

UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET

Dr Marina M. Stojanović

Faktori rizika za pojavu intraoperativnih  
hemodinamskih poremećaja kod bolesnika  
povrgnutih hirurškom lečenju štitaste žlezde

Doktorska disertacija

Beograd, 2014. god

UNIVERSITY OF BELGRADE  
FACULTY OF MEDICINE

Dr Marina M. Stojanović

Risk factors for intraoperative hemodynamic  
complications in patients undergoing thyroid gland  
surgery

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2014.

**Mentor doktorske disertacije:**

*Prof. dr Nevena Kalezić*, dr sci. med. Centar za anesteziologiju i reanimatologiju, Klinički centar Srbije

**Komentor doktorske disertacije:**

*Doc. dr Vladan Živaljević*, dr sci. med. Centar za endokrinu hirurgiju, Klinički centar Srbije

**Članovi komisije:**

*Prof. dr Ivan Paunović*, dr sci. med. predsednik, Centar za endokrinu hirurgiju, Klinički centar Srbije

*Prof. dr Braislava Ivanović*, dr sci. med. Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije

*Prof. dr Radmilo Janković*, dr sci. med. Centar za anesteziju i reanimaciju, Klinički centar Niš

*Izuzetna mi je čast i zadovoljstvo da se najiskrenije zahvalim:*

*Svom mentoru prof. dr Neveni Kalezić, mom najvećem uzoru u struci i nauci,  
čije su poverenje, podrška i razumevanje beskrajni i potpuni,  
zbog čega i ja težim napredku kako bih opravdala ukazano mi poverenje  
i bila na čast i ponos svom učitelju.*

*Svom komentoru, doc. dr Vladanu Živaljeviću,  
na velikoj pomoći, sugestijama i korisnim savetima tokom svih faza izrade ovog rada.*

*Članovima komisije na ukazanom poverenju.*

*Doc. dr Biljani Miličić na prijateljstvu,  
savetima i pomoći tokom statističke obrade podataka.*

*Svojoj porodici na bezgraničnoj podršci, razumevanju i veri u moj uspeh.*

*Mojim roditeljima*

# FAKTORI RIZIKA ZA POJAVU INTRAOPERATIVNIH HEMODINAMSKIH POREMEĆAJA KOD BOLESNIKA PODVRGNUTIH HIRURŠKOM LEČENJU ŠTITASTE ŽLEZDE

## SAŽETAK

Uvod: Cilj rada je da odredi učestalost i faktore rizika za pojavu intraoperativnih hemodinamskih poremećaja kod bolesnika sa komorbiditetima pobrignutih hirurškom lečenju oboljenja štitaste žlezde. Metodologija: ovo je kohortna studija, u kojoj su uključena 1252 eutireoidna bolesnika ASA 2 i ASA 3 statusa. Ispitivani su sledeći faktori rizika: pol, godine života, indeks telesne mase, ASA status, prijemna dijagnoza, vrsta hirurške intervencije, dužina trajanja operacije, vreme provedeno pod anestezijom, učestalost otežane intubacije traheje i sledeći komorbiditeti: hipertenzija, kardiomiopatija, poremećaji srčanog ritma, angina pektoris-ishemijska bolest srca, dijabetes melitus, bubrežne bolesti. Registrovani su sledeći intraoperativni poremećaji: hipertenzija, hipertenzivna kriza, hipotenzija i poremećaji srčanog ritma (tahikrdija, bradikardija, novonastala intraoperativna atrijalna fibrilacija i ekstrasistole). Za statističku obradu korišćen je Pearsonov Hi kvadrat test, univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analizu.

Rezultati: većinu bolesnika su činile žene (86.3%). Intraoperativni hemodinamski poremećaji su registrovani kod 903 (72.1%) bolesnika. Najčešći intraoperativni poremećaj je bila hipertenzija, registrovana kod 61.4% bolesnika, zatim poremećaji srčanog ritma kod 27.9% bolesnika, hipotenzija kod 6.5% bolesnika i hipertenzivna kriza kod 3.1% bolesnika. Univarijanta analiza je registrovala sledeće faktore rizika: starije životno doba, ASA 3 status, BMI >25kg/m<sup>2</sup>, trajanje operacije, vreme provedeno pod anestezijom, hipertenzija, kardiomiopatija, vrsta kardiomiopatije. Multivarijantna regresiona analiza je pokazala da su nezavisni prediktori pojave IOHP: godine starosti, hipertenzija i kardiomiopatija. Zaključak: Intraoperativni hemodinamski poremećaji su česti tokom tireoidne hirurgije, pre svega intraoperativna hipertenzija. Starije životno doba, hipertenzija i kardiomiopatija kao koegzistirajuće bolesti su nezavisni faktori rizika za pojavu IOHP.

Ključne reči: faktori rizika, tireoidna hirurgija, hipertenzija, hipotenzija, poremećaji srčanog ritma.

# RISK FACTORS FOR INTRAOPERATIVE HEMODYNAMIC COMPLICATIONS IN PATIENTS UNDERGOING THYROID GLAND SURGERY

## ABSTRACT

**Background:** The aim of study was to determine the incidence and risk factors for intraoperative cardiovascular complications in thyroid surgery patients with comorbidities. **Methods:** This prospective study included 1252 euthyroid patients with ASA 2 and ASA 3 status who underwent thyroid surgery. The following risk factors were examined: gender, age, body mass index (BMI), ASA status, admission diagnoses, type of operation, length of surgery, time under general anesthesia, difficult intubation of trachea and coexisting diseases: hypertension, cardiomyopathy (CMP), cardiac arrhythmias, angina pectoris, diabetes mellitus (DM), kidney disease. Following intraoperative complications were recorded: hypertension, hypotension, hypertensive crisis and cardiac arrhythmias (tachycardia, bradycardia, arrhythmia absoluta and extrasystole). We used Pearson chi-square test, univariate and multivariate logistic regression for statistic analysis.

**Results:** The majority of patients were female (86.3%). In 903 (72.1%) patients IOCVC were detected. The most common complication was intraoperative hypertension 61.4%, then heart rhythm disturbances in 27.9% patients, hypotension in 6.5% and hypertensive crisis in 3.1% patients. Eight risk factors for IOCVC were registered by univariate analysis: advanced age, ASA 3 status, BMI >25kg/m<sup>2</sup>, length of surgery, time under general anaesthesia, and hypertension, cardiomyopathy and thy type of cardiomyopathy as coexisting disease. The multivariate regression model identified tree independent predictors for IOCVC: age, hypertension and cardiomyopathy.

**Conclusion:** Intraoperative cardiovascular complications are common in thyroid surgery. The most common is intraoperative hypertension. Older age, hypertension and cardiomyopathy as a coexisting disease are independent risk factors for IOCVC.

**Key words:** risk factors, thyroid surgery, hypotension, hypertension, cardiac dysrhythmia

## SADRŽAJ

I	UVOD.....	1
	I-1.1 Fiziološki mehanizmi regulacije vrednosti krvnog pritiska.....	2
	I-1.2 Uticaj anestetičkih sredstava i drugih medikamenata koji se koriste u toku anestezije na hemodinamiku.....	5
	I-2 Hipertenzija.....	12
	I-3 Hipotenzija.....	19
	I-4 Atrijalna fibrilacija.....	24
	I-5 Bradikardija.....	35
	I-6 Tahikardija.....	37
	I-7 Ekstrasistole.....	39
	I-8 Uticaj disbalansa tireoidnih hormona na srčanu funkciju.....	40
	I-9 Specifičnosti tireoidne hirurgije i njihov efekat na hemodinamiku.....	44
II	CILJ RADA.....	46
III	MATERIJAL I METODE.....	47
	Statistička analiza.....	50
IV	REZULTATI.....	51
	IV-1 Demografske karakteristike bolesnika.....	51
	IV-2 Otežana intubacija.....	71
	IV-3 Intraoperativni hemodinamski poremećaji.....	74
	IV-4 Intraoperativna hipertenzija.....	80
	IV-5 Intraoperativna hipertenzivna kriza.....	89
	IV-6 Intraoperativna hipotenzija.....	96
	IV-7 Intraoperativni poremećaji srčanog ritma.....	105
	7.1 Intraoperativna atrijalna fibrilacija.....	105
	7.2 Intraoperativne ekstrasistole.....	114
	7.3 Intraoperativna tahikardija.....	117



7.4 Intraoperativna bradikardija.....	122
V DISKUSIJA.....	126
VI ZAKLJUČAK.....	148
VII LITERATURA.....	150
VIII SPISAK SKRAĆENICA.....	169



# I UVOD

Intraoperativni hemodinamski poremećaji (IOHP) u značajnoj meri utiču na konačan ishod lečenja hirurških bolesnika. To se pre svega ogleda u tome što njihova pojava zahteva primenu određenih lekova i procedura, duže trajanje operacije, često se održavaju i u postoperativnom toku, te je i ukupna dužina, a i cena lečenja ovih bolesnika veća (1-4).

Učestalost ovih poremećaja je veoma različita i podaci iz literature govore da se kreće između 4.9% i 17.5% (1,2). Razike u učestalosti postoje pre svega zbog razlika u definiciji posmatranog intraoperativnog hemodinamskog poremećaja, a takođe se učestalost razlikuje i u određenim granama hirurgije. Prethodne studije su uglavnom ispitivale učestalost intraoperativnih hemodinamskih poremećaja u srčanoj i ne-srčanoj hirurgiji (5,6). Malo je podataka u dostupnoj literaturi o učestalosti i faktorima rizika za pojavu IOHP u tiroidnoj hirurgiji (7).

Jedan od najvažnijih i najčešće spominjanih faktora rizika za pojavu ovih, ali i drugih komplikacija su pre svega godine starosti (1,8). Međutim, rezultati nedavnih istraživanja pokazuju da godine starosti ne utiču na pojavu komplikacija ukoliko ne postoje pridruženi komorbiditeti (9,10). Kardiovaskularne bolesti, pre svega hipertenzija, predstavljaju najčešće komorbiditete koji su prisutni kod hirurških bolesnika.

Prevalencija kardiovaskularnih bolesti raste sa sodinama starosti. Smatra se da će u SAD-u, u narednih 30 godina, broj osoba starijih od 65 godina sa sadašnjih 25% povećati na 35% celokupne populacije. To je upravo i populacija ljudi koja u najvećem procentu zahteva neki oblik hirurškog lečenja. Godišnje se kod ovih bolesnika izvede 6 miliona ne srčanih hirurških intervencija, a smatra se da će se broj ovih intervencija udvostručiti. Jednu četvrtinu čine velike intrabdominalne, intratorakalne, ortopedske, vaskularne intervencije, koje su povezane sa značajnim peroperativnim kardiovaskularnim morbiditetom i mortalitetom (11).

U zavisnosti od grane hirurgije i životnog doba bolesnika, smatra se da čak 70% bolesnika koji se povrgavaju nekom obliku hirurškog lečenja imaju pridružen kardiovaskularni komorbiditet. Pozanto je da postojanje komorbiditeta povećava rizik od pojave kako intraoperativnih tako i postoperativnih komplikacija.

Jedan od najčešće korišćenih modela za predikciju kardiovaskularnog rizika je Lijev revidirani indeks srčanog rizika (Lee Revised Cardiac Risk Index, RCRI). Po ovom modelu,

bolesnik je rizičan za operativno lečenje ukoliko ima dva ili više faktora rizika (ishemijsku srčanu bolest, kongestivnu srčanu insuficijenciju, cerebrovaskularnu bolest, insulin zavisni dijabetes melitus, bubrežnu insuficijenciju, hirurška intervencija visokog rizika) (12). Boersma (Boersma) i saradnici su pokazali da je prediktivna moć ovog modela znatno veća ukoliko se ovim faktorima rizika dodaju još i vrsta hirurgije, godine starosti i promene u EKG-u (13).

Iako su preoperativna evaluacija i priprema bolesnika sa pratećim oboljenjima kardiovaskularnog sistema značajno napredovali proteklih godina, još uvek nismo u mogućnosti da egzaktno predvidimo individualni perioperativni rizik svakog bolesnika. Postoji nekoliko razloga za to. Prvo, kardiovaskularni i endokrini odgovor na stres kao što je hirurška intervencija su individualni, a takođe je individualna interakcija između farmakoloških agenasa koji se primenjuju u toku anestezijske i u lečenju kardiovaskularnog oboljenja (napr. antitrombocitni i kardiovaskularni lekovi), a različiti su (i individualni) perioperativni faktora rizika (anemija, hiperkoagulabilnost, infalatorni odgovor itd). Ova različitost i individualnost uslovljavaju različite odgovore, pa ih je praktično nemouće predvideti.

Drugo, verovatno i najvažnije, je to da kardiovaskularna evaluacija i adekvatna priprema bolesnika jesu neophodne i veoma značajne u cilju što boljeg konačnog lečenja bolesnika. Međutim, i drugi intra i postoperativni faktori kao što su hemodinamski, endokrini, metabolički, infalatorni odgovor, trajanje hirurgije, prisustvo i intenzitet bola i drugi, u značajnoj meri utiču na konačan ishod lečenja. Ne može se svaki od ovih faktora rizika pouzadno predvideti ili modifikovati na način da se pozitivno utiče na ukupan ishod. Međutim, prepoznavanjem faktora rizika i blagovremenim i adekvatnim intervencijama može se smanjiti ukupan rizik.

### **I-1.1 Fiziološki mehanizmi regulacije vrednosti krvnog pritiska**

Jedan od osnovnih kriterijuma dobro vođene anestezije je i održavanje hemodinamske stabilnosti tokom operacije. Neophodno je, uprkos brojnim stimulacijama i promenjenim patofiziološkim mehanizmima, izbeći značajne varijacije vrednosti krvnog pritiska.

U fiziološkim uslovima u kontroli vrednosti krvnog pritiska i protoka krvi učestvuju brojni mehanizmi. Protok krvi kroz pojedini organe proporcionalan je metaboličkoj aktivnosti tog organa i potrebama za kiseonikom. Tako na primer, u bazalnim uslovima bubrezi imaju

najveći protok od 360 ml/min/100g tkiva, zatim nadbubrežne žlezde 300 ml/mg/100g, štitasta žlezda 100 ml/min/100g tkiva, srce 70ml/min/100g tkiva. U većini tkiva akutno smanjenje (ili povećanje) arterijskog pritiska dovodi do istovremenog smanjenja (odnosno povećanja) krvnog protoka kroz to tkivo. Međutim vrlo brzo se, uprkos i dalje prisutnom povećanju pritiska, protok vraća na približno početne vrednosti. Pri vrednostima srednjeg arterijskog krvnog pritiska između 60 mmHg i 150 mmHg, protok krvi se povećava svega 30%. Ovo održavanje protoka, uprkos značajnim promenama vrednosti krvnog pritiska, predstavlja mehanizam autoregulacije i veoma je značajan, kako u bazalnim uslovima tako i tokom anestezije.

U regulaciji krvnog pritiska i protoka veoma važnu ulogu ima i autonomni nervni sistem, koji ima sposobnost veoma brze promene vrednosti krvnog pritiska (vrednosti arterijskog krvnog pritiska se mogu udvostručiti za samo 5-10 sekundi). Simpatička vazomotorna vlakna polaze iz kičmene moždine od svih torakalnih i prvog/ili drugog lumbalnog spinalnog nerva, zatim prolaze kroz simpatički lanac, i 1) kroz specifične simpatičke nerve inervišu krvne sudove unutrašnjih organa, 2) odnosno kroz spinalne nerve simpatička vlakna inervišu krvne sudove perifernih delova tela. Simpatička nervna vlakna inervišu čitav cirkulatorni sistem, izuzev kapilara, prekapilarnih sfinktera i većine metaarteriola. Aktivacijom simpatikusa dolazi do konstrikcije gotovo svih arteriola u organizmu, pri čemu se znatno povećava periferni vaskularni otpor i raste krvni pritisak. Zatim, dolazi i do konstrikcije velikih krvnih sudova, pre svega vena (64% cirkulatornog volumena se nalazi u venama), povećava se pritisak a takođe i usled direktne stimulacije srca, pojačava se aktivnost srca kao pumpe.

Značajnu ulogu u kontroli vrednosti KP ima i baroreceptorski kontrolni sistem, koji funkcioniše po principu negativne povratne sprege. Osnovu ovog refleksa čine receptori na istezanje (baroreceptori ili presoreceptori) koji su lokalizovani u zidovima velikih sistemskih arterija. U anatomskom smislu, to su razgranati nervni završeci smešteni u velikom broju u 1) zidu obe unutrašnje karotidne arterije, neposredno iznad bifurkacije, u tzv. karotidnom sinusu i 2) u zidu luka aorte. Impulsi se iz oba karotidna sinusa Heringovim nervom prenose do n.glosofaringeusa preko koga dolaze do produžene moždine gde se nalazi vazomotorni centar. Impulsi iz luka aorte, preko n. vagusa, takođe stižu u vazomotorni centar. Pri vrednosti KP od 0-60 mmHg, baroreceptori nisu stimulirani. Sa povećanjem pritiska iznad 60 mmHg, frekvencija impulsa koji prolaze kroz Heringov nerv se progresivno povećava, dostižući maksimum pri vrednostima KP od 180 mmHg. Receptori iz luka aorte reaguju na vrednosti KP veće za 30

mmHg. Pošto impulsi stignu do vazomotornog centra, dolazi do inhibicije vazokonstriktornog centra i aktivacije vagusnog centra. Kao posledica toga dolazi do vazodilatacije arterija i vena u čitavoj perifernoj cirkulaciji i smanjenja frekvence i snage srčanog rada.

Međutim, baroreceptorski mehanizam nije efikasan u dugoročnoj kontroli krvnog pritiska, zbog izrazite adaptibilne sposobnosti na nove veće vrednosti KP. Dugoročna kontrola zavisi pre svega od sistema bubreg-telesne tečnosti. Naime, višak ekstracelularne tečnosti povećava krvni pritisak, koji neposredno utiče na bubrege da izluče suvišnu ekstracelularnu tečnost. Porast arterijskog KP od samo nekoliko milimetara živinog stuba može da duplira izlučivanje vode i soli. Važnu ulogu ima i sistem renin-angiotenzin.

Renin je mali proteinski enzim koji se stvara pri uslovim niskog KP u jukstaklomerularnim ćelijama bubrega. Dospevši u cirkulaciju, renin deluje na angiotenzinogen, pri čemu nastaje angiotenzin I. Renin se zadržava u cirkulaciji 30-60 minuta, nakon čega podleže enzimskoj razgradnji. Angiotenzin I ima blaga vazokonstriktorna svojstva, ali nedovoljna da izazove značajan porast KP. Odmah po nastanku angiotenzina I od njega se odvajaju dve aminokiseline i tako nastaje peptid od 8 aminokiselina-angiotenzin II. Ova konverzija se odigrava u plućima. Angiotenzin II je izuzetno snažan vazokonstriktor, međutim u krvi se zadržava samo minut-dva, zato što ga veoma brzo deaktiviraju enzimi angiotenzinaze. Vazokonstrikcija pod dejstvom angiotenzina II je najizraženija u arteriolama, znatno manje u venama. Usled nastale vazokonstrikcije, dolazi do povećanja perifernog vaskularnog otpora i porasta sistemskog KP. Takođe blaga konstrikcija vena povećava venski priliv srcu. Sa druge strane, angiotenzin deluje i na same bubrege i smanjuje izlučivanje vode i soli čime povećava volumen ekstracelularne tečnosti. Angiotenzin II takođe stimuliše i lučenje aldosterona. Pod dejstvom aldosterona se povećava reapsorpcija natrijuma od strane tubula, povećava se ekstracelularna koncentracija natrijuma, a saimi tim i količina ekstracelularne tečnosti (14).

**I-1.2. Uticaj anestetičkih sredstava i drugih medikamenata koji se koriste u toku anestezije  
na hemodinamiku**

Bolesnici sa pratećim kardiovaskularnim bolestima, kako u kardijalnoj, tako i u nekardijalnoj hirurgiji, predstavljaju poseban izazov za anesteziologe jer su to složeni kompleksni bolesnici, skloni hemodinamskoj nestabilnosti i pojavi različitih perioperativnih komplikacija.

Adrenergički odgovor organizma na hiruršku stimulaciju, endotrahealnu intubaciju, mehaničku ventilaciju pozitivnim pritiskom, gubitak krvi, promene volumena i sastava cirkulišuće tečnosti, promene telesne temperature - dodatno su opterećenje za bolesnika sa kompromitovanim kardiovaskularnim sastavom. Većina anestetika izaziva vazodilataciju, depresiju miokarda ili oba učinka istovremeno, što još više otežava održavanje hemodinamske stabilnosti (tabela U-1).

*Opioidi*

Uspostavljanje i održavanje adekvatne analgezije tokom, kao i nakon hirurške intervencije predstavlja jedno od osnovnih načela anesteziologije. U tu svrhu se pre svega koriste opioidi, koji imaju znatno manji učinak na hemodinamske parametre u odnosu na intravenske ili inhalacione anestetike.

Morfin i meperidin su histaminoliberatori i mogu izazvati vazodilataciju i pad krvnog pritiska, kao i smanjenje priloda. Noviji opioidi, fentanil, sufentanil, alfentanil, remifentanil ne spadaju u grupu histaminoliberatora. Uobičajene doze fentanila od 5-15 µg/kg ili sufentanila u dozi od 0,5-1,5 µg/kg tokom indukcije obično izazivaju minimalno smanjenje priloda, ne dovode do depresije kontraktilnosti miokarda i minimalno smanjuju sistemski vaskularni otpor. Sufentanil ima nešto izraženiji učinak na smanjenje srčane frekvence u odnosu na fentanil, ali je i tada pad pritiska neznatan.

Ipak, ono što je za ovu grupu lekova značajno, kada je reč o hemodinamici, je da mogu smanjiti značajno prilod venodilatacijom kod bolesnika koji imaju preoperativno smanjen volumen ekstracelularne tečnosti, povišen tonus simpatikusa ili primaju visoke doze egzogenih kateholamina. Mehanizam smanjenje priloda (predopterećenja) je simpatikolitički učinak u autonomnom sistemu i povećanje tonusa vagusa. Bradikardija je česta prilikom primene opioida.

Opioidi ne menjaju kontraktilnost, automatizam (osim povišenja vagalnog tonusa), provođenje, osetljivost na kateholamine, ne remete mehanizme autoregulacije protoka krvi kroz srce, bubrege, centralni nervni sistem.

Nedostaci primene opioida su bradikardija i hipotenzija ukoliko se kombinuju sa hipnoticima. Parenteralno primenjeni opioidi utiču i na oslobađanje ACTH i kortizola (inhibicija oslobađanja ACTH, smanjenje nivoa kortizola). Sa anesteziološkog stanovišta je naročito značajna promena koncentracije kateholamina nakon administracije fentanila. Primena 0,2 do 0,25 mg fentanila, nakon 15 minuta dovodi do značajnog, dozno-zavisnog, porasta vrednosti norepinefrina u plazmi. Takođe dolazi i do značajnog porasta koncentracije epinefrina nakon administracije 0,1 mg fentanila. Ovim se objašnjava pojava hipertenzije i tahikardije 15-ak minuta po uvodu u anesteziju, što se često pogrešno tumači kao reakcija na bol usled nedovoljne analgezije.

#### *Benzodiazepini*

Benzodiazepini imaju minimalan do umeren hemodinamski učinak ukoliko se primenjuju kao mono terapija. U zavisnosti od primenjene doze, smanjuju pritisak punjenja komora. Ovo se pre svega odnosi na midazolam (diazepam u manjoj meri). Ovaj efekat je posledica centralnog simpatičkog delovanja. Benzodiazepini dovode do sniženja vrednosti arterijskog krvnog pritiska u proseku za 20%. Ovaj svoj efekat ostvarju centralnim delovanjem, kao i direktnim dejstvom na postganglijska nervna vlakna. Midazolam izaziva nešto izraženiji pad pritiska u odnosu na druge benzodiazepine, i to endotel zavisnim i endotel nezavisnom mehanizmima vazodilatacije.

#### *Propofol*

Propofol ima jaoko izražen kardiodepresivni učinak. Može dovesti do pada vrednosti sistemskog krvnog pritiska i do 40%. Jak je vazodilatator, uz napomenu da je vazodilatacija izraženija u sistemske u odnosu na plućnu cirkulaciju. Sedacijske doze (0,65-2,6 µg/mL) izazivaju samo vazodilataciju, bez negativnog inotropnog učinka, dok se bradikardija javlja pri većim dozama. Propofol ne povećava potrebe miokarda za kiseonikom i ne smanjuje dostavu kiseonika. Indukcijske doze propofola su 1,5-2,5 mg/kg za mlađe od 55 godina, za starije bolesnike treba primeniti manje doze.

#### *Tiopenton*

Tiopenton smanjuje kontraktilnost miokarda. Takođe smanjuje simpatički tonus blokadom medularnog vazomotornog centra, što dovodi do periferne vazodilatacije, naročito



izražene venske dilatacije, i smanjenje priloda odnosno predopterećenja. Ovaj efekat je naročito izražen ukoliko je bolesnik dehidriran, odnosno ukoliko postoji smanjenje intravaskularnog volumena. Dolazi do refleksnog povećanja srčane frekvence od 20-35%, a do smanjenja sistolnog pritiska od 15-30%, u zavisnosti od primenjene doze i brzine IV administriranja. Smanjenje predopterećenja i tahikardija mogu stvoriti disbalans između potreba i dostave kiseonika i pogoršati postojeći ishemiju. Doze su 3-6 mg/kg TT.

#### *Etomidat*

U zavisnosti od primenjene doze, etomidat dovodi do smanjenja simpatičkog tonusa, venskog priliva i predopterećenja miokarda. Arterijski krvni pritisak uglavnom ostaje nepromenjen, ili snižen za 10-12% i stabilan, dok su potrebe miokarda za kiseonikom i dostava kiseonika bolje očuvani u odnosu na druge intravenske anestetike. Indukcijske doze su 0,1-0,3 mg/kg TT.

#### *Ketamin*

Primenjen u dozi od 1-2 mg/kg TT, ketamin dovodi do povećanja srčane frekvence i minutnog volumena za više od 50%, povećava plućni vaskularni otpor kao i sistemski vaskularni otpor. Promene plućnog pritiska mogu biti izraženije u odnosu na promene sistemskog pritiska. Povećava se potrošnja kiseonika u miokardu, ali se istovremeno povećava i dostava kiseonika, odnosno koronarni protok. Ovi efekti se ostvaruje preko povećanog otpuštanja norepinefrina, dok je inotropni učinak posledica povećanog influksa kalcijuma u ćelije.

**Tabela U-1.** Promene hemodinamskih parametara izazvane IV anesticima za vreme indukcije u anesteziju

<b>Parametar</b>	<b>Tiopenton</b>	<b>Etomidat</b>	<b>Midazolam</b>	<b>Propofol</b>
<b>Sistolni pritisak</b>	od 0 do -20%	od 0 do -10%	-12 do -25%	od 0 do -40%
<b>Frekvencija srca</b>	od 0 do +36%	od 0 do +20%	-14% do +21%	-10%
<b>MV*</b>	0 do -24%	0 do 14%	0 do -25%	-15%
<b>SVO**</b>	0 do +19%	0 do -17%	0 do -20%	-15%

Preuzeto iz knjige Anesteziološki aspekti endokrinih i metaboličkih poremećaja (štitasta žlezda, paraštitaste i nadbubrežne žlezde), urednika N. Kalezić

\*MV-minutni volumen; \*\*SVO-sistemski vaskularni otpor

### *Inhalacioni anestetici*

Zajednička osobina svih inhalacionih anestetika je da ispoljavaju negativne inotropne efekte u zavisnosti od udisajne koncentracije. Uopšteno, inhalacioni anestetici imaju kardioprotektivno dejstvo, naročito značajno za uklanjanje negativnih posledica reperfuzionih oštećenja miokrda.

Azot oksidul deprimira kontraktilnost miokarda u znatno manjem stepenu u odnosu na druge inhalacione anestetike. Kada je reč o halogenim etrima (enfluran, izofluran, sevofluran, desfluran), kontraktilnost miokarda je manje izražena nakon primene izoflurana u odnosu na ostale inhalacione anestetike ove grupe.

Negativan inotropni efekat je izraženiji kod bolesnika koji preoperativno imaju oslabljenu srčanu funkciju. Efekat na dijastolnu srčanu funkciju je dvojak: s jedne strane smanjuju ranu dijastolnu relaksaciju, a sa druge poboljšavaju dijastolnu funkciju usled smanjenja predopterećenja. Smanjenje predopterećenja se ostvaruje smanjenjem simpatičkog tonusa i relaksacijom glatke muskulature. Upotreba inhalacionih anestetika smanjuje i koronarni protok.

Izofluran je relativno slab koronarni vazodilatator, jer ne dovodi do povećanja regionalnog i globalnog protoka. Prilikom primene izoflurana može doći do stil (steel) fenomena, koji nastaje kod kritično stenoziranih arterija (više od 75%) koje se ne mogu dilatirati, pa to područje dobija (još) manje kiseonika od područja sa boljim protokom, koja dobijaju više kiseonika, te se na taj način pogoršava ishemija. To je bio razlog zašto se izofluran nije koristio kod bolesnika sa koronarnom bolešću, međutim, danas je stav da kod ovih bolesnika dozu izoflurana samo treba smanjiti. Slični podaci o uticaju na koronarni protok navode se i pri upotrebi desflurana, dok sevofluran ima slab učinak na koronarni protok

Inhalacioni anestetici se bezbedno primenjuju u tireoidnoj hirurgiji, uz oprez da su hipotireoidni bolesnici naročito osetljivi na kardiodepresivno dejstvo, dok tokom tireoidektomije treba voditi računa o njihovoj rastvorljivosti u mastima (zbog velikog procenta gojaznih bolesnika).

### *Mišićni relaksanti*

Prilikom odabira mišićnih relaksantaa trebalo bi voditi računa pre svega o njihovom uticaju na autonomni nervni sistem i o hemodinamskim promenama koje oni izazivaju.

Pankuronijum, zbog svog simpatikomimetskog učinka, izaziva tahikardiju. Ona može biti korisna kod bolesnika koji su bradikardični zbog hipotireoze, istovremene primene opioida i

hronične terapije beta blokatorima. Međutim, tahikardija nastala usled primene inotropnih lekova može biti pogoršana istovremenom primenom pankuronijuma.

Mnogo manje uticaja na hemodinamiku imaju rokuronijum, vekuronijum, atrakurijum, cis-atrakurijum. Sukcinil holin je i dalje relaksant izbora u tireoidnoj hirurgiji, pre svega zbog povećane mogućnosti otežane intubacije, uprkos brojnim neželjenim efektima. Kontraindikovano je kod bradikardije, hiperkalijemije, alergije, maligne hipertermije i povišenog intrakranijalnog, intraokularnog, intragastričnog i sistemskog pritiska. Rokuronijum je lek drugog izbora, zbog hemodinamske stabilnosti i neznatnog uticaja na srčanu frekvencu.

