012$), jak i klinicznej hipokalcemii ($p = 0,045$) a ryzyko jej występowania było odpowiednio 15 lub 18 razy wyższe (OR = 14,8, OR = 18) niż w grupie pacjentów z prawidłowym poziomem wapnia. Co istotne, Bove za próg niedoboru wapnia przyjął poziom witaminy D₃ poniżej 25 ng/mL, zbliżony do poziomu witaminy D₃ przyjętego w niniejszej analizie, gdzie próg ten wyniósł poniżej 30 ng/mL. Również badanie z 2016 roku, Daglara i wsp. (148) z ośrodka tureckiego, potwierdziło, że zarówno przedoperacyjny poziom wapnia, jak i witaminy D₃ były statystycznie istotnym czynnikiem występowania pooperacyjnej hipokalcemii ($p < 0,05$). Obie prace Erbilla i wsp., pierwsza z 2007 i kolejna z 2009 roku, potwierdziły prowadzone tu obserwacje; autor ten przeanalizował różne progi dla niedoboru witaminy D₃ i zarówno ciężki, jak i umiarkowany niedobór witaminy D₃ miały istotny wpływ na występowanie pooperacyjnej hipokalcemii (207, 211). W pracy z 2007 roku wykazał on, że poziom witaminy D₃ poniżej 37,5 nmol/L aż 558,5 razy częściej korelował z pooperacyjną hipokalcemią (211). Natomiast Kirby-Bott i wsp. nie tylko zwrócili uwagę na to, że brak witaminy D₃ ma związek z pooperacyjną hipokalcemią, ale też wykazali, że jej poziom powyżej 50 ng/ml był czynnikiem zapobiegającym wystąpieniu pooperacyjnej hipokalcemii (209). Rozważając wpływ witaminy D₃ na występowanie pooperacyjnej hipokalcemii, warto zwrócić uwagę na wyniki dużych metaanaliz: Edafego i wsp. z 2017 roku (122), Qina i wsp. z 2020 roku (175) oraz Chena i wsp. z 2021 roku (178), które potwierdzają otrzymane wyniki, wskazując, że niedobór witaminy D₃ jest istotnym czynnikiem występowania hipokalcemii po operacji tarczycy (122).

Nie wszystkie badania jednak potwierdzają przytoczone wyniki świadczące o istotnej roli witaminy D₃ w występowaniu pooperacyjnej hipokalcemii. Publikacja Singha i wsp. (179) z ośrodka amerykańskiego, oparta na podobnej liczebnie grupie 244 pacjentów, wykazała, że niedobór witaminy D₃ nie wpływał na częstość występowania pooperacyjnej hipokalcemii (0,352). Również badania Cheriana (212) z 2016 roku oraz nieco starsze publikacje Griffina (208),

Lina (213), Chia (214) i innych autorów (215) nie potwierdziły związku występowania pooperacyjnej hipokalcemii z przedoperacyjnym niedoborem witaminy D₃. Tak rozbieżne wyniki, dotyczące wpływu witaminy D₃ na pooperacyjną hipokalcemię, mogą wynikać z różnego punktu odcięcia, jaki autorzy przyjęli podczas oceny niedoboru witaminy D₃; ponadto nie da się wyeliminować wpływu doświadczenia chirurga oraz możliwego przypadkowego usunięcia przytarczyc i ich roli w występowaniu pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc.

Podsumowując wyniki badań własnych oraz badań innych autorów (180, 207, 209, 211), można potwierdzić istotną rolę właściwego poziomu witaminy D₃ (>30 ng/mL) w utrzymaniu homeostazy wapniowej, a zwłaszcza w okresie przed leczeniem operacyjnym schorzeń gruczołu tarczowego. Stąd zasadne wydaje się wyrównywanie niedoborów witaminy D₃ przed leczeniem operacyjnym lub rutynowe zlecenie cholekalcyferolu lub 25-hydroxycholecalciferolu u pacjentów z niedoborem witaminy D₃ w okresie pooperacyjnym w celu zminimalizowania klinicznych skutków pooperacyjnego niedoboru wapnia (148, 175, 178, 180). Jednak nie wszyscy autorzy (179) są zgodni, że wyrównanie poziomu witaminy D₃ może uchronić pacjentów przed tym powikłaniem. Dlatego też dalsze, wielośrodkowe, zrandomizowane badania dotyczące roli witaminy D₃ i jej wpływu na zaburzenia gospodarki wapniowej po operacjach tarczycy powinny być kontynuowane.

Wyniki prezentowanej rozprawy doktorskiej nie potwierdziły wpływu płci, wieku, BMI, rozpoznania klinicznego czy obecności wola zamostkowego lub choroby autoimmunologicznej na częstość pooperacyjnej hipokalcemii ($p > 0,05$). Analizując publikacje oparte na materiale pochodzącym z pojedynczego ośrodka, bazujące na podobnej ilościowo, stosunkowo małej – liczącej do 200 osób grupie pacjentów, można stwierdzić podobieństwo uzyskanych wyników do badań innych autorów. Praca Singa i wsp. (179) nie wykazała związku płci, wieku, BMI czy rasy ze zwiększonym odsetkiem występowania pooperacyjnej hipokalcemii. Również Bove i wsp. nie wykazali związku płci, wieku, BMI, nadczynności tarczycy oraz palenia papierosów z częstszym występowaniem spadków poziomu wapnia po tyroidektomii (180). Natomiast, jeśli przeanalizujemy metaanalizy oparte na bardzo dużych grupach pacjentów, obejmujących kilkadziesiąt prac badawczych, m.in. Chena (178), Qina (175) lub Edafego (122), okazuje się, że młodszy wiek pacjentów oraz płeć żeńska istotnie statystycznie częściej korelują z wystąpieniem pooperacyjnej hipokalcemii (175, 178). Ponadto najobszerniejsza i najbardziej aktualna metaanaliza Chena (178) z 2021 roku wykazała, że hipokalcemia występowała prawie trzykrotnie częściej u pacjentów z niedoborem magnezu (OR = 2,85), dwukrotnie częściej u leczonych z powodu raka tarczycy (OR = 1,85), ze współistniejącym zapaleniem tarczycy (OR = 1,48),

wolem zamostkowym (OR = 1,7) oraz w operacjach z towarzyszącą limfadenektomią (OR = 1,54). Na niemalże identyczne czynniki ryzyka zwracają uwagę autorzy wcześniej wykonanych metaanaliz (122, 175). Najprawdopodobniej do wykazania istotności statystycznej powyższych czynników ryzyka potrzebna jest analiza oparta na dużej grupie pacjentów. Choć uzyskane wyniki nie wykazały istotności statystycznej omawianych powyżej czynników ryzyka demograficznych czy klinicznych, to odsetek występowania hipokalcemii w grupie pacjentów młodszych wynosił 76,39% vs. 23,61% u pacjentów powyżej 65. roku życia; ponadto częściej występował u kobiet (84,72%) niż u mężczyzn (15,28%), co jest zgodne z trendem opisywanym w powyższych metaanalizach.

Wnioski płynące z tej części analizy potwierdzają, że pooperacyjna hipokalcemia jest pojęciem znacznie szerszym niż analizowana wcześniej pooperacyjna niedoczynność przytarczyc. Oczywiście oba te powikłania są ze sobą ściśle powiązane, głównym bowiem czynnikiem ryzyka pooperacyjnej hipokalcemii jest jatrogenne uszkodzenie przytarczyc. Niemniej jednak bardzo istotne z naszego punktu widzenia jest wykazanie zależności między niedoborem witaminy D₃ a częstością występowania pooperacyjnej hipokalcemii, daje to bowiem możliwość zapobiegania temu powikłaniu poprzez wyrównywanie poziomu witaminy D₃ przed leczeniem operacyjnych schorzeń tarczycy.

Trzecim, a zarazem ostatnim punktem końcowym niniejszej rozprawy doktorskiej była analiza czynników ryzyka krwawień po operacjach tarczycy. Krwotok po operacji tarczycy jest powikłaniem bardzo rzadkim, aczkolwiek jego skutki zawsze są groźne dla pacjenta. Nierozpoznane o czasie krwawienie do łoża pooperacyjnej może prowadzić do ostrej niewydolności oddechowej oraz zgonu. Powikłanie to wymaga pilnej interwencji chirurga, najczęściej reoperacji, ewakuacji krwiaka z łoża pooperacyjnej oraz ponownej hemostazy.

W literaturze częstość krwawień po operacjach tarczycy waha się od 0,43% do 6,54% (105, 129, 138–146, 130–137). W Klinice, gdzie prowadzono badania, spośród 211 pacjentów poddanych analizie krwawienie wymagające reoperacji wystąpiło u 4 (1,9%) chorych i częstość ta jest porównywalna z częstością krwawień obserwowaną w ośrodkach o podobnym profilu chirurgicznym i zbliżonej liczbie wykonywanych operacji tarczycy (105, 135–139). Zarówno Liu (134), jak i Fan (147) – autorzy dwóch najnowszych metaanaliz, dotyczących krwawień po operacjach tarczycy z 2017 i 2019 roku – zwrócili uwagę, że w ośrodkach z dużym doświadczeniem w chirurgii tarczycy odsetek krwawień występuje na dość stałym poziomie i wynosi około 2%.

Wyszczególnienie czynników ryzyka krwawień po operacjach tarczycy, bazując wyłącznie na materiale jednego ośrodka w tak krótkim okresie czasu, jest bardzo trudne ze względu na tak niewielki odsetek występowania tego powikłania. W celu rzetelnej oceny i wyszczególnienia czynników ryzyka konieczne są obszerne badania, takie jak metaanaliza Liu i wsp. obejmująca 25 publikacji, 424 563 pacjentów lub metaanaliza Chunley`a oparta na grupie 452 799 pacjentów. Ogromną wartość mają też czynniki ryzyka wyszczególnione na podstawie rejestrów krajowych, czego przykładem jest obszerna publikacja Salema i wsp. (131) oparta na szwedzkim rejestrze chorób tarczycy, która obejmuje 9494 operacji z towarzyszącym krwawieniem u 174 chorych, lub artykuł Dorana i wsp. (132), obejmujący 39 014 pacjentów i 449 krwawień, oparty na brytyjskim rejestrze operacji tarczycy. Dlatego też w przypadku czterech krwawień wśród grupy badawczej, na której bazowano, nie podjęto się analizy statystycznej z powodu małej liczebności grupy. Niemniej jednak w celu oceny czynników ryzyka krwawień szczegółowo przeanalizowano przypadek każdego pacjenta, u którego wystąpił krwotok pooperacyjny.

Metaanaliza Liu i wsp. wykazała, że starszy wiek pacjentów, płeć męska, choroba Gravesa-Basedowa, stosowanie leków przeciwzakrzepowych, operacje na obu płatach tarczycy oraz operacje wtórne na gruczole tarczowym są istotnymi czynnikami ryzyka krwawień po tyroidektomii (134). Wnioski te pokrywają się z metaanalizą Fana i wsp., który oprócz powyższych czynników wyszczególnił także wpływ nadciśnienia tętniczego jako dodatkowego, istotnego czynnika zwiększającego ryzyko krwawień (147). Spośród wyłonionych w metaanalizach czynników ryzyka najbardziej istotny wydaje się starszy wiek pacjentów oraz płeć męska – te dwa czynniki pojawiają się w większości publikacji opartych na doświadczeniach pojedynczego ośrodka (139–141). Co ciekawe, operacje tarczycy wykonywane z powodu raka tarczycy nie charakteryzowały się wyższym odsetkiem krwawień pooperacyjnych (134, 147).

