



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

Υποψήφιος διδάκτωρ: Ευστράτιος Κωφόπουλος Λυμπέρης

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Αναπληρωτής Καθηγητής Κ. Νάστο Επιβλέπον μέλος ΔΕΠ
2. Καθηγητής Ε. Πικουλής
3. Καθηγήτρια Μ. Πεττα

Τίτλος διατριβής:

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ ΣΤΟ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΟ ΛΑΡΥΓΓΙΚΟ
ΝΕΥΡΟ – ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΘΥΡΕΟΕΙΔΕΚΤΟΜΩΝ

Περίληψη Πρωτοκόλλου έρευνας διδακτορικής διατριβής.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κάκωση του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου θεωρείται μία μείζονα επιπλοκή των επεμβάσεων του θυρεοειδούς αδένος καθώς προκαλεί παροδική έως και μόνιμη πάρεση των φωνητικών χορδών με αποτέλεσμα το βράγχος φωνής που επηρεάζει την ποιότητα ζωής του ασθενούς. Η διεγχειρητική οπτική αναγνώριση του νεύρου ήταν η κύρια πρακτική για την αποφυγή του τραυματισμού του, παρόλα αυτά η ανατομική ακεραιότητα του νεύρου δεν εξασφαλίζει τη διατήρηση της λειτουργικότητας του. Συνεπώς αναπτύχθηκε το διαλείπουσα διεγχειρητική νευροπαρακολούθηση [1] βάσει της οποίας γίνεται γρήγορη αναγνώριση και διεγχειρητική αξιολόγηση της λειτουργικότητας του νεύρου.

Είναι γνωστό ότι ο σακχαρώδης διαβήτης προκαλεί εκφύλιση της μυελίνης και των αξονικών δομών των περιφερικών νεύρων. Συνολικά δύο στους τρεις διαβητικούς ασθενείς έχουν αντικειμενικά στοιχεία κάποιας νευροπάθειας αλλά μόνο το 20% παρουσιάζει συμπτώματα [2]. Η συγκεκριμένη νόσος επηρεάζει το κεντρικό, το περιφερικό, το σωματικό και το αυτόνομο νευρικό σύστημα και η αιτιολογία της διαβητικής νευροπάθειας είναι πολυπαραγοντική. Η συμμετρική διαβητική πολυνευροπάθεια συνήθως εμφανίζεται στο άπω τμήμα του νεύρου προκαλώντας αξονικού τύπου εκφύλιση σε αισθητικές, κινητικές και αυτόνομες ίνες [2]. Οι αντίστοιχες ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες αγωγιμότητας αναδεικνύουν μείωση του εύρους των δυναμικών, αύξηση του χρόνου αγωγής τους που συσχετίζεται με τον τύπο της νευρικής ίνας και τη σοβαρότητα της βλάβης [3,4]

Διεγχειρητικά το παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο τίθεται άμεσα σε κίνδυνο λόγω πιθανότητας διατομής, απολίνωσης, θερμικής βλάβης ή έλξης με συνακόλουθη μετεγχειρητική πάρεση των φωνητικών χορδών. Είναι άγνωστο το κατά πόσο η ήδη

υπάρχουσα νευρική βλάβη του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου(RLN) λόγω διαβητικής νευροπάθειας επηρεάζει την ανθεκτικότητα του νεύρου (RLN).

ΣΚΟΠΟΣ-ΥΠΟΘΕΣΗ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός αυτής της μελέτης είναι να καθορίσουμε εάν και πώς επηρεάζεται το εύρος και ο χρόνος αγωγής του δυναμικού του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου μέσω νευροδιέγερσης κατά τη θυρεοειδεκτομή σε σακχαροδιαβητικούς ασθενείς.

ΜΕΘΟΔΟΣ

Στη μελέτη συμπεριλαμβάνουμε προοπτικά όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβάσεις για παθήσεις του θυρεοειδούς στην κλινική μας με παράλληλη χρήση διεγχειρητικής διαλείπουσας νευροπαρακολούθησης. Αποκλείουμε από τη μελέτη ασθενείς που έχουν προεγχειρητική πάρεση φωνητικών χορδών η οποία επιβεβαιώνεται από λαρυγγοσκόπηση.