#### *Inotropni lekovi*

Inotropni lekovi povećavaju kontraktilnost miokarda preko nekoliko mehanizama. Pre svega, efekat ostvaruju povećanjem koncentracije intraćelijskog kalcijuma ili povećanjem osetljivosti kontraktilnih proteina za kalcijum. Koriste se za lečenje hipotenzije, kardiogenog šoka, srčanog zastoja. Svi inotropni lekovi, osim pozitivnog inotropnog i hronotropnog dejstva, povećavaju i potrebu miokarda za kiseonikom.

U poslednje vreme se velika pažnja posvećuje grupi lekova koji se nazivaju kalcijumski senzitivatori, gde spadaju levosimendan, pimobendan, supsanca MCI-154. Povećanje kontraktilnosti miokarda ostvaruje se vezivanjem molekule leka za troponin C i stabilizacijom kompleksa troponin C-kalcijum, bez uticaja na kompleks aktin-miozin i unutarćelijsku koncentraciju kalcijuma. Prednost ove grupe lekova je što ne povećavaju potrebe miokarda za kiseonikom, ne pospešuju nastanak ishemije i aritmija.

#### *Vazopresori*

Vazopresori predstavljaju grupu lekova koji delujući vazokonstriktorno povećavaju srednji arterijski pritisak. Razlikuju se od inotropa, koji pre svega povećavaju kontraktilnost miokarda, iako većina lekova ove grupe ima i vazopresorno i inotropno dejstvo. Dejstvo ostvaruju nakon vezivanja za specifične adrenergičke receptore ( $\alpha_1$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ) i dopaminergičke receptore. Stimulacija  $\beta_1$  adrenergičkih receptora pre svega povećava kontraktilnost miokarda.  $\beta_2$ -adrenergička stimulacija na nivou vaskulature glatkih mišića, dovodi do povećanog preuzimanja  $Ca^{2+}$  od strane sarkoplazmatičnog retikuluma i posledične vazodilatacije. Aktivacija  $\alpha_1$ -adrenergičkih receptora glatkih mišića arterijskih krvnih sudova rezultuje mišićnom kontrakcijom i povećanjem sistemske vaskularne rezistencije. Konačno, stimulacija  $D_1$  i  $D_2$  dopaminergičkih

receptora u bubrezima i splahnhičnoj vaskulaturi rezultuje renalnom i mezentričnom vazodilatacijom usled aktivacije kompleksa sekundarnih glasnika.

**Dopamin** je centralni endogeni neurotransmiter, prekursor norepinefrina. Kada se primenjuje u terapijske svrhe, u zavisnosti od primenjene koncentracije, deluje na dopaminergičke i adrenergičke receptore. Pri niskom koncentracijama ( $0.5$  to  $3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ), stimuliše dopaminergičke D1 postsinaptičke receptore u koronarnoj, renalnoj, mezentričnoj i cerebralnoj koritu, kao i D2 presinaptičke receptore u cirkulaciji i tkivu bubrega i delujući vazodilatatorno povećava protok krvi kroz ova tkiva. Takođe ima i direktno natriuretsko dejstvo. Klinički značaj “renalne-doze” dopamina je kontraverzan, s obzirom da su istraživanja pokazala da ne povećava glomerularnu filtraciju, kao i da nije dokazano tzv. renalno protektivno dejstvo. Pri srednjim koncentracijama ( $3$  to  $10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ), se slabo vezuje za  $\beta_1$ -adrenergičke receptore, podstiče oslobađanje norepinefrina i inhibiše njegovo ponovno preuzimanje u presinaptičkim simpatičkim nervnim završecima, što dovodi do povećanja srčane kontraktilnosti i blagog povećanja sistemske vaskularne rezistencije. Pri većim koncentracijama ( $10$  to  $20 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ), izaziva  $\alpha_1$ -adrenergičkim receptor-zavisnu vazokonstrikciju.

**Dobutamin** je sintetski kateholamin sa izraženim afinitetom ka  $\beta_1$ - i  $\beta_2$ -receptorima, sa kojima se vezuje u odnosu 3:1. Stimulacijom srčanih  $\beta_1$ -receptora, deluje pre svega jako inotropno, uz slabu hronotropnu aktivnost. Na nivou krvnih sudova ispoljava kombinovanu  $\alpha_1$ -adrenergičkom agonističkom-antagonističkom aktivnost, i uz stimulaciju  $\beta_2$ -receptora, zbirni efekat je blaga vazodilatacija, pre svega pri niskim dozama ( $\leq 5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ). Doze do  $15 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  povećavaju kontraktilnost miokarda, bez izraženog efekta na perifernu rezistenciju (usled ravnoteže između  $\alpha_1$ -zavisne vazokonstrikcije i  $\beta_2$ -zavisne vazodilatacije. Vazokonstrikcija postaje izraženije pri većim koncentracijama, usled dominacije između  $\alpha_1$ -zavisne vazokonstrikcije. Uprkos blagom hronotropnom efektu pri niskim srednjim koncentracijama, dobutamin značajno povećava zahteve za kiseonikom od strane miokarda.

**Norepinefrin** je endogeni neurotransmiter, potentni agonist  $\alpha_1$ -receptora, i slab agonist  $\beta$  receptora, zbog čega se klasifikuje kao snažan vazokonstriktor sa slabim inotropnim efektom. Pre svega povećava sistolni, dijastolni i pulsni pritisak, a ima slab učinak na kardiak output. Ima minimalno hronotropno dejstvo, zbog čega je lek izbora u situacijama kao nije poželjno povećavati srčanu frekvenciju. Iako povećava koronarni protok, produžena infuzija norepinefrina može dovesti do apoptoze kardiomiocita usled aktivacije protein kinaze A.

**Epinefrin** je takođe endogeni neurotransmiter sa predominantnim afinitetom za  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ -, receptore, pri nižim koncentracijama, dok se pri većim koncentracijama ispoljava afinitet ka  $\alpha$ -receptorima smeštenim u srcu i glatkoj muskulaturi krvnih sudova.

**Izoproterenol** je potentni, neselektivni, sintetski B-adrenergički agonista, sa slabim afinitetom ka  $\alpha$  receptorima. Ispoljava snažno hronotropno i inotropno dejstvo, sa izraženim sistemskim i blagim plućnim vazodilatatornim efektom.

**Fenilefrin** je potentni sintetski  $\alpha$ -adrenergički agonsit, bez efekta na  $\beta$  receptore. Koristi se pre svega u vidu bolusa za brzu korekciju iznenadne teške hipotenzije.

**Inhibitori fosfodiesteraze**. Fosfodiesteraze je intracelularni enzim koji razgrađuje cAMP (ciklični adenozinmonofosfat) do AMP. Inhibitri fosfodiesteraze (IFD) blokiraju ovaj enzim i tako povećavaju koncentraciju intraćelijskog cAMP, što povećava kontraktilnost miokarda. Pored toga što su potentni inotropi i vazodilatatori, lekovi iz ove grupe takođe popravljaju i dijalatolnu relaksaciju (luzitropno dejstvo), a samim tim redukuju preload, afterload i sistemsku vaskularnu rezistenciju. *Milrinon* je najčešće korišćen lek iz ove grupe. Karakteriše ga duže trajanje dejstva, a naročito je koristan u situacijama kada su adrenergički receptori desenzitizirani odnosno kada postoji nishodna regulacija receptora, kao u slučaju srčane insuficijencije, ili nakon hronične administracije  $\beta$ -agonista. *Amrinon* se ređe koristi, zbog češćih neželjenih efekata, pre svega dozno-zavisne trombocitopenije.

**Vazopresin** ili antiduretski hormon, je nanopeptid, skladišten u hipofizi koji se oslobađa kao odgovor na povećanu osmolalnost plazme ili hipotenziju, kao i u stanjima stresa, bola, hipoksije. Svoje dejstvo ostvaruje vezujući se za V1 i V2 receptore. Stimulacija V1a receptora dovodi do vazokonstrikcije, dok stimulacija V2 receptora u sabirnim kanalčićima bubrega povećava reapsorpciju vode. Vazopresin izaziva slabiju koronarnu i cerebralnu vazokonstrikciju u odnosu na kateholamine i ima neutralan ili inhibitorni uticaj na kardiac output, koji je dozno zavistan.

## 2. Hipertenzija

Krvni pritisak predstavlja mehanički pritisak koji krv vrši na unutrašnju površinu zida arterijskog krvnog suda. Hipertenzija ili povišen krvni pritisak označava stanje povišenog krvnog pritiska iznad normalnih vrednosti tj. 120/80 mmHg.

### *Učestalost*

Hipertenzija je jedna od najčešćih bolesti današnjice. Smatra se da preko milijardu ljudi širom sveta boluje od hipertenzije. Preko 50 miliona Amerikanaca ima povišen krvni pritisak koji zahteva neki oblik terapije, i da približno 7 miliona smrtnih slučajeva godišnje nastaje kao posledica hipertenzije (15-17). Svetska Zdravstvena Organizacija je objavila da suboptimalna vrednost sistolnog krvnog pritiska (SKP) od  $\geq 115$  mmHg SKP, utiče na nastanak cerebrovaskularne bolesti kod 62% slučajeva, odnosno ishemijske srčane bolesti kod 49% (17). Uprkos značajnom napretku u ranoj dijagnozi i terapiji bolesti, rezultati su i dalje poražavajući. Naime, preko 30% odrasle populacije i dalje nije svesno postojanja bolesti, 40% populacije se ne leči, a kod 2/3 hipertenzija nije dobro regulisana uprkos terapiji (vrednosti  $\geq 140/90$  mmHg). Učestalost hipertenzije raste sa godinama starosti do nekih 60-69 godina kada skoro pola populacije ove uzrasne grupe ima hipertenziju, odnosno više od 2/3 starijih od 70 godina. Podaci iz velikih observacionih studija, u kojima je bilo uključeno više od milion bolesnika, su pokazali da postoji linearna progresivna povezanosti između rizika od smrti usled ishemijske srčane bolesti i šloga i vrednosti krvnog pritiska veće od 115/75 mmHg. Sa svakim povećanjem sistolnog pritiska za 20 mmHg, odnosno dijastolnog za 10 mmHg, rizik za mortalitet se udvostručava (18).

### *Istorijat*

Daleke 1901 godine, tokom svog putovanja po Evropi, mladi hirurg Harvi Vilijams Kušing (Harvey Williams Cushing) (1869-1939) prolazeći kroz Paviju (Italija), pronašao je jednostavan ručno napravljen uređaj za merenje krvnog pritiska. Ovaj uređaj "sfingmomanometro" je ustvari nastao 1896 god, izradio ga je Scipione Riva-Rocci koristeći bakarne cevi, unutrašnje delove svog bicikla i živu. Kušing, oduševljen onim što je video, napravio je skicu aparata u svom dnevniku, a po povratku kući dobio je i jedan model na poklon. Doneo je ovaj aparat u John Hopkins bolnicu u Baltimoru i počeo da ga koristi u operacionoj sali (19). Zatim je 1905.god. ruski vojni hirurg Nikolaj S. Korotkov usavršio metod, dodajući i stetoskop ovom uređaju.

Uprkos tome što je u početku bio dosta kritikovan, upotreba sfingomonometra u operacionim sala se brzo proširila širom Evrope i Amerike (20). Ipak, Kušing nije prvi koji je uveo merenje krvog pritiska u operacionoj sali. Naime, 1897. god., nezavisno od Riva-Rokija (Riva,Rocci), dvojica Engleza, Hil i Barnard (Leonard E. Hill, Harold L. Barnard) su objavili novi uređaj (jednostan i percizan sfingmometar), objasnivši njegovu upotrebu tokom anestezije, i takođe su objavili prvi slučaj iznenadnog pada krvnog pritiska usled primene hloroforma tokom anestezije (21).

Tokom 1917, Kušing (opredelivši se za neurohirurgiju), predložio je namerno, ciljano snižavanje krvnog pritiska kako bi se smanjili intraoperativni gubici krvi i popravila hirurška tehnika. Međutim, prošlo je puno godina, sve do 1946 god, kada je Gardner (W. James Gardner) uveo u kliničku praksu termin "kontrolisana hipotenzija"(22). Međutim, za uvođenje i široku primenu kontrolisane hipotenzije u kliničku praksu zaslužan je Enderbi (George Edward Hale Enderby), koji je izveo pionirske studije demonstrirajući efekte blokiranja gangliona, kao i uvođenjem natrijum nitroprusida kao hipotenzivnog leka, 1962. god (23). Istovremeno su počeli da se ispituju i potencijalno štetni efekti smanjenja krvnog pritiska, u smislu pojave reaktivnog krvarenja, odloženog oporavka, smetnje sa vidom, anurija itd. Vršene su brojne studije i sa pojavom dokaza o štetnosti hipotenzije, sve je više bilo kritika za ovu tehniku i interesovanje je bivalo sve manje. Konačno definicija kontrolisane hipotenzije, koja je upočetku podrazumevala snižavanje vrednosti sistolnog krvnog pritiska do 60 ili i ispod 60 mmHg, je preformulisana na sledeći način: najmanja moguća redukcija vrednosti krvnog pritiska koja će stvoriti najbolje uslove kako bi minimiziralo krvarenje. Koje su to sigurne granice redukcije krvnog pritiska, bilo kontrolisanog ili nenamernog, ni danas nije jasno definisano.

#### *Klasifikacija hipertenzije*

Do nedavno, hipertenzija je klasifikovana na sledeći način: pod optimalnim pritiskom podrazumevane su vrednosti krvnog pritiska <120/80 mmHg, normalan KP je bio KP <130/85 mmHg, dok je visoko normalan pritisak bio stolni KP 130-139mmHg ili dijastolni 85-89 mmHg. Vrednosti veće od 140/90mmHg su klasifikovane kao hipertenzija i to u III stadijuma. Prvi stadijum hipertenzije je podrazumevao vrednosti sistolnog KP 140-159 mmHg ili dijastolnog 90-99 mmHG. Drugi stadijum hipertenzije vrednost sistolnog KP 160-179 ili dijastolnog 100-109 mmHg, dok je III stadijum predstvljao vrednost sistolnog KP $\geq$ 180 mmHg ili dijastolnog KP $\geq$ 110 mmHg. Od 2003. godine uvedene su promene u klasifikacij hipertenzije .

Zbog saznanja da i ranije definisane normalne vrednosti KP povećavaju rizik od neželjnih događaja, uveden je novi termin, “predhipertenzija”, od strane Nacionalnog komiteta za prevenciju, detekciju, evaluaciju i lečenje visokog krvnog pritiska (Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation on Treatment of High Blood Pressure, JNC 7) (24), koja podrazumeva vrednost SKP između 120-139 mmHg, odnosno dijastolnog 80-89 mmHg. Ova novina u klasifikaciji hipertenzije uvedena je sa ciljem da se rano identifikuju potencijalno rizične osobe za nastanak hipertenzije, kako bi se modifikacijom načina živora i redukcijom poznatih faktora rizika prevenirala njena pojava. Još jedna promena u odnosu na prethodnu kalsifikaciju je sumacija hipertenzije II i III stepena u jednu jednu kategoriju (Tabela U-2).

**Tabela U-2. Promene u klasifikaciji hipertenzije**

JNC 6 klasifikacija	SKP/DKP	JNC 7 klasifikacija
Optimalan	<120/80	Normalan
Normalan	120-129/80-84	Prehipertenzija
Graničan	130-139/85-89	
Hipertenzija	≥ 140/90	Hipertenzija
Stadijum 1	140-159/90-99	Stadijum I
Stadijum 2	160-179/100-109	Stadijum II
Stadijum 3	≥ 180/110	

Preuzeto iz: Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation on Treatment of High Blood Pressure, JNC 7 JAMA 2003; 289:2560-2571.



### *Hipertenzija kao faktor rizika za perioperativni morbiditet i mortalitet*

Hipertenzija je poznati faktor rizika za perioperativni morbiditet i mortalitet. Tokom 1950-tih i 1960-tih, stav prema antihipertenzivnoj terapiji i anesteziji je bio različit. Uglavnom se preporučivalo prekidanje antihipertenziva i druge terapije pre hirurške intervencije. Međutim, danas je ovaj stav prevaziđen. Studije koje su se bavile ovom tematikom, pokazale su da je znatno bolja perioperativna hemodinamska stabilnost hirurških bolesnika kod kojih nije prekidana antihipertenzivna terapija u odnosu na nelečene bolesnike (25,26). Uglavnom je cilj bio kontrola dijastolnog pritiska, pre nego sistolnog. Međutim, kasnije se došlo do saznanja da je sistolni pritisak bolji prediktor intraoperativne koronarne ishemijske bolesti i šloga nego dijastolni pritisak, pa je i veća pažnja bila usmerena agresivnoj kontroli sistolnog pritiska, naročito kod bolesnika starijih od 65 godina (27,28).

Arterije imaju dve funkcije: 1) sprovodnu-da distribuiraju krvi i 2) da ublaže pulsativnu ejskcionu frakciju srca i obezbede što kontinuiraniji protok na periferiji. Krvni pritisak se može posmatrati sa dva aspekta. Prvo, kao srednji arterijski pritisak, koji označava stalni protok krvi kroz arterije i predstavlja funkciju sistemskog vaskularnog otpora i srčanog outputa. Drugo, pulsativna komponenta krvi, odnosno pulsni pritisak, koji predstavlja razliku između sistolnog i dijastolnog pritiska. Na pulsativnu komponentu u velikoj meri utiču elastična svojstva velikih arterija. Tokom normalne sistole, 40% istisnog volumena leve komore prolazi do periferije, dok tokom dijastole, zahvaljujući elastičnim svojstvima aorte i drugim velikim sprovodnim arterijama, ostalih 60% udarnog volumena srca se sprovodi do periferije. Gubitak elastičnosti arterija, odnosno povećana krutost, koja nastaje sa starenjem ili usled nekog patološkog procesa, smanjuje rastegljivost arterija (14).

Podaci iz Framingamske studije pokazuju da postoji linearna povezanost između vrednosti KP i godina starosti. Mogu se uočiti tri hemodinamske faze. Tokom sve tri faze sistolni KP raste linearno sa godinama starosti. Do 50 godina starosti, postoji dominacija stabilnog rasta sistemskog vaskularnog otpora, koja se ogleda u povećanju dijastolnog i pulsog pritiska. Između 50-te i 60-te godine, zbog istovremenog povećanja sistemskog otpora, ali i arterijske krutosti, dijastolni pritisak je konstantan, srednji arterijski pritisak dostiže plato i dolazi do porasta pulsog pritiska. Nakon 60-ste godine, dominira arterijska krutost, dolazi do pada dijastolnog, porasta sistolnog i pulsog pritiska (27,29). Povećani sistolni i pulsni pritisak povećavaju stres koji trpe zidovi arterija, ubrzavajući njihovo oštećenje, kao i aterosklerozu i

promene koje nastaju sa starenjem, nastaje začarani krug formiranja i ruptur plaka, dalje oštećenje krvnih sudova i gubitak elastičnosti arterija.

Izolovana sistolna hipertenzija je jedan od najčešćih oblika hipertenzije kod starijih od 65 godina. Definiše se vrednost sistolnog KP  $\geq 140$  mmHg uz normalan dijastolni KP  $\leq 90$  mmHg. Brojne studije, kao što su Farmingamska i druge populaciono epidemiološke studije, pokazale su da je izolovana sistemska hipertenzija nezavistan faktor rizik za koronarnu bolest, šlog i bubrežnu insuficijenciju (28).

Nekoliko studija se bavilo ispitivanjem uticaja hipertenzije na morbiditet i mortalitet hirurških pacijenata. Hemodinamska nestabilnost praćena EKG-ski verifikovanom miokardnom ishemijom je primećena kako kod lečenih, tako i kod nelečenih hipertenzivnih bolesnika podvrgnutih operacijama u opštoj anesteziji (25,26,30). Forrest (Forrest) i sar. su pokazali da je preoperativna hipertenzija faktor rizika za pojavu intraoperativn bradikardije, tahikardije i hipertenzije (1). Uopšteno je prihvaćeno mišljenje, da je hipertenzija povezana sa povećanim operativnim rizikom.

Idealna farmakološka kontrola hipertenzije zahteva vreme, nekoliko nedelja, nekad i nekoliko meseci. Preoperativna anestetička procena hipertenzivnog bolesnika bi trebalo da se bazira na proceni operativnog rizika za datu vrednost krvnog pritiska i hitnosti planirane operacije. Jedna od preporuka je da, ukoliko je dijastolni KP manji ili jednak 110 mmHg i bolesnik je stabilan, operaciju ne treba odlagati, uz obavezan monitoring perioperativnog KP. Drugi stav je da ukoliko je dijastolni KP veći od 100 mmHg, sa ili bez antihipertenzivne terapije, operaciju treba odložiti do postizanja bolje kontrole KP.

Kada je reč o izolovanoj sistolnoj hipertenziji, Prajs-Roberts je predložio da je jedino opravdanje odlaganja ovih bolesnika ukoliko ima za cilj terapiju nastalih komplikacija, srčana insuficijencija, edem pluća itd (31). Jedna studija je pokazala da je izolovana sistolna hipertenzija faktor rizika za nastanak postoperativne tihe ("silent") srčane ishemije (32). Takođe je pokazano da bolesnici sa izolovanom sistolnom hipertenzijom ispoljavaju značajan pad vrednosti KP tokom uvoda u anesteziju, ali i značajan pad koronarnog protoka (do 30%) (33).

### *Uticao hipertenzije na hemodinamiku*

Povezanost hipertenzije i povećanog perioperativnog rizika primećena je još početkom prošlog veka, tačnije 1929. god. Naime, Sparagi (Sparague) je u svojoj studiji, koja je obuhvatila 75 hipertenzivnih bolesnika, pokazao značajno veći mortalitet ovih bolesnika. Tačnije, 1/3 bolesnika je umrla u perioerativnom periodu, od čega 12 zbog kardiovaskularnih komplikacija (34).

Uvođenje antihipertenzivnih lekova, početkom šezdesetih godina prošlog veka, je takođe pomoglo da se kod bolesnika koji koriste ove lekove očekuje manja intraoperativna kardiovaskularna labilnost. Prajs-Roberts (Prys-Roberts) i saradnici su, tokom sedamdesetih godina prošlog veka, sproveli nekoliko istraživanja o uticaju hipertenzije na anesteziju. U jednoj od svojih prvih studija, koja je obuhvatila svega 34 bolesnika, pokazali su značajno veći pad arterijskog krvnog pritiska na uvodu u anesteziju, kao i veću učestalost intraoperativne miokardne ishemije kod nelečenih hipertenzivnih bolesnika (26). Hovel (Howell) i sar. su, meta analizom, kojom je bilo obuhvaćeno 30 studija sa približno 13000 bolesnika, pokazali da hipertenzivni bolesnici imaju 1.31 puta veći perioperativni srčani rizik (32).

Za hipertenzivne bolesnike važi pravilo da ispoljavaju veću hemodinamsku labilnost tokom anestezije, za šta postoji odgovarajuće patofiziološko objašnjenje. Hipertenzija je povezana sa povećanom sistemskom vaskularnom rezistencijom, pa sistemska vazodilatacija, nastala kao posledica primenjenih anestetika, može biti naročito izražena kod ovih bolesnika. Prajs-Roberts i sar., kao i Goldman i Kaldera (Goldman, Caldera) su u svojim istraživanjima pokazali da uvod u anesteziju dovodi do pada arterijskog krvnog pritiska kako kod hipertoničara, tako i kod normotenzivnih bolesnika (35). Kako hipertoničari generalno imaju veću vrednost KP pre indukcije, apsolutni pad KP je kod njih veći.

Međutim, kardiovaskularna labilnost ne podrazumeva samo pad krvnog pritiska, već je daleko složeniji problem. Predstavlja oscilacije arterijskog pritiska u širokom opsegu vrednosti, grafički opisana od strane Longnekera (Longnecker) kao "Alpska anestezija" (36). Prajs-Roberts i sar. su pokazali da loše regulisani hipertenzivni bolesnici ispoljavaju znatno iztaženiji kardiovaskularni odgovor tokom laringoskopije i intubacije u odnosu na normotenzivne bolesnike (26). Čing (Chng) i sar. su takođe pokazali, na uzorku od preko 17000 bolesnika, da hipertoničari ispoljavaju češće epizode intraoperativne hipertenzije i aritmije u odnosu na normotenzivne bolesnike (37).

Teško je klinički kvantifikovati značaj i veličinu ovih intraoperativnih varijacija KP, pre svega zbog činjenice da će svaki anesteziolog reagovati na ovakve značajne skokove i padove KP i trudiće se da ih u što kraćem roku reguliše. Čarlson (Charlson) i sar. su pokazali kod hipertenzivnih visokorizičnih bolesnika, povrgnutih elektivnoj ne-srčanoj hirurgiji, da promena vrednosti srednjeg KP od 20 mmHg u trajanju od  $\geq 1h$ , kao i ista promena u trajanju od  $\geq 15min \leq 1h$  su dovolje do pojave komplikacija sa istom učestalošću (38).

Kada je reč o povezanosti između intraoperativne miokardne ishemije i hemodinamskih promena, ne postoji jasan granična vrednost iznad ili ispod koje se povećava učestalost ovih komplikacija, bilo da je reč o krvnom pritisku ili srčanoj frekvenci. Tako je studija Mangana i sar na uzorku od 100 bolesnika pokazala da su intraoperativne ishemične epizode bile povezane sa porastom KP samo kod 15% bolesnika, odnosno sa padom KP kod 8% (39), dok je Rič (Reich) pokazao da intraoperativna hipertenzija dovodi do pojave komplikacija samo kod operacija produženog trajanja ( $\geq 120$  min) (40).

Hipertenzija predstavlja poseban problem pre svega ukoliko postoje i udružena oštećenja organa, nastala kao posledica dugotrajne ili loše regulisane hipertenzije. Hipertenzija je poznati faktor rizika za nastanak ishemijske srčane bolesti, srčane insuficijencije, bubrežne insuficijencije, cerebrovaskularne bolesti, demencije, a poznata je i povezanost sa dislipidemojom, gojaznošću, dijabetesom.

### 3. Hipotenzija

Intraoperativna hipotenzija (IOH) predstavlja čest neželjeni efekat anestetika (41). Ukoliko dugo traje, može poremetiti perfuziju organa i dovesti do ireverzibilnih ishemičnih oštećenja. Ranije studije su pokazale povezanost IOH i perioperativnog infarkta miokarda i šloga, (42-44), kao i uticaj na mortalitet, kako u kardijalnoj tako i u nekardijalnoj hirurgiji (2,5). Potvrđen je uticaj IOH i u transplatacionoj hirurgiji, IOH je nezavistan prediktor odbacivanja bubrega (45), kao i pojave novo-nastale atrijalne fibrilacije (new onset atrial fibrillation, NOAF) nakon endarterektomije karotida (46).

#### *Etiologija hipotenzije*

Krvni pritisak predstavlja, u fiziološkom smislu, količnik minutnog volumena srca (cardiac output, CO) i sistemske vaskularne rezistencije (SVR), dok je s druge strane CO proizvod srčane frekvence (SF) i udarnog volumena (UV).

$$KP = SF \times UV \times SVR$$

Na vrednost udarnog volumena utiču predopterećenje, postopterećenje (priload, afterload) i kontraktilnost miokarda, tako da se zbirno može reći da je vrednost krvnog pritiska određena sledećim parametrima: srčana frekvencija, predopterećenje, postopterećenje miokarda i srčana kontraktilnost (kao odrednice udarnog volumena) i sistemska vaskularna rezistencija. U odsustvu mehaničke opstrukcije u izlaznom traktu leve komore, afterload se poisteovećuje sa sistemskom vaskularnom rezistencijom. U tabeli U-3 prikazani najčešći uzroci perioperativne hipotenzije, u zavisnosti od toga koji je parametar poremećen.

**Tabela U-3. Etiologija hipotenzije**

Srčana frekvenca	Preload	Afterload	Kontraktilnost
<i>Niska</i>	Intravask.volumen↓	<i>Niska SVR</i>	Ne-ishemijska CMP
Volatni anestetici	Intenzivno hir. krvarenje	Lekovima indukovana	Ishemija miokarda
Opioidi	Izražena vazodilatacija	vazodilatacija	Infarkt leve komore
Beta blokatori	tamponada perikarda	Anafilaksa	Infarkt desne komore
Kalcijumski blokatori	Pneumotoraks	Sepsa	Disfunkcija valvula
Digitalis	Embolija (vazduh, tromb)	Anemija	Volatni anestetici
Inhibitori acetilholinesteraze	Trikuspidna, pulmonalna, ili mitralna stenoza	Insuf. jetre/AV malformacija	
Poremećaj provođenja	Hipoproteinemija	Spinalni šok	
Pojačan tonus vagusa		Mehanička obstrukcija	
<i>Visoka</i>		Hipertrofična obstruktivna	
Atrijalna fibrilacija		CMP	
Atrijalni falter		Ruptura horde mitralne	
Komorska tahikardija		valvule	

#### *Definicija i učestalost IOH*

Veoma je teško odrediti tačnu učestalost IOH s obzirom na jako veliki broj različitih definicija koje se koriste. Bijker i sar. su u svojoj meta analizi predstavili 140 različitih definicija IOH, što je dovelo do toga da se učestalost IOH kretala između 5%-99% (47). Studije se razlikuju u odnosu na tip krvnog pritiska koji se posmatra: sistolni ili srednji arterijski. Nijedna definicija ne koristi dijastolni pritisak. Zatim, razlike postoje u odnosu na to koliki se pad vrednosti KP smatra značajnim (20%, 30%, 40%) u odnosu na bazalnu vrednost ili ispod neke arbitarno određene granice ( $\leq 100, 90, 80, 70$  mmHg). Druga komponenta definicije IOH je dužina trajanja epizode IOH, odnosno interval merenja (1, 3 ili 5 minuta). Od značaja za definisanje IOH je i način merenja KP (invazivno ili neinvazivno merenje). Neke od definicija IOH uzimaju u obzir i neophodnost administracije određenih vazopresornih lekova odnosno tečnosti. Samo 10

(oko 7%) od ovih 140 definicija koristi sve navedene kriterijume definicije IOH, uključujući i terapijske mere koje se preduzimaju. Pokazano da je jedna od najčešće korišćenih definicija IOH vrednost SKP <80 mmHG ili pad za više od 20% u odnosu na bazalnu vrednost.

Definicije koje se baziraju na padu KP u odnosu na bazalnu vrednost zahtevaju i definiciju bazalne vrednosti. Najčešće se ona definiše kao srednja vrednost KP izmerena pre uvoda u anesteziju. Bejker. i sar. su pokazali da kod čak 64% bolesnika podvrgnutih hirurškoj intervenciji u opštoj anesteziji, dolazi do pada sistolnog KP ispod 90 mmHg, odnosno da kod 93% bolesnika sistolni ili srednji KP pada za 20% u odnosu na bazalnu vrednost (47).