W opracowanym materiale 3 (1,81%) krwawienia wystąpiły u kobiet, a jedno u mężczyzn (2,17%). Choć odsetek ten w badanym ośrodku był tylko nieznacznie wyższy w grupie mężczyzn, obserwacje potwierdzają, że chorzy płci męskiej są bardziej narażeni na ryzyko krwawień. Przyczyna częstszych krwawień po operacji tarczycy u mężczyzn nie jest do końca poznana, aczkolwiek chirurdzy z Kliniki Chirurgii Ogólnej, Małoinwazyjnej i Endokrynologicznej zwracają uwagę na bardziej rozbudowany układ żylny u mężczyzn aniżeli u kobiet, znacznie bardziej rozbudowany układ mięśni szyi oraz intensywny przepływ krwi przez tarczycę u mężczyzn jako na potencjalne czynniki mogące wpływać na częstsze krwawienia u mężczyzn. Ponadto w grupie mężczyzn znacznie częściej występuje nadciśnienie tętnicze, palenie

papierosów oraz spożywanie alkoholu, co również może być związane z gorszą hemostazą (130, 142). Pacjenci płci męskiej, operowani w Klinice, znacznie później niż kobiety zgłaszają się na operację tarczycy, co powoduje, że częściej u nich obserwujemy wole dużych rozmiarów i wole zamostkowe. Pacjent, u którego obserwowano krwawienie pooperacyjne, z powszechnie wymienianych czynników ryzyka obciążony był nadciśnieniem tętniczym oraz miał wole zamostkowe; nie badano natomiast takich czynników ryzyka, jak: palenie papierosów lub spożywanie alkoholu, co niewątpliwie mogłoby wzbogacić obserwacje.

Starszy wiek pacjentów, jako czynnik ryzyka krwawień, jest wymieniany w większości publikacji na ten temat (131, 134, 147). W prezentowanym opracowaniu średni wiek pacjentów, u których doszło do tego powikłania, wynosił 50,25 roku. Tylko jedna pacjentka była w wieku powyżej 65. roku życia, pozostali pacjenci mieli mniej niż 65 lat. Odsetek krwawień w grupie pacjentów starszych był nieznacznie wyższy (2,27%) niż u pacjentów młodszych (1,79%). Niewątpliwie wzrost częstości przyjmowania leków przeciwzakrzepowych wśród starszych pacjentów jest czynnikiem, który naraża tę grupę pacjentów na częstsze krwawienia. Wykazano, że w grupie pacjentów starszych niezależnie od stosowanych dawek leków przeciwkrzepliwych ryzyko krwawienia było prawie dwukrotnie wyższe (OR = 1,96) aniżeli w grupie pacjentów nieprzyjmujących leków rozrzedzających krew (135, 140, 141). Również pacjentka leczona w naszej Klinice stosowała leczenie przeciwzakrzepowe.

Wśród wyszczególnionych czynników ryzyka powikłań po operacjach tarczycy monitorowano wskaźnik masy ciała (BMI) i jego potencjalny wpływ m.in. na krwawienie pooperacyjne. W grupie badawczej wszyscy pacjenci z krwotokiem pooperacyjnym mieli nieprawidłowy index BMI. Najmłodsza, 26-letnia pacjentka miała niedowagę, pozostałych trzech pacjentów – nadwagę. Niewątpliwie operacje tarczycy wykonywane u pacjentów otyłych, zwłaszcza pacjentów z tzw. „krótką szyją”, należą do operacji trudnych, co powoduje, że wykonanie właściwej hemostazy, szczególnie w przypadku wola olbrzymiego lub zamostkowego, może być wyjątkowo złożone. W dostępnych obszernych metaanalizach czynnik ten nie był analizowany, jedynie publikacja Edafo i wsp. (143) odnosi się do BMI jako czynnika ryzyka powikłań; autorzy ci nie wykazali jednak, że czynnik ten jest istotny statystycznie.

Kolejną wspólną cechą pacjentów, u których doszło do krwawienia wymagającego reoperacji, był zakres leczenia operacyjnego – wszyscy przeszli całkowite, obustronne wycięcie tarczycy. W zgromadzonym materiale krwawienia nie zdarzały się po lobektomii i jest to spójne z obserwacjami innych autorów (135, 143, 147, 216, 217). U wszystkich pacjentów w badanym ośrodku wykonano operacje pierwotne gruczołu tarczowego z powodu wola guzkowego, jednemu

pacjentowi towarzyszyła tyreotoksykoza. Mimo że w zebranych materiale żaden krwotok nie zdarzył się w wolu nawrotowym, można stwierdzić, podobnie jak autorzy obu metaanaliz (134, 147) i innych badań wieloośrodkowych, że jest to operacja szczególnie związana z wysokim ryzykiem krwawienia do łoży po operacji tarczycy, preparowanie bowiem w licznych zrostach we wtórnym polu operacyjnym utrudnia hemostazę (131, 132, 216). Baczną uwagę na właściwą hemostazę zwraca się również podczas operacji z powodu choroby Gravesa-Basedowa, którą, podobnie jak inni autorzy (134, 147), uznano za istotny czynnik ryzyka krwawień, mimo że w prezentowanej grupie badawczej nie było reoperacji u nielicznych pacjentów z tym wskazaniem do operacji. Wśród chirurgów wciąż trwa dyskusja na temat sposobu przygotowywania pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa do operacji w celu zminimalizowania śródoperacyjnego krwawienia, ponieważ gruczoł tarczowy u tej grupy pacjentów jest bardzo mocno unaczyniony (218). Wytyczne ATA z 2018 roku (218) zalecają stosowanie nieorganicznego jodu (płynu Lugola) przed operacją tarczycy u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa w celu zmniejszenia unaczynienia tarczycy oraz obniżenia poziomu hormonów tarczycy. W naszej Klinice od wielu lat nie stosuje się płynu Lugola przed operacją tarczycy w przypadku choroby Gravesa-Basedowa, zdarzały się bowiem przypadki, że podanie płynu Lugola na kilka dni przed operacją wywoływało w bezpośrednim okresie przedoperacyjnym nadczynność tarczycy – spowodowane to było efektem Wolffa-Cheikoffa. Ponadto uważa się, że prawidłowe wyrównanie pacjenta przed operacją i utrzymanie go na tzw. niskich dawkach tyreostatyków przez okres 2-3 miesięcy przed operacją oraz staranna hemostaza i duże doświadczenie chirurgiczne są niezbędne do prawidłowego wykonania tyroidektomii w chorobie Gravesa-Basedowa.

W kontrze do powyżej zidentyfikowanych czynników ryzyka krwawień po operacjach tarczycy stoi bardzo ciekawa publikacja Edafego i wsp. z 2020 roku. Autorzy pochodzący z brytyjskiego ośrodka akademickiego w Sheffield na podstawie 7-letniej analizy powikłań wśród 1913 pacjentów po operacji tarczycy wykazali, że częstość krwawień nie miała związku z wiekiem, płcią pacjentów, doświadczeniem chirurga, operacją wtórną na gruczole tarczowym czy stosowaniem leków przeciwzakrzepowych. Jedynym czynnikiem, który istotnie wpływał na zwiększoną częstość krwawień, był zakres operacji. Istotnie statystycznie częściej krwotok występował u pacjentów poddanych tyroidektomii niż lobektomii ($p = 0,045$). Autorzy ci zwrócili uwagę, że nie ma możliwości stworzenia modelu pacjenta o podwyższonym ryzyku krwawienia po operacji tarczycy na podstawie obserwacji jednego ośrodka. Natomiast istotne wydaje się tworzenie protokołów mających na celu minimalizowanie ryzyka wystąpienia tego powikłania oraz sposobów jego wczesnego wykrywania (143). W naszej Klinice w celu prewencji przed

wystąpieniem potencjalnego krwawienia w końcowym etapie operacji przed zamknięciem rany wykonuje się próbę Valsalvy. Ten manewr uważany jest za bardzo istotny, od wielu lat sprawdzony sposób na wykrycie nawet najdrobniejszych krwawień. Autorzy z Sheffield w specjalnie opracowanym protokole oprócz próby Valsalvy stosują m.in. płukanie rany wodą, odczekanie kilkunastu minut przed zamknięciem rany, utrzymywanie ciśnienia tętniczego powyżej 100 mm Hg przed zamknięciem rany.

W kontekście omawiania krwawień i czynników ryzyka ich wystąpienia od lat pojawia się pytanie wśród chirurgów, czy stosować dreny po operacji tarczycy, czy nie? W naszej Klinice rutynowo stosuje się dreny po operacjach tarczycy od ponad 30 lat. Również w większości znanych ośrodków chirurgii endokrynologicznej w Polsce stosowane są dreny. Nasze wieloletnie obserwacje wskazują, że dreny wcale nie chronią pacjenta przed szybko narastającym krwakiem w łoży po operacji tarczycy, co więcej, sama ich obserwacja (ilość gromadzonej w nich treści krwistej) wielokrotnie nie wskazuje na krwawienie do łoży po operacji tarczycy. Tak też było w przypadku czworga pacjentów wymagających reoperacji. U wszystkich z nich pierwszym objawem wskazującym na krwotok był szybko narastający obrzęk szyi i zaburzenia połykania. Randomizowane badanie Al-Qahtaniego z 2017 roku, dotyczące rutynowego stosowania drenów po operacjach tarczycy, potwierdziło, że nie chronią one przed pooperacyjnym krwawieniem, a tylko przedłużają okres hospitalizacji (133). Co więcej, Salem i wsp. na podstawie szwedzkiego rejestru chirurgicznego leczenia schorzeń tarczycy wykazał, że rutynowo stosowane dreny po operacjach tarczycy były niezależnym czynnikiem ryzyka powikłań (131). Zwiększały one ponad 1,5 raza częstość krwawień pooperacyjnych (OR = 1,64) (131). Również Woods i wsp. (219) wykazał w obszernej metaanalizie, że dreny powodują zwiększone odczuwanie bólu, przedłużenie pobytu w szpitalu oraz infekcję rany. Biorąc pod uwagę duże doświadczenie naszej Kliniki w operacjach tarczycy oraz dowody płynące z wielu badań naukowych, powinno się podjąć próbę zmiany nawyków i stosować dreny tylko u wybranych pacjentów.

Kolejnym dość szeroko omawianym zagadnieniem związanym z krwawieniem po operacji tarczycy jest określenie minimalnej długości pobytu pacjenta na oddziale w celu obserwacji. Coraz częściej w krajach europejskich, zwłaszcza w Wielkiej Brytanii, a także w Stanach Zjednoczonych trwają dyskusje odnośnie do „chirurgii jednego dnia” w kontekście operacji tarczycy (132). W zebranych materiale trzy spośród czterech krwawień ujawniło się do 6 godzin po operacji, a u jednego pacjenta – po 10 godzinach. Większość autorów jest zgodnych, że zdecydowana większość krwawień po operacji tarczycy ujawnia się w bezpośrednim okresie po operacji i do 6 godzin (132, 220). Farrog i wsp. (145) sugerują, że biorąc pod uwagę wyjątkowo

rzadko pojawiające się krwawienie po 24 godzinach, należy uznać, że operacje tarczycy w procedurze jednego dnia są bezpieczne. Inni natomiast, których stanowisko jest mi bliższe, zalecają tak krótki okres obserwacji tylko dla wyselekcjonowanej grupy pacjentów operowanych przez bardzo doświadczony zespół (221). Podobne stanowisko reprezentuje Doran i wsp., dopuszczając tak krótki okres obserwacji wyłącznie u pacjentów poddanych hemityroidektomii wykonanej przez doświadczony zespół chirurgów (132). We wrocławskiej Klinice pacjent w drugiej dobie po operacji opuszcza szpital, co daje czas 24-48 godzin obserwacji od zakończenia operacji. Nie obserwowano w wieloletniej praktyce krwawienia lub krwiaka po operacji tarczycy, który wymagałby interwencji po 24 godzinach od operacji pierwotnej. Zdarzały się krwiaki w ranie pooperacyjnej, z którymi pacjent zgłaszał się w trybie ambulatoryjnym w celu ich ewakuacji.

Podsumowując, należy stwierdzić, że identyfikacja czynników ryzyka krwawień po operacjach tarczycy jest potrzebna w celu wyłonienia pacjentów narażonych na to powikłanie i objęcia ich szczególną opieką i kontrolą pooperacyjną. O ile monitorowanie własnych powikłań krwotocznych w macierzystym ośrodku jest możliwe, a zarazem niezbędne do analizy jakości chirurgicznego leczenia danego chirurga oraz ośrodka, o tyle wydaje się niewystarczające w celu wyłonienia czynników ryzyka wśród tak małej grupy pacjentów. Dlatego badania wieloletnie oparte na dużej liczbie pacjentów, badania wielośrodkowe oraz obszerne metaanalizy odgrywają tak istotną rolę w identyfikacji czynników ryzyka krwawień po operacjach tarczycy.