Για τη μελέτη αυτή οι συμμετέχοντες ασθενείς που υποβάλλονται σε θυρεοειδεκτομή χωρίζονται σε δύο ομάδες:

-Ομάδα Α: Ασθενείς που με βάση το ιστορικό τους, πληρούν τα κριτήρια της διάγνωσης σακχαρώδους διαβήτη βάσει του Αμερικανικού Οργανισμού διαβήτη[5] και λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή για αυτόν.

-Ομάδα Β: Οι ασθενείς που με βάση τα κριτήρια του Αμερικανικού Οργανισμού διαβήτη[5], δεν πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη.

Σε αυτή τη μελέτη οι ασθενείς προεγχειρητικά υποβάλλονται σε μέτρηση γλυκόζης νηστείας ή/και γλυκοζιλιωμένης αιμοσφαιρίνης και άμεση λαρυγγοσκόπηση. Όλοι οι ασθενείς χειρουργούνται από την ίδια ομάδα χειρουργών ενδοκρινών αδένων που χρησιμοποιούν πανομοιότυπη χειρουργική μέθοδο.

Είναι σημαντικό η μυϊκή δραστηριότητα να επανέλθει στο μέγιστό της μετά την είσοδο στην αναισθησία. Γι' αυτό το λόγο θα χρησιμοποιούνται είτε 2-2.5mg/kg σουκιλινοχολίνης ή μικρές δόσεις μυοχαλαρωτικού κατά την είσοδο στην αναισθησία ώστε να επανέλθει γρήγορα η μυϊκή δραστηριότητα των φωνητικών χορδών. Η μέτρηση του σήματος από το νευροδιεγέρτη θα γίνει αφού έχει παρέλθει η δράση όποιων μυοχαλαρωτικών φαρμάκων χορηγηθούν[6]. Σε αντίθετη περίπτωση θα γίνει αναστροφή της μυοχαλάρωσης.

Επί του τραχειοσωλήνα, τοποθετείται επί αυτού ηλεκτρόδιο 7-10 mm άνωθεν του ανωτέρου ορίου του cuff ώστε να βρίσκεται πάντα στο ύψος της γλωττίδας και σε επαφή με την έσω επιφάνεια αμφοτέρων των φωνητικών χορδών ώστε να επιτρέπει την καταγραφή της εκπόλωσης των μυών της φωνήσης. Το βάθος τοποθέτησης είναι περίπου 20cm από τη γωνία του στόματος[7,8] Η σταθεροποίηση του σωλήνα γίνεται μετά την τοποθέτηση της κεφαλής σε πλήρη έκταση έτσι ώστε να αποφεύγεται η απομάκρυνση του ηλεκτροδίου από τις φωνητικές χορδές.

Κατά τη θυρεοειδεκτομή με την απελευθέρωση του άνω πόλου του θυρεοειδούς, ανευρίσκεται το παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο στην τραχειοοισοφαγική αύλα και πριν από τη διασταύρωση του με την κάτω θυρεοειδική αρτηρία

Το παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο ερεθίζεται σε εκείνο το σημείο αφού αποσπογγιστεί το χειρουργικό πεδίο. Καταγράφονται οι τιμές προ-θυρεοειδεκτομής, αναγνωρίζονται και απολινώνονται η κάτω θυρεοειδική αρτηρία και φλέβα. Αναγνωρίζεται και παρασκευάζεται το νεύρο από τον πέριξ λιπώδη ιστό και ακολουθείται έως το σύνδεσμο του Berry. Γίνεται αποκόλληση του λοβού από τη σύνδεσμο του Berry και ακολουθεί εκ νέου ερεθισμός του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου στο ίδιο σημείο με τον αρχικό ερεθισμό.

Οι μετρήσεις μας περιλαμβάνουν κάποιους ορισμούς με βάση τους οποίους περιγράφεται σε κυματομορφή η εκπόλωση των μυών των φωνητικών χορδών κατά το ερέθισμα του νεύρου με διπολικό ερεθιστή.