#### *Faktori rizika za nastanak IOH*

Faktori rizika za nastanak IOH se mogu podeliti na faktore vezane za bolesnika, anesteziju i hiruršku intervenciju.

Faktori rizika vezani za bolesnika podrazumevaju pre svega godine starosti ( $\geq 50$ ), prisustvo komorbiditeta i korišćenje određene terapije. Značajno je prisustvo hipertenzije kao komorbiditeta, povećanog indeksa telesne mase, ASA fizikalnog statusa III-V, alkoholizma, preoperativni srednji aretrijski KP  $\leq 70$  mmHg ili  $\geq 110$  mmHg, smanjena rezidualna funkcionalna sposobnost miokarda, hipovolemija (41, 48-50).

Prisustvo komorbiditeta podrazumeva i korišćenje određene terapije. Pokazano je da dugoročna primena antihipertenziva, kao što su ACE inhibitori, renin-angiotenzin-aldosteron antagonisti (RAAS), beta blokatori, antagonisti kalcijuma i diuretici, značajno povećavaju rizik od nastanka IOH nakon uvoda u anesteziju. Upravo je zbog toga i predloženo da se lekovi sa produženim dejstvom, pre svega ACE inhibitori i antagonisti angiotenzinskih receptora ne uzimaju na dan operacije, zbog mogućeg protrahovanog hipotenzivnog efekta. Sa druge strane, preporučuje se nastavak terapije beta blokatorima i kalcijumskim antagonistima i na dan operacije (51-55).

Skoro svi anestetici ispoljavaju hipotenzivno dejstvo. Pogrešno je mišljenje da se IOH češće javlja tokom spinalne anestezije u odnosu na opštu anesteziju. Upravo je suprotno. Ipak, centralni nervni blokovi mogu dovesti do hipotenzije. Redukcijom doze lokalnog anestetika, smanjiće se i učestalost IOH. Kada je reč o opštoj anesteziji, hipotenzija se najčešće javlja nakon uvoda u anesteziju i korelira sa dostizanjem pika plazma koncentracije indukcionog agensa. Kao

što je napred rečeno, primena propofola, kao indukcionog agensa, dovodi do najvećeg pada krvnog pritiska, dok etomidat i midazolam smanjuju KP u znatno manjoj meri.

Vrsta hirurgije takođe utiče na nastank IOH. Kompleksnije procedure, kao i operacije produženog trajanja povećavaju rizik od nastanka hipovolemije i posledične hipotenzije. Ovo se pre svega odnosi na abdominalnu, vaskularnu hirurgiju, kao i operacije koje traju duže od 2h. Takođe je veoma važan i položaj bolesnika na operacionom stolu. Naime, poznato je da određeni položaji kao što su bočni, bočni prelomljeni, potrbušni, antitrendelburg i neki drugi ne samo da remete ventilaciju, već u značajnoj meri utiču i na hemodinamiku.

#### *Uticaj intraoperativne hipotenzije na ishod lečenja*

Intraoperativna hipotenzija se smatra jednim od najtežih neželjenih efekata anestezije zbog svoje povezanosti sa pojavom komplikacija, kao što su infarkt miokarda, šlog, povećan rizik od jednogodišnjeg mortaliteta (10, 56-58).

Baron i sar. su u svojoj studiji koja je obuhvatila bolesnike niskog rizika, podvrgnutih nesrčanoj hirurgiji, pokazali povezanost između IOH (definisane kao vrednost sistolnog KP  $\leq$  100 mmHg, u trajanju od 10 min) i postoperativnog infarkta miokarda (IM) unutar nedelju dana od operacije (43). Čarlson (Charlson) je svom istraživanju pokazao povećanu učestalost infarkta miokarda kod bolesnika koji su imali produžen pad srednjeg KP za 20 mmHg u odnosu na bazalnu vrednost (59). S druge strane, Rič i sar. nisu uspeli da dokažu uticaj IOH na povećanu učestalost IM ali su pokazali da je IOH prediktor postoperativnog mortaliteta i šloga (5). Takođe, Keteplar (Khetepkar) i sar. nisu uspeli da dokažu povezanost između IOH i neželjenih srčanih događaja 30 dana nakon operacije (60).

Tokom 2008 godine, započeta je POISE studija (Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery), koja je ispitala uticaj primene visokih doza metoprolola versus placebo u nesrčanoj hirurgiji, na pojavu kardiovaskularnog mortaliteta i nefatalnog infarkta miokarda unutar 30 dana od operacije. Pokazano je da bolesnici koji su dobijali metoprolol imali manju učestalost infarkta miokarda, ali je ukupni mortalitet kao i učestalost šloga bila znatno veća u ovoj grupi. Zaključak studije je bio da je metoprololom indukovana hipotenzija bila odgovorna za povećanu učestalost šloga (61).

Šlog je retka, ali teška postoperativna komplikacija. U zavisnosti od vrste hirurške intervencije, učestalost ishemijskog šloga se kreće od 0.1-3% kada je reč o opštoj hirurgiji,



odnosno i do 10% u srčanoj hirurgiji (56-58). Najčešći uzrok postoperativnog šloga je tromboembolija, dok je hipoperfuzija, definisana kao kombinacija ekstrakranijalne stenozе i/ili sistemske hipotenzije, odgovorna za 9% postoperativnog šloga (62). Rezultati studije Beijker i sar. ukazuju da hipotenzija (pad srednjeg KP za više od 30% u odnosu na bazalnu vrednost) pre svega postoperativna, može uticati na pojavu šloga, kompromitovanjem kolateralne cirkulacije u ishemičnom, ali još uvek vijabilnom području. Rezultati ove studije takođe ukazuju da se sa svakim minutom u hipotenziji rizik za šlog povećava 1.3%, odnosno, ukoliko bi hipotenzija trajala 10 minuta rizik bi bio uvećan za 1.14 puta (44).

Bijker i sar. (63) su ispitivali uticaj dužine trajanja IOH na jednogodišnji mortalitet i pokazali da postoji samo veći trend, a ne i kauzalna povezanost između IOH i mortaliteta. Takođe su pokazali da je kod starijih osoba smanjena tolerancija hipotenzije, odnosno niske vrednosti KP se mogu tolerisati kraće vreme. Za razliku od ove studije, Monik i sar. su pokazali da je IOH nezavistan predictor jednogodišnjeg mortaliteta i da svaki minut u anesteziji sa pritiskom ispod 80 mmHg, povećava rizik za mortalitet za 3.6% (10).

Mnogi drugu neželjeni događaji se povezuju sa nastankom IOH. Pokazano je da utiče i na pojavu postoperativne bubrežne insuficijencije, popuštanje anastomoza nakon ezofagektomije, krvarenje nakon mastektomija (64-67). Ketepal i sar. nisu uspeali da dokažu povezanost između IOH i postoperativne akutne bubrežne insuficijencije (ABI), ali su pokazali da su bolesnici, kod kojih je došlo do nastanka ABI, češće primali boluse ili infuzije vazopresora tokom operacije. Has (Hasse) i sar. su takođe pokazali da kombinacija teške hipotenzije ( $SKP \leq 50$  mmHg) i anemije češće dovodi do nastanka ABI (68).

#### **4. Atrijalna fibrilacija**

Atrijalna fibrilacija (AF) predstavlja najčešći oblik poremećaja srčanog ritma sa učestalošću u opštoj populaciji od oko 1-2% (69,70). Smatra se da oko 6 miliona Evropljana ima ovaj oblik aritmije i da će se njihov broj udvostručiti u narednih 50 godina. Preko 2 miliona Amerikanaca takođe pati od ovog oblika poremećaja srčanog ritma, pri čemu je preko 70% obolelih starosnog doba između 65 i 85 godina. Kod značajnog broja bolesnika postoji takozvani „nemi oblik“ atrijalne fibrilacije, nedijagnostifikovana AF, tako da se slobodno može reći da je učestalost AF u opštoj populaciji bliža 2% (71).

AF se definiše kao srčana aritmija koju karakteriše prisustvo iregularnih RR intervala (pa se često zove i aritmija absoluta), odsustvo p- talasa na EKG-u, kao i brza pretkomorska aktivnost ( $\geq 300/\text{min}$ ). Klinički se, na osnovu vremena javljanja i dužine trajanja, razlikuje pet različitih tipova atrijalne fibrilacije: novo-nastala, paroksizmalna, perzistentna, dugo-postojeća perzistentna i permanentna (72).

Prevalencija AF raste sa godinama starosti: iznosi  $<0.5\%$  kod osoba između 40-50 godina, dok se kod osoba starijih od 80 godina učestalost AF kreće od 5% do 15% (70,71,73,74). Češće se javlja kod muškaraca u odnosu na žene, i to pre svega kod osoba starijih od 40 godina kada se rizik za nastanak AF se povećava i do 25% u odnosu na mlađe od 40 godina (75).

AF povećava rizik od smrti, šloga i drugih tromboembolijskih komplikacija, srčane insuficijencije i produžene hospitalizacije, disfunkcije leve komore i utiče na lošiji kvalitet života. Smatra se da svaki peti moždani udar nastaje kao posledica AF, karakteriše ga teža klinička slika i veći mortalitet. Takođe kognitivne disfunkcije, pre svega demencija, mogu nastati kao posledica AF.

AF je odgovorna za jednu trećinu svih hospitalizacija usled nekog oblika poremećaja srčanog ritma. Funkcija leve komore je često poremećena usled nepravilnog, brzog provođenja impulasa do komora, kao i usled odsustva atrijalne kontraktilne funkcije i povećanog end-dijastolnog pritiska leve komore. Kontrola frekvence komora, kao i održavanje sinusnog ritma kod bolesnika sa AF u značajnoj meri popravljaju funkciju leve komore.

### *Faktori rizika za nastanak AF*

Rizik za nastanak AF se povećava sa godinama starosti, zbog poremećaja u provođenju impulasa, kao i usled gubitka srčane mase koja nastaje sa starenjem. Hipertenzija je faktor rizika za novonastalu AF kao i za nastanak mogućih komplikacija, pre svega tromboembolijskih. Simptomatska srčana insuficijencija (NYHA klasa II-IV) se javlja kod oko 30% bolesnika sa AF (76,77). Srčana insuficijencija može biti uzrok nastanka AF (povećanje pritiska pretkomore i volumno opterećenje usled valvularne mane ili hronične neurohumoralne stimulacije), ali i posledica AF (npr. tahikardiomiopatija ili dekompenzacija usled akutno nastale AF). Na tahikardiomiopatiju treba posumnjati onda kada se javlja brzi odgovor komora u odsustvu znakova nekog drugog strukturalnog srčanog oštećenja. Otprilike oko 30% bolesnika sa AF ima i neku pridruženu bolest srčanih zalistaka (76,77). Jedna od najranijih kliničkih manifestacija mitralne stenoze i/ili regurgitacije je AF, nastala kao posledica distenzije leve pretkomore, za razliku od disfunkcije aortne valvule, kada se AF javlja u kasnijem toku bolesti. Atrijalni septalni defekt je odgovoran za nastanak AF kod oko 10-15% adultne populacije. Druge kongenitalne srčane mane sa povećanim rizikom za nastanak AF uključuju pre svega mane sa jednom komorom kao i Mustardovu operaciju transpozicije velikih krvnih sudova. Koronarna bolest je prisutna kod  $\geq 20\%$  bolesnika sa AF (76,77).

Tireoidna disfunkcija je takođe poznati faktor rizika za nastanak AF, a naročito se poslednjih godina poklanja pažnja subkliničkim formama tireoidne disfunkcije. Gojaznost je prisutna kod oko 25% bolesnika sa AF. Dijabetes melitus koji zahteva medikamentno lečenje je prisutan kod oko 20% bolesnika sa AF i pokazano je da može doprineti oštećenju pretkomora. Hronična obstruktivna plućna bolest (HOBP) je prisutna kod 10-15% bolesnika sa AF i predstavlja, pre svega, faktor rizika za nastanak kardiovaskularnih komplikacija, a ne izolovani faktor rizika za AF. Slip apnea, naročito ako je povezana sa hipertenzijom, dijabetesom, strukturnim srčanim oštećenjima, može biti odgovorna za nastanak AF zbog apneom-indukovanog povećanja pritiska i povećanja veličine pretkomora. Hronična bubrežna bolest je prisutna kod 10-15% bolesnika sa AF. Bubrežna insuficijencija povećava rizik za kardiovaskularne komplikacije, a samim tim i za nastanak AF.

### *Patofiziološki mehanizam nastanka atrijalne fibrilacije*

Bilo koji oblik strukturnog oštećenja srca može da pokrene proces remodelovanja kako komora, tako i pretkomora. U pretkomorama su ključni procesi proliferacija i diferencijacija fibroblasta u miofibroblaste, kao i pojačano taloženje i fibroza vezivnog tkiva. Ove strukture promene dovode do električne disocijacije mišićnih vlakana i sprovodnog sistema, omogućavajući stvaranje i održavanje AF. Najčešće su strukturne abnormalnosti distribuirane ekstracelularno (intersticijalna fibroza, inflamatorne promene, depoziti amiloida) mada mogu biti i intracelularno (miocitna apoptoza, nekroza, dediferencijacija, redistribucija gap čvora, intracelularna akumulacija substrata-hemohromatoza, glikogen).

Vrlo brzo po nastanku AF, nastaju i određene elektrofiziološke promene, koje se ogledaju pre svega u skraćenju efektivnog atrijalnog refraktarnog perioda (78). Glavni celularni mehanizam, odgovoran za ovakvu promenu, je nishodna (down) regulacija L-tipa kalcijumovih kanala i ushodna regulacija kalijumovih kanala. Takođe, vrlo brzo dolazi i do slabljenja atrijalne kontraktilne funkcije usled nishodne regulacije kalcijumovih kanala, poremećenog oslobađanja kalcijuma iz intracelularnih depoa i što za posledicu ima smanjeno stvaranje energije u miofibrilama.

### *Elektrofiziološki mehanizmi nastanka atrijalne fibrilacije*

Inicijacija i propagacija bilo koje tahiaritmije zahteva istovremeno prisustvo trigera (okidača) za nastanak aritmije i substrata za njeno održavanje. Fokalnim mehanizmima se poslednjih godina pridaje velika pažnja. Naime, oni mogu posedovati okidačku ili re-entry aktivnost. Suština je da u blizini mesta gde se pulmonalne vene ulivaju u levu pretkomoru, usled skraćenog refraktarnog perioda i strmih promena u orijentaciji mišićnih vlakana, postoji veliki potencijal za nastanak tahiaritmija.

S druge strane, teorija brojnih talasića (The multiple wavelet hypothesis) polazi od stanovišta da do propagacije AF dolazi usled istovremene propagacije nekoliko nezavisnih talasića kroz atrijalnu muskulaturu na, naizgled, haotičan način. Talasi fibrilacije neprekidno prolaze kroz interakcije koje dovode do prekida starih i formiranja novih talasa, dok blok, sudar ili fuzija talasa teže da smanje njihov broj. Aritmija će se održavati sve dok broj ovih talasa ne opadne ispod kritičnog nivoa.

Smatra se da AF ima određenu naslednu komponentu, naročito AF koja se javlja u mladosti (79). Takođe je pokazano da su sindromi sa skraćenim i produženim QT intervalom, kao i Burgada sindrom često povezani sa AF (80). Često se AF javlja udružena sa drugima stanjima, kao što su hipertrofična kardiomiopatija, familijarni oblik ventrikularne pre-ekscitacije, hipertrofija leve komore povezana sa mutacijom nekih gena. Takođe postoje oblici familijarne AF povezani sa mutacijom gena koji kodira aatrijalni natriuretski peptid (81).

#### *Klinički značaj aatrijalne fibrilacije*

Klinički značaj AF ogleda se u reperkusijama na atrioventrikularnom provođenju, hemodinamskim promenama kao i na mogućnosti nastanka tromboembolizma.

#### *Uticaj AF na atrioventrikularno provođenje*

Kod osoba sa AF i normalnim provodnim sistemom (u odsustvu akcesornih puteva i disfunkcije His-Purkinjevih vlakana) atrioventrikularni čvor funkcioniše kao filter koji sprečava brz odgovor komora. Glavni mehanizmi ograničenja sprovođenja kroz AV čvor su intrizička refarktarnost i skrivena provodljivost. Ne sprovodi se svaki električni impuls koji stigne do AV čvora u komore, ali može da utiče na refarktarnost AV čvora, usporavajući ili blokirajući buduće aatrijalne impulse. Suprotno, kod bolesnika sa pre-eksitacionim sindromima, pojava AF može dovesti do brzog i potencijalno životno ugrožavajućeg ventrikularnog odgovora.

#### *Uticaj AF na hemodinamske promene*

Promene u hemodinamici kod bolesnika sa AF uključuju gubitak koordinirane aatrijalne kontrakcije, brzu ventrikularnu frekvencu, iregularnost ventrikularnog odgovora i poremećaj protoka kroz miokardne krvne sudove.

Akutni gubitak koordinisane aatrijalne kontraktilnosti dovodi do pada srčanog outputa za oko 5%-15%. Ovo je naročito izraženo kod bolesnika sa redukovanom ventrikularnom komplijanstom kod kojih kontrakcija pretkomora značajno utiče na punjenje komora. Brza komorska frekvenca skraćuje period dijastole i na taj način utiče na smanjeno punjenje komora. Frekventno-zavisno inter- i intraventrikularno provođenje može dalje uticati na disinhrono sprovođenje impulsa kroz komore i još više smanjiti udarni volumen komora. Ukoliko postoji perzistentan brz ventrikularni odgovor, sa frekvencijom preko 120-130/min može nastati tahikardiomiopatija (82).

### *Uticaj AF na pojavu tromboembolizama*

Postoji nekoliko patofizioloških mehanizama odgovornih za povećan rizik od šloga i sistemskih trombo embolija kod bolesnika sa AF.

"Poremećaj protoka" uključuje stazu u levoj pretkomori, redukovanu brzinu protoka i spontani eho kontrast na transezofagusnoj ehokardiografiji. "Poremećaj endokarda" uključuje progresivnu dilataciju pretkomora i fibroelastičnu infiltraciju ekstracelularnog matriksa. Aurikula leve pretkomore je glavni izvor embolija kod bolesnika sa AF u odsustvu valvularnog oštećena srca. Poremećaj sastojaka krvi kod bolesnika sa AF uključuje aktivaciju trombocita, inflamaciju i poremećaje faktora rasta (83).

### *Terapija atrijalne fibrilacije*

Lečenje bolesnika sa AF podrazumeva kardioverziju i medikamentnu terapiju. Terapija ima za cilj da redukuje i ublaži postojeće simptome i spreči pojavu mogućih komplikacija. Prevencija ovih komplikacija podrazumeva primenu antitromboembolijske terapije, kontrolu komorske frekvence i lečenje postojećih pridruženih srčanih bolesti.

### *Kardioverzija*

Kardioverzija označava primenu kratkotrajnog električnog šoka preko elektroda postavljenih na grudnom košu radi prekidanja tahikardija. Jedna elektroda se postavlja na predeo vrha srca a druga desno na gornji deo sternuma. Primenom električnog šoka jednosmerne struje (DC-direct current) od najčešće 50-100 J depolariše se miokard i prekida tahikardija. Izvodi se u opštoj intravenskoj anesteziji. DCC (direct current cardioversion) ili kardioverzija je efikasan metod konvertovanja AF u sinusni ritam. Ukoliko AF traje duže od 48h ili se ne zna tačno vreme nastanka AF, neophodna je primena antikoagulantne terapije u trajanju od minimum 3 nedelje pre planirane kardioverzije nedelje ( INR između 2-3) i 4 nedelje nakon kardioverzije. U slučaju akutno nastale AF < 48h, započinje se infuzija nefrakcioniranim heparinom i nastavlja niskomolekularnim heparinom, u cilju smanjenja rizika od nastanka tromboembolija. Uspešna kardioverzija se definiše kao prestanak AF dokumentovana prisustvom dva ili više p talasa nakon isporuke električnog šoka. Hitna kardioverzija se preporučuje kod bolesnika sa AF i brzim ventrikularnim odgovorom koji je reaguje na primenjenu farmakološku terapiju u slučajevima akutnog infarkta miokarda, srčane insuficijencije ili značajne hipotenzije.

### *Farmakološka kardioverzija*

Kod određenog broja bolesnika može se pokušati sa farmakološkom kardioverzijom. Ove bolesnike je neophodno pratiti elektrokardiografski, obično u trajanju upola kraćem od poluživota primenjenog leka, kako bi se uočile eventualne proaritmijske osobine datog leka. Izbor medikamenata i preporučene doze za farmakološku kardioverziju prikazane su u tabeli U-4.

**Tabela U-4. Preporučeni lekovi za farmakološku kardioverziju AF**

Lek	Doza	Doza održavanja	Mogući rizici
Amiodaron	5 mg/kg IV, tokom 1h	50 mg/h	Flebitis, hipotenzija, odložena konverzija AF u sinusni ritam
Flekainid	2 mg/kg IV tokom 10 min, ili 200–300 mg per os		Ne preporučuje se bolesnicima sa strukturnim oštećenjem srca, može produžiti QT interval
Ibutilid	1 mg IV tokom 10 min	1 mg IV tokom 10 min nakon pauze od 10 min	Produžava QT interval i može izazvati torsades de pointes.
Propafen	2 mg/kg IV tokom 10 min, ili 450–600 mg per os		Nije pogodan za bolesnike sa strukturnim oštećenjem srca, produžava QRS kompleks, usporava komorski ritam
Vernakalant*	3 mg/kg IV tokom 10 min	Druga doza 2 mg/kg IV tokom 10 min, nakon pauze od 15 min	Nedavno odobren

\*Vernakalant je nedavno odobren od strane evropske medicinske organizacije za brzu konverziju novo ili nedavno nastale AF u sinusni ritam (AF nastala  $\leq 7$  dana kod nehirurških bolesnika odnosno  $\leq 3$  dana kod hirurških bolesnika) (68,69). Studije su pokazale veću efikasnost ovog leka u odnosu na amiodaron, korišćenjem gore preporučenih doza. Kontraindikovano je kod bolesnika sa sistolnim krvnim pritiskom  $\leq 100$  mmHg, teškom aortnom stenozom, srčanom

insuficijencijom NYHA klasa III i IV, akutnim koronarnim sindromom unutar 30 dana, poduženim QT intervalom. Neophodna je adekvatna hidracija bolesnika pre primene ovog leka.

Antitromboembolijska terapija se bazira na stratifikaciji rizika za nastanak tromboembolija i podrazumeva primenu antikoagulantne ili antitrombocitne terapije. Najčešće korišćen model je CHADS<sub>2</sub> skor (Cardiac failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke-doubled). Ovim skorom se boduje sa po jednim bodom prisustvo srčane insuficijencije (EF $\leq$ 40%), hipertenzije, dijabetesa melitusa, starost između 65-74 godina, ženski pol, vaskularna bolest, dok po dva boda nose sledeće varijabile: predhodni šlog, tranzitorni ishemijski atak (TIA), sistemska embolija i starost  $\geq$ 75 godina. Maksimalan skor je 9 bodova. Bolesnik ima mali rizik za tromboemboliju ukoliko je skor 0, umeren rizik ukoliko je skor 1-2 i visok rizik ukoliko je skor  $\geq$ 2. Kod visoko rizičnih bolesnika je neophodno primeniti antikoagulantnu terapiju (cilj je da INR bude između 2-3), dok kod bolesnika sa skorom  $\geq$ 1 treba razmotriti primenu antikoagulantne terapije uzimajući u obzir moguće hemoragijske komplikacije ili ordinirati antitrombocitnu terapiju-aspirin u dozi od 75-325 mg dnevno. Kod bolesnika sa skorom 0 nije potrebna terapija ili se može, eventualno, primeniti aspirin 75-325 mg dnevno.

Kontrola komorske frekvence kod stabilnih bolesnika sa AF podrazumeva primenu  $\beta$ -blokatora ili ne-dihidropiridinskih blokatora kalcijumovih kanala. Cilj je da frekvencija komora bude ispod 100/min. Kod bolesnika sa oslabljenom funkcijom leve komore prednost ima amiodaron.

#### *Učestalost atrijalne fibrilacije u različitim granama hirurģije*

Poremećaji srčanog ritma atrijalnog porekla, su naročito česti u postoperativnom periodu, sa najvećom učestalošću javljanja između drugog i četvrtog postoperativnog dana. Učestalost AF je najveća u srčanoj hirurģiji, veća kod bolesnika podvrgnutih operaciji srčanih zalistaka (do 52.7%) nego kod bolesnika podvrgnutih aorto koronarnoj bajpas hirurģiji (ACBG) 27% (84,85). Takođe je jedna od najčešćih komplikacija u torakalnoj hirurģiji, sa učestalošću između 12.3% i 33% (86,87). Verovatan uzrok nastanka je direktna iritacija atrijuma. Studija Vuu (Wu) i sradanika je, na uzroku od preko 10000 bolesnika, pokazala da je učestalost intraoperativne AF kod bolesnika podvrgnutih torakalnoj hirurģiji 3.27% (88). Studija koja je obuhvatila preko 4000 bolesnika mlađih od 50 godina, u sinusnom ritmu pre operacije je pokazala da se supraventrikularne aritmije javljaju kod 2% bolesnika tokom operacije i kod 6.1% bolesnika



nakon operacije. Intraoperativno je odnos supraventrikularnih tahikardija i AF bio 2:1, dok je odnos obrnut nakon operacije kod bolesnika u ovoj studiji (89).

Veoma mali broj studija u dostupnoj literaturi se bavio određivanjem učestalosti AF u nesrčano-torakalnoj hirurgiji. AF se relativno retko javlja u nesrčanoj hirurgiji (0.37% u očnoj, 3.1% u ortopedskoj i do 9% i velikoj kolorektalnoj hirurgiji) (90-92). Kao faktori rizika za nastanak postoperativne AF najčešće se navode ranija AF, starije životno doba, prednji levi hemi blok, pretkomorske akstrasistole na preoperativnom EKG-u i hipertenzija (93,94).

#### *Etiologija pojave aritmija u nekardijalnoj hirurgiji*

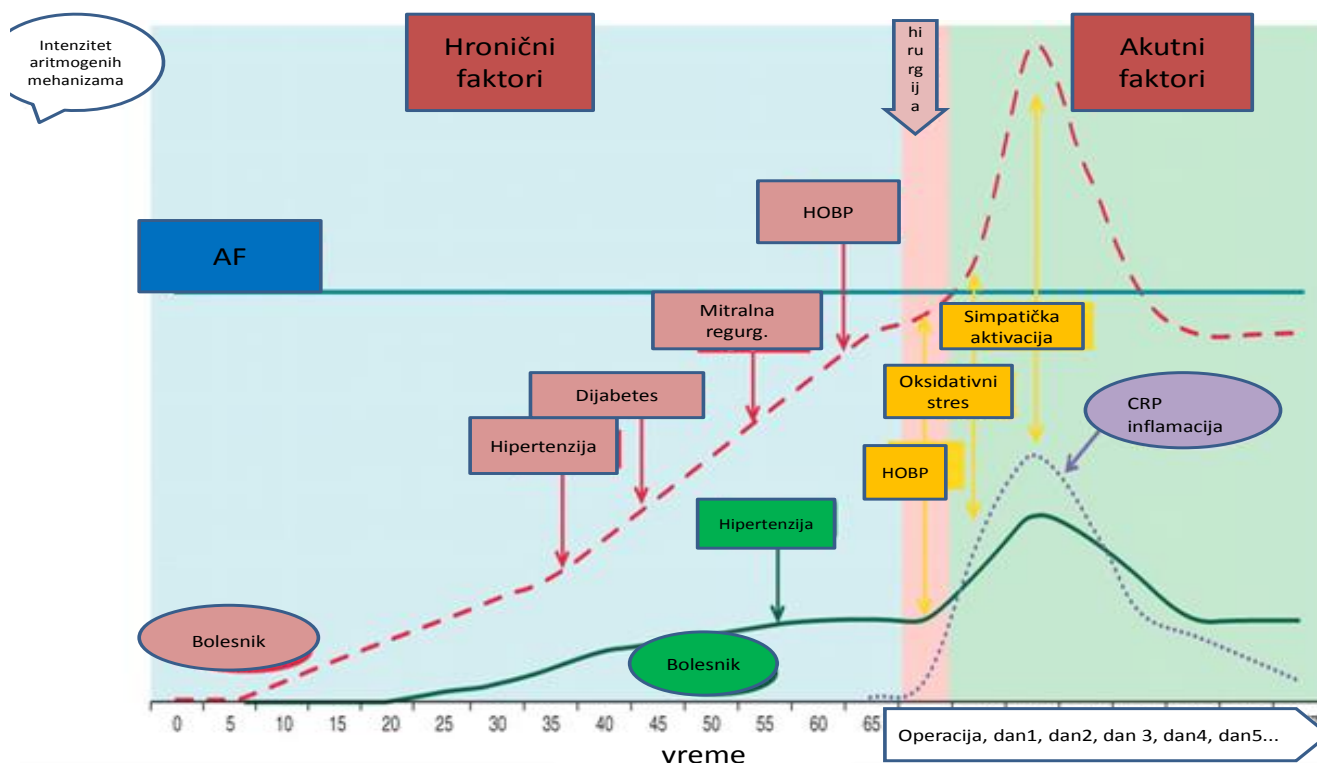
Etiologija pojave aritmija u nekardijalnoj hirurgiji je nejasna. Naime, u nekardijalnoj hirurgiji ne postoji direktna stimulacija atrijuma kao kod kardiotorakalne hirurgije. Takođe, u odsustvu valvularne bolesti ne postoji ni uvećanje leve pretkomore. Hipoglikemija i intoksikacija alkoholom mogu uticati na nastanak AF, kao i poremećaj u koncentraciji kalijuma i magnezijuma, pre svega u smislu njihove ukupne telesne koncentracije (95). Pojačana aktivnost simpatičkog nervnog sistema ili vagalnog tonusa doprinosi pojavi pretkomorskih aritmija (96) zbog produženog intra-atrijalnog provođenja i refraktarnog perioda koji pospešuju nastanak re-entri mehanizma (97). Kao posledica odgovora na operativni stres dolazi do pojačanja simpatičkog tonusa i povećanog oslobađanja epinefrina iz nadbubrežne žlezde, odnosno do povećane koncentracije cirkulišućih kateholamina (98). Smatra se da je kod mladih zdravih osoba glavni mehanizam nastanka AF pojačan tonus vagusa.