W niniejszej rozprawie doktorskiej wykazano, że doświadczenie chirurga, pomimo udoskonalenia techniki chirurgicznej od początków XX wieku i wdrażania nowych technologii, jest głównym czynnikiem ryzyka, który istotnie wpływa na odsetek porażen fałdów głosowych oraz ryzyko pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc. Potwierdzono również fakt, powszechnie obserwowany w praktyce klinicznej, że zakres operacji tarczycy (tyroidektomia vs. lobektomia) ma kluczowe znaczenie w częstości występowania pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc. Zaobserwowano też, że pooperacyjna hipokalcemia jest powikłaniem znacznie częstszym niż pooperacyjna niedoczynność przytarczyc, a wśród czynników ryzyka jej występowania, oprócz spadku poziomu PTH w wyniku jatrogennego uszkodzenia przytarczyc, należy wymienić przedoperacyjny niedobór witaminy D₃. Krwawienia po operacjach tarczycy są wyjątkowo rzadkim powikłaniem, stąd czynniki ryzyka ich występowania są trudne do zidentyfikowania.

Powyższe wnioski należy odnieść do codziennej praktyki chirurgicznej w celu poprawy jakości chirurgicznego leczenia danego ośrodka, a także poprawy jakości życia pacjentów po operacjach tarczycy. Zasadne wydaje się uzupełnianie poziomu witaminy D₃ przed operacją

tarczycy w celu prewencji pooperacyjnej hipokalcemii. Ograniczanie operacji tarczycy do lobektomii wraz z cieśnią, w każdym możliwym przypadku, ma duże znaczenie w celu prewencji pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc. Operacje tarczycy powinny być wykonywane w ośrodkach wyspecjalizowanych, przez chirurgów z dużym doświadczeniem w operacjach tarczycy, wykonujących minimum 50 operacji rocznie, w celu zminimalizowania ryzyka porażenia fałdów głosowych, jak i jatrogennego uszkodzenia przytarczyc.

Otrzymane wyniki rozprawy doktorskiej skłaniają do kontynuacji rozpoczętych badań, opartych na większej grupie pacjentów, lub też do prowadzenia badań wieloośrodkowych w celu dalszej analizy znanych już czynników ryzyka, jak i poszukiwania nowych, mających wpływ na powikłania w chirurgii tarczycy.

Większość ośrodków specjalizujących się w chirurgii tarczycy próbuje osiągnąć wynik poniżej 1% w przypadku występowania trzech głównych powikłań po operacjach tarczycy, co nazywane jest „mitem 1% w chirurgii tarczycy” (165), ponieważ jak na razie żadnemu ośrodkowi się to nie udało. Należy jednak wierzyć, że lepsze poznanie czynników ryzyka powikłań po operacjach tarczycy oraz próba ich wyeliminowania lub zminimalizowania pozwoli w przyszłości osiągnąć poziom powikłań po operacjach tarczycy poniżej 1%.

6. Wnioski

- 1) Niewielkie doświadczenie chirurga w operacjach tarczycy jest istotnym czynnikiem ryzyka porażenia fałdów głosowych, a przedłużający się czas operacji wskazuje na zwiększone ryzyko jego wystąpienia.
- 2) Porażenie fałdów głosowych istotnie statystycznie częściej współwystępuje z pooperacyjną niedoczynnością przytarczyc.
- 3) Całkowite wycięcie gruczołu tarczowego oraz niewielkie doświadczenie chirurga są czynnikami ryzyka pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc.
- 4) Jatrogenne uszkodzenie przytarczyc oraz niedobór witaminy D₃ w okresie przedoperacyjnym są czynnikami ryzyka pooperacyjnej hipokalcemii.
- 5) W celu prewencji powikłań operacje tarczycy powinny być wykonywane przez chirurgów z dużym doświadczeniem (minimum 50 operacji tarczycy rocznie); zasadne wydaje się też wyrównywanie niedoboru witaminy D₃ w okresie przedoperacyjnym w celu zminimalizowania ryzyka pooperacyjnej hipokalcemii.
- 6) Czynniki ryzyka krwawień po operacjach tarczycy są trudne do określenia na podstawie doświadczeń pojedynczego ośrodka.
- 7) Korelacja wysokiego poziomu wapnia w okresie przedoperacyjnym ze wzrostem częstości porażenia fałdów głosowych w bezpośrednim okresie pooperacyjnym wymaga dalszych badań.

Piśmiennictwo

1. Główny Urząd Statystyczny. Stan zdrowia ludności Polski w 2019 r.; <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2019-r-26,1.html> (dostęp 12.12.2021).
2. Wojciechowska U., Didkowska J., Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy; <http://onkologia.org.pl/raporty/> dostęp z dnia 23 grudnia 2021 (dostęp 23.12.2021).
3. Anonymus. Choroby tarczycy u Polaków. Statystyki, objawy, leczenie; <http://zdrowie.wprost.pl/medycyna/choroby/10398657/choroby-tarczycy-u-polakow-statystyki-objawy-leczenie.html> (dostęp 15.10.2022).
4. Van Slycke S., Van Den Heede K., Bruggeman N., et al. Risk factors for postoperative morbidity after thyroid surgery in a PROSPECTIVE cohort of 1500 patients. *Int J Surg*, 2021; 88.
5. Bochenek A., Reicher M. Anatomia człowieka. Tom II. Trzewa. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2004. 725–755.
6. Ślusarczyk K., Buliński M., Lagierska M.W. Anatomia tarczycy i przytarczyc. W: Gawrychowski J., Jarzab B., red. Choroby tarczycy i przytarczyc. Diagnostyka i leczenie. Warszawa: MediPage, 2014. 14–23.
7. Sz wajkosz K., Wawryniuk A., Sawicka K., et al. Hypothyroidism being caused by chronic autoimmune inflammation of the thyroid gland. *J Educ Heal Sport* 2017;7(5): 41–54.
8. Aleksandrowicz R., Cizek B. Anatomia kliniczna głowy i szyi. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2007.
9. Braun E.M., Windisch G., Wolf G., et al. The pyramidal lobe: clinical anatomy and its importance in thyroid surgery. *Surg Radiol Anat* 2007; 29(1): 21–27.
10. Thomas A.M., Fahim D.K., Gemechu J.M. Anatomical variations of the recurrent laryngeal nerve and implications for injury prevention during surgical procedures of the neck. *Diagnostics* 2020; 10(9).
11. Shindo M.L., Wu J.C., Park E.E. Surgical anatomy of the recurrent laryngeal nerve revisited. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 133(4): 514–519.
12. Buła G., Mucha R., Paliga M., et al. Non-recurrent laryngeal nerve. *Pol Przegl Chir* 2015; 87(7): 336–339.
13. Randolph G.W. Surgical anatomy of the recurrent laryngeal nerve. In: Randolph GW, editor. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. Philadelphia: SAUNDERS, 2003. 300–342.
14. Henry J.F., Audiffret J., Denizot A., et al. The nonrecurrent inferior laryngeal nerve: review of 33 cases, including two on the left side. *Surgery* 1988; 104(6): 977–984.
15. Henry B.M., Sanna S., Graves M.J., et al. The non-recurrent laryngeal nerve: a meta-analysis and clinical considerations. *PeerJ* 2017;5 (3).

16. Yalcxin B. Anatomic configurations of the recurrent laryngeal nerve and inferior thyroid artery. *Surgery* 2006; 139(2): 181–187.
17. Campos B.A., Henriques P.R. Relationship between the recurrent laryngeal nerve and the inferior thyroid artery: a study in corpses. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2000; 55(6): 195–200.
18. Lee M.S., Lee U.Y., Lee J.H., et al. Relative direction and position of recurrent laryngeal nerve for anatomical configuration. *Surg Radiol Anat* 2009; 31(9): 649–655.
19. Noussios G., Chatzis I., Konstantinidis S., et al. The anatomical relationship of inferior thyroid artery and recurrent laryngeal nerve: a review of the literature and its clinical importance. *J Clin Med Res* 2020; 12(10): 640–646.
20. Beneragama T., Serpell J.W. Extralaryngeal bifurcation of the recurrent laryngeal nerve: a common variation. *ANZ J Surg* 2006; 76(10): 928–931.
21. Cernea C.R., Hojaj F.V.C., De Carlucci D., et al. Recurrent laryngeal nerve: a plexus rather than a nerve? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 135(11): 1098–1102.
22. Nemiroff P.M., Katz A.D. Extralaryngeal divisions of the recurrent laryngeal nerve. Surgical and clinical significance. *Am J Surg* 1982; 144(4): 466–469.
23. Uludağ M., Tanal M., İşgör A. A review of methods for the preservation of laryngeal nerves during thyroidectomy. *Med Bull Sisli Etfal Hosp* 2018; 52(2): 79–91.
24. Mohebaty A., Shaha A.R. Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations. *Clin Anat* 2012; 25(1): 19–31.
25. Kambic V., Zargi M., Radsel Z. Topographic anatomy of the external branch of the superior laryngeal nerve. Its importance in head and neck surgery. *J Laryngol Otol* 1984; 98(11): 1121–1124.
26. Droulias C., Tzinas S., Harlaftis N., et al. The superior laryngeal nerve. *Am Surg.* 1976; 42(9): 635–638.
27. Cernea C.R., Ferraz A.R., Nishio S., et al. Surgical anatomy of the external branch of the superior laryngeal nerve. *Head Neck* 1992; 14(5): 380–383.
28. Wang C.A. The anatomic basis of parathyroid surgery. *Ann Surg* 1976; 183(3): 271–275.
29. Yao K., Singer F.R., Roth S.I., et al. Weight of normal parathyroid glands in patients with parathyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(7): 3208–3213.
30. Lappas D., Noussios G., Anagnostis P., et al. Location, number and morphology of parathyroid glands: results from a large anatomical series. *Anat Sci Int* 2012; 87(3): 160–164.
31. Chang Y.K., Lang B.H.H. To identify or not to identify parathyroid glands during total thyroidectomy. *Gland Surg* 2017; 6(1): 20–29.
32. Jarząb B. Rak tarczycy. Aktualne metody diagnostyki i leczenia. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2022.
33. Jarząb B., Dedecjus M., Lewiński A., et al. Diagnosis and treatment of thyroid cancer in adult patients — Recommendations of Polish Scientific Societies and the National Oncological Strategy. 2022 Update [Diagnostyka i leczenie raka tarczycy u chorych dorosłych — Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych oraz Narodowej Strategii Onkologicznej. Aktualizacja na rok 2022]. *Endokrynol Pol* 2022; 73(2): 173–300.
34. Bel Lassen P., Kyrilli A., Lytrivi M., et al. Graves' disease, multinodular goiter and subclinical hyperthyroidism. *Ann Endocrinol* 2019; 80(4): 240–249.
35. Wong R., Farrell S.G., Grossmann M. Thyroid nodules: diagnosis and management. *Med J Aust* 2018; 209(2): 92–98.