1. Amplitude(Εύρος δυναμικού): Η τυπική διφασική κυματομορφή αναπαριστάται ως το άθροισμα των κινητικών δυναμικών των ομόπλευρων μύων των φωνητικών χορδών. Οι μετρήσεις του amplitude μπορούν να συσχετιστούν με τον αριθμό των μυικών ινών που συμμετέχουν σε μία πόλωση κατά το ηλεκτρομυογράφημα. Οι τιμές τους κατά τη φυσιολογική φώνηση είναι μεταξύ 100-800 μV .) [6]

2. Threshold(Ουδός) είναι το ελάχιστο δυνατό μέγεθος ερεθίσματος που μπορεί να διεγείρει το νεύρο. Στους ανθρώπους ένα απογυμνωμένο από την θήκη του νεύρο, σε στεγνό περιβάλλον, μπορεί να διεγερθεί στα 0,3-0,4 mA. Η μέγιστη διέγερση θα δοθεί στα 0.8 mA. Πέραν τούτης της τιμής το Amplitude δε μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω. Ο ερεθισμός στα 1-2 mA βοηθάει να ερεθιστεί μία γενικότερη σφαίρα ιστών πέριξ του νεύρου έτσι ώστε να βοηθηθούμε στην αρχική χαρτογράφηση του νεύρου. [6]

3. Latency(χρόνος αγωγής): Σχετίζεται με την ταχύτητα-ευκολία με την οποία επάγεται η εκπόλωση από ένα ερέθισμα και σχετίζεται από την απόσταση του ερεθίσματος από την ομόπλευρη φωνητική χορδή. Στην κυματομορφή το latency μεταφράζεται ως η χρονική διάρκεια από τον ερεθισμό έως την έναρξη της κυματομορφής και καταγράφεται σε mS στον άξονα των X. [6]

Σε απομυελινωτικές βλάβες που επηρεάζουν το νεύρο χωρίς να επηρεάζονται οι νευράξονες, ο ερεθισμός του νεύρου άπω της βλάβης θα προκαλέσει παρόμοιο εύρος εκπόλωσης (amplitude) και ο χρόνος αγωγής(latency) θα είναι αυξημένος. [9] Οξεία απομυελινωτική βλάβη μπορεί να οδηγήσει σε άρση αγωγής του ενεργού δυναμικού και απώλεια σήματος (loss of signal:LOS)

Σε περιπτώσεις αξονικής βλάβης (διατομή νευραξόνων) ενώ η μυελίνη παραμένει άθικτη, ερεθισμός του νεύρου θα μεταφραστεί σε μειωμένη σύσπαση των μυών των φωνητικών χορδών και μειωμένο εύρος εκπολωτικού σήματος (amplitude) ενώ ο χρόνος αγωγής (latitude) δυνητικά θα παραμείνει ο ίδιος.

Οι μετρήσεις μας περιλαμβάνουν μία αρχική διέγερση του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου προ-θυρεοειδεκτομής στο επίπεδο του 2ου τραχειακού χόνδρου με αρχικό ερέθισμα στα 1.5 mA και έπειτα σταδιακά μειούμενο ερέθισμα με σκοπό την εύρεση του ουδού του νεύρου (ελάχιστος ερεθισμός αγωγής μέγιστου δυναμικού) ενώ θα σημειωθεί ο ερεθισμός κατά τον οποίο το amplitude υποδιαπλασιάζεται. Η ίδια διαδικασία θα επαναληφθεί μετά τη θυρεοειδεκτομή. Σκοπός μας είναι να μελετήσουμε κατά πόσο η διαβητική νευροπάθεια επηρεάζει τον ουδό ερεθισμού του νεύρου, αν υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος δυσλειτουργίας του νεύρου διεγχειρητικά στους σακχαροδιαβητικούς συγκρίνοντας της τιμές προ- και μετα - θυρεοειδεκτομής και το είδος της βλάβης που μπορεί να συμβεί (απομυελινωτική ή/και αξονική βλάβη).