#### *Patofiziološki mehanizmi nastanka postoperativne atrijalne fibrilacije (POAF)*

Patofiziološki mehanizmi nastanka postoperativne atrijalne fibrilacije (POAF) se mogu podeliti na faktore akutne faze, odnosno direktne hirurške stimulacije (adrenergička stimulacija) i faktore koji reflektuju hronične i progresivne procese remodelovanja i starenja srca (npr. uvećanje leve pretkomore) (99,100). Jedan od najznačajnijih faktora akutne faze nastanka POAF je inflamacija, naročito izražena tokom hirurških intervencija na srcu. Pokazano je da aktivacija komplementa sa posledičnim oslobađanjem pro-inflamatornih citokina može biti jedan od okidača nastanka POAF (101-106). Dokazana je povećana koncentracija sledećih citokina: CRP, komplement-CRP kompleks, interleukin-2, interleukin-6, kao i povećan broj leukocita. Studija Frustaci i sar. je pokazala da se kod čak 66% bolesnika sa AF postoji limfomononuklearna infiltracija kardiomiocita (107). Značaj inflamacije i drugih faktora rizika opisanih u daljem tekstu, garfički je prikazan na slici br 1. Značaj inflamacije u nastanku AF, potvrđuju i studije koje su ispitivale

primenu i efekte administracije antiinflamatornih lekova. Tako je dokazano da primena kortikosteroida smanjuje učestalost novo-nastale AF inhibicijom oslobađanja citokina (tumor nekrozis faktora  $\alpha$  i interleukina 6) (108,109). Takođe je dokazano da i administracija statina u značajnoj meri doprinosi smanjnoj učestalosti POAF (110).

Slika br. 1 Faktori rizika i njihov uticaj na vreme nastanka perioperativne AF



### Faktori rizika za nastanak AF

*Simpatička stimulacija* preko  $\beta$ -adrenergičkih receptora dovodi do povećanja srčane frekvence i kontraktilnosti, ali i do istovremene povećane ekscitabilnosti i automatizma. Poznato je da simpatička stimulacija utiče na nastanak prekomorskih aritmija, naročito nakon hirurģije srca. S druge strane, jedan od najznačajnijih faktora rizika za nastanak AF su *godine života*. Pokazano je da osobe starijeg životnog doba imaju povećanu koncentraciju cirkulišućeg norepinefrina (111). Bolesnici kod kojih se javlja POAF takođe imaju veću koncentracije

cirkulišućih norepinefrina u odnosu na bolesnike bez POAF. Ovu povezanost potvrđuje i ubrzan sinusni ritam i povećana pretkomorska ekropska aktivnost, koji prethode pojavi POAF. Studije koje su se bavile ispitivanjem postoperativne varijabilnosti srčane frekvence ukazuju na povećanu aktivnost simpatikusa (112,113). Međutim, još uvek postoje kontraverze o tome da li je reč o povećanoj simpatičkoj aktivnosti ili *smanjenom tonusu vagusa* (114). U prilog tome je i pik simpatičke aktivnosti koji obično nastaje 24h nakon operacije, dok se POAF obično javljaju 48-72h postoperativno (115).

*Lekovi*, pre svega simpatikomimetici, ispoljavaju pro-aritmičko dejstvo. Pokazano je da milrinon, inhibitor fosfodiesteraze koji deluje preko povećanja srčanog cikličnog adenoszin monofosfata (cAMP), zatim dobutamin i dopamin koji se vezuju za  $\beta$ -receptore, dovode do povećane incidence POAF (116-118). Aktivacija protein kinaze A od strane cAMP dovodi do pokretanja multiplih srčanih struja, uključujući i L-tip kalcijumskih kanala, omogućavajući nastanak rane i odložene depolarizacije (119). Mehanizam kojim inotropni lekovi utiču na pojavu POAF uključuje pre svega skraćenje refarktarnog perioda i pojačanje ekropske aktivnosti (119,120). Upravo zbog svega izloženog, primena beta blokatora se preporučuje kod bolesnika podvrgnutih operacijama, naročito na srcu. Međutim, kako se i kod njih javljaju POAF, dobijamo još jednu potvrdu multifaktorijalne etiologije nastanka POAF.

*Oksidativni stres* takođe ima udela u genezi POAF. On nastaje usled neravnoteže između pro-oksidanata i antioksidanata, a u korist pro-oksidanata. Podaci iz eksperimentalnih studija govore o postojanju povezanosti između oksidativnog stresa i električnog remodelovanja. Tako, rana primena (unutar 24-48h od operacije) vitamina C sprečava smanjenje atrijalne koncentracije askorbinske kiseline i povećanu produkciju peroksinitrata (121). Miociti bolesnika sa perzistentnom AF pokazuju znake oksidativnog oštećenja, nastalih usled povećane produkcije peroksinitrata, u vidu oksidacije celularnih lipida, proteina, DNK, kao i nekroze/apoptoze kardiomiocita (122). Ova oksidacija doprinosi gubitku vezivnog fibroznog tkiva i kontraktilnoj diskunkciji pretkomora. U prilog ovome govori i činjenica da primena antioksidanata značajno smanjuje učestalost POAF, naročito ako se primenjuju udruženi sa beta blokatorima (123).

*Promene u intraćelijskoj koncentraciji kalijuma i kalcijuma* mogu imati određenu ulogu u genezi POAF, ali su literaturni podaci o ovom uticaju kontraverzni. Inluks kalcijuma kroz L tip kalcijumskih kanala je odgovoran za održavanje plato faze akcionog potencijala. Kod bolesnika sa AF dolazi do nishodne regulacije L-tipa kalcijumskih kanala i skraćanja refarktarnog perioda

(124). Iako se ranije smatralo da bi promene u ekspresiji ovih kanala mogle biti odgovorne za nastanak AF, skoriji rezultati studije Vorkmana (Workman) i sar. ukazuju da promene ovih kanala mogu doprineti pojavu POAF, ali ne kod svih bolesnika (125). Do sličnih rezultata su došli Švarc (Swartz) i drugi autori u studijama koje su ispitivale uticaj kalijumovih jona, odnosno influksa kroz brze kalijumske kanale u nastanka AF, gde je takođe potvrđeno da nemaju značajnu ulogu u nastanku POAF, za razliku od perzistentne AF gde su promene u intracelularnim koncentracijama K i Ca jona veoma bitne u patogenezi AF(126).

*Fibroza miokarda* je jedan od glavnih patofizioloških mehanizama nastanka AF, što je pokazano brojnim studijama. Fibroza je povezana sa starenjem, pa su otuda godine starosti jedan od najvažnijih faktora rizika za nastanak AF. Naime, usled deponovanja različitih supstanci u intersticijumu, dolazi do njegovog zadebljanja, povećava se rastojanje između miofibrila i usporava sprovođenje električnih impulsa, a samim tim se i stvaraju uslovi za pokretanje reentri mehanizama širenja električnih impulsa. Prisustvo atrijalne fibroze ne zavisi samo od godina starosti, pokazana je i pozitivna korelacija između atrijalne fibroze i dužine trajanja P talasa na EKG-u kod bolesnika sa AF, što ukazuje na značaj usporenog provođenja impulsa (127).

## 5. Bradikardija

Bradikardija se definiše najčešće kao srčana frekvencija manja od 60 otkucaja u minuti. Ukoliko do bradikardije dođe intraoperativno, to može izazvati niz neželjenih efekata i komplikacija. Bradikardija može dovesti do pada minutnog volumena srca i posledične hipoksije. Ovo je naročito izraženo kod dece, gde promene srčane frekvencije u većoj meri utiču na minutni volumen srca u odnosu na promene udarnog volumena. Kod starijih bolesnika može dovesti do ishemije miokarda usled neadekvatne perfuzije.

Može se javiti tokom svih faza anestezije, najčešće ipak tokom održavanja anestezije, a zatim tokom uvoda u anesteziju. Na uvodu u anesteziju, bradikardija je najčešće uzrokovana laringoskopijom (koja može dovesti do stimulacije vagusa) ili zbog primene anestetičkih agenasa za uvod u anesteziju i olakšavanje intubacije traheje (napr. kombinacija propofol-sukcinilholin). Na buđenju iz anestezije, bradikardija je najčešće posledica medikamentozne reverzije neuromišićnog bloka pomoću inhibitora acetilholin esteraze.

Intraoperativno nastala bradikardija može biti posledici brojnih uzroka: problema sa ventilacijom i održavanjem disajnog puta, alergije, hipovolemije, lokalnih anestetika-regionalne anestezije, neželjenih dejstva anestetika, kardiopulnomalnog porekla. Zatim, može biti refleksna, usled određeneog položaja, usled sepse, u određenim granama hirurgije. Hirurške manipulacije, kao što su povlačenje oka, periteneuma, dilatacija cerviksa mogu povećati tonus vagusa, dovodeći do bradikardije, a ponekad i do srčanog zastoja.

Kada je reč o lekovima, najčešće se bradikardija javlja prilikom primene inhalacionih anestetika (enfluran), opioidnih analgetika (fentanil) i nekih intravenskih anestetika (propofol). Od mišićnih relaksanata, bradikardiju najčešće izaziva sukcinilholin (ukoliko se ponavlja doza 50% bolesnika će imati bradikardiju), ali je mogu izazvati i atrakurijum i vekuronijum, naročito ako se primene zajedno sa opioidima i beta blokatorima. Takođe se može javiti i kao neželjeni efekat lokalnih anestetika, antiholinesteraznih lekova, benzodiazepina.

Problemi sa oksigenacijom i ventilacijom pluća, koji mogu dovesti do bradikardije su brojni i podrazumevaju laringospazam, bronhospazam, hipoventilaciju i različite poremećaje dopremanja kiseonika tkivima. Uzroci tih poremećaja mogu biti različiti- problem sa aparatom za anesteziju, obstrukcija vazdušnog puta, aspiracija želudačnog sadržaja ili stranog tela u

disajne puteve, neuspešna ili otežana intubacija, malpozicija tubusa (npr. ezofagealna intubacija), embolija, teška alergijska reakcija (anafilaksa), bronhoopstrukcija, pneumotoraks itd.

Zdrave osobe obično tolerišu smanjenje srčanog ritma do 40 u minuti. Bradikardija postaje klinički značajna ukoliko je udružena sa nepravilnim ritmom ili smanjenjem srčanog volumena. Posebno je značajna činjenica da bradikardija može biti prva manifestacija srčanog zastoja. Tako je studija Atersona i sar (Atterson) pokazala da je bradikardija tokom anestezije, u 25% slučajeva, bila prva manifestacija srčanog zastoja, i to kod 1/5 bolesnika je nastala usled problema sa vazдушnim putem, kod 51% bolesnika se javila udružena sa hipotenzijom. Ova studija je takođe pokazala da je bradikardija najčešće multifaktorijalnog porekla, a samo kod 5% bolesnika je samo jedan faktor rizika bio odgovoran za nastanak bradikardije. Kod 40% bolesnika u ovoj studiji bradikardija je bila uzrokovana nekim od anestetika (26% inhalacioni anestetici, 16% opiodi, 14% intravenski anestetici). Vagalni refleks usled hirurške stimulacije bio je odgovoran kod 14% bolesnika za nastanak bradikardije, regionalna anestezija kod 9%, a intraoperativni gubici, preoperativno krvarenje i okultno krvarenje (npr u torakalnu duplju), kod 3% (128).

Kako su tokom anestezije brojni homeostatski mehanizmi poremećeni, neophodno je promptno i adekvatno lečiti svaku bradikardiju, naročito kod starijih bolesnika. Neophodno je odmah proveriti da li su ventilacija i oksigenacija adekvatne i obavestiti hirurga. Ukoliko je bolesnik hipotenzivan, potrebno je isključiti inhalacioni anestetik, dati kristaloidni rastvor u dozi od 10 ml/kg i ponajati ukoliko je neophodno, dati atropin 0,01 mg/kg (0,6 mg za odraslog bolesnika). Takođe se može razmotriti primena adrenalina u dozi od 0,001 mg/kg IV bolus, pa nastaviti sa infuzijom adrenalina 0,00015 mg/kg/min. Potrebno je postaviti invazivni monitoring, ukoliko ima uslova (centralni venski kateter, aretrijska linija) i, eventualno, razmotriti postavljanje pejsmejкера (transkutani ili intravenski).

## 6. Tahikardija

Tahikardija je česta tokom anestezije. Obično se definiše kao srčana frekvencija veća od 100 otkucaja u minuti. Nastaje usled povećanog automatizma ćelija u sinoatrijalnom čvoru. Elektrokardiografski se karakteriše pristvom uniformnih P talasa i fiksnim P-R intervalom. Klinički značaj se ogleda, pre svega, u istovremenom prisustvu poremećaja arterijskog pritiska, koji može varirati od hipotenzije do hipertenzivne krize. Tako je jedna studija pokazala da ukoliko je tahikardija udružena sa hipertenzijom, pre svega kod operacija koje traju duže od 2h, predstavlja nezavistan prediktor lošijeg ishoda hirurškog lečenja (129). Obično je tahikardija koja nastaje tokom operacije prateći poremećaj nekog drugog stanja (tabela U-5).

Javlja se tokom svih faza anestezije, najčešće tokom uvoda i održavanja anestezije. Najčešće je izazvana lekovima. Prateći hemodinamski status je raznolik: kod 33% bolesnika sa tahikardijom istovremeno je prisutna hipotenzija, kod 27% bolesnika tahikardija se javlja bez promene pritiska, a kod 26% tahikardičnih bolesnika se registruje hipertenzija (130). Tahikardija se javlja usled povećanog tonusa simpatikusa kod hipokesmije, hiperkapnije, neadekvatne dubine anestezije ili analgezije, hipovolemije, hipotenzije, manipulacije u nivou gornjih disajnih puteva (laringoskopija, intubacija traheje). Istovremeno mogu biti prisutni i drugi znaci povećane aktivnosti simpatikusa: hipertenzija i ventrikularne ekstrasistole.

Tahikardija je obično udružena sa povećanjem metabolizma (povišena temperatura, opekotine, sepsa, hipertireoza, maligna hipertermija), hipovolemijom/anemijom ili primenom nekih lekova: vagolitičkih (atropin) ili simpatikomimetskih (efedrin, epinefrin). Od anestetičkih agenasa, do tahikardije mogu dovesti neki IV anestetici (tiopenton), mišićni relaksanti (pankuronijum). Inhalacioni/volatilni anestetici (izofluran i desfluran) takođe mogu povećati srčani ritam. Takođe, i neki drugi medikamenti, koji nisu anestetički agensi, ali se mogu primenjivati u toku anestezije, mogu dovesti do tahikardije. Tu, pre svega, spadaju lekovi koji se koriste za kupiranje hipertenzivnih kriza: vazodilatatori (nitroglicerina, natrijum-nitroprusid) i alfa adrenergički antagonisti (fentolamin).

S obzirom da u većini slučajeva tahikardija nastaje kao adaptivni odgovor na druga stanja, dobro se toleriše, pritisak punjenja srca obično nije poremećen sve do vrednosti srčanog ritma do 180/min, kod zdravih osoba.

Što se tiče lečenja tahikardije, prvenstveno treba otkriti i lečiti primarni poremećaj. Ako je posredi neadekvatna analgezija, dodati analgetik, ako je posredi hipotenzija, nadoknaditi volumen itd. (tabela U-5). Tek kada se otklone svi uzroci koji intraoperativno mogu dovesti do tahikardije, može se primeniti medikamentozna terapija (beta blokatori, blokatori kalcijumovih kanala i dr.). S obzirom da tahikardija skraćuje trajanje diastole i povećava srčani rad i zahteve miokarda za kiseonikom, kod bolesnika sa ishemijskom bolešću može pogoršati simptome.

**Tabela U-5. Intraoperativna tahikardija-uzroci i lečenje**

	Uzrok	Terapija
1.	Anemija	Transfuzija krvi i komponentata krvi
2.	Hipovolemija	Infuzioni rastvori-nadoknada volumena
3.	Bol (neadekvatna analgezija)	Analgetici
4.	Neadekvatna (plitka) anestezija	Produbiti anesteziju
5.	Primena nekih lekova-vagolitika, simpatikomimetika, histamino-liberatora(atropin, efedrin, tiopenton, pankuronijum..)	Izbeći te lekove
6.	Febrilno stanje	Antipiretici
7.	Strah, anksioznost (pre uvoda u anesteziju in a buđenju)	Sedativi



## 7. Ekstrasistole

Ekstarsistole, odnosno prevremene kontrakcije su česte u toku anestezije i operacije. Javljaju se i kod osoba koje nemaju nikakvu kardiovaskularnu bolest i u tom slučaju su idiopatske. Obično su ipak udružene sa širokim spektrom kardioloških bolesti, počevši od hipertenzije, pa sve do malignih aritmija i naprasne srčane smrti. Smatra se da se javljaju kod 1% zdrave populacije prilikom snimanja EKG-a, dok kod naizgled zdravih osoba ukoliko se snimi Holter EKG-a mogu se registrovani kod čak 45-70% bolesnika. Ipak, najčešće su ishemijskog porekla i u 90% slučajeva se javljaju udružene sa koronarnom bolešću i kardiomiopatijama (131).

Morfologija prevremenih kontrakcija u mnogome zavisi od mesta porekla, pridruženih srčanih bolesti i istovremene primene antiaritmika. Ventrikularne ekstarsistole mogu se klasifikovati u zavisnosti od vremena javljanja (rane ili odložene), trajanja QRS kompleksa (uske ili široke), morfologije, kompleksonsti. Najčešće je QRS proširen (više od 120 ms), zato što se talas aktivacije širi iz kontralateralne komore kroz nesprovodno tkivo miokarda. Uopšteno je pravilo da ekstarsistole poreklom iz leve komore morfološki odgovaraju bloku desne grane, dok ekstarsistole poreklom iz desne komore imaju izgled bloka leve grane.

Smatra se da ukoliko se ekstarsistole javljaju u odsustvu strukturnog oštećenja srca, pa čak i ukoliko su česte (više od 60/h ili 1/min), imaju dobru prognozu i ne treba ih lečiti, naročito ako su uzme u obzir proaritmogeno dejstvo gotovo svih antiaritmika. Izuzetak su bolesnici koji ih ne tolerišu, odnosno ukoliko pojava ekstarsistola značajno utiče na kvalitet života. U tom slučaju se primenjuju prvenstveno beta blokatori ili eventualno ablacija. Kod bolesnika sa ishemijskom srčanom bolešću, naročito nakon preležanog infarkta miokarda, prisustvo ekstarsistola utrostručuje rizik od iznenadne smrti (132). Naročito su česte unifokalne ekstarsistole iz izlaznog trakta desne komore, za koje je pokazao da se javljaju prilikom napora.

Intraoperativno su ekstarsistole najčešće znak ishemije, koja može biti posledica ili malog minutnog volumena, ili povećanih potreba miokarda za kiseonikom, na primer tokom tahikardija. Takođe mogu biti posledica problema sa disajnim putem, hiperkapnije, hipoksemije. Smatraju se značajnim ukoliko ih ima više od 5 u minuti.

## 8. Uticaj disbalansa tireoidnih hormona na srčanu funkciju

Tireoidna žlezda luči hormone trijodtironin (T3) i tiroksin (T4). Glavni produkt lučenja tireoidne žlezde je T4, dok se u perifernim tkivima dejodinacijom iz T4 stvara T3, biološki aktivni hormon. Više od 99% cirkulišućih hormona je vezano za proteine i to T4 vezujući globulin, a u manjoj meri za transtiretin i albumine. Sintezu tireoidnih hormona (TH) kontroliše tireotropni (tireostimulišući) hormon (TSH), koga sintetiše prednji režanj hipofize u prisustvu TSH-oslobađajućeg hormona (TRH), dok se ovaj TRH oslobađajući hormon sintetiše u hipotalamusu. Slobodni T3 i T4, mehanizmom negativne povratne sprege, utiču na sintezu i oslobađanje TSH i TRH sa ciljem održavanja nivoa cirkulišućih hormona u optimalnim vrednostima. Efekti tireoidnih hormona se ostvaruju vezivanjem za specifične tireoidne receptore (TR), koji po hemijskoj strukturi spadaju u grupu receptora za steroidne hormone. Postoji 4 izoformi TR (TR $\alpha$ 1, TR $\alpha$ 2, TR $\beta$ 1, TR $\beta$ 2) čijom aktivacijom dolazi do promocije ili inhibicije transkripcije odgovarajućih gena senzitivnih na tireoidni hormone (133).

Tireoidni hormoni imaju uticaja na sve vitalne funkcije. Oni deluju na bazalni metabolizam i *povećavaju potrošnju kiseonika* (povećavajući aktivnost Na-K ATP-ase, pospešivanjem termogeneze, povećavanjem veličine i broja mitohondrija, kao i količine enzimskih sistema, smanjujem aktivnosti Superoxid Dismutaze), a efekte na transport kiseonika ostvaruju povećavajući masu eritrocita i povećavajući stepen disocijacije O<sub>2</sub> od hemoglobina.

*Svoja dejstva na metabolizam svih hranljivih materija* ostvaruju povećavajući absorpciju glukoze u gastrointestinalnom traktu, ubrzavajući metabolizam ugljenih hidrata, lipida i proteina, nishodno regulišući insulinske receptore i povećavajući dostupnost substrata.

*Na rast i razvoj tkiva* utiču tako što povećavaju rast i sazrevanje kostiju, zuba, epidermisa, folikula dlake i noktiju, a takođe povećavaju brzinu i snagu mišićne kontrakcije, dok inhibišu sintezu i degradaciju mukopolisaharida u potkožnom tkivu.

*Na respiratorni sistem* deluju tako što povećavaju broj respiratornih ciklusa u mirovanju i respiratorni minutni volumen i povećavaju senzitivnost respiratornog sistema na hiperkapniju i hipoksiju.

Dejstvo TH *na bubrege* ogleda se u povećanju protoka krvi kroz bubrege i povećanju stepena glomerulske filtracije, dok se dejstvo *na nervni sistem* ogleda u podizanju stepena

budnosti i spremnosti za aktivnost, podizanju kapaciteta za učenje i pamćenje, povećanju brzine i amplitude perifernih refleksa, a neophodni su i za održanje normalnog emotivnog tonusa.

Takođe su TH neophodni za normalan razvoj folikula i ovulaciju i za održavanje trudnoće, kao i za odvijanje spermatogeneze, pa je njihov značaj za *reproduktivni sistem* esencijalan (133).

Ipak, najznačajniji je efekat tireoidnih hormona *na kardiovaskularni sistem*. TH povećavaju srčanu frekvencu, snagu srčane kontrakcije, udarni volumen i minutni volumen (**Tabela U-6**). Ushodno regulišu kateholaminske receptore. U uslovima povećanog lučenja TH, naročito ako je to duže trajalo, može doći do značajnih poremećaja srčane funkcije, što se označava kao „tireotoksično srce“. Ove promene na srcu su, u većini slučajeva, reverzibilne i nestaju sa izlečenjem hipertireoze (medikamentoznim ili hirurškim).

**Tabela U-6. Dejstvo normalnih i povišenih vrednosti TH na srce**

Sistemski vaskularni otpor (dyne-cm <sup>-5</sup> · sec <sup>-5</sup> )	NORMALNO 1500-1700	↑TH 700-1200
Srčana frekvencija	72-84	88-130
Udarni volumen (L/min)	5,8	>7,0
Volumen krvi (% norm)	100	105,5

*U hipertireozi*, zbog povećanja srčanog rada, može doći do *hipertrofije miokarda*. Usled nesposobnosti perifernog vaskularnog korita da se adaptira na iznenadno povećanje udarnog i minutnog volumena, dolazi do *povećanja krvnog pritiska*, i to izolovanog povećanje sistolnog arterijskog pritiska. takođe je karakterističan i simpatovagalni disbalans (sa povećanjem simpatičke i smanjenjem vagalne modulacije vrednosti arterijskog pritiska tokom noći) što rezultira odsustvom pada noćnih vrednosti krvnog pritiska. Takođe, u hipertireozi može doći do reverzibilne kardiomiopatije, koju karakteriše povećanje ejskione frakcije (EF) u mirovanju, a

smanjenje EF u opterećenju, što je indirektni dokaz direktnog dejstva TH, a ne posredovan simpatičkom aktivacijom. Može doći i do plućne hipertenzije u sklopu tireotoksikoze, što se manifestuje slikom popuštanja desnog srca (134).

*Poremećaji srčanog ritma* su, ipak, najčešći od svih poremećaja koji se mogu javiti u sklopu hipertireoze. Sinusna tahikardija, kao najčešći od svih poremećaja srčanog ritma u hipertireozu, se nalazi kod čak 40% bolesnika sa hipertireozom. Češća je kod mlađih osoba, a osnovna karakteristika je da se održava i noću. Kod bolesnika u sinusnom ritmu, brzina srčanog rada (u tahikardiji) odgovara težini bolesti. Oko 10 do 15% bolesnika ima perzistentnu atrijalnu fibrilaciju (AF), a njenoj pojavi prethode jedna ili više epizoda ovog poremećaja ritma (135).

Kod oko 15% bolesnika sa hipertireozom i atrijalnom fibrilacijom javljaju se *tromboembolijske komplikacije*. One su češće kod bolesnika sa postojećim srčanim oboljenjem (valvularnim ili ishemijskim). prilikom uvođenja antikoagulantne terapije kod ovih bolesnika, potreban oprez zbog povećane senzitivnosti na varfarin koje se može javiti u hipertireozu. Kod 30 do 40% bolesnika, već nedelju dana od uvođenja u eutiroidno stanje, može doći do konverzije ritma (134).

Oko 5% bolesnika sa hipertireozom ima *anginozne tegobe*. U većini slučajeva isključeno je postojanje promena na koronarnim arterijama i zaključeno da je u osnovi pojave simptoma spazam koronarnih arterija (136).

Subklinički hipertireoidizam (snižene vrednosti TSH uz normalne vrednosti FT4) dovodi do brže srčane frekvencije u mirovanju, praćene češćim pretkomorskim i komorskim ekstrasistolama, povećanim indeksom mase leve komore i povećanim srčanim outputom (137,138). Takođe je pokazan povećan rizik za nastanak AF kod bolesnika sa subkliničkim hipertireoidizmom (139-143). S druge strane, izraženi hipotireoidizam dovodi do bradikardije, dislipidemije, hipotenzije, ateroskleroze, smanjene verijabilnosti srčane frekvence i povećanog rizika od nastanka infarkta miokarda (144,145). Međutim, studije nisu uspele da dokažu povezanost između manifestnog i subkliničkog oblika hipotireoze i smanjenog ili povećanog rizika za nastanak AF. Poslednjih godina se velika pažnja poklanja subkliničkim oblicima tireoidne disfunkcije, za koje je pokazano da je veoma česta u adultnoj populaciji (146). Studija Selmer i sar. (147) je pokazala linearnu povezanost između rizika od nastanka AF i nivoa tireoidne disfunkcije. Bolesnici sa hipotireoidizmom imaju mali rizik od nastanka AF, visok rizik bolesnici sa hipertireoidizmom, gde je uočna linearna povezanost između koncentracije TSH i

rizika za nastanak AF, čak i kod eutireoidnih bolesnika. Ova povezanost je bila naročito izražena kod mlađe populacije. Gamaž (Gammage) i sar.(140) su pokazali na uzorku od preko 5000 bolesnika povezanost između rizika od nastanka AF i koncentracije FT4 (ne i koncentracije TSH) čak i kod eutireoidnih osoba, dok je studija Heringa (Heeringa) i sar. (141) pokazala, takođe kod eutireoidnih bolesnika, povezanost između povećanog rizika od AF i koncentracija TSH i FT4. Studija Koleta (Collet) i sar. je na uzorku od preko 50000 bolesnika pokazala da osobe sa subkliničkim hipertireoidizmom imaju 68% veći rizik za nastanak AF, u odnosu na eutireoidne. Ukoliko je TSH <0.1 mIU/L rizik je 150% (148). Zbog činjenice da je subklinički hipotireoidizam i visoko normalna eutireoidna stanja predstavljaju značajan faktor rizika za AF, postoji debata o tome da li treba promeniti referentne vrednosti koncentracije TSH (149).

## **9. Specifičnosti tireoidne hirurgije i njihov efekat na hemodinamiku**

Opšta anestezija predstavlja najadekvatniju vrstu anestezije za bolesnike sa oboljenjem štitaste žlezde. Moguće je primeniti i regionalnu, naročito ukoliko je reč o hipotireozu u neendokrinoj hirurgiji. Sama anestezija ima određene specifičnosti koje se odnose na premedikaciju, otežanu intubaciju, položaj bolesnika na operacionom stolu, izbor anestetika, mogućnost pojave intraoperativne bradikardije, moguće pojave kardiovaskularne i respiratorne nestabilnosti u toku i posle operacije, kontrola hemostaze metodom hiperpresije, postoperativne komplikacije koje zahtevaju hitan anesteziološki tretman. (135,136,150)

Jedan od najčešćih razloga pojave hemodinamske nestabilnosti (velike oscilacije vrednosti krvnog pritiska i pulsa, i pojava disritmija) tokom uvoda u anesteziju u ovoj grani hirurgije, je pre svega velika učestalost otežane intubacije. Za razliku od opšte populacije gde je učestalost oko 1%, u tireoidnoj hirurgiji je učestalost OI znatno veća i kreće se od 5,5% do 17,5% (151-157).

Takođe, poput ostalih grana hirurgije, hemodinamska nestabilnost može biti posledica i pridruženog kardiovaskularnog komorbiditeta, lošeg izbora anestetika i neadekvatno vođene anestezije. Najčešći poremećaj je intraoperativna hipotenzija. Ono što je specifično za intraoperativnu hipotenziju u tireoidnoj hirurgiji je da se različito leči kod bolesnika sa hiper i hipotireozom. Kod hipertireoze je lek izbora alfa adrenergički agonist fenilefrin, dok je kod hipotireoze efedrin, epinefrin, norepinefrin, dopamin. Intraoperativnu hipotenziju, rezistentnu na vazopresore) kod hipotireoze, treba tretirati steroidima (zbog moguće udružene adrenalne insuficijencije). Bradikardija se tokom tireoidektomije i drugih operacija na vratu može javiti, između ostalog, i zbog direktne hirurške stimulacije n. vagusa. Zbog toga je važno pratiti tok operacije i u slučaju pojave bradikardije ukazati hirurgu, kako bi se prestankom hirurške stimulacije, ili eventualnom primenom atropina, normalizovala srčana frekvenca.

Kontrola hemostaze metodom hiperpresije takođe predstavlja jednu od specifičnosti tireoidne hirurgije. Sastoji se u tome, da se pri kraju operacije, bolesnik manuleno ventilira pod povećanim pozitivnim pritiskom, pri čemu se pritisak zadržava 10-20s. Ovaj postupak se ponavlja nekoliko puta, vodeći računa da intratorakalni pritisak ne bude veći od 40 mBar-a. Suština je da se povišen intratorakalni pritisak prenosi na krvne sudove grudnog koša i vrata, pa do tada neprimećeno vensko krvarenje postaje uočljivo. Takođe treba voditi računa da suviše

energična i produžena hiperpresija ne dovede do velikog pada krvnog pritiska, zbog smanjenog dotoka venske krvi u desno srce.