36. Unlu M.T., Kostek M., Aygun N., et al. Non-toxic multinodular goiter: from etiopathogenesis to treatment. *Med Bull Sisli Etfal Hosp* 2022; 56(1): 21.
37. Fisher S.B., Perrier N.D. The incidental thyroid nodule. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(2): 97–105.
38. Büttner M., Locati L.D., Pinto M., et al. Quality of life in patients with hypoparathyroidism after treatment for thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(12).
39. Roth E.M., Lubitz C.C., Swan J.S., et al. Patient-reported quality-of-life outcome measures in the thyroid cancer population. *Thyroid* 2020; 30(10): 1414–1431.
40. Grani G., Sponziello M., Pecce V., et al. Contemporary thyroid nodule evaluation and management. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(9): 2869–2883.
41. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., et al. American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26(1): 1–133.
42. Rusinek D., Chmielik E., Krajewska J., et al. Current advances in thyroid cancer management. Are we ready for the epidemic rise of diagnoses? *Int J Mol Sci* 2017; 18(8).
43. Araque K.A., Gubbi S., Klubo-Gwiedzinska J. Updates on the management of thyroid cancer. *Horm Metab Res* 2020; 52(8): 562–577.
44. Jarzab B., Dedecjus M., Słowińska-Klencka D., et al. Guidelines of Polish National Societies Diagnostics and Treatment of Thyroid Carcinoma. 2018 Update. *Endokrynol Pol* 2018; 69(1): 34–74.
45. Patel K.N., Yip L., Lubitz C.C., et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the Definitive Surgical Management of Thyroid Disease in Adults. *Ann Surg* 2020; 271(3): 21–93.
46. Bible K.C., Kebebew E., Brierley J., et al. American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. *Thyroid* 2021; 31(3): 337–386.
47. Michael C.W., Kameyama K., Kitagawa W., et al. Rapid on-site evaluation (ROSE) for fine needle aspiration of thyroid: benefits, challenges and innovative solutions. *Gland Surg* 2020; 9(5): 1708-1715.
48. Stanek-Widera A., Biskup-Frużyńska M., Zembala-Nożyńska E., et al. Suspicious for follicular neoplasm or follicular neoplasm? The dilemma of a pathologist and a surgeon. *Endokrynol Pol* 2016; 67(1): 17–22.
49. Stanek-Widera A., Biskup-Frużyńska M., Zembala-Nożyńska E., et al. The diagnosis of cancer in thyroid fine needle aspiration biopsy. Surgery, repeat biopsy or specimen consultation? *Pol J Pathol* 2016; 67(1): 19–23.
50. Baloch Z.W., LiVolsi V.A., Asa S.L., et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol* 2008; 36(6): 425–437.
51. Cibas E.S., Ali S.Z. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 2017; 27(11): 1341–1346.
52. Baloch Z., LiVolsi V.A. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytology (TBSRTC): From look-backs to look-ahead. *Diagn Cytopathol* 2020; 48(10): 862–866.
53. Can A.S., Rehman A. Goiter. *5-Minute Pediatr Consult*. 8th ed. 2022. 398–399.
54. Hegedüs L., Bonnema S.J., Bennedbæk F.N. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev* 2003; 24(1): 102–132.

55. Leuchter I., Becker M., Mickel R., et al. Horner's syndrome and thyroid neoplasms. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2002; 64(1): 49–52.
56. Bukhari H., Ayad M., Rosenthal A., et al. Superior vena cava syndrome secondary to thyroid cancer. *J Surg case reports* 2011; 2011(7): 7–7.
57. Subekti I., Pramono L.A. Current diagnosis and management of Graves' disease. *Acta Medica Indonesiana* 2018.
58. Corvilain B., Hamy A., Brunaud L., et al. Treatment of adult Graves' disease. *Ann Endocrinol* 2018; 79(6): 618–635.
59. Antonelli A., Fallahi P., Elia G., et al. Graves' disease: clinical manifestations, immune pathogenesis (cytokines and chemokines) and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020; 34(1).
60. Wells S.A., Asa S.L., Dralle H., et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 2015; 25(6): 567.
61. Szczepanek-Parulska E., Woliński K., Stangierski A., et al. Comparison of diagnostic value of conventional ultrasonography and shear wave elastography in the prediction of thyroid lesions malignancy. *PLoS One* 2013; 8(11).
62. Russell M.D., Orloff L.A. Ultrasonography of the thyroid, parathyroids, and beyond. *HNO* 2022; 70(5): 333–344.
63. Russ G., Bonnema S.J., Erdogan M.F., et al. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J* 2017; 6(5): 225–237.
64. Feldkamp J., Führer D., Luster M., et al. Fine needle aspiration in the investigation of thyroid nodules. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113(20): 353–359.
65. Clark D.P., Faquin W.C. *Thyroid cytopathology*. Boston, MA: Springer US, 2010.
66. Agrawal S. Diagnostic accuracy and role of fine needle aspiration cytology in management of thyroid nodules. *J Surg Oncol* 1995; 58(3): 168–172.
67. Rossi E.D., Adeniran A.J., Faquin W.C. Pitfalls in thyroid cytopathology. *Surg Pathol Clin* 2019; 12(4): 865–881.
68. Aydın H., Ferahman S., Abdullayev S., et al. Technological advances have improved surgical outcome in thyroid surgery: myth or reality? *Acta Endocrinol* 2021; 17(1): 1–6.
69. Anuwong A., Ketwong K., Jitpratoom P., et al. Safety and outcomes of the transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach. *JAMA Surg* 2018; 153(1): 21–27.
70. Rege S.A., Janesh M., Surpam S., et al. Transoral endoscopic thyroidectomy using vestibular approach: a single center experience. *J Postgrad Med.* 2019; 65(2): 81–86.
71. Hu B., Ding H. Evolution of endoscopic thyroidectomy: will a novel single channel flexible endoscopic approach change the treatment paradigm? *Int J Gen Med* 2022; 15: 2795–2798.
72. Miccoli P., Fregoli L., Rossi L., et al. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy (MIVAT). *Gland Surg* 2020; 9: 1–5.
73. Lage Fernández F.J., Paulos Novoa M., Parente Arias P. Minimally Invasive Video-Assisted Thyroidectomy (MIVAT): How to do it (with video). *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2021; 138(2): 41–42.
74. French J.R., Howe J. Całkowita tyreoidektomia. W: *Wzorce protokołów operacyjnych w chirurgii ogólnej i naczyniowej*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2015. 144–147.

75. Konturek A., Romaniszyn M. Techniki operacyjne w chirurgii tarczycy. W: Gawrychow-ski J., Jarzab B., red. Choroby tarczycy i przystarczyc. Diagnostyka i leczenie. Warszawa: MediPage, 2014. 141–161.
76. Kandil E., Attia A.S., Hadedeya D., et al. Robotic thyroidectomy: past, future, and current perspectives. *Otolaryngol Clin North Am* 2020; 53(6): 1031–1039.
77. Shedd D.P. Identification of the recurrent laryngeal nerve. *Arch Surg* 1966; 92(6): 861–864.
78. Randolph G.W., Dralle H., Abdullah H., et al. Electrophysiologic recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: international standards guideline statement. *Laryngoscope* 2011; 121(1).
79. Barczyński M., Randolph G.W., Cernea C.R., et al. External branch of the superior laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: International Neural Monitoring Study Group Standards Guideline Statement. *Laryngoscope* 2013; 123(4).
80. Wu C.W., Dionigi G., Barczynski M., et al. International Neuromonitoring Study Group Guidelines 2018: Part II: Optimal recurrent laryngeal nerve management for invasive thyroid cancer-incorporation of surgical, laryngeal, and neural electrophysiologic data. *Laryngoscope* 2018; 128(3): 18–27.
81. Schneider R., Randolph G.W., Dionigi G., et al. International Neural Monitoring Study Group Guideline 2018 part I: Staging bilateral thyroid surgery with monitoring loss of signal. *Laryngoscope* 2018; 128(3): 1–17.
82. Liddy W., Wu C.W., Dionigi G., et al. Varied Recurrent laryngeal nerve course is associated with increased risk of nerve dysfunction during thyroidectomy: results of the surgical anatomy of the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery study, an international multicenter prospective anatomic and electrophysiologic study of 1000 monitored nerves at risk from the International Neural Monitoring Study Group. *Thyroid* 2021; 31(11): 1730–40.
83. Paras C., Keller M., White L., et al. Near-infrared autofluorescence for the detection of parathyroid glands. *J Biomed Opt* 2011; 16(6): 067012.
84. Thomas G., McWade M.A., Nguyen J.Q., et al. Innovative operative guidance for label-free, real-time parathyroid identification. *Surgery* 2019; 165(1): 114–123.
85. McWade M.A., Paras C., White L.M., et al. Label-free intraoperative parathyroid localization with near-infrared autofluorescence imaging. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(12): 4574–4580.
86. McWade M.A., Thomas G., Nguyen J.Q., et al. Enhancing parathyroid gland visualization using a Near Infrared Fluorescence-Based Overlay Imaging System. *J Am Coll Surg* 2019; 228(5): 730–743.
87. Kaczka K., Pomorski L. New techniques in thyroid surgery – critical evaluation. *Polish J Surg* 2019; 91(1).
88. Kim S.W., Lee H.S., Lee K.D. Intraoperative real-time localization of parathyroid gland with near infrared fluorescence imaging. *Gland Surg* 2017; 6(5): 516–524.
89. Miwa M. The principle of ICG fluorescence method. *Open Surg Oncol J.* 2010; 2: 26–28.
90. Alander J.T., Kaartinen I., Laakso A., et al. A review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery. *Int J Biomed Imaging* 2012; 2012.
91. Vidal Fortuny J., Belfontali V., Sadowski S.M., et al. Parathyroid gland angiography with indocyanine green fluorescence to predict parathyroid function after thyroid surgery. *Br J Surg.* 2016; 103(5).

92. Lang B.H.H., Wong C.K.H., Hung H.T., et al. Indocyanine green fluorescence angiography for quantitative evaluation of in situ parathyroid gland perfusion and function after total thyroidectomy. In: *Surgery (United States)*. 2017.
93. Pastor J., Libánský P., Adámek S., et al. History of thyroid surgery. *Rozhl Chir* 2020; 99(11): 476–480.
94. Tjahjono R., Nguyen K., Phung D., Riffat F., Palme C.E. Methods of identification of parathyroid glands in thyroid surgery: a literature review. *ANZ J Surg* 2021; 91(9): 1711–1716.
95. Zhu Y., Gao D.S., Lin J., et al. Intraoperative neuromonitoring in thyroid and parathyroid surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2021; 31(1): 18–23.
96. Lukinović J., Bilić M. Overview of thyroid surgery complications. *Acta Clin Croat* 2020; 59(1): 81–86.
97. Jin S., Sugitani I. Narrative review of management of thyroid surgery complications. *Gland Surg* 2021; 10(3): 1135–1146.
98. Miccoli P., Materazzi G., Rossi L. Levothyroxine therapy in thyroidectomized patients. *Front Endocrinol* 2021; 11.
99. Jørgensen C.U., Homøe P., Dahl M., et al. Postoperative chronic hypoparathyroidism and quality of life after total thyroidectomy. *JBMR Plus* 2021; 5(4).
100. Zealear D.L., Billante C.R. Neurophysiology of vocal fold paralysis. *Otolaryngol Clin North Am* 2004; 37(1): 1–23.
101. Santosh M., Rajashekhar B. Perceptual and acoustic analysis of voice in individuals with total thyroidectomy: pre-post surgery comparison [corrected]. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 63(1): 32–39.
102. Chandrasekhar S.S., Randolph G.W., Seidman M.D., et al. Clinical practice guideline: improving voice outcomes after thyroid surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 148(6).
103. Iyomasa R.M., Tagliarini J.V., Rodrigues S.A., et al. Laryngeal and vocal alterations after thyroidectomy. *Brazilian J Otorhinolaryngol* 2019; 85(1): 3–10.
104. Jeannon J.P., Orabi A.A., Bruch G.A., et al. Diagnosis of recurrent laryngeal nerve palsy after thyroidectomy: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2009 Apr; 63(4): 624–629.
105. Bergenfelz A., Jansson S., Kristoffersson A., et al. Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients. *Langenbeck's Arch Surg* 2008; 393(5): 667–673.
106. Crumley R.L. Unilateral recurrent laryngeal nerve paralysis. *J Voice* 1994; 8(1): 79–83.
107. Sanapala A., Nagaraju M., Rao L.N., et al. Management of bilateral recurrent laryngeal nerve paresis after thyroidectomy. *Anesth Essays Res* 2015; 9(2): 251–253.
108. Joliat G.R., Guarnero V., Demartines N., et al. Recurrent laryngeal nerve injury after thyroid and parathyroid surgery: incidence and postoperative evolution assessment. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(17).
109. Liu N., Chen B., Li L., et al. Mechanisms of recurrent laryngeal nerve injury near the nerve entry point during thyroid surgery: A retrospective cohort study. *Int J Surg* 2020; 83: 125–130.
110. Chen J., Tang Z. A commentary on “Mechanisms of recurrent laryngeal nerve injury near the nerve entry point during thyroid surgery: A retrospective cohort study” (*Int J Surg* 2020; 83:125-130). *Int J Surg* 2021; 92.