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Shedd DP, Durham C. Electrical identification of the recurrent laryngeal nerve. I. Response of the canine larynx to electrical stimulation of the recurrent laryngeal nerve. *Ann Surg.* 1966 Jan;163(1):47-50. doi: 10.1097/00000658-196601000-00006. PMID: 5904908; PMCID: PMC1476845.
2. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care.* 2010 Oct;33(10):2285-93. doi: 10.2337/dc10-1303. Erratum in: *Diabetes Care.* 2010 Dec;33(12):2725. PMID: 20876709; PMCID: PMC2945176.
3. Dyck PJ, Overland CJ, Low PA, Litchy WJ, Davies JL, Dyck PJ, O'Brien PC; CI vs. NPhys Trial Investigators; Albers JW, Andersen H, Bolton CF, England JD, Klein CJ, Llewelyn JG, Mauermann ML, Russell JW, Singer W, Smith AG, Tesfaye S, Vella A. Signs and symptoms versus nerve conduction studies to diagnose diabetic sensorimotor polyneuropathy: CI vs. NPhys trial. *Muscle Nerve.* 2010 Aug;42(2):157-64. doi: 10.1002/mus.21661. PMID: 20658599; PMCID: PMC2956592.
4. Schwartz MS. *Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle: Principles and Practice.* 2nd Edition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1989 Nov;52(11):1320. PMCID: PMC1031673.
5. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care.* 2017 Jan;40(Suppl 1):S11-S24. doi: 10.2337/dc17-S005. PMID: 27979889.
6. Randolph GW, Dralle H; International Intraoperative Monitoring Study Group; Abdullah H, Barczynski M, Bellantone R, Brauckhoff M, Carnaille B, Cherenko S, Chiang FY, Dionigi G, Finck C, Hartl D, Kamani D, Lorenz K, Miccolli P, Mihai R, Miyauchi A, Orloff L, Perrier N, Poveda MD, Romanchishen A, Serpell J, Sitges-Serra A, Sloan T, Van Slycke S, Snyder S, Takami H, Volpi E, Woodson G. Electrophysiologic recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: international standards guideline statement. *Laryngoscope.* 2011 Jan;121 Suppl 1:S1-16. doi: 10.1002/lary.21119. PMID: 21181860.
7. Cherng CH, Wong CS, Hsu CH, Ho ST. Airway length in adults: estimation of the optimal endotracheal tube length for orotracheal intubation. *J Clin Anesth.* 2002 Jun;14(4):271-4. doi: 10.1016/s0952-8180(02)00355-0. PMID: 12088810.
8. J. Kimura, *Principles of nerve conduction studies*, in: J. Kimura (Ed.), *Electro-diagnosis in Diseases of Nerve and Muscle*, fourth ed., Oxford University Press, New York, 2013, pp. 74e98.
9. Ozemir IA, Ozyalvac F, Yildiz G, Eren T, Aydin-Ozemir Z, Alimoglu O. Importance of latency and amplitude values of recurrent laryngeal nerve during thyroidectomy in diabetic patients. *Int J Surg.* 2016 Nov;35:172-178. doi: 10.1016/j.ijsu.2016.10.001. Epub 2016 Oct 5. PMID: 27720825.

PhD candidate: Efstratios Kofopoulos Lymperis.

Advisory Three-member Committee:

Konstantinos Nastos (Associate professor, **SUPERVISOR**),

Emmanouil Pikoulis (Professor)

Melpomeni Peppa (Professor)

Thesis title:

THE EFFECT OF DIABETIC NEUROPATHY ON THE RECURRENT LARYNGEAL NERVE – A NEUROPHYSIOLOGICAL STUDY DURING THYROIDECTOMY

Protocol Summary:

INTRODUCTION

Damage to the recurrent laryngeal nerve is considered a major complication of thyroid gland operations as it causes temporary or even permanent paralysis of the vocal cords resulting in hoarseness that affects the patient's quality of life. Intraoperative visual identification of the nerve has been the main practice to avoid its injury, however the anatomical integrity of the nerve does not ensure the preservation of its functionality. Therefore, intermittent intraoperative neuromonitoring [1] was developed, based on which a rapid identification and intraoperative assessment of nerve functionality is made.