Ovom metodom se, između ostalog, prevenira i pojava postoperativnog cervikalnog hematoma. Naime, cervikalni postoperativni hematom je životno-ugrožavajuća komplikacija, koju karakteriše kompresija traheje i moguća asfiksija. Tretman se sastoji u hitnoj intubaciji i hirurškoj reviziji. Iako je ova komplikacija retka, učestalost se kreće od 0,32-0,36% (158,159), zbog visokog procenta ponovne otežane i nemoguće intubacije, ne treba žuriti sa ekstubacijom bolesnika. Veoma je važno i izbeći kašalj tokom ili neposredno nakon ekstubacije, kako naprezanje tokom kašlja ne bi dovelo do popuštanja šavova i krvarenja, kao i kasnije pojave hematoma. Kašalj se može prevenirati pre svega ekstubacijom bolesnika u relativno dobroj anesteziji, pod uslovom da bolesnik spontano diše ili čak primenom lidokaina neposredno pre ekstubacije. Naime, postoje radovi koji su dokazali da primena lidokaina intravenski ili čak i insuflacijom u kaf endotrahealnog tubusa, značajno redukuje pojavu posteksubacionog kašlja (160,161).

Takođe je primećeno da neadekvatno lečena intraoperativna hipertenzija, koja se održava i u postoperativnom periodu može doprineti pojavi cervikalnog hematoma. Kalo (Calò) je u svojoj studiji pokazao da čak 50% bolesnika kod kojih je došlo do pojave hematomam nakon tireoidektomije imalo postoperativnu hipertenziju i da je ona bila faktor rizika za pojavu cervikalnog hematoma (162,163).

## **II CILJ RADA**

### **Ciljevi istraživanja su:**

1. Određivanje učestalosti intraoperativnih hemodinamskih poremećaja kod bolesnika sa komorbiditetima podvrgnutih hirurškom lečenju štitne žlezde.
2. Pokazati koji su najznačajni prediktori pojave intraoperativnih hemodinamskih poremećaja.
3. Ispitivanje povezanosti između intraoperativnih i postoperativnih hemodinamskih poremećaja.
4. Određivanje specifičnosti i senzitivnosti pojedinačnih prediktora pojave intraoperativnih hemodinamskih poremećaja.
5. Kreiranje novog modela za predikciju pojave intraoperativnih hemodinamskih poremećaja u tireoidnoj hirurgiji upotrebom najsnažnijih prediktora.



### III MATERIJAL I METODE

Studija je sprovedena kao kohortna studija praćenja konsekutivnih bolesnika hospitalizovanih u Centru za endokrinu hirurgiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu, u periodu od januara 2008. god. do januara 2012. god. radi hirurškog lečenja oboljenja štitne žlezde.

U studiju su uključeni eutireoidni bolesnici stariji od 18 godina. Najvažniji kriterijum za uključivanje u studiju bio je eutireoidno stanje bolesnika. Svim bolesnicima je pre prijema u bolnicu određena koncentracija tireoidnih hormona u krvi (TSH, FT3, FT4) i samo su bolesnici sa vrednostima tireoidnih hormona u granicama referentnih vrednosti uključeni u studiju. Sledeće vrednosti koncentracije tireoidnih hormona u krvi su smatrane normalnim vrednostima:

- slobodni tiroksin (FT4) 12,0-22,0 pmol/L,
- slobodni T3 (FT3) 3,95-6,8 pmol/L,
- tireostimulišući hormon (TSH) 0,4-4,0 mIU/L.

Zbog mogućeg uticaja na učestalost intraoperativnih kardiovaskularnih događaja, iz studije su isključeni bolesnici sa dijagnozom hipoteroizma, hipertireoidizma i bolesnici sa autoimunim bolestima štitaste žlezde. Od ukupno 2559 bolesnika koji su hospitalizovani tokom gore navedenog perioda u našoj ustanovi, u cilju hirurškog lečenja oboljenja štitaste žlezde, isključeno je 7 bolesnika sa dijagnozom hipoteroizma, 264 bolesnika sa dijagnozom hipertireoidizma i 278 bolesnika sa autoimunim bolestima štitaste žlezde. Iz studije su takođe isključeni bolesnici bez komorbiditeta-758 bolesnika, odnosno bolesnici ASA 1 skora (American Society of Anesthesiologists - physical status classification). U studiju je uključeno ukupno 1252 eutireoidnih bolesnika sa komorbiditetima, sa operativnim rizikom ASA 2 i ASA 3.

Uključeni su bolesnici sa sledećim preoperativnim dijagnozama: struma nodosa, struma polynodosa, cista tireoidne žlezde, recidivantna struma, Carcinoma papillare, Carcinoma medullare, Carcinoma anaplasticum, Hurthle cell carcinoma, oksifilna lezija.

Tokom intraoperativnog perioda, registrovali smo pojavu sledećih kardiovaskularnih komplikacija: hipertenzija, hipertenzivna kriza, hipotenzija, tahikardija, bradikardija, novonastala

atrijalna fibrilacija/flater, supraventrikularne i ventrikularne ekstrasistole, koje smo definisali na sledeći način:

- Hipertenzija: porast sistolnog krvnog pritiska (SKP) za  $\geq 20\%$  u odnosu na bazalnu vrednost u trajanju od 15 minuta
- Hipertenzivna kriza: vrednost krvnog pritiska  $\geq 220/120$  mmHg
- Hipotenzija: pad sistolnog krvnog pritiska (SKP) za  $\geq 20\%$  u odnosu na bazalnu vrednost u trajanju od 15 minuta
- tahikardija: srčana frekvenca  $\geq 85$ /minuti u trajanju od 5 minuta
- bradikardija: srčana frekvenca  $\leq 60$ /minuti u trajanju od 5 minuta
- Učestale ekstrasistole pretkomorske/komorske:  $\geq 5$ /minuti
- Novonastala atrijalna fibrilacija//flater pojava nepravilnog srčanog ritma karakterisana nejednakim RR intervalima uz odsustvo P talasa u trajanju od  $\geq 30$  sekundi.

Bazalnu vrednost SKP definisali smo na sledeći način: prosečna vrednost SKP izmerena tokom preoperativne evaluacije bolesnika u operacionoj sali pre uvida u anesteziju. To podrazumeva obavezno merenje bar dve vrednosti krvnog pritiska pre administracije lekova.

Svim bolesnicima obezbedili smo intraoperativni neinvazivni monitoring vitalnih parametara koji podrazumeva neinvazivno merenje krvnog pritiska, srčane frekvencije, EKG monitoring, saturaciju arterijske krvi kiseonikom, kapnografiju. Vrednosti krvnog pritiska i srčane frekvence registrovali smo svakih 5 minuta i beležili u karti anestezije.

U odnosu na pojavu intraoperativnih hemodinamskih poremećaja (IOHP), bolesnike smo podelili u dve grupe: grupa sa IOHP i grupa bez IOHP.

Ispitali smo uticaj sledećih varijabli na pojavu IOHP:

- godine starosti,
- pol,
- indeks telesne mase (BMI, Body Mass Index),
- ASA skor,
- prijemna dijagnoza,

- otežana intubacija traheje (definisana kao nemogućnost vizualizacije glotisa tokom laringoskopije Cormack-Lehane gradus 3 i 4),
- vrsta hirurške intervencije,
- dužina trajanja operacije u minutima,
- vreme provedeno pod opštom anestezijom u minutima i
- komorbiditeti (hipertenzija, kardiomiopatija, srčane aritmije, ishemijska srčana bolest, dijabetes melitus, bubrežna insuficijencija, anemija).

Kod bolesnika kod kojih je intraoperativno registrovana pojava bilo kog oblika poremećaja vrednosti krvnog pritiska ili pulsa, primenjena je odgovarajuća terapija. O vrsti tretmana i dozi leka, odlučivao je ordinirajući anesteziolog.

Svi bolesnici su operisani u opštoj endotrahealnoj anesteziji. Pozicija bolesnika na operacionom stolu, prilagođena vrsti operacije-tireoidektomiji, podrazumevala je sledeći položaj: glava u ekstenziji, ramena uzdignuta zajedno sa glavom 25° stepeni u odnosu na horizontalnu ravan. Abdomen, karlica i noge bili su u horizontalnom položaju.

Preoperativno su bolesnici redovno uzimali svoju hroničnu terapiju, izuzev inhibitora angiotenzina (ACE inhibitora) koji se prekidani 24 časa preoperativno, zbog mogućeg protrahovanog hipotenzivnog efekta.

Premedikacija (Midazolam 0.1mg/kg i Atropine 0.5mg i.m.) je ordinirana svim bolesnicima 20 minuta pre planirane hirurške intervencije. Za uvod u anesteziju koristili smo fentanyl (Fentanyl) 0.05-0.1mg i Propofol 1.5mg/kg. Za olakšanje intubacije koristili smo Sukcinitilholin (Succinylcholine) 1.1 mg/kg, dok smo dalju relaksaciju održavali rokuronijumom (Rocuronium) 0.5mg/kg. Anesteziju smo održavali fentanilom i smešom gasova vazduh (2L/min), kiseonik (2L/min), i sevofluran (Sevoflurane) u odgovarajućoj koncentraciji.

Bolesnici su praćeni postoperativno u Jedinici intenzivnog lečenja. Postoperativne hemodinamske poremećaje smo definisali na isti način kao i intraoperativne. Svim bolesnicima smo kontinuirano, tokom prvih 24h, pratili EKG monitoring, kao i monitorig srčane frekvencije i vrednosti krvnog pritiska koje su merene tokom prvog sata na svakih 15 minuta, zatim tokom sledećih 6 sati na svakih 30 minuta, a nakon toga na svakih 60 minuta do prelaska bolesnika u bolesničke sobe, obično 24h posle operacije, ukoliko nije bilo komplikacija. Nakon započetog

per os unosa, 6 sati po završetku operacije, bolesnici su nastavljali sa svojom hroničnom terapijom.

Postoperativno je započeta odgovarajuća supstitucionna terapija tireoidnim hormonima, u zavisnosti od vrste učinjene operacije (hetireoidektomija/tireoidektomija), telesne težine bolesnika i izmerene postoperativne koncentracije tireoidnih hormona.

### **Statistička obrada podataka**

Podaci prikupljeni u preanestetičkoj viziti bolesnika, intraoperativni i postoperativni podaci, uneti su u elektronsku bazu podataka. Korišćen je statistički programski paket SPSS for Windows (17.0).

Deskripcija numeričkih obeležja prikazana je u vidu srednjih vrednosti i mera varijabiliteta. Od mera varijabiliteta korišćena je standardna devijacija, koeficijent varijacije, standardna greška, minimalna i maksimalna vrednost, dok su srednje vrednosti prikazane u obliku aritmetičke sredine.

Prikaz dobijenih rezultata dat je tabelarno i grafički.

Izbor testova za analizu numeričkih obeležja posmatranja zavisio je od prirode njihove raspodele koja je ispitivana korišćenjem Kogloromov–Smirnov-og testa. Za testiranje razlike između ispitanika sa i bez intraoperativnih hemodinamskih poremećaja, kod neparametarskih podataka korišćene Mann Whitney U test i Studentov t-test. Za poređenje atributivnih obeležja posmatranja između analiziranih grupa ispitanika, korišćen je Pirson-ov  $\chi^2$ test (tablice kontingencije).

Fišerovu parametarsku analizu varijanse (ANOVA) koristili smo radi poređenja tri ili više grupa parametarskih podataka, dok smo za neparametarske podatke koristili neparametarsku analizu varijanse.

Primenom logističke regresije, određivani su prediktori razlike između analiziranih grupa bolesnika: sa i bez intraoperativnih hemodinamskih poremećaja. Senzitivnost i specifičnost prediktornih testova u određivanju učestalosti IOHP procenili smo na osnovu receiver operating curves (ROC) krivi.

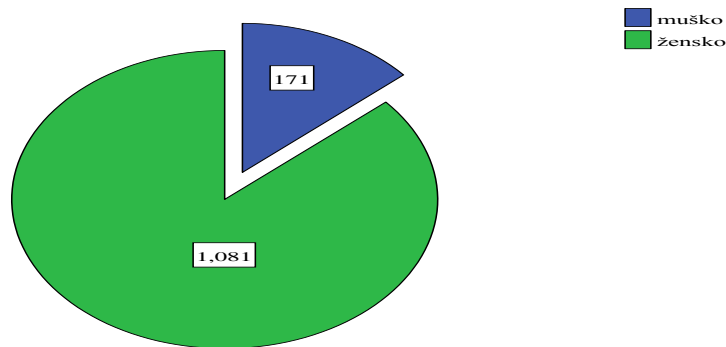
Granična vrednost za prihvatanje hipoteze o postojanju razlike između testiranih grupa u analiziranim varijablama postavljena je na  $p < 0,05$ .

## IV REZULTATI

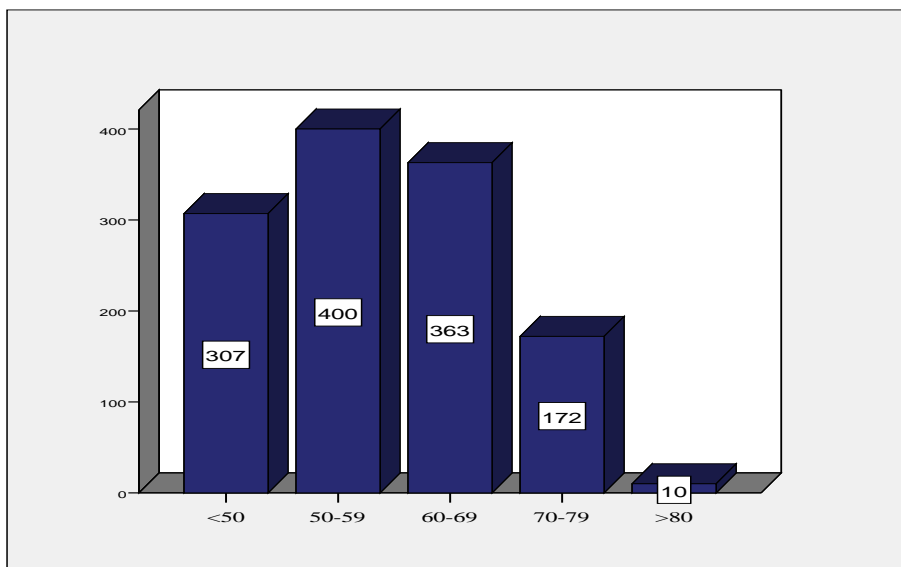
### IV-1 Demografske karakteristike bolesnika

U studiju je uključeno ukupno 1252 bolesnika, od toga 86.3% žena i 13.7% muškaraca, prosečne starosti  $56.86 \pm 11.42$ , većinom ASA II skora (80.2%). Na **grafikonu br. 1.** je prikazana zastupljenost bolesnika po polu, dok **grafikon br. 2.** pokazuje zastupljenost bolesnika u odnosu na starosne kategorije.

**Grafikon br. 1. Grafički prikaz distribucije bolesnika u odnosu na pol**



**Grafikon br. 2. Grafički prikaz distribucije bolesnika u odnosu na starosne kategorije**



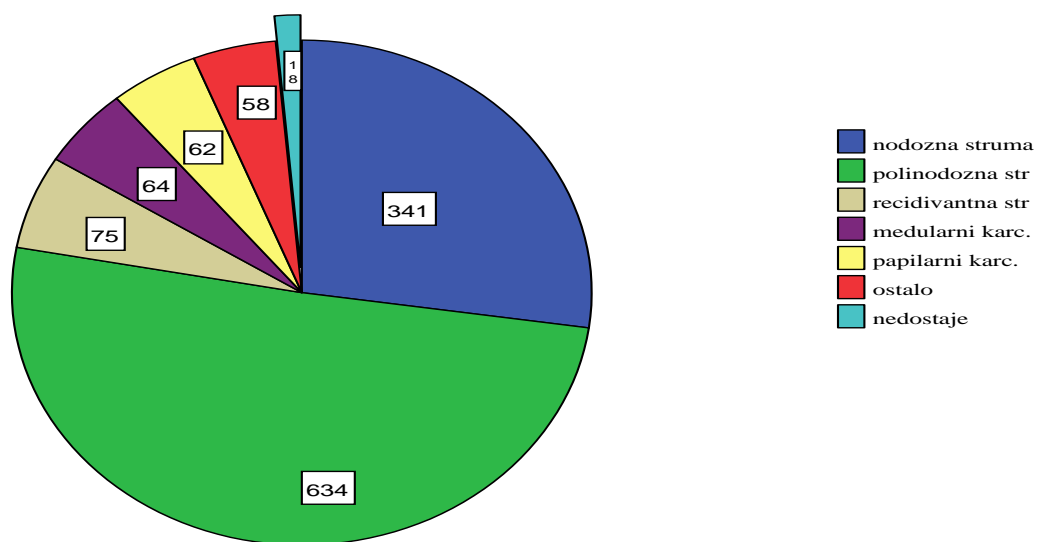
Učestalost ispitivanih komorbiditeta je prikazana na **tabeli br 1**. Vidi se da je najčešći komorbiditet bila arterijska hipertenzija koja je bila zastupljena kod 66.5% bolesnika.

**Tabela R br.1. Osnovne karakteristike ispitivanih bolesnika**

N=1252	
Obeležje	n (%)
Godine (Mean ± SD)	56.86±11.42
Pol (žene)	1081 (86.3%)
(muškarci)	171 (13.7%)
ASA	
ASA II	1004 (80.2%)
ASA III	248 (19.8%)
BMI >25 kg/m <sup>2</sup>	823 (65.7%)
Hipertenzija	832 (66.5%)
Kardiomiopatija	98 (7.8%)
Poremećaji srčanog ritma	85 (6.8%)
Angina pectoris	62 (5%)
Dijabetes melitus	149 (11.9%)
Insulin zavisni	44 (3.5%)
Bubrežne bolesti	22 (1.8%)
Anemija	43 (3.4%)
Otežana intubacija	153 (12.2%)
Naziv operacije (totalna tireoidektomija)	959 (76.6%)
Trajanje operacije (min) (prosek ± SD)	69.5±24.1
Trajanje anestezije (min) (prosek ± SD)	79.43±24.67

**Grafikon br. 3.** pokazuje da je najčešća prijemna dijagnoza naših bolesnika bila polinodозна struma-634 (50.6%), zatim nodозна struma 341 (27.2%), dok je folukularni karcinom tiroideje registrovan kod 4 bolesnika.

**Grafikon br. 3. Prijemna dijagnoza**



Kao što se vidi iz **tabele br. 2.** postoji značajna statistička razlika u odnosu na učestalost komorbiditeta kod bolesnika ASA II i ASA III skora. Sve prateće bolesti, osim bubrernih bolesti i anemije, su bile statistički značajno češće zastupljene kod bolesnika ASA III skora.

**Tabela R br 2. Učestalost komorbiditeta u odnosu na ASA klasifikaciju**

Obeležje	ASA 2 n-1004	ASA 3 n-248	X <sup>2</sup>	DF	p
<b>Hipertenzija</b>	632 (62.9%)	200 (80.6%)	28.56	2	0.000
<b>Poremećaj ritma</b>	51 (5.1%)	34 (13.3%)	34.98	2	0.000
<b>Angina pektoris</b>	25 (2.5%)	37 (14.9%)	65.29	2	0.000
<b>Kardiomiopatija</b>	36 (3.6%)	62 (25.0%)	126.42	2	0.000
<b>Dijabetes melitus</b>	70 (7.0%)	79 (31.9%)	117.49	2	0.000
<b>Bubrežne bolesti</b>	16 (1.6%)	6 (2.4%)	0.80	2	0.670
<b>Anemija</b>	37 (3.7%)	6 (2.4%)	1.00	2	0.606



Naši rezultati pokazuju da su žene su češće imale anginu pektoris kao komorbiditet (5.5% vs 1.8%) u odnosu na muškarce. Takođe i anemija je češće bila zastupljena kod žena (3.9% vs 0.6%), gde je i registrovana statistički značajna razlika. U ostalima kategorijama nije bilo statistički značajne razlike. (tabela br.3.)

**Tabela R br. 3. Učestalost komorbiditeta u odnosu na pol bolesnika**

Obeležje	Muškarci n-171	Žene n-1081	X <sup>2</sup>	DF	p
<b>Hipertenzija</b>	115 (67.3%)	717 (66.3%)	0.057	1	0.862
<b>Poremećaj ritma</b>	11 (6.4%)	74 (6.8%)	0.040	1	1.000
<b>Angina pektoris</b>	3 (1.8%)	59 (5.5%)	4.302	1	<b>0.036</b>
<b>Kardiomiopatija</b>	12 (7.0%)	86 (8.0%)	0.180	1	0.761
<b>Dijabetes melitus</b>	23 (13.5%)	126 (11.7%)	0.453	1	0.525
<b>Bubrežne bolesti</b>	2 (1.2%)	20 (1.9%)	0.396	1	0.757
<b>Anemija</b>	1 (0.6%)	42 (3.9%)	4.85	1	<b>0.022</b>

U pogledu komorbiditeta u odnosu na starosne kategorije bolesnika (**tabela br. 5.**), dobili smo sledeće rezultate: u svim kategorijama, osim kada je reč o bubrežnim bolestima, registrovana je statistički značajna razlika između bolesnika različitih starosnih grupa. Hipertenzija je najčešće registrovana kod bolesnika starosi 60-69 godina i 70-79 godina, a najređe kod mladih od 50 god (79.3%..79.7%..41%). Poremećaji srčanog ritma su takođe registrovani sa najvećom učestlošću kod najstarijih bolesnika (14.5% kod bolesnika starosti 60-69 god) i 10% kod starijih od 80 god. Angina pektoris i kardiomiopatija takođe su najčešće registrovane kod bolesnika starosti od 60-69 i 70-79 godina.

**Tabela R br. 5. Učestalost komorbiditeta u odnosu na starosne kategorije bolesnika**

Obeležje	<50 god N=307	50-59 N=400	60-69 N=363	70-79 N=172	>80god N=10	X <sup>2</sup>	DF	p
<b>Hipertenzija</b>	126 (41.0%)	275 (68.8%)	288 (79.3%)	137 (79.7%)	6 (60.0%)	130.5	4	0.000
<b>Poremećaj ritma</b>	17 (5.5%)	17 (4.3%)	25 (6.9%)	25 (14.5%)	1 (10%)	21.311	4	0.000
<b>Angina pektoris</b>	1 (0.3%)	13 (3.3%)	30 (8.3%)	18 (10.5%)	0 (0%)	36.51	4	<b>0.000</b>
<b>Kardiomiopatija</b>	2 (0.7%)	22 (5.5%)	43 (11.8%)	31 (18.0%)	0 (0%)	58.7	4	0.000
<b>Dijabetes mellitus</b>	11 (3.6%)	32 (8.0%)	70 (19.3%)	35 (20.3%)	1 (10%)	56.67	4	0.000
<b>Bubrežne bolesti</b>	5 (1.6%)	4 (10%)	10 (2.8%)	3 (1.7%)	0 (0%)	3.63	4	0.458
<b>Anemija</b>	32 (10.4%)	6 (1.5%)	1 (0.3%)	4 (2.3%)	0 (0%)	61.64	4	<b>0.000</b>

Najčešća vrsta operacije u našoj studiji je bila totalna tireoidektomija koja je izvedena kod 77.9% bolesnika, zatim hemitireoidektomija kod 18.5%, dok je bilateralna disekcija vrata izvedena samo kod 1 bolesnika (0.1%), što je prikazano na **tabeli br.6.**

**Tabela R br. 6. Vrste operacija**

Naziv operacije	N	%
Lobektomija	34	2.7
Totalna tiroidektomija	975	77.9
Hemitireoidektomija	232	18.5
Loboistmektomija	4	.3
Paratireoidektomija	1	.1
Redukcija tumora	5	.4
Disekcija vrata bilateralna	1	.1

Na **tabeli br. 7.** prikazani su rezultati vezani za vrste operacija u odnosu na pol bolesnika. Vidi se da nije registrovana statistički značajna razlika u odnosu na tip operacije kod bolesnika muškog i ženskog pola ( $p>0.05$ ).

**Tabela R br. 7. Vrste operacija u odnosu na pol**

Naziv operacije	Pol	N (% u polu)	$\chi^2$	DF	P
Lobektomija	Muški	7 (4.1%)	5.367	5	0.498
	Ženski	27 (2.5%)			
Totalna tiroidektomija	Muški	130 (76%)			
	Ženski	845 (78.2%)			
Hemitireoidektomija	Muški	32 (18.7%)			
	Ženski	200 (18.5%)			
Loboistmektomija	Muški	0 (0%)			
	Ženski	4 (0.4%)			
Redukcija tumora	Muški	2 (1.2%)			
	Ženski	3 (0.3%)			
Bilateralna disekcija vrata	Muški	0 (0%)			
	Ženski	1 (0.1%)			

Takođe, nije registrovana statistički značajna razlika ni u odnosu na starosne kategorije bolesnika, kada je reč o vrsti operacije (**tabela br. 8.**). Bez obzira na životno doba bolesnika primenjene su različite vrste operacija u skladu sa prijemnom dijagnozom i sa sličnom učestalošću između bolesnika različitih starosnih grupa.

**Tabela R br.8. Naziv operacije u odnosu na starosne kategorije bolesnika**

Naziv operacije	Starosne kateg	N (%)	$\chi^2$	DF	p
Lobektomija	<50	8 (23.5%)	19.86	24	0.705
	50-59	12 (35.3%)			
	60-69	11 (32.45)			
	70-79	3 (8.85)			
	>80	0 (05)			
Tireoidektomija	<50	233 (23.9%)			
	50-59	296 (30.4%)			
	60-69	291 (29.8%)			
	70-79	146 (15%)			
	>80	9 (0.9%)			
Hemi-tireoidektomija	<50	64 (27.6%)			
	50-59	88 (37.9%)			
	60-69	58 (25%)			
	70-79	21 (9.1%)			
	>80	1 (0.4%)			
Loboistmektomija	<50	1 (25%)			
	50-59	1 (25%)			
	60-69	1 (25%)			
	70-79	1 (25%)			
	>80	0 (0%)			
Redukcija tumora	<50	0 (0%)			
	50-59	2 (40%)			
	60-69	2 (40%)			
	70-79	1 (20%)			
	>80	0 (0%)			
Disekcija bilateralna	<50	1 (50%)			
	50-59	1 (50%)			
	60-69	0 (0%)			
	70-79	0 (0%)			
	>80	0 (0%)			

Na **tabeli br. 9** je prikazano da su operacije koje su trajale kraće, do 60 minuta ( od 20-30 min i 30-60 min) statistični značajno bile češće kod žena, dok su operacije duže od 60 minuta češće bile kod muškaraca, zabeležena je visoka statistička značajnost ( $p=0.000$ ).

**Tabela R br. 9. Dužina trajanja operacije u odnosu na pol bolesnika**

Dužina trajanja operacije u minutima		Pol		X <sup>2</sup>	DF	p
		Muško	Žensko			
20-30 minuta	N	1	28	38.426	7	0.000
	%	.6%	2.6%			
31-60	N	57	477			
	%	33.3%	44.2%			
61-90	N	76	450			
	%	44.4%	41.7%			
91-120	N	27	105			
	%	15.8%	9.7%			
121-150	N	4	13			
	%	2.3%	1.2%			
151-180	N	5	1			
	%	2.9%	.1%			
181-210	N	1	4			
	%	.6%	.4%			
211-240	N	0	1			
	%	.0%	.1%			

Analiziranjem dužine trajanja operacija po grupama u odnosu na starosne kategorije bolesnika, dobili smo rezultate prikazane na **tabeli br.10**. Kod starijih bolesnika je primećen statistički trend, ali ne i statistički značajna razlika u produženom trajanju operacija kod starijih bolesnika ( $p=0.099$ ) u odnosu na mlađe bolesnike.

**Tabela R br. 10 Dužina trajanja operacije u odnosu na starosne kategorije**

Dužina trajanja operacije	Grupe					X <sup>2</sup>	DF	p
	<50	50-59	60-69	70-79	>80			
20-30 minuta	6 2.0%	12 3.0%	8 2.2%	3 1.7%	0 .0%	39.949	28	0.099
31-60	119 38.8%	185 46.4%	154 42.5%	71 41.3%	5 50.0%			
61-90	142 46.3%	157 39.3%	150 41.4%	73 42.4%	4 40.0%			
91-120	34 11.1%	39 9.8%	44 12.2%	15 8.7%	0 .0%			
121-150	4 1.3%	3 .8%	3 .8%	6 3.5%	1 10.0%			
151-180	0 .0%	3 .8%	2 .6%	1 .6%	0 .0%			
181-210	2 .7%	0 .0%	0 .0%	3 1.7%	0 .0%			
211-240	0 .0%	0 .0%	1 .3%	0 .0%	0 .0%			

U našoj studiji registrovana je visoko statistički značajna razlika u pogledu trajanja operacija kod bolesnika ASA II skora u poređenju sa bolesnicima ASA III skora. Operacije koje su trajale duže od 90 minuta su bile značajno češće kod bolesnika ASA III skora.

**Tabela R br.11** Dužina trajanja operacija po grupama u odnosu na ASA klasifikaciju

Trajanje operacije u minutima	ASA klasifikacija		X <sup>2</sup>	DF	P
	ASA 2	ASA 3			
20-30	28 2.8%	1 .4%	16.342	7	0.022
31-60	424 42.4%	110 44.2%			
61-90	428 42.8%	98 39.4%			
91-120	102 10.2%	30 12.0%			
121-150	12 1.2%	5 2.0%			
151-180	5 .5%	1 .4%			
181-210	2 .2%	3 1.2%			
211-240	0 .0%	1 .4%			

Naši rezultati pokazuju značajnu statističku razliku u odnosu na pol bolesnika i trajanje anestezije (**tabela br.12.**). Značajno više bolesnika muškog pola je bilo podrgnuto anesteziji koja je trajala od 90-120 minuta (25.7% vs 16.3%), kao i od 150-180 minuta (4.1% vs 0.2%), dok je u ostalim slučajevima bilo znatno više žena (p=0.000).

**Tabela R br.12. Dužina trajanja anestezija u odnosu na pol bolesnika**

Trajanje anestezije u min	pol		X <sup>2</sup>	DF	p
	muško	žensko			
20-30	0 .0%	7 .6%	40.016	8	0.000
31-60	28 16.4%	257 23.8%			
61-90	85 49.7%	598 55.3%			
91-120	44 25.7%	176 16.3%			
121-150	5 2.9%	35 3.2%			
151-180	7 4.1%	2 .2%			
181-210	1 .6%	3 .3%			
211-240	1 .6%	2 .2%			



U našoj studiji nije registrovana statistički značajna razlika u trajanju anestezije u odnosu na starosne kategorije ispitivanih bolesnika,  $p=0.129$ , i pored toga što je bilo čak 80% bolesnika starosti preko 80 godina registrovano u grupi od 61-90 minuta i 10% u grupi 151-180 min.