111. Mediouni A., Sayedi H., Chahed H., et al. Non-recurrent laryngeal nerve and arteria lusoria: rare and little known association. *Clin Case Reports* 2021; 9(8).
112. Danish M.H., Dhanani R., Moiz H., et al. Non-recurrent laryngeal nerve: a case report and review of literature. *J Pak Med Assoc* 2020; 70(6): 1086–1088.
113. Wojtczak B., Kaliszewski K., Sutkowski K., et al. A functional assessment of anatomical variants of the recurrent laryngeal nerve during thyroidectomies using neuromonitoring. *Endocrine* 2018; 59(1): 82–89.
114. Ling X.Y., Smoll N.R. A systematic review of variations of the recurrent laryngeal nerve. *Clin Anat* 2016; 29(1): 104–110.
115. Steurer M., Passler C., Denk D.M., et al. Advantages of recurrent laryngeal nerve identification in thyroidectomy and parathyroidectomy and the importance of preoperative and postoperative laryngoscopic examination in more than 1000 nerves at risk. *Laryngoscope* 2002; 112(1): 124–133.
116. Taito M., Hamamoto T., Chikuie N., et al. Association between subjective voice assessment and psychological distress after thyroidectomy. *J Perianesthesia Nurs Off J Am Soc PeriAnesthesia Nurses* 2022; 37(2): 260–263.
117. Choi H.W., Ji Y.B., Kim E., et al. Success rate and learning curve of intraoperative neural monitoring of the external branch of the superior laryngeal nerve in thyroidectomy. *Head Neck* 2021; 43(12): 3946–3954.
118. Iwata A.J., Liddy W., Barczyński M., et al. Superior laryngeal nerve signal attenuation influences voice outcomes in thyroid surgery. *Laryngoscope* 2021; 131(6): 1436–1442.
119. Orloff L.A., Wiseman S.M., Bernet V.J., et al. American Thyroid Association Statement on Postoperative Hypoparathyroidism: Diagnosis, prevention, and management in adults. *Thyroid* 2018; 28(7): 830–841.
120. Brandi M.L., Bilezikian J.P., Shoback D., Bouillon R., Clarke B.L., Thakker R.V., et al. Management of hypoparathyroidism: summary statement and guidelines. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(6): 2273–2283.
121. Bollerslev J., Rejnmark L., Marcocci C., et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol* 2015; 173(2): 1–20.
122. Edafe O., Antakia R., Laskar N., et al. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg.* 2014;101(4): 307–320.
123. Stack B.C., Bimston D.N., Bodenner D.L., et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease State Clinical Review: Postoperative hypoparathyroidism-definitions and management. *Endocr Pract* 2015; 21(6): 674–685.
124. Anastasiou O.E., Yavropoulou M.P., Papavramidis T.S., et al. Secretory capacity of the parathyroid glands after total thyroidectomy in normocalcemic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(7): 2341–2346.
125. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med.* 2008; 359(4): 391–403.
126. Ru Z., Mingliang W., Maofei W., et al. Analysis of risk factors for hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Front Surg* 2021; 8: 668498.
127. Thomusch O., Machens A., Sekulla C., et al. 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.

128. Karakas E., Osei-Agyemang T., Schlosser K., et al. The impact of parathyroid gland autotransplantation during bilateral thyroid surgery for graves' disease on postoperative hypocalcaemia. *Endocr Regul* 2008; 42(1).
129. Ozdemir M., Makay O., Icoz G., et al. What adds Valsalva maneuver to hemostasis after Trendelenburg's positioning during thyroid surgery? *Gland Surg* 2017; 6(5): 433–436.
130. Harding J., Sebag F., Sierra M., et al. Thyroid surgery: postoperative hematoma-prevention and treatment. *Langenbeck's Arch Surg* 2006; 391(3): 169–173.
131. Salem F.A., Bergenfelz A., Nordenström E., et al. Evaluating risk factors for re-exploration due to postoperative neck hematoma after thyroid surgery: a nested case –control study. *Langenbeck's Arch Surg* 2019; 404(7): 815–823.
132. Doran H.E., Wiseman S.M., Palazzo F.F., et al. Post-thyroidectomy bleeding: analysis of risk factors from a national registry. *Br J Surg* 2021; 108(7): 851–857.
133. Al-Qahtani A.S., Abouzeid Osman T. Could post-thyroidectomy bleeding be the clue to modify the concept of postoperative drainage? A prospective randomized controlled study. *Asian J Surg* 2018; 41(5): 511–516.
134. Liu J., Sun W., Dong W., et al. Risk factors for post-thyroidectomy haemorrhage: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2017; 176(5): 591–602.
135. Suzuki S., Yasunaga H., Matsui H., et al. Factors associated with neck hematoma after thyroidectomy: a retrospective analysis using a Japanese inpatient database. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(7).
136. Pankhania M., Mowat A., Snowden C., et al. Post-thyroidectomy haemorrhage in a tertiary centre: analysis of 1280 operations and comparison with the BAETS audit 2012. *Clin Otolaryngol* 2017; 42(2): 484–487.
137. Dehal A., Abbas A., Hussain F., et al. Risk factors for neck hematoma after thyroid or parathyroid surgery: Ten-year analysis of the nationwide inpatient sample database. *Perm J* 2015; 19(1): 22–28.
138. Hardman J.C., Smith J.A., Nankivell P., et al. Re-operative thyroid surgery: a 20-year prospective cohort study at a tertiary referral centre. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015; 272(6): 1503–1508.
139. Chen E., Cai Y., Li Q., et al. Risk factors target in patients with post-thyroidectomy bleeding. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7(7).
140. Perera M., Anabell L., Page D., et al. Risk factors for post-thyroidectomy haematoma. *J Laryngol Otol* 2016 ;130(1): 20–25.
141. Oltmann S.C., Alhefdhi A.Y., Rajaei M.H., et al. Antiplatelet and anticoagulant medications significantly increase the risk of postoperative hematoma: review of over 4500 thyroid and parathyroid procedures. *Ann Surg Oncol* 2016; 23(9): 2874–2882.
142. Calò P.G., Pisano G., Piga G., et al. Postoperative hematomas after thyroid surgery: incidence and risk factors in our experience. *Ann Ital Chir* 2010; 81(5).
143. Edafe O., Cochrane E., Balasubramanian S.P. Reoperation for bleeding after thyroid and parathyroid surgery: incidence, risk factors, prevention, and management. *World J Surg* 2020; 44(4): 1156–1162.
144. Wojtczak B., Aporowicz M., Kaliszewski K., et al. Consequences of bleeding after thyroid surgery – analysis of 7805 operations performed in a single center. *Arch Med Sci* 2018; 14(2): 329–335.
145. Farooq M.S., Nouraei R., Kaddour H., et al. Patterns, timing and consequences of post-thyroidectomy haemorrhage. *Ann R Coll Surg Engl* 2017; 99(1): 60–62.

146. Talutis S.D., Drake F.T., Sachs T., et al. Evacuation of postoperative hematomas after thyroid and parathyroid surgery: an analysis of the CESQIP database. *Surgery* 2019; 165(1): 250–256.
147. Fan C., Zhou X., Su G., et al. Risk factors for neck hematoma requiring surgical re-intervention after thyroidectomy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Surg* 2019; 19(1).
148. Dağlar G., Kılıç M., Çelik C., et al. Is there a relationship between vitamin D status and hypocalcemia after total thyroidectomy? *Acta Endocrinol* 2016; 12(3): 291–296.
149. Anonymus. Thyroid surgery is usually a safe operation and associated with a low rate of complications; <https://www.thyroid.org/patient-thyroid-information/ct-for-patients/volume-issue-december/vol-8-issue-12-p-3-4/> (dostęp 16.10.2022).
150. Halsted W.S. The operative story of goitre. The author's operation. *J Am Med Assoc* 1920; 74(10): 693–694.
151. Mitrecic M.Z., Kaplan E.L., Gaz R.D., et al. History of thyroid and parathyroid surgery. In: Randolph G.W., editor. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. Philadelphia: SAUNDERS, 2003. 3–14.
152. Hannan S.A. The magnificent seven: a history of modern thyroid surgery. *Int J Surg* 2006; 4(3): 187–191.
153. Schneider R., Machens A., Randolph G., et al. Impact of continuous intraoperative vagus stimulation on intraoperative decision making in favor of or against bilateral surgery in benign goiter. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019; 33(4).
154. Rossini M., Cozzani F., Loderer T., et al. Intraoperative neuromonitoring, nerves at risk and staged thyroidectomy, our experience on 377 consecutive cases. *Acta Biomed* 2022; 93(2).
155. Smaxwil C., Aleker M., Altmeier J., et al. Neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve reduces the rate of bilateral vocal cord dysfunction in planned bilateral thyroid procedures. *J Clin Med* 2021; 10(4): 1–11.
156. Christoforides C., Papandrikos I., Polyzois G., et al. Two-stage thyroidectomy in the era of intraoperative neuromonitoring. *Gland Surg* 2017; 6(5): 453–463.
157. Tjahjono R., Nguyen K., Phung D., et al. Methods of identification of parathyroid glands in thyroid surgery: a literature review. *ANZ J Surg* 2021; 91(9): 1711–1716.
158. Materazzi G., Ambrosini C.E., Fregoli L., et al. Prevention and management of bleeding in thyroid surgery. *Gland Surg* 2017; 6(5): 510–515.
159. Rosato L., Avenia N., Bernante P., et al. Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. *World J Surg* 2004; 28(3): 271–276.
160. Heikkinen M., Mäkinen K., Penttilä E., et al. Incidence, risk factors, and natural outcome of vocal fold paresis in 920 thyroid operations with routine pre- and postoperative laryngoscopic evaluation. *World J Surg* 2019; 43(9): 2228–2234.
161. Głód M., Marciniak D., Kaliszewski K., et al. Analysis of risk factors for phonation disorders after thyroid surgery. *Biomedicines* 2022; 10(9): 2280.
162. Wojtczak B., Sutkowski K., Kaliszewski K., et al. Experience with intraoperative neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve improves surgical skills and outcomes of non-monitored thyroidectomy. *Langenbeck's Arch Surg* 2017; 402(4): 709–717.

163. Wojtczak B., Kaliszewski K., Sutkowski K., et al. The learning curve for intraoperative neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery. *Langenbeck's Arch Surg* 2017; 402(4): 701–708.
164. Kuryga D., Wojskowitz P., Szymczuk J., et al. Training in intraoperative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerves reduces the risk of their injury during thyroid surgery. *Arch Med Sci* 2019; 17(5): 1294–1302.
165. Patel N., Scott-Coombes D. Impact of surgical volume and surgical outcome assessing registers on the quality of thyroid surgery. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019; 33(4).
166. Aspinall S., Oweis D., Chadwick D. Effect of surgeons' annual operative volume on the risk of permanent Hypoparathyroidism, recurrent laryngeal nerve palsy and Haematoma following thyroidectomy: analysis of United Kingdom registry of endocrine and thyroid surgery (UKRETS). *Langenbeck's Arch Surg* 2019; 404(4): 421–430.
167. Alesina P.F., Rolfs T., Hommeltenberg S., et al. Intraoperative neuromonitoring does not reduce the incidence of recurrent laryngeal nerve palsy in thyroid reoperations: results of a retrospective comparative analysis. *World J Surg* 2012; 36(6): 1348–1353.
168. Dhillon V.K., Rettig E., Noureldine S.I., et al. The incidence of vocal fold motion impairment after primary thyroid and parathyroid surgery for a single high-volume academic surgeon determined by pre- and immediate post-operative fiberoptic laryngoscopy. *Int J Surg* 2018; 56: 73–78.
169. Zhang D., Pino A., Caruso E., et al. Neural monitoring in thyroid surgery is here to stay. *Gland Surg* 2020; 9(1): 43–46.
170. Wojtczak B., Sutkowski K., Kaliszewski K., et al. Voice quality preservation in thyroid surgery with neuromonitoring. *Endocrine* 2018; 61(2): 232–239.
171. Asari R., Passler C., Kaczirek K., et al. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a prospective study. *Arch Surg* 2008; 143(2): 132–137.
172. Bai B., Chen Z., Chen W. Risk factors and outcomes of incidental parathyroidectomy in thyroidectomy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2018; 13(11).
173. Păduraru D.N., Ion D., Carsote M., et al. Post-thyroidectomy hypocalcemia – risk factors and management. *Chirurgia (Bucur)* 2019; 114(5): 564–570.
174. Falch C., Hornig J., Senne M., et al. Factors predicting hypocalcemia after total thyroidectomy – a retrospective cohort analysis. *Int J Surg* 2018; 55: 46–50.
175. Qin Y., Sun W., Wang Z., et al. A meta-analysis of risk factors for transient and permanent hypocalcemia after total thyroidectomy. *Front Oncol* 2021; 10.
176. Lale A., Öz A.B., Akcan A.C., et al. Determination of risk factors causing hypocalcaemia after thyroid surgery. *Asian J Surg* 2019; 42(9): 883–889.
177. Akgun I.E., Unlu M.T., Aygun N., et al. The reality of hypoparathyroidism after thyroidectomy: which risk factors are effective? Single-center study. *Med Bull Sisli Etfal Hosp* 2022; 56(2): 262–269.
178. Chen Z., Zhao Q., Du J., et al. Risk factors for postoperative hypocalcaemia after thyroidectomy: A systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res* 2021; 49(3).
179. Singh G., Irshaidat F., Lau C., et al. Advancing the understanding of vitamin D status in post-thyroidectomy hypocalcemia. *Int J Endocrinol* 2021; 2021.
180. Bove A., Dei Rocini C., Di Renzo R.M., et al. Vitamin D deficiency as a predictive factor of transient hypocalcemia after total thyroidectomy. *Int J Endocrinol* 2020; 2020.