Diabetes mellitus is known to cause degeneration of myelin and axonal structures of peripheral nerves. A total of two out of three diabetic patients present with evidence of neuropathy but only 20% show symptoms[2]. This particular disease affects the central, peripheral nervous systems and the reason of diabetic neuropathy is multifactorial. Symmetrical diabetic polyneuropathy usually occurs in the distal part of the nerve causing axonal degeneration in sensory, motor and autonomic fibers[2]. Corresponding electrophysiological conduction studies reveal a reduction in amplitude, an increase in their conduction time that correlates with the type of nerve fiber and the severity of the damage [3,4]

Intraoperatively the recurrent laryngeal nerve is at immediate risk due to the possibility of transection, ligation, thermal damage or traction with consequent postoperative vocal fold paresis. It is unknown whether pre-existing nerve damage of the recurrent laryngeal nerve (RLN) due to diabetic neuropathy affects the resilience of the nerve (RLN).

PURPOSE-HYPOTHESIS OF THE STUDY

The purpose of this study is to determine if and how the amplitude and conduction time of the recurrent laryngeal nerve potential are affected by neurostimulation during thyroidectomy in diabetic patients.

METHOD

In this study we prospectively include all patients undergoing operations for thyroid diseases in our clinic with the parallel use of intraoperative intermittent neuromonitoring. We exclude from the study patients who have preoperative vocal cord paresis confirmed by laryngoscopy.

For this study, participating patients undergoing thyroidectomy are divided into two groups:

-Group A: Patients who, based on their history, meet the criteria for the diagnosis of diabetes mellitus based on the American Diabetes Association[5] and receive medication for it.

-Group B: Patients who, based on the criteria of the American Diabetes Association[5], do not suffer from diabetes.

In this study, patients preoperatively undergo fasting glucose and/or glycosylated hemoglobin measurement and immediate laryngoscopy. All patients are operated on by the same team of endocrine surgeons using an identical surgical technique.

It is important that muscle activity returns to its maximum after induction of anesthesia. For this reason, either 2-2.5mg/kg succinylcholine or small doses of muscle relaxant will be used during induction of anesthesia in order to quickly restore the muscle activity of the vocal cords. The measurement of the signal from the neurostimulator will be done after the effect of any muscle relaxant drugs administered has passed[6]. Otherwise, the muscle atrophy will be reversed.

On the tracheal tube, an electrode is placed on it 7-10 mm above the upper limit of the cuff so that it is always at the level of the glottis and in contact with the inner surface of both vocal cords to allow the recording of the depolarization of the vocal muscles. The depth of placement is approximately 20cm from the corner of the mouth[7,8] Stabilization of the tube is done after positioning the head at full extension so as to avoid the removal of the electrode from the vocal cords.

During thyroidectomy with release of the upper pole of the thyroid, the recurrent laryngeal nerve is found in the tracheoesophageal groove and before its junction with the inferior thyroid artery.

The recurrent laryngeal nerve is stimulated at that point after the surgical field is debrided. Pre-thyroidectomy values are recorded, the inferior thyroid artery and vein

are identified and ligated. The nerve is identified and prepared from the surrounding adipose tissue and followed to the ligament of Berry. Detachment of the lobe from Berry's ligament is performed and re-stimulation of the recurrent laryngeal nerve follows at the same point as the initial stimulation.

Our measurements include some definitions based on which the depolarization of the vocal cord muscles during nerve stimulation is described in a waveform with a bipolar stimulus.

1. Amplitude: The typical biphasic waveform is represented as the sum of the motor potentials of the ipsilateral vocal fold muscles. Amplitude measurements can be related to the number of muscle fibers participating in one polarization during the electromyogram. Their values during normal speech are between 100-800 μV . [6]

2. Threshold is the minimum possible stimulus size that can activate the nerve. In humans a nerve, in a dry environment, can be stimulated at 0.3-0.4 mA. The maximum stimulation will be given at 0.8 mA. Beyond this value the Amplitude cannot be increased further. Stimulation at 1-2 mA helps to stimulate a more general sphere of tissue around the nerve to aid in the initial mapping of the nerve. [6]

3. Latency (conduction time): It is related to the speed with which depolarization is induced by a stimulus and is related to the distance of the stimulus from the ipsilateral vocal cord. In the waveform, latency is translated as the time duration from the stimulus to the onset of the waveform and is recorded in mS on the X-axis. [6]

In demyelinating lesions that affect the nerve without affecting the axons, stimulation of the nerve distal to the lesion will cause a similar depolarization amplitude and latency will be increased. [9] Acute demyelinating damage can lead to cessation of action potential conduction and loss of signal (LOS)

In cases of axonal damage (transection of axons) while the myelin remains intact, stimulation of the nerve will translate into reduced vocal fold muscle contraction and reduced depolarizing signal amplitude while the conduction time (latency) potentially remains the same.