**(tabela br. 13.)**

**Tabela R br.13.** Dužina trajanja anestezija u odnosu na starosne kategorije

Trajanje anestezije u minutima	Starosne kategorije					X <sup>2</sup>	DF	p
	<50	50-59	60-69	70-79	>80			
20-30	1 .3%	5 1.3%	1 .3%	0 .0%	0 .0%	41.141	32	0.129
31-60	64 20.8%	102 25.5%	87 24.0%	32 18.6%	0 .0%			
61-90	174 56.7%	209 52.3%	199 54.8%	93 54.1%	8 80.0%			
91-120	58 18.9%	67 16.8%	61 16.8%	33 19.2%	1 10.0%			
121-150	7 2.3%	13 3.3%	10 2.8%	10 5.8%	0 .0%			
151-180	1 .3%	3 .8%	3 .8%	1 .6%	1 10.0%			
181-210	1 .3%	1 .3%	0 .0%	2 1.2%	0 .0%			
211-240	1 .3%	0 .0%	1 .3%	1 .6%	0 .0%			

Na **tabeli br.14.** prikazani su rezultati trajanja anestezije u odnosu na ASA klasifikaciju. Nije registrovana statistički značajna razlika ( $p=0.373$ ), odnosno bolesnici ASA II i ASA III -skora su sa skoro podjednakom učestalošću bili povrgnuti anestezijama različitog trajanja.

**Tabela R br.14. Dužina trajanja anestezije u odnosu na ASA klasifikaciju**

Trajanje anestezije u minutima	ASA klasifikacija		X <sup>2</sup>	DF	p
	ASA 2	ASA 3			
20-30	7 .7%	0 .0%	8.642	8	0.373
31-60	229 22.8%	56 22.5%			
61-90	550 54.8%	133 53.4%			
91-120	174 17.3%	46 18.5%			
121-150	32 3.2%	8 3.2%			
151-180	7 .7%	2 .8%			
181-210	2 .2%	2 .8%			
211-240	1 .1%	2 .8%			

Na **tabeli br.15.** su prikazane minimalne, maksimalne i prosečne doze intravenskih anestetika koje su bolesnici primili u našoj studiji. Od ukupno 1252 bolesnika njih 1213 je dobilo opioidni analgetik, dok je najčešće korišćeni hipnotik bio propofol koji je dobilo 1182 bolesnika.

**Tabela R br. 15. Primenjene doze IV anestetika**

Anestetik (doza u mg)	N	Minimum	Maximum	Prosek	SD
PROPOFOL	1182	20.00	300.00	121.58	25.356
TIOPENTON	9	100.00	350.00	270.56	71.739
ETOMIDAT	36	10.00	32.00	17.94	4.388
MIDAZOLAM	200	1.00	10.00	1.88	1.29
OPIOIDI	1213	.000	2.000	.183	.1312

Doziranje intravenskih anestetika u našoj studiji prikazano je na **tabeli br. 16.** Prosečne primenjene doze propofola u odnosu na kilograme telesne težine bile su od 0.24-3.26 mg/kg TT tiopentona od 1.25-4.12 mg/kg TT, etomidata 1.25-4.12 mg/kg TT i midazolama 0.01-0.13 mg/kg TT.

**Tabela R br. 16. Doza IV anestetika po kilogramu telesne težine**

Anestetik	N	Minimum (mg/kg)	Maximum (mg/kg)	Mean	Std. Deviation
Propofol	1182	.24	3.26	1.6090	.301
Tiopenton	9	1.25	4.12	3.6017	.909
Etomidat	36	.15	.48	.2387	.074
Midazolam	200	.01	.13	.0248	.018

Naši rezultati pokazuju da je registrovana statistički značajna razlika u odnosu na primenjene doze propofola kod različitih starosnih kategorija bolesnika. Najmanje doze su primenjene kod najstarijih bolesnika. Kada je reč o prosečnim dozama tiopentona, etomidata i midazolama, tu nismo registrovali statistički značajnu razliku u odnosu na starost bolesnika. (**tabela br.17.**)

**Tabela R br. 17. Doze primenjenih IV anestetika u odnosu na starosne kategorije**

Doza u mg	Starosne kateg	N	Prosečna vred	SD	SE	DF	F	p
Propofol	<50	294	122.50	29.38	1.71	4	5.25	0.000
	50-59	387	124.66	25.31	1.29			
	60-69	341	120.85	22.55	1.22	1177		
	70-79	152	114.08	21.55	1.76			
	>80	8	112.50	14.88	5.26	1181		
Tiopenton	<50	4	308.75	34.97	17.48	2	4.45	0.065
	50-59	3	283.33	28.87	16.67			
	60-69	0	/	/	/	6		
	70-79	2	175.00	106.07	75.00			
	>80	0	/	/	/	8		
Etomidat	<50	5	15.40	3.85	1.72	4	1.34	0.276
	50-59	4	15.50	2.52	1.25			
	60-69	11	18.36	4.97	1.49	31		
	70-79	14	19.50	4.38	1.17			
	>80	2	17.94	0.00	0.00	35		
Midazolam	<50	58	2.14	1.72	0.23	3	1.712	0.166
	50-59	76	1.76	1.01	0.12			
	60-69	46	1.66	0.93	0.14	196		
	70-79	20	2.15	1.46	0.33			
	>80	0	/	/	/	199		

Na **tabeli br.18.** su prikazane doze IV anestetika u odnosu na pol. Kod bolesnika muškog pola su primenjene statistički značajno veće doze propofola u odnosu na bolesnice ženskog pola ( $p=0.000$ ), dok su doze tiopentona, etomidata i midazolama bile približno slične kod bolesnika oba pola.

**Tabela R br.18. Doza IV anestetika u odnosu na pol**

Doza u mg	Pol	N	Prosečna vred	SD	SE	T	DF	p
Propofol	Muski	159	142.39	29.97	2.38	11.75	1180	0.000
	Zenski	1023	118.35	22.94	0.72			
Tiopenton	Muski	2	267.50	24.75	17.50	-0.064	7	0.951
	Zenski	7	271.43	82.19	31.07			
Etomidat	Muski	7	20.00	6.83	2.59	1.400	34	0.171
	Zenski	29	17.45	3.57	0.66			
Midazolam	Muski	36	2.13	1.37	0.22	1.294	198	0.197
	Zenski	162	1.83	1.27	0.09			

Na **tabeli br. 19.** su prikazane prosečne doze IV anestetika u odnosu na ASA klasifikaciju i vidi se da nije registrovana statistički značajna rezlika u primenjenim dozama IV anestetika kod bolesnika ASA II i ASA III skora.

**Tabela R br. 19. Doza IV anestetika u odnosu na ASA klasifikaciju**

Doza u mg	Pol	N	Prosečna vred	SD	SE	T	DF	p
Propofol	ASA 2	962	121.98	25.61	0.83	1.129	1180	0.259
	ASA 3	220	119.84	24.21	1.63			
Tiopenton	ASA 2	5	290.00	45.14	20.31	0.898	7	0.399
	ASA 3	4	246.25	97.76	48.88			
Etomidat	ASA 2	21	17.48	4.53	0.99	-0.753	34	0.457
	ASA 3	15	18.60	4.23	1.09			
Midazolam	ASA 2	155	1.89	1.32	0.11	-0.008	198	0.993
	ASA 3	45	1.89	1.22	0.18			

**Tabela br.20.** prikazuje doze primenjenih mišićnih relaksanata. Najčešće primenjenivani relaksant je sukcinil holing, a zatim rokuronijum bromid.

**Tabela R br. 20. Primenjene doze mišićnih relaksanata**

Mišićni relaksant	N	Min	Max	Sred.vre	SD
SUKCINILHOLIN	1005	40.00	220.00	88.012	16.738
ROKURONIUM	927	6.00	140.00	47.853	16.135
ATRAKURIUM	113	5.00	75.00	34.664	15.426
PANKURONIUM	241	3.00	14.00	4.452	1.200

Na **tabeli br.21.** su prikazane prosečne doze mišićnih relaksanata u odnosu na kilograme telesne težine. Prosečna doza sukcinil holina je bila  $1.156 \pm 0.159$ , dok je prosečna doza rokuronijum bromida bila  $0.635 \pm 0.203$ .

**Tabela R br.21. Prosečne doze mišićnih relaksanata u odnosu na kg/tt**

Mišićni relaksant (mg/kg TT)	N	Min	Max	Mean	SD
Sukcinil holin	1005	.42	2.39	1.156	0.159
Rokuronijum	927	.07	1.62	0.635	0.203
Atrakurijum	113	.06	1.00	0.468	0.206
Pankuronijum	241	.03	.11	0.057	0.013

Na **tabeli br.22.** se vidi da nije registrovana statistički značajna razlika u primenjenim dozama mišićnih relaksanata u odnosu na pol.

**Tabela R br.22. Doza mišićnih relaksanata po kilogramu telesne težine u odnosu na pol**

Doza u mg/kg	Pol	N	Prosečna vred	SD	SE	T	DF	p
Sukcinilholin	Muški	135	1.14	0.14	0.012	-0.904	1003	0.366
	Ženski	870	1.58	0.16	0.005			
Rocuronium bromide	Muški	123	0.649	0.219	0.019	0.839	925	0.402
	Ženski	804	0.633	0.200	0.007			
Atracurium	Muški	14	0.319	0.213	0.057	-2.975	111	0.004
	Ženski	99	0.489	0.198	0.019			
Pancuronium	Muški	45	0.061	0.017	0.003	2.007	239	0.046
	Ženski	196	0.057	0.011	0.000			

Doze sukcinil holina su bile nešto veće kod bolesnika ASA II skora, ali bez statistički značajne razlike (1.16 vs.1.13,  $p=0.061$ ). Takođe, nije registrovana statistički značajna razlika ni u prosečnim dozama ostalih mišićnih relaksanata kod bolesnika ASA II i ASA III skora. (**tabela br. 23.**)

**Tabela R br.23. Prosečne doze mišićnih relaksanata u odnosu na ASA klasifikaciju**

Doza u mg/kg	ASA	N	Prosečna vred	SD	SE	T	DF	p
Succinilholin	ASA 2	822	1.160	0.161	0.006	1.874	1003	0.061
	ASA 3	183	1.136	0.150	0.011			
Rocuronium bromide	ASA 2	730	0.632	0.200	0.007	-1.104	925	0.270
	ASA 3	197	0.649	0.211	0.015			
Atracurium	ASA 2	97	0.470	0.211	0.021	0.352	111	0.725
	ASA 3	16	0.451	0.180	0.045			
Pancuronium	ASA 2	204	0.058	0.012	0.000	1.041	239	0.299
	ASA 3	37	0.055	0.014	0.002			

je statistički značajna razlika u primenjenoj dozi rokuronijum bromida u odnosu na starosne kategorije bolesnika. Kod najstarijih bolesnika su primenjene značajano manje doze (0.67 kod mlađih od 50 god vs. 0.52 kod starijih od 80 god;  $p=0.007$ ). Doze ostalih relaksanata se nisu razlikovale između ispitivanih starosnih kategorija. (tabela br. 24.)

**Tabela R br.24. Prosečne doze mišićnih relaksanata u odnosu na starosne kategorije**

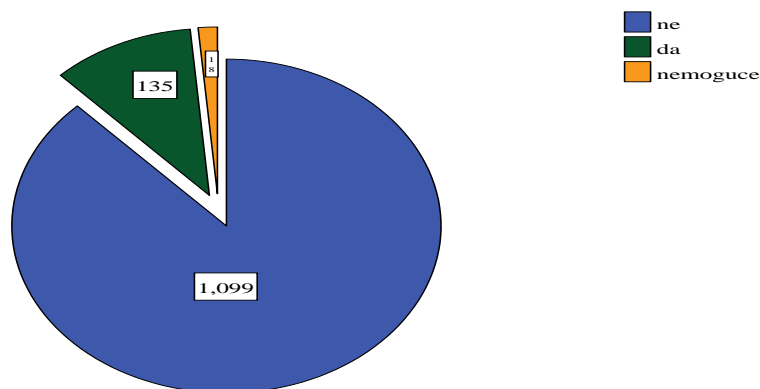
Doza (u mg/kg)	Starosne kategor.	N	Prosečna vrednost	SD	SE	DF	F	p
Sukcinitilholin	<50	244	1.159	0.158	0.010	4	0.212	0.932
	50-59	325	1.153	0.171	0.009			
	60-69	300	1.156	0.145	0.008	1000		
	70-79	129	1.158	0.164	0.014			
	>80	7	1.109	0.084	0.032	1004		
Rocuronium bromide	<50	231	0.671	0.223	0.015	4	3.516	0.007
	50-59	293	0.638	0.209	0.012			
	60-69	265	0.610	0.189	0.011	922		
	70-79	131	0.623	0.173	0.015			
	>80	7	0.524	0.078	0.029	926		
Artacurium	<50	24	0.513	0.234	0.048	4	0.614	0.653
	50-59	43	0.451	0.194	0.029			
	60-69	30	0.473	0.207	0.038	108		
	70-79	14	0.326	0.190	0.051			
	>80	2	0.468	0.303	0.214	112		
Pancuronium	<50	66	0.059	0.014	0.002	4	0.915	0.456
	50-59	72	0.059	0.014	0.002			
	60-69	78	0.057	0.012	0.001	236		
	70-79	29	0.057	0.009	0.002			
	>80	2	0.046	0.002	0.001	240		



## IV-2 OTEŽANA INTUBACIJA

Rezultati naše studije pokazuju da je kod 135 bolesnika zapažena otežana intubacija (10,78%), dok je kod 18 intubacija bolesnika bila nemoguća (1.44%). (**grafikon br. 4**)

**Grafikon br. 4. Otežana intubacija**



Na **tabeli br.25.** je prikazano da je otežana intubacija, pre svega nemoguća, bila značajno češće registrovana kod bolesnika veće telesne težine, odnosno većeg body mass index-a ( $p=0.000$  i  $p=0.000$ ), dok nije bilo razlike u odnosu na starost bolesnika ( $p=0.126$ ).

**Tabela R br.25. Otežana intubacija u odnosu na demografske karakteristike bolesnika**

	Otežana intubacija	N	Mean	SD	SE	DF	F	P
Starost	ne	1099	56.62	11.480	.346	2	2.078	0.126
	da	135	58.68	10.867	.935	1250		
	nemoguće	18	58.11	10.889	2.567	1252		
telesna težina	ne	1099	76.1128	15.02124	.45311	2	16.914	0.000
	da	135	78.9444	14.07598	1.21147	1250		
	nemoguće	18	95.8333	21.81810	5.14258	1252		
body mass index	ne	1099	27.0693	4.64271	.14005	2	12.925	0.000
	da	135	28.4910	4.82986	.41569	1250		
	nemoguće	18	31.5894	8.67328	2.04431	1252		

Na **tabeli br.26.** je prikazana učestalost otežane intubacije u odnosu na starosne kategorije bolesnika. Nije registrovana statistički značajna razlika u učestalosti u odnosu na starost bolesnika.

**Tabela R br.26. Otežana intubacija u odnosu na starosne kategorije**

Otežana intubacija	Starosne kategorije					x	df	P
	<50	50-59	60-69	70-79	>80			
Ne	278 90.6%	348 87.0%	319 87.9%	147 85.5%	7 70.0%	10.138	8	0.255
Da	26 8.5%	46 11.5%	38 10.5%	23 13.4%	2 20%			
Nemoguća	3 1%	6 1.5%	6 1.7%	2 1.2%	1 10%			

Na **tabeli br.27.** prikazan je uticaj različitih komorbiditeta na pojavu otežane intubacije. Vidi se da postoji znatna razlika u učestalosti otežane intubacije u odnosu na pol. To se, pre svega, odnosu na učestalost nemoguće intubacije koja je registrovana kod 3.5% muškaraca i 1.1% žena. Takođe je primećena statistički značajna razlika i u odnosu na ASA klasifikaciju. Naime, kod 16.1% bolesnika ASA III grupe je registrovana otežana intubacija za razliku od 9.5% bolesnika ASA II grupe. Što se tiče uticaja svakog pojedinačnog komorbiditeta, vidi se da su poremećaji ritma i angina pektoris u statistički značajno većem broju bili prisutni kod bolesnika koji su imali otežanu intubaciju ( $p=0.003$  i  $p=0.035$ ).

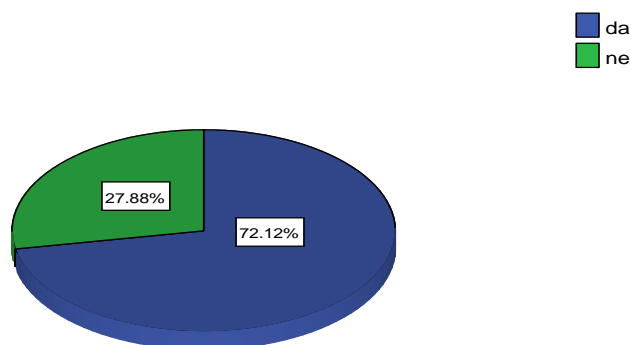
**Tabela R br.27. Otežana intubacija u odnosu na komorbiditete**

		Otežana intubacija			X	DF	p
		Ne	da	nemoguća			
Pol	Muškarci	149 (87.1%)	16 (9.4%)	6 (3.5%)	6.292	2	0.043
	žene	950 (87.9%)	119 (11.0%)	12 (1.1%)			
ASA	ASA 2	891 (88.8%)	95 (9.5%)	17 (1.7%)	11.00	2	0.004
	ASA 3	208 (83.5%)	40 (16.1%)	1 (0.4%)			
HTA	Da	727 (87.4%)	94 (11.3%)	11 (1.3%)	0.886	2	0.642
	Ne	372 (88.6%)	41 (9.8%)	7 (1.7%)			
Poremećaji ritma	Da	66 (77.5%)	15 (17.6%)	4 (4.7%)	11.826	2	0.003
	Ne	1033 (88.5%)	120 (10.3%)	14 (1.2%)			
Angina pectoris	Da	48 (77.4%)	12 (19.4%)	2 (3.2%)	6.692	2	0.035
	Ne	1051 (88.3%)	123 (10.3%)	16 (1.3%)			
Kardiomiopatija	Da	82 (83.7%)	14 (14.3%)	2 (2.0%)	1.683	2	0.431
	Ne	1017 (88.1%)	121 (10.5%)	16 (1.4%)			
Dijabetes meli	Da	130 (11.8%)	18 (13.3%)	1 (5.6%)	0.961	2	0.619
	Ne	969 (88.2%)	117 (86.7%)	17 (94.4%)			
Bubrežne bolesti	Da	19 (1.7%)	3 (2.2%)	0 (0.0%)	0.496	2	0.780
	Ne	1080 (98.3%)	132 (97.8%)	18 (100%)			
Anemija	Da	40 (3.6%)	3 (2.2%)	0 (0.0%)	1.378	2	0.502
	Ne	1059 (96.4%)	132 (97.8%)	18 (100%)			

### **IV-3 INTRAOPERATIVNI HEMODINAMSKI POREMEĆAJI (ZBIRNO)**

Rezultati našeg israživanja pokazuju da su intraoperativne hemodinamski poremećaji (IOHP) registrovani kod 72.12 % bolesnika, dok je 27.88% bilo bez poremećaja, tj. komplikacija. (grafikon br. 5.)

**Grafikon br. 5 Učestalost intraoperativnih hemodinamskih poremećaja**



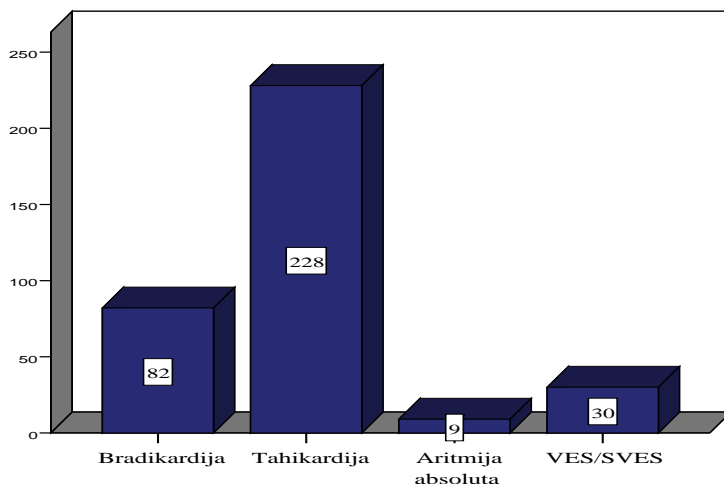
**Tabela br. 28.** prikazuje učestalost pojedinih vrsta intraoperativnih hemodinamskih poremećaja. Najveći broj bolesnika je imao intraoperativnu hipertenziju (61.4%), dok je hipertenzivna kriza bila najređi poremećaj i registrovana je kod 3.1% bolesnika.

**Tabela R br.28. Učestalost IO hemodinamskih komplikacija/poremećaja**

Vrste intraoperativnih KV komplikacija	N	%
<b>Hipertenzija</b>	Da 769	61.4%
	Na 483	38.6%
<b>Hipertenzivna kriza</b>	Da 39	3.1%
	Ne 1213	96.9%
<b>Hipotenzija</b>	Da 81	6.5%
	Ne 1171	93.5%
<b>Poremećaji srčanog ritma</b>	Da 349	27.9%
	Ne 903	72.1%

Intraoperativni poremećaji srčanog ritma su registrovani kod ukupno 349 (27.9%) bolesnika. Najčešća je bila intraoperativna tahikardija, kod 228 bolesnika, dok je novonastala aritmija absoluta registrovana sa najmanjom učestalošću, kod 9 bolesnika. **(grafikon br. 6.)**

**Grafikon br. 6. Učestalost intraoperativnih poremećaja srčanog ritma**



Poređenjem životnog doba, BMI-a, ASA-statusa i drugih karakteristika bolesnika sa i bez IOHP dobili smo sledeće rezultate: značajno više bolesnika iz grupe sa IOHP je imalo BMI>25 kg/m<sup>2</sup> (68.5% vs 58.5%, p=0.001). Takođe je registrovana statistički značajna razlika u odnosu na ASA klasifikaciju, više bolesnika ASA III skora je imalo IOHP u poređenju sa bolesnicima ASA II skora (21.5% vs 15.2%, p=0.012). Bolesnici sa IOHP su bili značajno stariji, češće su imali hipertenziju i kardiomiopatiju u anamnezi (p=0.000 I p=0.002). (**tabela br. 29.**)

**Tabela R br.29. Uporedne karakteristike bolesnika sa i bez IOHP**

	IOHP		p
	Da	Ne	
<b>Pol (žene)</b>	780 (86.4%)	301 (86.2%)	0.951
<b>BMI &gt;25 kg/m<sup>2</sup></b>	619 (68.5%)	204 (58.5%)	0.001*
<b>ASA 2</b>	708 (70.5%)	296 (78.7%)	0.012*
<b>ASA 3</b>	194 (29.5%)	53 (21.3%)	
<b>Starost (prosek±SD)</b>	58.3±11.1	53.2±11.4	0.000*
<b>Prijemna dg (polinodозна struma)</b>	482 (53.4%)	152 (43.6%)	0.167
<b>Hipertenzija</b>	643 (71.2%)	189 (54.2%)	0.000*
<b>Poremećaj ritma</b>	63 (7.0%)	22 (6.3%)	0.671
Bradikardija	2 (3.2%)	0 (0%)	0.601
Tahikardija	14 (22.2%)	10 (45.5%)	
Atrialna fibrilacija/flater	31 (49.2%)	5 (22.7%)	
Česte VES/SVES**	16 (25.4%)	7 (31.8%)	0.125
<b>Angina pectoris</b>	50 (5.5%)	12 (3.4%)	
<b>Kardiomiopatija</b>	84 (9.3%)	14 (4.0%)	0.002*
<b>Dijabetes melitus</b>	117 (13%)	32 (9.2%)	0.064
<b>Insulin zavisni DM</b>	36 (30.8%)	8 (25%)	0.672
<b>Bubrežne bolesti</b>	16 (1.8%)	6 (1.7%)	0.949

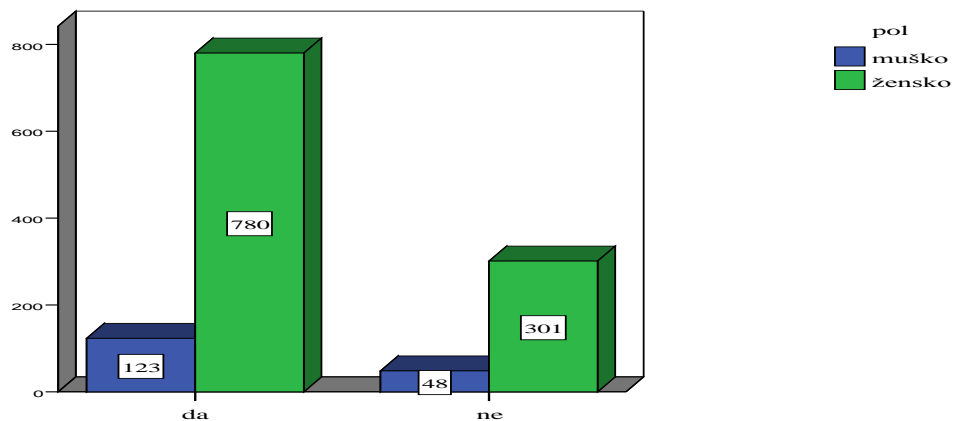
**Tabela br.30.** prikazuje učestalost komplikacija tokom različitih faza anestezije (uvod, tok, buđenje). Registrovana je visoko statistički značajna razlika u odnosu na trajanje operacije i trajanje anestezije kod bolesnika sa IOHP u odnosu na bolesnike koji nisu imali IOHP.

**Tabela R br.30. Komplikacije tokom anestezije**

	IOHP		P
	Da	Ne	
<b>Otežana intubacija</b>	109 (12.2%)	44(12.6%)	0.795
<b>Ostale komikacije na uvodu</b>	213 (23.6%)	74 (21.2%)	0.368
<b>Tip operacije</b>	702(77.7%)	257(73.6%)	0.103
<b>Trajanje operacije (min)</b>	70.4±23.9	67±24.4	0.008*
<b>Trajanje anestezije (min)</b>	80.3±24.3	76.9±25.5	0.006*
<b>Komplik.na buđenju</b>	24 (2.7%)	4 (1.1%)	0.105

Nije registrovana statistički značajna razlika u učetslosti IOHP u odnosu na pol ispitivanih bolesnika, što je prikazano na **grafikonu br. 7.**

**Grafikon br.7. Učestalost IOHP u odnosu na pol**



**Tabela br.31.** prikazuje učestalost IOHP u odnosu na starosne kategorije bolesnika. Vidi se da su se IOHP u znatno većem procentu registrovali kod bolesnika starijih od 60 godina, dok kod mlađih od 60 godina nije registrovana razlika.

**Tabela R br.31. IOHP u odnosu na starosne kategorije**

Starosne kategorije	IOHP		X <sup>2</sup>	df	p
	da	ne			
<50	183 20.3%	124 35.5%	47.68	4	0.000
50-59	285 31.6%	115 33.0%			
60-69	277 30.7%	86 24.6%			
70-79	148 16.4%	24 6.9%			
>80	10 1.1%	0 0%			

**Tabela R br.32.** prikazuje učestalost IOHP u odnosu na ASA klasifikaciju. Značajno više bolesnika ASA 3 grupe je imalo IOHP u odnosu na bolesnike ASA 3 grupe koji nisu imali IOHP (21.5% vs 15.2%).

**Tabela R br.32. IOHP u odnosu na ASA klasifikaciju**

ASA-status	IOHP		X <sup>2</sup>	df	p
	da	ne			
ASA 2	707 78.3%	296 84.8%	6.714	1	0.009
ASA 3	196 21.7%	53 15.2%			



Univarijantna regresiona analiza je pokazala da su prediktori pojave IOHP sledeći: ASA klasifikacija, starost bolesnika, BMI, kardiomiopatija i hipertenzija kao komorbiditeti, kao i trajanje operacije i trajanje anestezije. Multivarijantna analiza je pokazala da su nezavisni prediktori pojave IOHP starost preko 50 godina, kao i postojanje hipertenzije i kardiomiopije kao komorbiditeta. (tabela br. 33.)