181. Spiliotis J., Vaxevanidou A., Sergouniotis F., et al. Risk factors and consequences of incidental parathyroidectomy during thyroidectomy. *Am Surg* 2010; 76(4).
182. Lin Y.S., Hsueh C., Wu H.Y., et al. Incidental parathyroidectomy during thyroidectomy increases the risk of postoperative hypocalcemia. *Laryngoscope* 2017; 127(9).
183. Sitges-Serra A., Gallego-Otaegui L., Suárez S., et al. Inadvertent parathyroidectomy during total thyroidectomy and central neck dissection for papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 2017; 161(3): 712–719.
184. Toniato A., Boschini I.M., Piotta A., et al. Thyroidectomy and parathyroid hormone: tracing hypocalcemia-prone patients. *Am J Surg* 2008; 196(2): 285–288.
185. Rosko A.J., Gay B.L., Reyes-Gastelum D., et al. Surgeons' attitudes on total thyroidectomy vs lobectomy for management of papillary thyroid microcarcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2021; 147(7): 667–669.
186. Song J., Qiu W., Yan T., et al. Comparison of lobectomy and total thyroidectomy in unilateral papillary thyroid microcarcinoma patients with ipsilateral lateral lymph node metastasis without gross extrathyroidal extension. *World J Surg* 2020; 44(8): 2677–2684.
187. Colombo C., De Leo S., Di Stefano M., et al. Total thyroidectomy versus lobectomy for thyroid cancer: Single-Center Data and literature review. *Ann Surg Oncol* 2021; 28(8): 4334–4344.
188. Ladurner R., Sommerey S., Arabi N. Al, et al. Intraoperative near-infrared auto-fluorescence imaging of parathyroid glands. *Surg Endosc* 2017; 31(8):3140–3145.
189. Tummers Q.R.J.G., Schepers A., Hamming J.F., et al. Intraoperative guidance in parathyroid surgery using near-infrared fluorescence imaging and low-dose Methylene Blue. *Surgery* 2015; 158(5): 1323–1330.
190. Sound S., Okoh A., Yigitbas H., et al. Utility of indocyanine green fluorescence imaging for intraoperative localization in reoperative parathyroid surgery. *Surg Innov* 2019; 26(6): 774–779.
191. McWade M.A., Sanders M.E., Broome J.T., et al. Establishing the clinical utility of autofluorescence spectroscopy for parathyroid detection. *Surgery* 2016; 159(1): 193–202.
192. De Leeuw F., Breuskin I., Abbaci M., et al. Intraoperative near-infrared imaging for parathyroid gland identification by auto-fluorescence: a feasibility study. *World J Surg* 2016; 40(9): 2131–2138.
193. Pata G., Casella C., Mittempergher F., et al. Loupe magnification reduces postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy. *Am Surg* 2010; 76(12).
194. Cocchiara G., Cajozzo M., Fazzotta S., et al. Analisi dei fattori di rischio dell'ipoparatiroidismo transitorio e definitivo nei pazienti sottoposti a tiroidectomia. *Clin Ter* 2017; 168(4): 271–277.
195. Anagnostis P., Pliakos I., Panidis S., et al. Should total thyroidectomies be performed by high-volume endocrine surgeons? A cost-effectiveness analysis. *Endocrine* 2020; 67(1): 131–135.
196. Su A., Wang B., Gong Y., et al. Risk factors of hypoparathyroidism following total thyroidectomy with central lymph node dissection. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(39).
197. Zhou H.Y., He J.C., McHenry C.R. Inadvertent parathyroidectomy: incidence, risk factors, and outcomes. *J Surg Res* 2016; 205(1).
198. Cannizzaro M.A., Lo Bianco S., Picardo M.C., et al. How to avoid and to manage post-operative complications in thyroid surgery. *Updates Surg* 2017; 69(2): 211–215.

199. Chahardahmasumi E., Salehidoost R., Amini M., et al. Assessment of the Early and Late Complication after Thyroidectomy. *Adv Biomed Res* 2019; 8(1): 14.
200. Dedivitis R.A., Aires F.T., Cernea C.R. Hypoparathyroidism after thyroidectomy: prevention, assessment and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2017; 25(2): 142–146.
201. Abboud B., Sargi Z., Akkam M., et al. Risk factors for postthyroidectomy hypocalcemia. *J Am Coll Surg* 2002; 195(4): 456–461.
202. Jessie W., Harrison B. Hypocalcemia after thyroidectomy: the need for improved definitions. *World J Endocr Surg* 2010; 2(1):17–20.
203. Del Río L., Castro A., Bernáldez R., et al. Parathyroid hormone as a predictor of post-thyroidectomy hypocalcemia. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2011; 62(4): 265–273.
204. Manzini G., Malhofer F., Weber T. Can preoperative vitamin D deficiency predict postoperative hypoparathyroidism following thyroid surgery? *Langenbeck's Arch Surg* 2019; 404(1): 55–61.
205. Holick M.F., Chen T.C. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87(4).
206. Holick M.F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord* 2017; 18(2): 153–165.
207. Erbil Y., Barbaros U., Temel B., et al. The impact of age, vitamin D3 level, and incidental parathyroidectomy on postoperative hypocalcemia after total or near total thyroidectomy. *Am J Surg* 2009; 197(4): 439–446.
208. Griffin T.P., Murphy M.S., Sheahan P. Vitamin D and risk of postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 140(4): 346–351.
209. Kirkby-Bott J., Markogiannakis H., Skandarajah A., et al. Preoperative vitamin D deficiency predicts postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy. *World J Surg* 2011; 35(2): 324–330.
210. Lee G.H., Ku Y.H., Kim H. II, et al. Vitamin D level is not a predictor of hypocalcemia after total thyroidectomy. *Langenbeck's Arch Surg* 2015; 400(5): 617–622.
211. Erbil Y., Bozbora A., Özbey N., et al. Predictive value of age and serum parathormone and vitamin D3 levels for postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy for nontoxic multinodular goiter. *Arch Surg* 2007; 142(12): 1182–1187.
212. Cherian A.J., Ponraj S., Gowri S.M., et al. The role of vitamin D in post-thyroidectomy hypocalcemia: Still an enigma. *Surgery* 2016; 159(2): 532–538.
213. Lin Y., Ross H.L., Raeburn C.D., et al. Vitamin D deficiency does not increase the rate of postoperative hypocalcemia after thyroidectomy. *Am J Surg* 2012; 204(6): 888–894.
214. Chia S.H., Weisman R.A., Tieu D., et al. Prospective study of perioperative factors predicting hypocalcemia after thyroid and parathyroid surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132(1): 41–45.
215. Nhan C., Dolev Y., Mijovic T., et al. Vitamin D deficiency and the risk of hypocalcemia following total thyroidectomy. *J Otolaryngol – Head Neck Surg* 2012; 41(6).
216. Promberger R., Ott J., Kober F., et al. Risk factors for postoperative bleeding after thyroid surgery. *Br J Surg* 2012; 99(3): 373–379.
217. Friguglietti C.U.M., Lin C.S., Kulcsar M.A.V. Total thyroidectomy for benign thyroid disease. *Laryngoscope* 2003; 113(10): 1820–1826.

218. Ross D.S., Burch H.B., Cooper D.S., et al. American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016; 26(10): 1343–1421.
219. Woods R.S.R., Woods J.F.C., Duignan E.S., et al. Systematic review and meta-analysis of wound drains after thyroid surgery. *Br J Surg* 2014; 101(5): 446–456.
220. Doran H.E., England J., Palazzo F. Questionable safety of thyroid surgery with same day discharge. *Ann R Coll Surg Engl* 2012; 94(8): 543–547.
221. Rajeev P., Sutaria R., Ezzat T., et al. Changing trends in thyroid and parathyroid surgery over the decade: is same-day discharge feasible in the United Kingdom? *World J Surg* 2014; 38(11): 2825–2830.

Streszczenie

Wstęp

Chirurgiczne leczenie schorzeń tarczycy jest istotnym elementem leczenia chorób tarczycy obok leczenia zachowawczego oraz terapii jodem promieniotwórczym. W Polsce wykonuje się rocznie ponad 30 tysięcy operacji na gruczole tarczowym, z tego 12-15% zabiegów z powodu raka tarczycy; jest to jeden z najczęstszych zabiegów operacyjnych wykonywany z zakresu chirurgii ogólnej. Na przestrzeni wieków technika operacji tarczycy ewoluowała, stawała się coraz bardziej bezpieczna. Ostatnie dwudziestolecie to czas wdrażania nowych technologii, takich jak: monitorowanie nerwów krtaniowych wstecznych lub zastosowanie technik umożliwiających śródoperacyjną identyfikację przytarczyc. Niewątpliwie wpłynęło to na poprawę jakości chirurgicznego leczenia schorzeń tarczycy; niemniej jednak powikłania po operacjach tarczycy wciąż występują. Zaburzenia fonacji, pooperacyjna niedoczynność przytarczyc oraz krwotok pooperacyjny – to powikłania, które w istotny sposób obniżają jakość życia pacjentów po wycięciu gruczołu tarczowego.

Stałe monitorowanie powikłań po operacjach tarczycy oraz poznanie czynników ryzyka ich występowania wraz z analizą wieloczynnikową mają kluczowe znaczenie w podnoszenia jakości leczenia operacyjnego schorzeń tarczycy w danym ośrodku.

Cel pracy

Celem pracy była analiza czynników ryzyka powikłań po operacjach tarczycy. Uwzględniono następujące powikłania: porażenie fałdów głosowych w wyniku uszkodzenia nerwu krtaniowego wstecznego, pooperacyjną niedoczynność przytarczyc, hipokalcemię w bezpośrednim okresie pooperacyjnym oraz krwotok pooperacyjny wymagający reoperacji. Oceniono wpływ następujących czynników ryzyka na odsetek powyższych powikłań: płeć, wiek, BMI, rozpoznanie kliniczne, rodzaj operacji tarczycy, zakres operacji, obecność wola zamostkowego, przemieszczenie lub przewężenie tchawicy, doświadczenie chirurga, czas trwania operacji tarczycy, niedobór witaminy D₃, poziom PTH, wapnia i fosforu. Ponadto oceniono wzajemne współwystępowanie tych powikłań.

Material i metodyka

Grupę badawczą stanowiło 211 pacjentów Kliniki Chirurgii Ogólnej, Małoinwazyjnej i Endokrynologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu, operowanych z powodu schorzeń gruczołu tarczowego w latach 2018-2020. Średni wiek pacjentów wynosił $51,7 \pm 14,54$ lat; w badanej grupie było 165 (78,2%) kobiet oraz 46 (21,8%) mężczyzn; stosunek kobiet do mężczyzn wyniósł 3,6 : 1; wskaźnik masy ciała (BMI) dla pacjentów wynosił $28,07 \pm 5,7$. Wskazaniem do leczenia operacyjnego u 182 (86,25%) pacjentów było wole łagodne, u 29 (13,75%) pacjentów był rak tarczycy. Średnia objętość wola wynosiła $44,35 \text{ ml} \pm 57,3 \text{ ml}$; wole zamostkowe obecne było u 67 (31,8%) operowanych; natomiast przemieszczenie bądź przewężenie tchawicy potwierdzone w badaniu radiologicznym szyi i klatki piersiowej stwierdzono u 51 (24,2%) chorych. Wśród 211 pacjentów operacje pierwotne wykonano u 201 (95,3%) pacjentów, wtórne – u 10 (4,7%) osób. Całkowite wycięcie tarczycy wykonano u 156 (73,93%) pacjentów, u 2 (0,95%) – subtotalne wycięcie obu płatów tarczycy, u 2 (0,95%) – operację Dunhilla, u 51 (24,17%) wykonano hemistrumektomię. W celu przeanalizowania czynników ryzyka powikłań po operacjach tarczycy wyszczególniono trzy punkty końcowe, będące powikłaniami (porażenie fałdów głosowych, pooperacyjna niedoczynność przytarczyc oraz krwawienie wymagające reoperacji), wobec których przeanalizowano 17 czynników ryzyka – od danych demograficznych przez patologię gruczołu tarczowego aż do leczenia operacyjnego.