Our measurements include an initial stimulation of the pre-thyroidectomy recurrent laryngeal nerve at the level of the 2nd tracheal cartilage with an initial stimulus at 1.5 mA and then a gradually decreasing stimulus in order to find the threshold of the nerve (minimum stimulus maximum potential conduction) while noting the stimulus during which the amplitude is reduced. The same procedure will be repeated after the thyroidectomy. Our purpose is to study whether diabetic neuropathy affects the nerve threshold, if there is a greater risk of nerve dysfunction intraoperatively in diabetics by comparing pre and post thyroidectomy values and the type of damage that can occur (demyelinating and/or axial damage).

BIBLIOGRAPHY

1. Shedd DP, Durham C. Electrical identification of the recurrent laryngeal nerve. I. Response of the canine larynx to electrical stimulation of the recurrent laryngeal nerve. *Ann Surg.* 1966 Jan;163(1):47-50. doi: 10.1097/0000658-196601000-00006. PMID: 5904908; PMCID: PMC1476845.
2. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempner P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care.* 2010 Oct;33(10):2285-93. doi: 10.2337/dc10-1303. Erratum in: *Diabetes Care.* 2010 Dec;33(12):2725. PMID: 20876709; PMCID: PMC2945176.
3. Dyck PJ, Overland CJ, Low PA, Litchy WJ, Davies JL, Dyck PJ, O'Brien PC; CI vs. NPhys Trial Investigators; Albers JW, Andersen H, Bolton CF, England JD, Klein CJ, Llewellyn JG, Mauermann ML, Russell JW, Singer W, Smith AG, Tesfaye S, Vella A. Signs and symptoms versus nerve conduction studies to diagnose diabetic sensorimotor polyneuropathy: CI vs. NPhys trial. *Muscle Nerve.* 2010 Aug;42(2):157-64. doi: 10.1002/mus.21661. PMID: 20658599; PMCID: PMC2956592.
4. Schwartz MS. *Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle: Principles and Practice.* 2nd Edition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1989 Nov;52(11):1320. PMCID: PMC1031673.
5. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care.* 2017 Jan;40(Suppl 1):S11-S24. doi: 10.2337/dc17-S005. PMID: 27979889.
6. Randolph GW, Dralle H; International Intraoperative Monitoring Study Group; Abdullah H, Barczynski M, Bellantone R, Brauckhoff M, Carnaille B, Cherenko S, Chiang FY, Dionigi G, Finck C, Hartl D, Kamani D, Lorenz K, Miccolli P, Mihai R, Miyauchi A, Orloff L, Perrier N, Poveda MD, Romanchishen A, Serpell J, Sitges-Serra A, Sloan T, Van Slycke S, Snyder S, Takami H, Volpi E, Woodson G. Electrophysiologic recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: international standards guideline statement. *Laryngoscope.* 2011 Jan;121 Suppl 1:S1-16. doi: 10.1002/lary.21119. PMID: 21181860.
7. Cherng CH, Wong CS, Hsu CH, Ho ST. Airway length in adults: estimation of the optimal endotracheal tube length for orotracheal intubation. *J Clin Anesth.* 2002 Jun;14(4):271-4. doi: 10.1016/s0952-8180(02)00355-0. PMID: 12088810.
8. J. Kimura, *Principles of nerve conduction studies*, in: J. Kimura (Ed.), *Electro-diagnosis in Diseases of Nerve and Muscle*, fourth ed., Oxford University Press, New York, 2013, pp. 74e98.
9. Ozemir IA, Ozyalvac F, Yildiz G, Eren T, Aydin-Ozemir Z, Alimoglu O. Importance of latency and amplitude values of recurrent laryngeal nerve during thyroidectomy in diabetic patients. *Int J Surg.* 2016 Nov;35:172-178. doi: 10.1016/j.ijsu.2016.10.001. Epub 2016 Oct 5. PMID: 27720825.