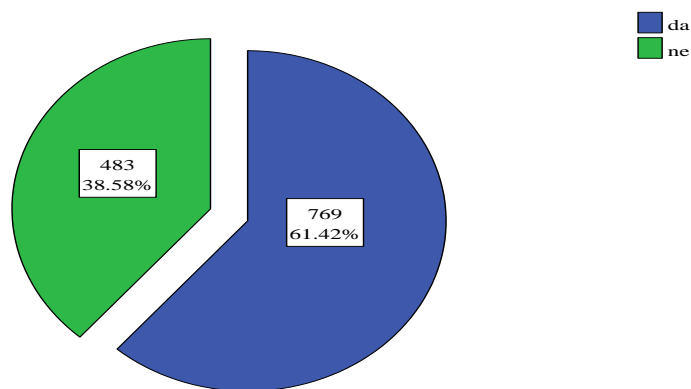
**Tabela R br.33. Logistička regresiona analiza za IOHP**

Obeležje	IOHP			
	Univarijantna		Multivarijantna	
	OR(95%CI OR)	P	OR(95%CI OR)	p
ASA	0,808(0,684-0,955)	0,012*	1,026(0,853-1,233)	0,788
Starost ≥50 god.	0,962(0,951-0,972)	0,000	0,971(0,959-0,983)	0,000*
Pol	0,989(0,691-1,416)	0,951		
BMI	0,645(0,500-0,833)	0,001*	0,945(0,809-1,104)	0,475
Prijemna dg	1,019(0 992-1,046)	0,168		
Hipertenzija	0,478(0,370-0,616)	0,000*	0,628(0,474-0,832)	0,001*
Poremećaj sr. ritma	0,897(0,543-1,482)	0,671		
Tip srčane aritmije	0,955(0,809-1,127)	0,584		
Angina pectoris	0,607(0,320-1,155)	0,128		
Kardiomiopatija	0,407(0,228-0,728)	0,002*	0,529(0,282-0,993)	0,047*
Dijabetes mellitus	0,678(0,449-1,024)	0,065		
Insulin zavisni DM	1,197(0,522-2,747)	0,671		
Bubrežne bolesti	0,970(0,376-2,499)	0,949		
Vrsta bubrež. bolesti	0,975(0,664-1,433)	0,899		
Vrsta operacije	1,033(0,992-1,075)	0,113		
Otežana intubacija	1,180(0,864-1,611)	0,298		
Trajanje operacije (min)	0,994(0,988-0,999)	0,027*	0,991(0,966-1,017)	0,486
Trajanje anestezije (min)	0,810(0,694-0,945)	0,007*	1,004(0,979-1,029)	0,759

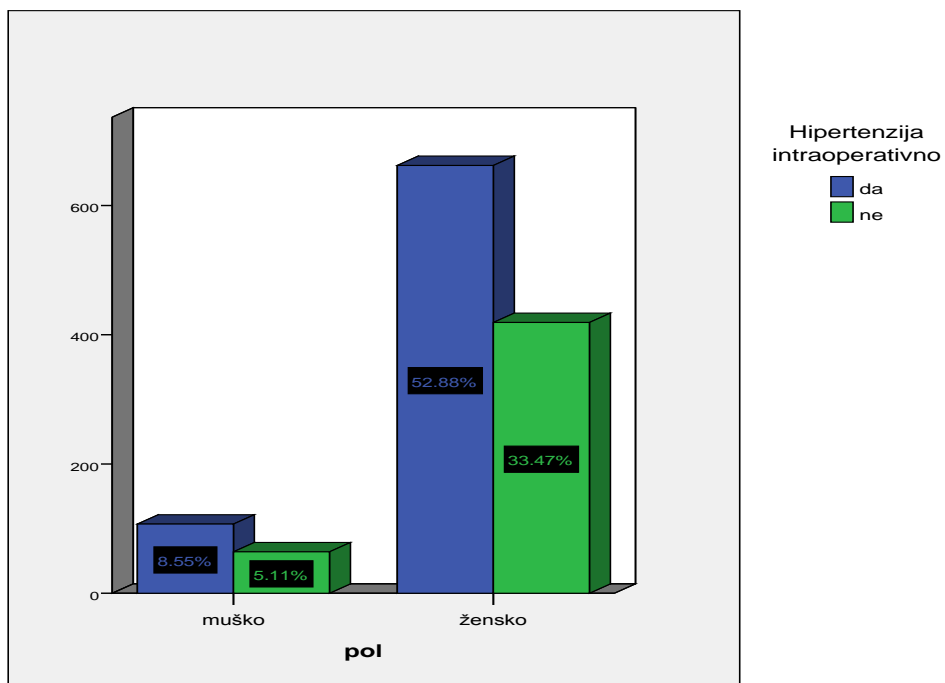
#### IV-4 INTRAOPERATIVNA HIPERTENZIJA

Intraoperativna hipertenzija (IOHTA) je registrovana kod 769 odnosno 61.42% bolesnika, sa približno podjednakom učestalošću kod bolesnika oba pola. (grafikoni br. 8 i br. 9)

**Grafik br. 8. Učestalost intraoperativne hipertenzije**



**Grafik br. 9. Intraoperativna hipertenzija u odnosu na pol**



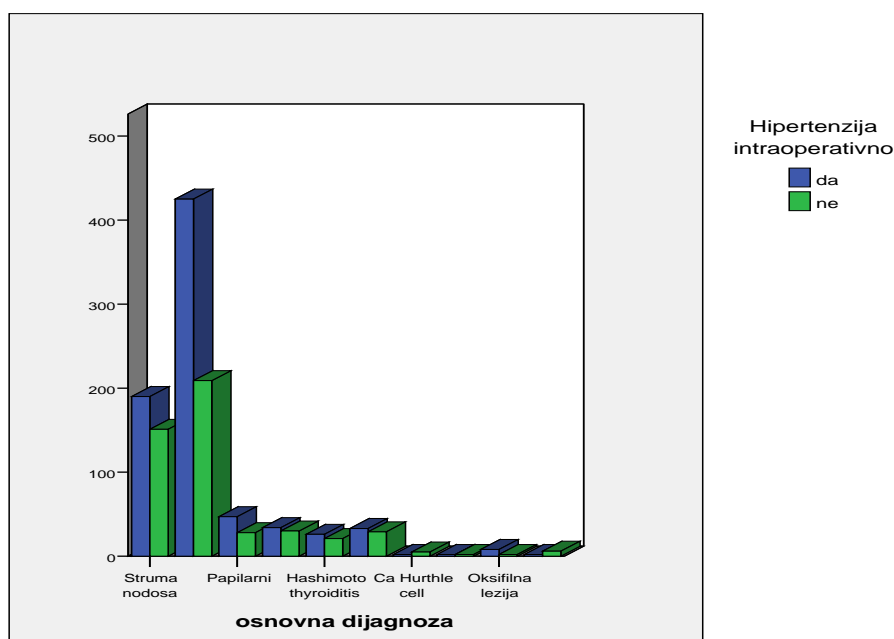
Registrovana je visoko statistički značajna razlika u odnosu na učestalost intraoperativne hipertenzije kod različitih starosnih kategorija bolesnika. Ova razlika je naročito izražena kod bolesnika starijih od 60 godina, dok je u grupi mlađih od 50 i od 50-59 godina veći broj bolesnika bio bez intraoperativne hipertenzije. (tabela br.34.)

**Tabela R br.34. Intraoperativna hipertenzija u odnosu na starosne kategorije**

Starosne kategorije	Hipertenzija intraoperativno		X <sup>2</sup>	df	p
	da	ne			
<50	131 17.0%	176 36.4%	76.66	4	0.000
50-59	245 31.9%	155 32.1%			
60-69	250 32.5%	113 23.4%			
70-79	135 17.6%	37 7.7%			
>80	8 1.0%	2 .4%			

U našoj studiji nije registrovana statistički značajna razlika u odnosu na prijemnu dijagnozu,  $p > 0.05$ . (grafikon br. 10.)

**Grafikon br. 10. Učestalost intraoperativne hipertenzije u odnosu na prijemnu dijagnozu**



Bolesnici kod kojih je registrovana intraoperativna hipertenzija su bili značajno stariji u odnosu na bolesnike bez intraoperativne hipertenzije ( $p=0.000$ ), u značajno većem broju ASA III skora (22.8% vs 14.9%,  $p=0.000$ ), imali su veći BMI. Od komorbiditeta, u značajno većem broju su imali hipertenziju, kardiomiopatiju i dijabetes melitus. Trajanje operacije i trajanje anestezije je bilo značajno duže u grupi bolesnika sa IO hipertenzijom. Takođe je i postoperativna hipertenzija bila češća kod bolesnika koji su umali i inraoperativnu hipertenziju. (tabela br. 35.)

**Tabela R br.35. Uporedne karakteristike bolesnika sa i bez intraoperativne hipertenzije**

Obeležje	Sa IO HTA n=769 (61.42%)	Bez IOHTA n=483 (38.58%)	P
Godine (prosek ± SD)	59.23 ± 10.47	53.09 ± 11.85	**0.000
Pol (žene)	662 (86.1%)	419 (86.7%)	0.739
(muškarci)	107 (13.9%)	64 (13.3%)	
ASA			
ASA II	593 (77.2%)	411 (85.1%)	**0.001
ASA III	175 (22.8%)	72 (14.9%)	
BMI >25 kg/m <sup>2</sup>	548 (71.3%)	275 (56.9%)	**0.000
Hipertenzija	573 (77.1%)	235 (50.9%)	**0.000
Kardiomiopatija	75 (9.8%)	23 (4.8%)	**0.001
Poremećaji sr.ritma	48 (6.2%)	37 (7.7%)	0.332
Angina pectoris	44 (5.7%)	18 (3.7%)	0.113
Dijabetes mellitus	111 (14.4%)	38 (7.9%)	**0.000
Insulin zavisni DM	35 (31.5%)	9 (23.7%)	0.503
Bubrežne bolesti	15 (2%)	7 (1.4%)	0.511
Anemija	18 (2.3%)	25 (5.2%)	**0.007
Otežana intubacija	91 (11.8%)	62 (12.9%)	0.287
Vrsta operacije#	609 (79.2%)	350 (72.5%)	0.220
Trajanje operacije (min)	71.2± 23.7	66.7 ± 24.5	**0.000
Trajanje anestezije (min)	81.1 ± 24.1	76.8 ± 25.4	**0.000
Postoperativna hipertenzija	231 (30%)	46 (9.5%)	**0.000

Na **tabeli br.36.** je prikazano da je intraoperativna hipertenzija znatno češće registrovana kod bolesnika kod kojih je operacija trajala duže od 60 minuta. Bolesnici kod kojih je operacija trajala od 20-30 minuta, kao i od 31-60 minuta u većem procentu nisu imali intraoperativnu hipertenziju,  $p=0.012$ .

**Tabela R br.36. Učestalost intraoperativne hipertenzije u odnosu na trajanje operacije**

Trajanje operacije u minutima	Hipertenzija intraoperativno		X <sup>2</sup>	DF	p
	da	ne			
20-30	15 2.0%	14 2.9%	18.068	7	0.012
31-60	304 39.5%	230 47.8%			
61-90	340 44.2%	186 38.7%			
91-120	93 12.1%	39 8.1%			
121-150	10 1.3%	7 1.5%			
151-180	5 .7%	1 .2%			
181-210	1 .1%	4 .8%			
211-240	1 .1%	0 .0%			

**Tabela br.37.** pokazuje da je 58.4% bolesnika kod kojih je operacija trajala duže od 60 minuta imala intraoperativnu hipertenziju, odnosno 41.6% bolesnika kod kojih je operacija trajala kraće od 60 min.  $p=0.001$ .

**Tabela R br.37. Intraoperativna HTA u odnosu na trajanje operacije od 60 min**

Trajanje operacije	Hipertenzija intraoperativno		X <sup>2</sup>	DF	p
	da	ne			
< 60min	319 41.6%	244 51.2%	10.855	1	0.001
>60min	448 58.4%	233 48.8%			

Postoji statistički značajna razlika u učestalosti intraoperativne hipertenzije u odnosu na trajanje anestezije. Na **tabeli br. 38.** se vidi da je intraoperativna hipertenzija češće bila registrovana kod bolesnika kod kojih he anestezija trajala duže od 90 minuta.

**Tabela R br. 38. Intraoperativna hipertenzija u odnosu na trajanje anestezije**

Trajanje anestezije u minutima	Hipertenzija intraoperativno		X <sup>2</sup>	DF	p
	da	ne			
20-30	2 .3%	5 1.0%	21.462	8	0.006
31-60	160 20.8%	125 25.9%			
61-90	413 53.7%	270 55.9%			
91-120	155 20.2%	65 13.5%			
121-150	30 3.9%	10 2.1%			
151-180	6 .8%	3 .6%			
181-210	1 .1%	3 .6%			
211-240	1 .1%	2 .4%			

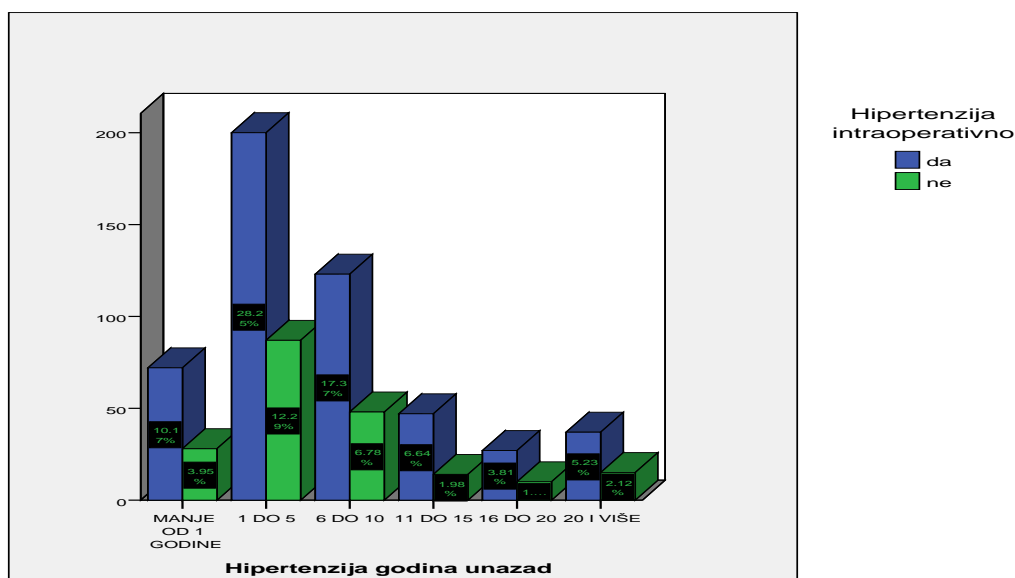
Na **tabeli br. 39.** su prikazane prosečne vrednosti sistolnog i dijastolnog pritiska tokom različitih faza operacije. Vidi se da su najviše prosečne vrednosti izmerene prilikom preparisanja žlezde ( $151.57 \pm 28.59$ ), a najniže na uvodu ( $149.23 \pm 30.81$ ).

**Tabela R br. 39. Prosečne vrednosti krvnog pritiska tokom operacije**

Faza operacije	Min	Max	prosek	SD
<b>Uvod</b>				
sistolni KP	50	260	149.23	30.806
dijastolni KP	25	159	90.30	18.416
<b>Preparisanje</b>				
sistolni KP	60	255	151.57	28.593
dijastolni KP	11	1122	93.67	40.834
<b>Ekstirpacija</b>				
sistolni KP	77	210	138.36	19.741
dijastolni KP	40	140	85.41	12.789
<b>Budjenje</b>				
sistolni KP	90	200	149.83	19.860
dijastolni KP	60	120	91.26	13.002

Na **grafikonu br. 11.** je pokazano da nije registrovana značajna razlika u učestalosti intraoperativne hipertenzije u odnosu na godine postojanja hipertenzije kao komorbiditeta,  $p > 0.05$ .

**Grafikon br. 11. Intraoperativna hipertenzija u odnosu na dužinu trajanja hipertenzije**



Na **tabeli br.40.** je prikazana učestalost inatoperativne hipertenzije u odnosu na primenjene doze IV anestetika i mišićnih relaksanata po kilogramu telesne težine. Registrovana je značajna razlika u odnosu na primenjenu dozu propofola. Bolesnici kod kojih je registrovana IOHTA dobili su manje doze propofola  $p=0.001$

**Tabela R br.40. Intraoperativna hipertenzija u odnosu na doze IV anestetika i mišićnih relaksanata po kg/tt**

	HTA IO	N	prosek	SD	SE	T	Df	p
Propofol	da	727	1.585	.285	.010	-3.477	1180	0.001
	ne	455	1.647	.323	.015			
Tiopenton	da	4	3.970	.065	.032	1.102	7	0.307
	ne	5	3.307	1.187	.531			
Etomidat	da	23	.252	.082	.017	1.419	34	0.165
	ne	13	.216	.052	.014			
Midazolam	da	114	.027	.019	.002	2.230	198	0.027
	ne	86	.021	.017	.002			
Sukcinil holin	da	637	1.149	.154	.006	-1.517	1003	0.130
	ne	368	1.165	.166	.009			
Rokuronijum	da	539	.627	.201	.009	-1.516	925	0.130
	ne	388	.647	.204	.010			
Atrakurijum	da	76	.448	.210	.024	-1.461	111	0.147
	ne	37	.508	.194	.032			
Pankuronijum	da	179	.056	.012	.001	-1.568	239	0.118
	ne	62	.059	.013	.002			
Opioid	da	755	.1767	.090	.003	-2.026	1211	0.043
	ne	458	.1925	.179	.008			



Univarijantna regresiona analiza je pokazala da su prediktori pojave intraoperativne hipertenzije u našoj studiji bili sledeći: ASA status, starost bolesnika, BMI, hipertenzija, poremećaj srčanog ritma, kardiomiopatija, dijabetes melitus, anemija, ukupno trajanje operacije i anestezije. (**tabela br. 41.**)

**Tabela R br.41. Univarijantna logistička regresiona analiza**

Obeležje	OR(95%CI )	P
ASA	0.770 (0.663-0.896)	**0.001
Starost	0.952 (0.941-0.962)	**0.000
Pol	1.058 (0.758-1.476)	0.739
BMI	0.533 (0.420-0.677)	**0.000
Hipertenzija	0.319 (0.250-0.407)	**0.000
Poremećaj srč.ritma	1.246 (0.799-1.944)	0.322
Angina pectoris	0.638 (0.364-1.117)	0.116
Kardiomiopatija	0.463 (0.286-0.749)	**0.002
Dijabetes mellitus DM	0.506 (0.344-0.746)	**0.001
Insulin zavisni DM	1.309 (0.596-2.879)	0.502
Bubrežne bolesti	0.739 (0.299-1.826 )	0.513
Anemija	2.277 (1.229- 4.220)	**0.009
Vrsta operacije	1.025 (0.985-1.066)	0.228
Otežana intubacija	1.172 (0.875-1.571)	0.287
Trajanje operacije (min)	0.807 (0.719-0.952)	**0.008
Trajanje anestezije (min)	0.818 (0.712-0.940)	**0.005

Na **tabeli br.42.** prikazani su rezultati multivariantne regresione analize. Nezavisni prediktori pojave intraoperativne hipertenzije su starost bolesnika, veći BMI i hipertenzija kao komorbiditet.

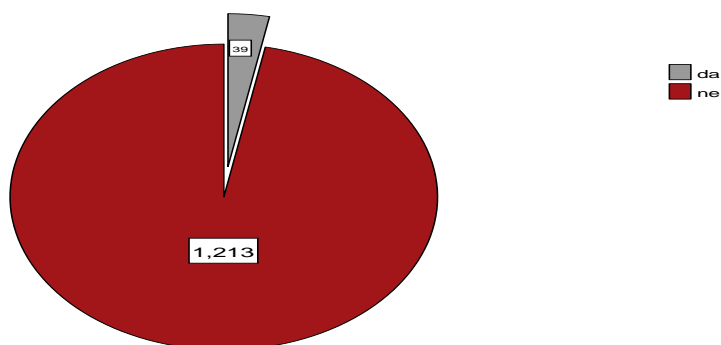
**Tabela R br.42. Multivariantna logistička regresiona analiza**

Obeležje	OR (95% CI)	P
Starost	0.966 (0.954-0.978)	**0.000
BMI	0.696 (0.537-0.904)	**0.007
ASA	1.062 (0.887-1.271)	0.516
Hipertenzija	0.449 (0.344-0.587)	**0.000
Kardiomiopatija	0.719 (0.430-1.200)	0.207
DM	0.717 (0.475-1.085)	0.115
Anemija	1.027 (0.520-2.027)	0.940
Trajanje operacije (min)	0.978 (0.952-1.003)	0.089
Trajanje anestezije (min)	1.015 (0.990-1.041)	0.246

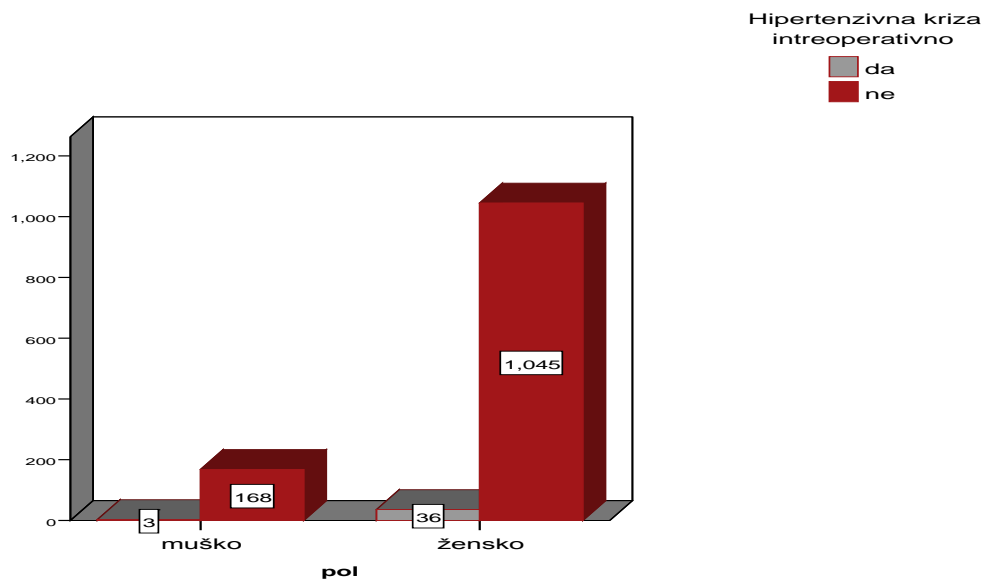
## IV-5 HIPERTENZIVNA KRIZA INTRAOPERATIVNO

Na **grafikonu br.12.** prikazana je učestalost hipertenzivne krize intraoperativno. Vidi se da je hipertenzivna kriza registrovana kod 39 (3.11%) bolesnika. **Grafikon br.13.** prikazuje učestalost intraoperativne hipertenzivne krize u odnosu na pol. Vidi se da je IOHTAK registrovana kod 36 (3.3%) žena i kod 3 (1.8%) muškaraca, bez statistički značajne razlike ( $p=0.102$ ).

**Grafikon br. 12. Učestalost intraoperativne hipertenzivne krize**



**Grafikon br. 13. Učestalost intraoperativne hipertenzivne krize u odnosu na pol**



**Tabela R br.43. Uporedne karkteristike bolesnika sa i bez hipertenzivne krize**

Varijabla	Sa HTAK n=39 (3.11%)	Bezn=1213 (96.89%)	P
Starost (prosek ± SD)	59.56 ± 8.79	56.77 ± 11.48	0.102
ASA skor			
ASA II	29 (2.9%)	974 (97.1%)	0.413
ASA III	10 (4.0%)	239 (96%)	
BMI kg/m <sup>2</sup>	28.37± 4.30	27.25±4.79	0.152
Hipertenzija	31 (79.5%)	801 (66.0%)	0.087
Kardiomiopatija	5 (12.8%)	93 (7.7%)	0.224
Poremećaj srč.ritma	4 (10.3%)	81 (6.7%)	0.332
Angina pectoris	4 (10.3%)	58 (4.8%)	0.123
Dijabetes mellitus	7 (17.9%)	142 (11.7%)	0.215
Bubrežne bolesti	2 (5.1%)	20 (1.6%)	0.148
Anaemija	2 (5.1%)	41 (3.4%)	0.391
<b>Komplikacije</b>			
Otežana intubacija	3 (7.7%)	132 (10.9%)	0.598
Tip operacije (tireoidektomija)	27 (69.2%)	932 (76.8%)	0.000
Trajanje operacije (min)	66.79± 19.14	69.59 ± 24.23	0.645
Trajanje anestezije (min)	76.79 ± 19.38	79.48 ± 24.85	0.669
Komplikacije na buđenju (produženo)	2 (5.1%)	26 (2.1%)	0.216
Postoperativna hipertenzija	15 (38.5%)	262 (21.6%)	*0.013
Postoperativna hipotenzija	3 (7.7%)	33 (2.7%)	0.067
Poremećaj s.ritma postop.	3 (7.7%)	19 (1.6%)	*0.029
POMP	8 (22.2%)	134 (11.9%)	

\* Statistički značajno

\* POMP-postoperativna mučnina i povraćanje

Na **tabeli br.43.** je pokazano da nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na komorbiditet i starost bolesnika sa i bez intraoperativne hipertenzivne krize. Komplikacije na buđenju su

registrovane kod 2 bolesnika i to u vidu produženog buđenja dok ostale komplikacije u vidu poremećaja svesti, povraćanja, nisu registrovane kod bolesnika koji su imali intraoperativnu hipertenzivnu krizu. Bolesnici koji su imali hipertenzivnu krizu intraoperativno, su u znatno većem procentu imali hipertenziju i poremećaje ritma postoperativno ( $p=0.013$ ,  $p=0.029$ ).

Bolesnici sa hipertenzivnom krizom su češće imali hipertenziju u anamnezi koja je trajala duže od 10 godina, naročito je velika razlika registrovana kod bolesnika kod kojih je hipertenzija trajala duže od 20 godina ( $p=0.049$ ). (**tabela br. 44.**)

**Tabela R br. 44. Prethodno trajanje hipertenzije kao komorbiditeta**

Trajanje hipertenzije		Hipertenzivna kriza intraoperativno		X <sup>2</sup>	df	p
		Da	ne			
< 1 god	N	4	96	11.987	5	0.049
	%	13.8%	14.1%			
1 - 5	N	10	277			
	%	34.5%	40.8%			
6 - 10	N	3	168			
	%	10.3%	24.7%			
11 - 15	N	4	57			
	%	13.8%	8.4%			
16 - 20	N	2	35			
	%	6.9%	5.2%			
>21	N	6	46			
	%	20.7%	6.8%			

Iako je hipertenzivna kriza nešto češće registrovana kod bolesnika starosti od 60-69 godina (46.2% vs 28.4%), u ostalim starosnim kategorijama nije bilo veće razlike, tako da nije registrovana statistički značajna razlika. (tabela br. 45.)

**Tabela R br. 45. Hipertenzivna kriza u odnosu na starosne kategorije**

Starosne kategorije	Hipertenzivna kriza intreoperativno		X <sup>2</sup>	DF	p
	da	Ne			
<50 N %	5 12.8%	302 24.9%	6.858	4	0.144
50-59 N %	11 28.2%	389 32.1%			
60-69 N %	18 46.2%	345 28.4%			
70-79 N %	5 12.8%	167 13.8%			
>80 N %	0 .0%	10 .8%			

Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti hipertenzivne krize u zavisnosti od toga da li je operacija trajala kraće ili duže od 60 minuta. (tabela br. 46.) Takođe, iako je hipertenzivna kriza najčešće registrovana kod bolesnika kod kojih je operacija trajala kraće, pre svega 31-60 minuta, nije bilo statistički značajne razlike u poređenju sa ostalim bolesnicima. (tabela br. 47.)

**Tabela R br. 46. Hipertenzivna kriza u odnosu na trajanje operacije </>60 min**

Trajanje operacije	Hipertenzivna kriza intreoperativno		X <sup>2</sup>	DF	p
	da	ne			
<60mi N %	21 53.8%	542 45.0%	1.199	1	0.327
>60mi N %	18 46.2%	663 55.0%			

**Tabela R br. 47. Hipertenzivna kriza u odnosu na trajanje operacije**

Trajanje operacije	Hipertenzivna kriza intreoperativno		X <sup>2</sup>	DF	p
	da	ne			
20-30	0 .0%	29 2.4%	3.473	7	0.838
31-60	21 53.8%	513 42.4%			
61-90	15 38.5%	511 42.2%			
91-120	3 7.7%	129 10.7%			
121-150	0 .0%	17 1.4%			
151-180	0 .0%	6 .5%			
181-210	0 .0%	5 .4%			
211-240	0 .0%	1 .1%			

Hipertenzivna kriza je najčešće registrovana na uvodu u anesteziju (kod 79.5% bolesnika), zatim inicijalno (10.3%), prilikom preparisanja žlezde (7.7%) i posle incizije kod 2.6% bolesnika. U ostalim fazama operacije nije registrovana hipertenzivna kriza. (tabela br. 48.)

**Tabela R br. 48. Učestalost HK u odnosu na faze operacije**

Faze operacije		Hipertenzivna kriza intreoperativno	
		da	ne
Inicijalno	N	4	93
	%	10.3%	8.7%
Na uvodu	N	31	669
	%	79.5%	62.7%
Posle incizije	N	1	54
	%	2.6%	5.1%
Preparisanje	N	3	195
	%	7.7%	18.3%
Ekstirpacija žlezde	N	0	16
	%	.0%	1.5%
Hiperpresija	N	0	3
	%	.0%	.3%
Zatvaranje	N	0	5
	%	.0%	.5%
Buđenje	N	0	5
	%	.0%	.5%
Posle buđenja	N	0	1
	%	.0%	.1%
1 sat posle operacije	N	0	13
	%	.0%	1.2%
24 sata posle operacije	N	0	13
	%	.0%	1.2%



Na **tabeli br. 49.** je prikazana učestalost hipertenzivne krize u odnosu na primenjene prosečne doze IV anestetika i mišićnih relaksanata. Vidi se da nije registrovana statistički značajna razlika u učestalosti hipertenzivne krize u zavisnosti od primenjene doze kod ispitivanih bolesnika.