Metody statystyczne

Do oceny istotności statystycznej korelacji między zmiennymi w skalach nominalnych wykorzystywano nieparametryczny test χ^2 Pearsona; przy ocenie statystycznej korelacji między zmiennymi dychotomicznymi a ilorazowymi wykorzystano dwa rodzaje analiz statystycznych: parametryczny test t-Studenta dla prób niezależnych oraz jednoczynnikową regresję logistyczną. W celu wstępnego zidentyfikowania ogólnych zależności między wszystkimi poddanymi ocenie statystycznej zmiennymi wykorzystano wielowymiarowe analizy oparte na redukcji wymiaru i wykorzystujące procedury dekompozycji macierzy wyników według wartości osobliwych: analizy składowych głównych (PCA) i analizy korespondencji. Wyniki wykonanych analiz statystycznych poddano ostatecznie metaanalizie. We wszystkich przeprowadzonych analizach statystycznych przyjęto poziom istotności $\alpha = 0,05$. Analizy statystyczne przeprowadzone zostały przy użyciu programu komputerowego STATISTICA PL[®] wersja 13.3 wraz z dodatkiem – Zestaw Plus wersja 3.0.

Wyniki

Porażenie fałdów głosowych w przebiegu uszkodzenia NKW

Analiza jednoczynnikowa nieparametrycznym testem χ^2 Pearsona wykazała statystycznie istotną korelację między ryzykiem uszkodzenia NKW a doświadczeniem chirurga ($\chi^2 = 16,64$, $p = 0,00005$, $OR = 11,53$). Ponad 60% wszystkich porażień fałdów głosowych było udziałem chirurgów z mniejszym doświadczeniem w zakresie operacji tarczycy. Model regresji logistycznej dla zmiennych o charakterze ilorazowym wykazał na poziomie istotności statystycznej zależność między występowaniem porażenia fałdów głosowych a czasem trwania operacji tarczycy ($p = 0,0049$, $OR = 1,018$, $OR - 95\% CI - 1,005$, $OR + 95\% CI - 1,031$). Ponadto analiza wykazała, że częstość uszkodzeń NKW korelowała z wysokim przedoperacyjnym poziomem wapnia ($p = 0,0003$, $OR = 8,254$, $OR - 95\% CI - 2,620$, $OR + 95\% CI - 26,003$). Model regresji logistycznej wykazał zależność na poziomie istotności statystycznej współwystępowania uszkodzeń NKW z pooperacyjnym spadkiem poziomu PTH ($p = 0,0293$, $OR = 0,98$, $OR - 95\% CI - 0,961$, $OR + 95\% CI - 0,998$) oraz wzrostem poziomu fosforu ($p = 0,0005$, $OR = 2,179$, $OR - 95\% CI - 1,407$, $OR + 95\% CI - 3,375$). Metaanaliza według modelu efektów zmiennych wykazała istotnie statystycznie wpływ czterech zmiennych współlistniejących z parą fałdów głosowych. Był to czas trwania operacji, wysoki poziom wapnia przed operacją oraz niski poziom PTH wraz z podwyższonym poziomem fosforu po operacji tarczycy. Metaanaliza dla czynników ryzyka wyrażanych w skalach nominalnych wykazała istotny statystycznie wpływ doświadczenia operatora na wystąpienie porażenia fałdów głosowych.

Pooperacyjna niedoczynność przytarczyc i hipokalcemia

Analiza jednoczynnikowa nieparametrycznym testem χ^2 Pearsona wykazała statystycznie istotną korelację między występowaniem pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc a zakresem operacji tarczycy (tyroidektomia vs. lobektomia) ($p = 0,02935$, $OR = 4,5$). Spadek poziomu PTH oraz wapnia przed vs. po operacji tarczycy był na poziomie istotności statystycznej ($p < 0,001$), natomiast nie wykazano istotności statystycznej we wzroście poziomu fosforu przed vs. po operacji ($p = 0,13545$). Analiza jednoczynnikowa nieparametrycznym testem χ^2 Pearsona wykazała statystycznie istotną korelację między wystąpieniem pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc a doświadczeniem chirurga ($p = 0,01692$, $OR = 6,99$). Model regresji logistycznej dla zmiennych o charakterze ilorazowym wykazał na granicy istotności statystycznej zależność występowania pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc od poziomu PTH przed operacją tarczycy. Niski poziom PTH miał powinowactwo do częstszego występowania pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc ($p = 0,0554$, $OR = 0,981$, $OR - 95\% CI - 0,961$, $OR + 95\% CI - 1,000$).

Osobną analizę wpływu czynników ryzyka przeprowadzono dla pooperacyjnej hipokalcemii. Analiza jednoczynnikowa nieparametrycznym testem χ^2 Pearsona wykazała statystycznie istotną korelację między wystąpieniem pooperacyjnej hipokalcemii a przedoperacyjnym niedoborem witaminy D₃ ($p = 0,0485$, OR = 3,55).

Model regresji logistycznej dla zmiennych o charakterze ilorazowym wykazał na granicy istotności statystycznej zależność występowania pooperacyjnej hipokalcemii od poziomu wapnia przed operacją tarczycy. Niski poziom Ca przed operacją miał powinowactwo do częstszego występowania pooperacyjnej hipokalcemii ($p = 0,0518$, OR = 0,539, OR – 95% CI-0,289, OR + 95% CI-1,005). Wykonane metaanalizy potwierdziły, że najbardziej istotnym czynnikiem występowania pooperacyjnej hipokalcemii był spadek poziomu PTH ($p < 0,001$).

Krwawienie po operacji tarczycy

Spośród 211 pacjentów leczonych chirurgicznie z powodu schorzeń tarczycy krwawienie po operacjach tarczycy, które wymagało rewizji rany, wystąpiło u 4 (1,9%) operowanych. Ze względu na małą liczebność grupy nie przeprowadzono analiz statystycznych odnośnie do tego powikłania.

Wnioski

Niewielkie doświadczenie chirurga w zakresie operacji tarczycy jest istotnym czynnikiem ryzyka porażenia fałdów głosowych, a przedłużający się czas operacji wskazuje na zwiększone ryzyko jego wystąpienia. Porażenie fałdów głosowych istotnie statystycznie częściej współwystępuje z pooperacyjną niedoczynnością przytarczyc. Całkowite wycięcie gruczołu tarczowego oraz małe doświadczenie chirurga są czynnikami ryzyka pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc. Jatrogenne uszkodzenie przytarczyc oraz niedobór witaminy D₃ w okresie przedoperacyjnym są czynnikami ryzyka pooperacyjnej hipokalcemii. W celu prewencji powikłań operacje tarczycy powinny być wykonywane przez chirurgów z dużym doświadczeniem (minimum 50 operacji tarczycy rocznie); zasadne wydaje się też wyrównywanie niedoboru witaminy D₃ w okresie przedoperacyjnym w celu zminimalizowania odsetka pooperacyjnej hipokalcemii. Czynniki ryzyka krwawień po operacjach tarczycy są trudne do określenia na podstawie doświadczeń pojedynczego ośrodka. Korelacja wysokiego poziomu wapnia w okresie przedoperacyjnym ze wzrostem częstości porażenia fałdów głosowych w bezpośrednim okresie pooperacyjnym wymaga dalszych badań.

Abstract

Introduction

Surgical treatment is an important element of thyroid disease therapy, along with conservative treatment and radioiodine therapy. In Poland, more than 30,000 thyroid operations are performed annually, 12% to 15% of which are for thyroid cancer – one of the most common procedures in the field of general surgery. Over the centuries, the techniques involved in thyroid surgery have evolved and become increasingly safe. The last two decades have seen the implementation of new technologies, such as monitoring the recurrent laryngeal nerve or techniques enabling intraoperative identification of the parathyroid gland. Undoubtedly, these developments have contributed to improving the quality of surgical treatment of thyroid diseases; however, complications still occur. Phonation disorders, postoperative hypoparathyroidism and postoperative hemorrhage are complications that can significantly reduce the patients' quality of life after a thyroidectomy.

Constant monitoring of complications after thyroid surgery and understanding the risk factors for their occurrence, along with a multifactorial analysis of outcomes are crucial for improving the quality of the surgical treatment of thyroid diseases in a given center.

Aim of the study

The aim of the study was to analyze the risk factors for complications after thyroid surgery. The following complications were included: vocal fold paralysis due to recurrent laryngeal nerve palsy; postoperative hypoparathyroidism and hypocalcaemia in the early postoperative period; and postoperative hemorrhage requiring reoperation. The mutual coexistence of these complications was also assessed. In addition, the influence of selected factors on the percentage share of these complications was investigated: gender; age; body mass index (BMI); clinical diagnosis; the type of thyroid surgery; the scope of the surgery; the presence of retrosternal goiter; displacement or stenosis of the trachea; the surgeon's experience; the duration of the operation; vitamin D₃ deficiency; and parathyroid hormone (PTH), calcium (Ca) and phosphorus (P) levels.

Material and methods

The study group consisted of 211 patients of the Clinical Department of General, Minimally Invasive and Endocrine Surgery of the University Hospital in Wrocław (Poland) who underwent thyroid surgery from 2018 through 2020. The mean age of the patients was 51.7 ± 14.54 years. There were 165 women (78.2%) and 46 men (21.8%) in the study group, making the female to male ratio 3.6 : 1. The mean BMI for the entire group of patients was 28.07 ± 5.7 . The indications for surgical treatment were benign goiter in 182 patients (86.25%) and thyroid carcinoma in 29 (13.75%). The mean volume of the goiters was $44.35 \text{ ml} \pm 57.3 \text{ ml}$; retrosternal goiter was present in 67 patients (31.8%); and displacement or stenosis of the trachea was confirmed by radiographic examination of the neck and chest in 51 patients (24.2%). Among the 211 patients, 201 (95.3%) underwent primary surgery and 10 (4.7%) underwent secondary operations. Thyroidectomies were performed in 156 patients (73.93%); subtotal bilateral thyroidectomies in 2 (0.95%); Dunhill operations in 2 (0.95%) and hemi-thyroidectomies in 51 (24.17%). In order to analyze the risk factors for postsurgical complications, three endpoints were identified as complications after thyroid surgery: vocal fold paralysis, postoperative hypoparathyroidism and bleeding requiring reoperation. For each of these endpoints, 17 risk factors were analyzed, ranging from demographics and thyroid pathologies to the type of surgical treatment employed.

Statistical methods

The non-parametric Pearson's χ^2 test was used to assess the statistical significance of correlations between the variables in nominal scales. Two types of statistical analyses were used to evaluate the statistical correlation between dichotomous and quotient variables: a parametric Student's t-test for independent attempts, and one-way logistic regression. In order to conduct preliminary identification of the general relationships between all the statistically assessed variables, the study employed multidimensional analyses based on dimensional reduction, using the procedures of the decomposition of matrix results according to peculiar values: principal component analysis (PCA) and correspondence analysis (CA). The results of the statistical analyses were subjected to meta-analysis. In all the statistical analyses, $\alpha = 0.05$ was adopted as the significance level. The statistical analyses were carried out using version 13.3 of the STATISTICA PL[®] computer program with the addition of the Plus Kit version 3.0.

Results

Paralysis of the vocal folds in the course of recurrent laryngeal nerve (RLN) palsy

The univariate analysis with non-parametric Pearson's χ^2 test demonstrated a statistically significant correlation between the risk of RLN palsy and surgeon volume ($\chi^2 = 16.64$, $p = 0.00005$, OR = 11.53). More than 60% of the cases of vocal fold paralysis involved surgeons with low-volume experience in thyroid surgery. The logistic regression model for quotient variables demonstrated a relationship between the occurrence of vocal fold paralysis and the duration of thyroid surgery ($p = 0.0049$, OR = 1.018, OR – 95% CI-1.005, OR + 95% CI-1.031). In addition, the analysis showed that the frequency of RLN palsy correlated with high preoperative calcium levels ($p = 0.0003$, OR = 8.254, OR – 95% CI-2.620, OR + 95% CI-26.003). The logistic regression model demonstrated a relationship between the coexistence of RLN palsy with a postoperative decrease in PTH levels ($p = 0.0293$, OR 0.98, OR – 95% CI-0.961, OR + 95% CI – 0.998) and an increase in phosphorus levels ($p=0.0005$, OR 2.179, OR – 95% CI-1.407, OR + 95% CI – 3.375). The meta-analysis according to the model of variable effects showed statistically significant impact of four variables coexisting with vocal fold paralysis. These are the duration of surgery, an elevated Ca level before surgery; and after surgery, a low PTH level along with an elevated P level. The meta-analysis for the risk factors expressed in nominal scales demonstrated that the impact of the surgeon's experience on the occurrence of vocal fold paralysis is statistically significant.

Post-operative hypoparathyroidism and hypocalcaemia

The univariate analysis with non-parametric Pearson's χ^2 test showed a statistically significant correlation between the occurrence of postoperative hypoparathyroidism and the scope of thyroid surgery (thyroidectomy vs. lobectomy) ($p = 0.02935$, OR = 4.5). The decreases in PTH and calcium levels before vs. after thyroid surgery were at the level of statistical significance ($p < 0.001$), while no statistical significance was found in the increase in phosphorus levels before vs. after surgery ($p = 0.13545$). The univariate analysis with non-parametric Pearson's χ^2 test also showed a statistically significant correlation between the occurrence of postoperative hypoparathyroidism and the surgeon volume ($p = 0.01692$, OR = 6.99). The logistic regression model for the quotient variables demonstrated that the dependence of postoperative hypoparathyroidism on the PTH level before thyroid surgery was at the threshold of statistical significance. Low PTH exhibited an affinity to a higher incidence of postoperative hypoparathyroidism ($p = 0.0554$, OR = 0.981, OR – 95% CI-0.961, OR + 95% CI-1.000).

A separate analysis of the impact of the risk factors was conducted for postoperative hypocalcaemia. The univariate analysis with non-parametric Pearson's χ^2 test showed a statistically significant correlation between postoperative hypocalcaemia and preoperative vitamin D₃ deficiency ($p = 0.0485$, OR = 3.55). The logistic regression model for the quotient variables showed that the dependence of postoperative hypoparathyroidism on the Ca level before thyroid surgery was at the threshold of statistical significance. Low preoperative Ca levels exhibited an affinity to a higher incidence of postoperative hypocalcaemia ($p = 0.0518$, OR = 0.539, OR – 95% CI-0.289, OR + 95% CI-1.005). The meta-analyses confirmed that low baseline PTH levels are the most important factor in the occurrence of postoperative hypocalcaemia ($p < 0.001$).

Bleeding after thyroid surgery

Out of the 211 patients surgically treated for thyroid disorders, 4 (1.9%) experienced bleeding after thyroid surgery which required wound exploration. Due to the small size of the group, no statistical analyses were carried out regarding this complication.

Conclusions

A low-volume surgeon is an important risk factor for vocal fold paralysis, and a prolonged duration of surgery indicates an increased risk of its occurrence. There is a significantly increased frequency of paralysis of the vocal folds when postoperative hypoparathyroidism co-occurs. Complete removal of the thyroid gland and limited surgical experience are risk factors for postoperative hypoparathyroidism. Iatrogenic damage to the parathyroid gland and vitamin D₃ deficiency in the preoperative period are risk factors for postoperative hypocalcaemia. Thyroid surgeries should be performed by high-volume surgeons (at least 50 thyroid surgeries per year) to prevent complications, and it seems advisable to compensate for vitamin D₃ deficiency in the preoperative period to minimize the rate of postoperative hypocalcaemia. The risk factors for bleeding after thyroid surgery are difficult to determine based on the experience of a single center. The correlation of high calcium levels in the preoperative period with the increase in the frequency of vocal fold paralysis in the early postoperative period requires further research.

Spis rycin

- Rycina 1.** Anatomia gruczołu tarczowego
- Rycina 2.** Nerw krtaniowy wsteczny
- Rycina 3.** Gałąź zewnętrzna nerwu krtaniowego górnego. Klasyfikacja Carney’a
- Rycina 4.** Przytarczyce a nerw krtaniowy wsteczny (widok od tyłu)
- Rycina 5.** Wiek pacjentów operowanych z powodu schorzeń tarczycy w Klinice Chirurgii Ogólnej, Małoinwazyjnej i Endokrynologicznej w latach 2018-2020
- Rycina 6.** Płeć pacjentów operowanych z powodu schorzeń tarczycy w Klinice Chirurgii Ogólnej, Małoinwazyjnej i Endokrynologicznej w latach 2018-2020
- Rycina 7.** BMI u pacjentów operowanych z powodu schorzeń tarczycy w Klinice Chirurgii Ogólnej, Małoinwazyjnej i Endokrynologicznej w latach 2018-2020
- Rycina 8.** Rozpoznania kliniczne u pacjentów operowanych z powodu schorzeń tarczycy w Klinice Chirurgii Ogólnej, Małoinwazyjnej i Endokrynologicznej w latach 2018-2020
- Rycina 9.** Objętość tarczycy u pacjentów operowanych z powodu schorzeń tarczycy w Klinice Chirurgii Ogólnej, Małoinwazyjnej i Endokrynologicznej w latach 2018-2020
- Rycina 10.** Obraz zmian morfologicznych w tarczycy u pacjentów operowanych z powodu schorzeń tarczycy w Klinice Chirurgii Ogólnej, Małoinwazyjnej i Endokrynologicznej w latach 2018-2020
- Rycina 11.** Wole zamostkowe oraz przemieszczenie i przewężenie tchawicy u pacjentów operowanych z powodu schorzeń tarczycy w Klinice Chirurgii Ogólnej, Małoinwazyjnej i Endokrynologicznej w latach 2018-2020
- Rycina 12.** Czas operacji u pacjentów operowanych z powodu schorzeń tarczycy w Klinice Chirurgii Ogólnej, Małoinwazyjnej i Endokrynologicznej w latach 2018-2020
- Rycina 13.** Porażenie fałdów głosowych – analiza składowych głównych – PCA, algorytm NIPALS. Wykres rozrzutu ładunków dla wektorów własnych (PC 1 wz PC2)
- Rycina 14.** Porażenie fałdów głosowych vs. czynniki ryzyka. Metaanaliza Hedgesa, efekt zmienny, $p < 0,05$
- Rycina 14a.** Metaanaliza, analiza wrażliwości Hedgesa
- Rycina 15.** Porażenie fałdów głosowych vs. czynniki ryzyka (skala nominalna) Hedgesa, efekt zmienny, $p < 0,05$

- Rycina 15a.** Porażenie fałdów głosowych vs. czynniki ryzyka (skala nominalna), analiza wrażliwości Hedgesa
- Rycina 16.** Poziom PTH przed vs. po leczeniu operacyjnym – parametryczny test t-Studenta dla prób niezależnych
- Rycina 17.** Poziom wapnia przed vs. po leczeniu operacyjnym – parametryczny test t-Studenta dla prób niezależnych
- Rycina 18.** Poziom fosforu przed vs. po leczeniu operacyjnym – parametryczny test t-Studenta dla prób niezależnych
- Rycina 19.** Pooperacyjna niedoczynność przytarczyc i hipokalcemia – analiza składowych głównych – PCA, algorytm NIPALS. Wykres rozrzutu ładunków dla wektorów własnych (PC1 wz. PC2)
- Rycina 20.** Czynniki ryzyka w skalach ilorazowych pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc. Metaanaliza modelu efektów zmiennych, $p < 0,05$, g Hedgesa – różnica ze średnich standaryzowanych
- Rycina 20a.** Czynniki ryzyka w skalach ilorazowych pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc. Metaanaliza modelu efektów zmiennych, analiza wrażliwości, g Hedgesa – różnica ze średnich standaryzowanych
- Rycina 21.** Czynniki ryzyka w skalach nominalnych pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc. Metaanaliza modelu efektów zmiennych, $p < 0,05$, g Hedgesa – różnica ze średnich standaryzowanych
- Rycina 21a.** Czynniki ryzyka w skalach nominalnych pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc. Metaanaliza modelu efektów zmiennych, analiza wrażliwości, g Hedgesa – różnica ze średnich standaryzowanych
- Rycina 22.** Czynniki ryzyka w skalach ilorazowych pooperacyjnej hipokalcemii. Metaanaliza modelu efektów zmiennych, $p < 0,05$, g Hedgesa – różnica ze średnich standaryzowanych
- Rycina 22a.** Czynniki ryzyka w skalach ilorazowych pooperacyjnej hipokalcemii. Metaanaliza modelu efektów zmiennych, analiza wrażliwości, g Hedgesa – różnica ze średnich standaryzowanych
- Rycina 23.** Czynniki ryzyka w skalach nominalnych pooperacyjnej hipokalcemii. Metaanaliza modelu efektów zmiennych, $p < 0,05$, g Hedgesa – różnica ze średnich standaryzowanych
- Rycina 23a.** Czynniki ryzyka w skalach nominalnych pooperacyjnej hipokalcemii. Metaanaliza modelu efektów zmiennych, analiza wrażliwości, g Hedgesa – różnica ze średnich standaryzowanych

Spis tabel

- Tabela 1.** Klasyfikacja Bethesda zmian ogniskowych w tarczycy
- Tabela 2.** Pooperacyjna niedoczynność przytarczyc, hipokalcemia według ATA, 2017 r.
- Tabela 3.** Częstość porażień fałdów głosowych po operacjach tarczycy
- Tabela 4.** Porażenie fałdów głosowych a czynniki ryzyka porażień
- Tabela 5.** Porażenie fałdów głosowych vs powikłania po operacji tarczycy
- Tabela 6.** Czynniki ryzyka porażień fałdów głosowych po operacjach tarczycy – regresja logistyczna jednowymiarowa
- Tabela 6a.** PTH, Ca, fosfor po operacji tarczycy a porażenie fałdów głosowych po operacjach tarczycy – regresja logistyczna jednowymiarowa
- Tabela 7.** Czynniki ryzyka porażień fałdów głosowych po operacjach tarczycy – analiza jednoczynnikowa nieparametrycznym testem χ^2 Pearsona
- Tabela 7a.** Czynniki ryzyka porażień fałdów głosowych po operacjach tarczycy – analiza jednoczynnikowa nieparametrycznym testem χ^2 Pearsona
- Tabela 8.** Niedoczynność przytarczyc a hipokalcemia po operacjach tarczycy
- Tabela 9.** Czynniki ryzyka a niedoczynność przytarczyc i hipokalcemia
- Tabela 10.** Czynniki ryzyka niedoczynności przytarczyc po operacjach tarczycy – regresja logistyczna jednowymiarowa
- Tabela 10a.** Niedoczynności przytarczyc a poziom wapnia i fosforu po operacjach tarczycy – regresja logistyczna jednowymiarowa
- Tabela 11.** Czynniki ryzyka niedoczynności przytarczyc po operacjach tarczycy – analiza jednoczynnikowa nieparametrycznym testem χ^2 Pearsona
- Tabela 12.** Czynniki ryzyka hipokalcemii po operacjach tarczycy – regresja logistyczna jednowymiarowa
- Tabela 12a.** Hipokalcemia a poziom PTH i fosforu po operacji tarczycy – regresja logistyczna jednowymiarowa
- Tabela 13.** Czynniki ryzyka hipokalcemii po operacjach tarczycy – analiza jednoczynnikowa nieparametrycznym testem χ^2 Pearsona
- Tabela 14.** Charakterystyka pacjentów z krwawieniem po operacji tarczycy
- Tabela 15.** Charakterystyka krwawień po operacji tarczycy