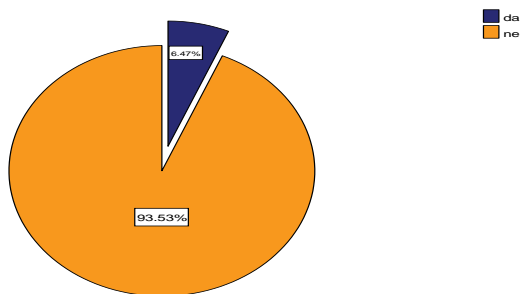
**Tabela R br.49. Hipertenzivna kriza u odnosu na doze primenjenih IV anestetika i mišićnih relaksanata**

Naziv leka	HK	N	Prosek (mg/kg)	SD (mg/kg)	SE	T	df	p																																																																																																												
Propofol	da	35	1.550	.237	.040	-1.164	1180	0.245																																																																																																												
	ne	1147	1.611	.303	.009				Tiopenton	da	0(a)	.	.	.				ne	9	3.602	.909	.303	Etomidat	da	2	.178	.000	.000	-1.213	34	0.234	ne	34	.242	.074	.013	Midazolam	da	4	.022	.012	.006	-0.264	198	0.792	ne	196	.025	.018	.001	Sukcnil holin	da	33	1.144	.137	.024	-0.433	1003	0.665	ne	972	1.156	.159	.005	Rokuronijum	da	29	.623	.163	.030	-0.320	925	0.749	ne	898	.636	.204	.007	Atrakurijum	da	3	.476	.047	.027	0.065	111	0.948	ne	110	.468	.209	.019	Pankuronijum	da	7	.053	.006	.002	-0.960	239	0.338	ne	234	.057	.013	.001	Opioid	da	39	.196	.050	.008	0.649	1211	0.517	ne
Tiopenton	da	0(a)	.	.	.																																																																																																															
	ne	9	3.602	.909	.303				Etomidat	da	2	.178	.000	.000	-1.213	34	0.234	ne	34	.242	.074	.013	Midazolam	da	4	.022	.012	.006	-0.264	198	0.792	ne	196	.025	.018	.001	Sukcnil holin	da	33	1.144	.137	.024	-0.433	1003	0.665	ne	972	1.156	.159	.005	Rokuronijum	da	29	.623	.163	.030	-0.320	925	0.749	ne	898	.636	.204	.007	Atrakurijum	da	3	.476	.047	.027	0.065	111	0.948	ne	110	.468	.209	.019	Pankuronijum	da	7	.053	.006	.002	-0.960	239	0.338	ne	234	.057	.013	.001	Opioid	da	39	.196	.050	.008	0.649	1211	0.517	ne	1174	.182	.134	.004										
Etomidat	da	2	.178	.000	.000	-1.213	34	0.234																																																																																																												
	ne	34	.242	.074	.013				Midazolam	da	4	.022	.012	.006	-0.264	198	0.792	ne	196	.025	.018	.001	Sukcnil holin	da	33	1.144	.137	.024	-0.433	1003	0.665	ne	972	1.156	.159	.005	Rokuronijum	da	29	.623	.163	.030	-0.320	925	0.749	ne	898	.636	.204	.007	Atrakurijum	da	3	.476	.047	.027	0.065	111	0.948	ne	110	.468	.209	.019	Pankuronijum	da	7	.053	.006	.002	-0.960	239	0.338	ne	234	.057	.013	.001	Opioid	da	39	.196	.050	.008	0.649	1211	0.517	ne	1174	.182	.134	.004																								
Midazolam	da	4	.022	.012	.006	-0.264	198	0.792																																																																																																												
	ne	196	.025	.018	.001				Sukcnil holin	da	33	1.144	.137	.024	-0.433	1003	0.665	ne	972	1.156	.159	.005	Rokuronijum	da	29	.623	.163	.030	-0.320	925	0.749	ne	898	.636	.204	.007	Atrakurijum	da	3	.476	.047	.027	0.065	111	0.948	ne	110	.468	.209	.019	Pankuronijum	da	7	.053	.006	.002	-0.960	239	0.338	ne	234	.057	.013	.001	Opioid	da	39	.196	.050	.008	0.649	1211	0.517	ne	1174	.182	.134	.004																																						
Sukcnil holin	da	33	1.144	.137	.024	-0.433	1003	0.665																																																																																																												
	ne	972	1.156	.159	.005				Rokuronijum	da	29	.623	.163	.030	-0.320	925	0.749	ne	898	.636	.204	.007	Atrakurijum	da	3	.476	.047	.027	0.065	111	0.948	ne	110	.468	.209	.019	Pankuronijum	da	7	.053	.006	.002	-0.960	239	0.338	ne	234	.057	.013	.001	Opioid	da	39	.196	.050	.008	0.649	1211	0.517	ne	1174	.182	.134	.004																																																				
Rokuronijum	da	29	.623	.163	.030	-0.320	925	0.749																																																																																																												
	ne	898	.636	.204	.007				Atrakurijum	da	3	.476	.047	.027	0.065	111	0.948	ne	110	.468	.209	.019	Pankuronijum	da	7	.053	.006	.002	-0.960	239	0.338	ne	234	.057	.013	.001	Opioid	da	39	.196	.050	.008	0.649	1211	0.517	ne	1174	.182	.134	.004																																																																		
Atrakurijum	da	3	.476	.047	.027	0.065	111	0.948																																																																																																												
	ne	110	.468	.209	.019				Pankuronijum	da	7	.053	.006	.002	-0.960	239	0.338	ne	234	.057	.013	.001	Opioid	da	39	.196	.050	.008	0.649	1211	0.517	ne	1174	.182	.134	.004																																																																																
Pankuronijum	da	7	.053	.006	.002	-0.960	239	0.338																																																																																																												
	ne	234	.057	.013	.001				Opioid	da	39	.196	.050	.008	0.649	1211	0.517	ne	1174	.182	.134	.004																																																																																														
Opioid	da	39	.196	.050	.008	0.649	1211	0.517																																																																																																												
	ne	1174	.182	.134	.004																																																																																																															

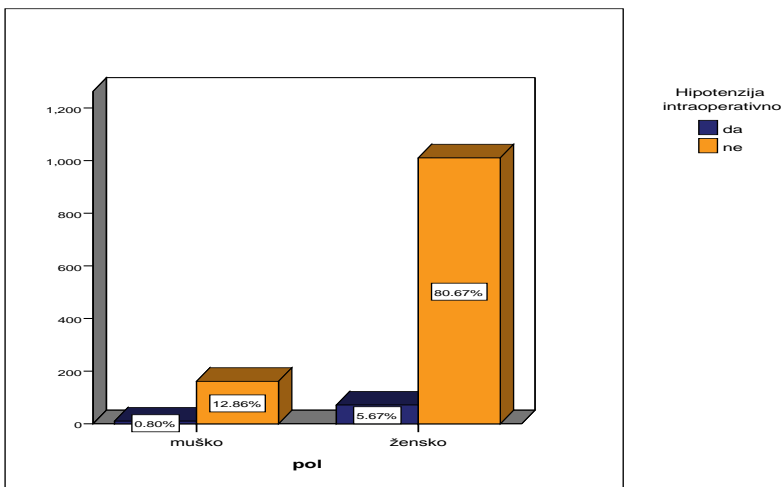
## IV-6 INTRAOPERATIVNA HIPOTENZIJA

U našoj studiji je intraoperativna hipotenzija (IOH) registrovana kod 6.5% bolesnika. (**grafikon br. 14.**) Nije bilo statistički značajne razlike u pojavi intraoperativne hipotenzije u odnosu na pol. (**grafikon br.15.**)

**Grafikon br. 14. Učestalost intraoperativne hipotenzije**



**Grafikon br. 15. Intraoperativna hipotenzija u odnosu na pol**



Intraoperativna hipotenzija je registrovana češće kod mlađih bolesnika, manjeg BMI, nije bilo razlike u odnosu na pol i ASA status, ali su bolesnici sa IOH u manjem procentu imali hipertenziju kao komorbiditet. (tabela br. 50.)

**Tabela R br.50. Uporedne karakteristike bolesnika sa IOH i bolesnika bez IOH**

Obeležje	Bolesnici sa IOH n=81 (6.5%)	Bolesnici bez IOH n=1171 (93.5%)	P
Starost (prosek ± SD)	54.4 ± 1.8	57.03 ± 11.4	**0.033
Pol (žene)	71 (87.7%)	1010 (86.3%)	0.722
(muškarci)	10 (12.3%)	161 (13.7%)	
ASA			
ASA II	69 (85.2%)	935 (79.9%)	0.249
ASA III	12 (14.8%)	235 (20.1%)	
BMI >25 kg/m <sup>2</sup>	38 (46.9%)	785 (67%)	**0.000
Hipertenzija	38 (46.9%)	794 (67.8%)	**0.000
Kardiomiopatija	8 (9.9%)	90 (7.7%)	0.478
Poremećaji srč.ritma	9 (11.1%)	76 (6.5%)	0.110
Angina pectoris	4 (4.9%)	58 (5%)	0.995
DM	7 (8.6%)	142 (12.1%)	0.349
Insulin zavistan DM	2 (28.6%)	42 (29.6%)	0.983
Bubrežne bolesti	0 (0%)	22 (1.9%)	0.213
Anemija	3 (3.7%)	40 (3.4%)	0.891
Otežana insubacija	12 (14.8%)	141 (12.1%)	0.561
Tip operacije(tireoidektomij	58 (71.6%)	901 (76.9%)	0.362
Trajanje operacije (min)	65.8± 20.1	69.7 ± 24.3	0.203
Trajanje anestezije (min)	75.7 ± 21.5	79.6 ± 24.9	0.191
Postoperativna hipotenzija	8 (9.9%)	28 (2.4%)	0.000

Kao što je i prikazano na **tabeli br.51.** nije registrovana statistički značajna razlika u odnosu na učestalost intraoperativne hipotenzije u odnosu na starosne kategorije. IOH je sa skoro podjednakom učestalošću registrovana kod bolesnika svih starosnih kategorija. Međutim, kada smo bolesnike posmatrali samo kao mađe i starije od 50 godina dobili smo statistički značajnu razliku u učestalosti intraoperativne hipotenzije. Naime, intraoperativna hipotenzija je registrovana značajno češće kod bolesnika starijih od 50 god (63% vs 37%, p=0.037). (**tabela br. 52.**)

**Tabela R br.51. Intraoperativna hipotenzija u odnosu na starosne kategorije bolesnika**

Životno doba	Hipotenzija intraoperativno		X <sup>2</sup>	DF	P
	da	ne			
<50 N %	29 35.8%	278 23.7%	6.962	4	0.138
50-59 N %	23 28.4%	377 32.2%			
60-69 N %	21 25.9%	342 29.2%			
70-79 N %	7 8.6%	165 14.1%			
>80 N %	1 1.2%	9 .8%			

**Tabela R br. 52. Intraoperativna hipotenzija u odnosu na godine bolesnika**

Starost bolesnika	Hipotenzija intraoperativno		X <sup>2</sup>	df	p
	da	ne			
<50 N %	29 37.0%	303 25.9%	4.834	1	0.037
≥50 N %	51 63.0%	868 74.1%			

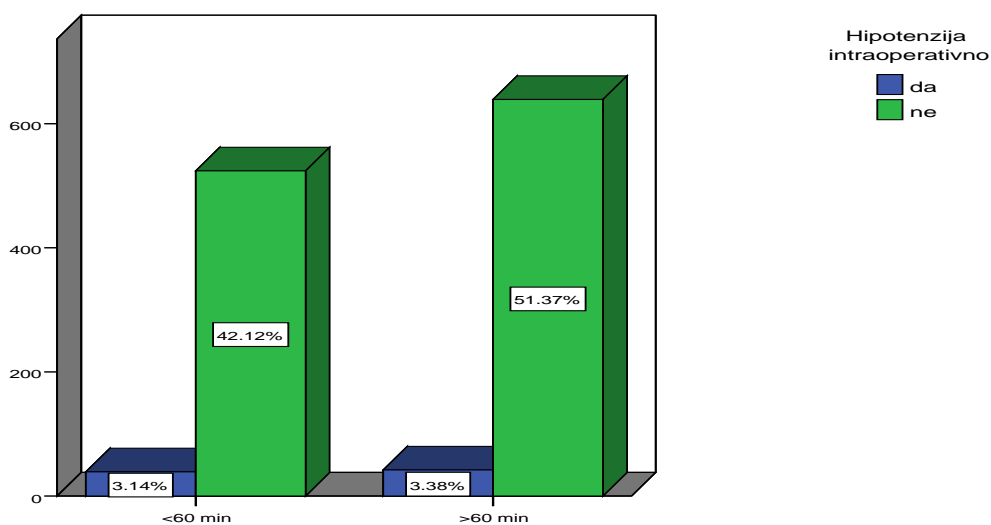
Na **tabeli br. 53.** je pokazano da nije registrovana statistički značajna razlika u učestalosti intraoperativne hipotenzije u odnosu na trajanje operacije.

**Tabela R br. 53. Intraoperativna hipotenzija u odnosu na trajanje operacije**

Trajanje operacije u min	Hipotenzija intraoperativno		X <sup>2</sup>	DF	p
	da	ne			
20-30	2 2.5%	27 2.3%	3.868	7	0.793
31-60	37 45.7%	497 42.5%			
61-90	37 45.7%	489 41.8%			
91-120	4 4.9%	128 10.9%			
121-150	1 1.2%	16 1.4%			
151-180	0 .0%	6 .5%			
181-210	0 .0%	5 .4%			
211-240	0 .0%	1 .1%			

Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti IOH kod bolesnika kod kojih je operacija trajala kraće ili duže od 60 minuta. U 3.14% bolesnika kod kojih je operacija trajala kraće od 60 minuta i 3.38% bolesnika kod kojih je operacija trajala duže od 60 minuta,  $p>0.05$  (grafikon br. 16.)

**Grafikon br. 16. IOH u odnosu na trajanje operacije, manje ili veće od 60 min**



Na **tabeli br.54.** je prikazan uticaj trajanja anestezije na učestalost intraoperativne hipotenzije. Nije registrovana statistički značajna razlika između ispitivanih grupa bolesnika.

**Tabela R br.54. Trajanje anestezije**

Trajanje anestezije u min		Hipotenzija intraoperativno		X <sup>2</sup>	DF	p
		da	ne			
20-30	N	0	7	7.695	8	0.464
	%	.0%	.6%			
31-60	N	19	266			
	%	23.5%	22.7%			
61-90	N	49	634			
	%	60.5%	54.1%			
91-120	N	10	210			
	%	12.3%	17.9%			
121-150	N	1	39			
	%	1.2%	3.3%			
151-180	N	2	7			
	%	2.5%	.6%			
181-210	N	0	4			
	%	.0%	.3%			
211-240	N	0	3			
	%	.0%	.3%			

Na **tabeli br. 55.** je pokazan uticaj trajanja hipertenzije kao komorbiditeta na pojavu intraoperativne hipotenzije. Iako je intraoperativna hipotenzija registrovana nešto češće kod bolesnika kod kojih je hipertenzija trajala 16-20 godina i više od 20 godina (9.7% vs 5.0% i 12.9% vs. 7.1%), ipak nije registrovana statistički značajna razlika (p=0.629)

**Tabela R br.55. Intraoperativna hipotenzija u odnosu na trajanje hipertenzije**

Trajanje hipertenzije	Hipotenzija intraoperativno		X <sup>2</sup>	df	p
	da	ne			
< 1 god	3 9.7%	97 14.3%	3.464	5	0.629
1 - 5	11 35.5%	276 40.8%			
6 - 10	8 25.8%	163 24.1%			
11 - 15	2 6.5%	59 8.7%			
16 - 20	3 9.7%	34 5.0%			
≥20	4 12.9%	48 7.1%			



Na **tabeli br.56.** je pokazan uticaj primenjene doze IV anestetika i mišićnih relaksanata na učestalost intraoperativne hipotenzije. Nije registrovana razlika u odnosu na dozu propofola, tiopentona, etomidata, midazolama i sukcinil holina. Bolesnici kod kojih je registrovana intraoperativna hipotenzija su primili statistički značajno manje doze rokuronijum bromida i statistički značajno veće doze pankuronijuma ( $p=0.024$  i  $p=0.019$ )

**Tabela R br.56. Uticaj doze IV anestetika i mišićnih relaksanata u mg/kg tt na intraoperativnu hipotenziju**

Naziv leka	IOH	N	Prosek (mg/kg)	SD (mg/kg)	SE	t	DF	p																																																																																																												
Propofol	da	77	1.599	.344	.039	-0.288	1180	0.773																																																																																																												
	ne	1105	1.612	.298	.008				Tiopenton	da	1	4.123	.	.	0.576	7	0.583	ne	8	3.543	.950	.336	Etomidat	da	2	.185	.029	.021	-1.063	34	0.295	ne	34	.242	.074	.012	Midazolam	da	9	.027	.015	.005	0.462	198	0.645	ne	191	.025	.018	.001	Sukcinil holin	Da	59	1.133	.138	.018	-1.133	1003	0.258	Ne	946	1.157	.160	.005	Rokuronijum	Da	63	.579	.159	.020	-2.269	925	0.024	Ne	864	.639	.205	.006	Atrakurijum	Da	9	.582	.196	.065	1.739	111	0.085	Ne	104	.458	.205	.020	Pankuronijum	Da	9	.067	.011	.003	2.352	239	0.019	Ne	232	.057	.012	.001	Opioid	Da	75	.189	.267	.031	0.406	1211	0.685	Ne
Tiopenton	da	1	4.123	.	.	0.576	7	0.583																																																																																																												
	ne	8	3.543	.950	.336				Etomidat	da	2	.185	.029	.021	-1.063	34	0.295	ne	34	.242	.074	.012	Midazolam	da	9	.027	.015	.005	0.462	198	0.645	ne	191	.025	.018	.001	Sukcinil holin	Da	59	1.133	.138	.018	-1.133	1003	0.258	Ne	946	1.157	.160	.005	Rokuronijum	Da	63	.579	.159	.020	-2.269	925	0.024	Ne	864	.639	.205	.006	Atrakurijum	Da	9	.582	.196	.065	1.739	111	0.085	Ne	104	.458	.205	.020	Pankuronijum	Da	9	.067	.011	.003	2.352	239	0.019	Ne	232	.057	.012	.001	Opioid	Da	75	.189	.267	.031	0.406	1211	0.685	Ne	1138	.182	.117	.003										
Etomidat	da	2	.185	.029	.021	-1.063	34	0.295																																																																																																												
	ne	34	.242	.074	.012				Midazolam	da	9	.027	.015	.005	0.462	198	0.645	ne	191	.025	.018	.001	Sukcinil holin	Da	59	1.133	.138	.018	-1.133	1003	0.258	Ne	946	1.157	.160	.005	Rokuronijum	Da	63	.579	.159	.020	-2.269	925	0.024	Ne	864	.639	.205	.006	Atrakurijum	Da	9	.582	.196	.065	1.739	111	0.085	Ne	104	.458	.205	.020	Pankuronijum	Da	9	.067	.011	.003	2.352	239	0.019	Ne	232	.057	.012	.001	Opioid	Da	75	.189	.267	.031	0.406	1211	0.685	Ne	1138	.182	.117	.003																								
Midazolam	da	9	.027	.015	.005	0.462	198	0.645																																																																																																												
	ne	191	.025	.018	.001				Sukcinil holin	Da	59	1.133	.138	.018	-1.133	1003	0.258	Ne	946	1.157	.160	.005	Rokuronijum	Da	63	.579	.159	.020	-2.269	925	0.024	Ne	864	.639	.205	.006	Atrakurijum	Da	9	.582	.196	.065	1.739	111	0.085	Ne	104	.458	.205	.020	Pankuronijum	Da	9	.067	.011	.003	2.352	239	0.019	Ne	232	.057	.012	.001	Opioid	Da	75	.189	.267	.031	0.406	1211	0.685	Ne	1138	.182	.117	.003																																						
Sukcinil holin	Da	59	1.133	.138	.018	-1.133	1003	0.258																																																																																																												
	Ne	946	1.157	.160	.005				Rokuronijum	Da	63	.579	.159	.020	-2.269	925	0.024	Ne	864	.639	.205	.006	Atrakurijum	Da	9	.582	.196	.065	1.739	111	0.085	Ne	104	.458	.205	.020	Pankuronijum	Da	9	.067	.011	.003	2.352	239	0.019	Ne	232	.057	.012	.001	Opioid	Da	75	.189	.267	.031	0.406	1211	0.685	Ne	1138	.182	.117	.003																																																				
Rokuronijum	Da	63	.579	.159	.020	-2.269	925	0.024																																																																																																												
	Ne	864	.639	.205	.006				Atrakurijum	Da	9	.582	.196	.065	1.739	111	0.085	Ne	104	.458	.205	.020	Pankuronijum	Da	9	.067	.011	.003	2.352	239	0.019	Ne	232	.057	.012	.001	Opioid	Da	75	.189	.267	.031	0.406	1211	0.685	Ne	1138	.182	.117	.003																																																																		
Atrakurijum	Da	9	.582	.196	.065	1.739	111	0.085																																																																																																												
	Ne	104	.458	.205	.020				Pankuronijum	Da	9	.067	.011	.003	2.352	239	0.019	Ne	232	.057	.012	.001	Opioid	Da	75	.189	.267	.031	0.406	1211	0.685	Ne	1138	.182	.117	.003																																																																																
Pankuronijum	Da	9	.067	.011	.003	2.352	239	0.019																																																																																																												
	Ne	232	.057	.012	.001				Opioid	Da	75	.189	.267	.031	0.406	1211	0.685	Ne	1138	.182	.117	.003																																																																																														
Opioid	Da	75	.189	.267	.031	0.406	1211	0.685																																																																																																												
	Ne	1138	.182	.117	.003																																																																																																															

**Tabela br.57.** prikazuje rezultate univarijantne regresione analize. Vidi se da su bolesnici kod kojih je registrovana intraoperativan hipotenzija bili mlađi, manje telesne mase i u manjem procentu su imali hipertenziju kao komorbiditet. **Tabela br.58.** pokazuje, uz pomoć multivarijantne logističke regresione analize, da su nezavisni prediktori pojave intraoperativne hipotenzije manji BMI i odsustvo hipertenzije kao komorbiditeta.

**Tabela R br. 57. Univarijantna logistička regresiona analiza**

Obeležje	OR(95%CI )	P
ASA	0.212 (0.878-1.647)	0.252
Starost	1.019 (1.000-1.039)	**0.047
Pol	0.884 (0.446-1.749)	0.722
BMI	2.301 (1.463-3.620)	**0.000
Hipertenzija	0.383 (1.515-3.750)	**0.000
Poremećaj srč.ritma	0.555 (0.267-1.153)	0.115
Angina pectoris	1.003 (0.355-2.863)	0.995
Kardiomiopatija	0.760 (0.355-1.626)	0.479
DM	1.459 (0.659-3.229)	0.352
Insulin zavisni DM	1.018 (0.209-4.947)	0.983
Bubrežne bolesti	1.1E+0.8 (0.000- )	0.998
Vrsta operacije	1.080 (0.902-1.292)	0.404
Otežana intubacija	0.851 (0.493-1.468)	0.562
Trajanje operacije (min)	1.229 (0.918-1.645)	0.165
Trajanje anestezije(min)	1.095 (0.834-1.439)	0.512

**Tabela R br.58. Multivarijantna logistička regresiona analiza**

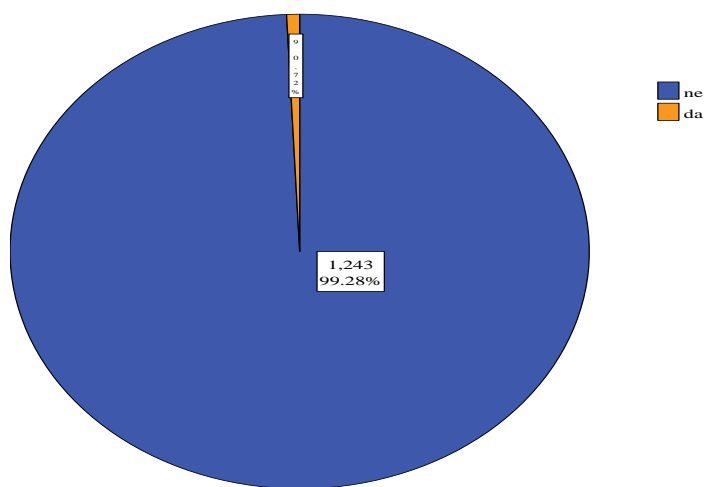
Variable	OR (95% CI)	P value
Age	1.005 (0.986-1.025)	0.589
BMI	2.016(1.255-3.239)	**0.004
Hypertension	1.895 (1.152-3.118)	**0.012

## IV-7 POREMEĆAJI SRČANOG RITMA INTRAOPERATIVNO

### IV-7.1. ATRIJALNA FIBRILACIJA INTRAOPERATIVNO

Na **grafikonu br.17.** je prikazana učestalost novonastale intraoperativneatrijalne fibrilacije (AF), koja je registrovana kod 9 (0,72%) bolesnika.

**Grafikon br. 17. Učestalost novonastale atrijalne fibrilacije**



Iz **tabele br. 59.** se vidi da je novonastala atrijalna fibrilacija sa skoro podjednakom učestalošću registrovana kod bolesnika oba pola, odnosno da nije registrovana statistički značajna razlika u učestalosti novonastale atrijalne fibrilacije u odnosu na pol.

**Tabela R br.59. Učestalost novonastale AF po polu**

Novnastala AF	Pol		X <sup>2</sup>	df	P	
	muško	Žensko				
Ne	N	160	979	0.492	1	0.370
	%	98.8%	99.3%			
Da	N	2	7			
	%	1.2%	.7%			

Na **tabeli br.60.** su prikazane uporedne karakteristike bolesnika kod kojih je intraoperativno registrovana AF i bolesnika bez AF. Nije registrovana statistički značajna razlika u odnosu na starost bolesnika, iako su bolesnici sa AF bili stariji ( $p=0.08$ ), kao ni u odnosu na pol i ASA

status. Bolesnici iz grupe sa novonastalom AF su znatno češće imali u anamnezi anginu pectoris i ranije poremećaje srčanog ritma ( $p=0.001$  i  $p=0.017$ ). Takođe su u ovoj grupi bolesnika češće registrovane komplikacije prilikom buđenja iz anestezije (u vidu produženog buđenja, respiratorne depresije, poremećaja svesti, povraćanja). Kod 33.3% bolesnika iz grupe sa AF se poremećaj ritma održavao i u postoperativnom periodu, za razliku od 1.5% iz grupe koja nije imala intraoperativnu AF, gde je takođe registrovana visoka statistička značajnost ( $p=0.000$ ).

**Tabela R br.60. Karakteristike bolesnika sa i bez atrijske fibrilacije**

Obeležje	AF n=9 (0.72%)	Bez AFn=1243 (99.28%)	P
Starost (prosek ± SD)	63.11 ± 11.14	56.81 ± 11.41	0.080
Pol			
žene	7 (77.8%)	1074 (86.4%)	0.453
muškarci	2 (22.2%)	169 (13.6%)	
ASA			
ASA II	5 (55.6%)	998 (80.4%)	0.064
ASA III	4 (44.4%)	243 (19.6%)	
BMI kg/m <sup>2</sup>	28.87± 4.47	27.28±4.79	0.276
Hipertenzija	6 (66.7%)	826 (66.5%)	0.989
Kardiomiopatija	2 (22.2%)	96 (7.7%)	0.107
Poremećaj srč.ritma	3 (33.3%)	82 (6.6%)	*0.001
Angina pectoris	2 (22.2%)	60 (4.8%)	*0.017
Dijabetes mellitus	2 (22.2%)	147 (11.8%)	0.337
Bubrežne bolesti	0 (0%)	22 (1.8%)	0.687
Anaemija	1 (11.1%)	42 (3.4%)	0.205
Otežana intubacija	3 (33.3%)	132 (10.6%)	0.122
Tip operaije	7 (77.8%)	952 (76.6%)	0.758
Trajanje operacije (min)	71.11± 24.47	69.49 ± 24.08	0.662
Trajanje anestezije (min)	81.67 ± 28.39	79.38 ± 24.68	0.643
Komplikacije na buđenju	3 (33.3%)	25 (2.0%)	*0.000
Postoperativna AA	3 (33.3%)	19 (1.5%)	*0.000

Na **tabeli br.61.** je prikazana učestalost AF u odnosu na starosne kategorije bolesnika. Iako je novonastala AF registrovana nešto češće kod bolesnika starosti od 70-79 godina (1.9%), nije zabeležena statistički značajna razlika u odnosu na mlađe bolesnike. Takođe, nije registrovana statistički značajna razlika u učestalost novonastale AF kod bolesnika kod kojih je operacija trajala <60 min u odnosu na bolesnike kod kojih je operacija trajala duže od 60 min. (**tabela br. 62.**) Ipak, kao što se vidi iz **tabele br.63.**, novonastala AF registrovana je nešto češće kod bolesnika kod kojih je operacije trajala najkraće (20—30min), zatim kod bolesnika kod kojih je operacija trajala 91-120 min, ali ipak nije registrovana statistički značajna razlika u odnosu na trajanje operacije po grupama.

**Tabela R br. 61. Učestalost AF u odnosu na starosne kategorije bolesnika**

		Grupe					X <sup>2</sup>	df	p
		<50	50-59	60-69	70-79	>80			
Novonastala AF									
Ne	N	279	360	339	154	7	3.562	4	0.469
	%	99.6%	99.4%	99.1%	98.1%	100.0%			
Da	N	1	2	3	3	0			
	%	.4%	.6%	.9%	1.9%	.0%			

**Tabela R br. 62. Učestalost AF u odnosu na trajanje operacije**

Trajanje operacije		Novonastala AF		x <sup>2</sup>	df	p
		ne	da			
<60 min	N	503	3	0.449	1	0.739
	%	99.4%	.6%			
>60 min	N	628	6			
	%	99.1%	.9%			

**Tabela R br.63. Učestalost novonastale AF u odnosu na trajanje operacije**

Trajanje operacije		Novonastala AF		x <sup>2</sup>	df	p
		ne	da			
20-30 minuta	N %	25 96.2%	1 3.8%	5.299	7	0.642
31-60	N %	478 99.6%	2 .4%			
61-90	N %	486 99.2%	4 .8%			
91-120	N %	121 98.4%	2 1.6%			
121-150	N %	15 100.0%	0 .0%			
151-180	N %	6 100.0%	0 .0%			
181-210	N %	5 100.0%	0 .0%			
211-240	N %	1 100.0%	0 .0%			

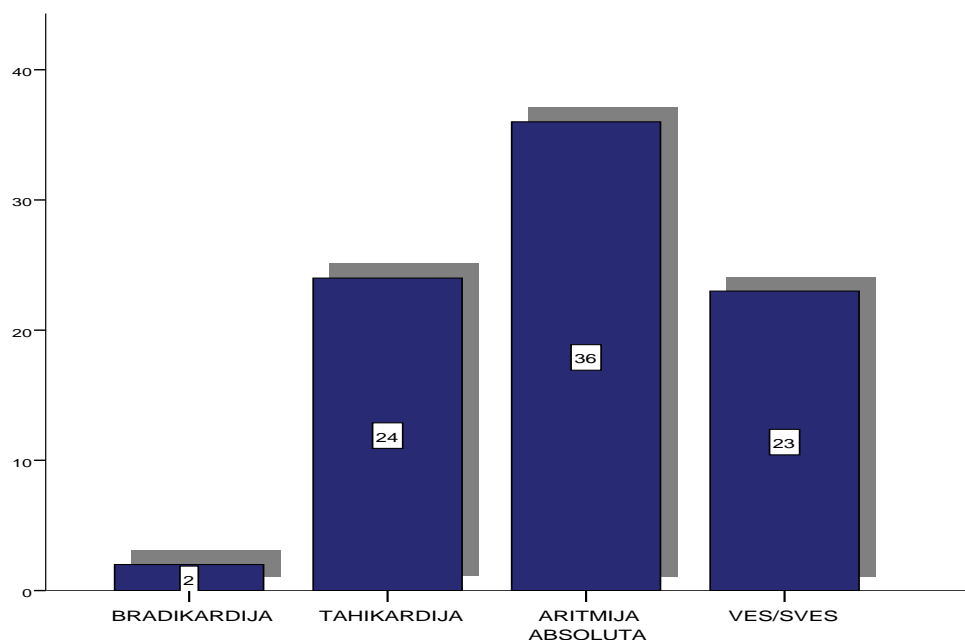
Kada je u pitanju dužina trajanja anestezije, kao što pokazuje **tabela br.64**, poput trajanja operacije, ni trajanje anestezije nije uticalo na razliku u učestalosti novonastale AF, odnosno nije zabeležena statistički značajna razlika pojave AF u odnosu na dužinu trajanja anestezije.

**Tabela R br.64. Učestalost novonastale AF u odnosu na trajanje anestezije**

Trajanje anestezije po grupama		arr absoluta		x <sup>2</sup>	df	p
		ne	da			
20-30 minuta	N %	6 100.0%	0 .0%	2.079	8	0.979
31-60	N %	252 99.2%	2 .8%			
61-90	N %	630 99.4%	4 .6%			
91-120	N %	197 99.0%	2 1.0%			
121-150	N %	38 97.4%	1 2.6%			
151-180	N %	8 100.0%	0 .0%			
181-210	N %	4 100.0%	0 .0%			
211-240	N %	3 100.0%	0 .0%			

Na **grafikonu br. 18.** je pokazano da je od ukupno 85 (6.8%) bolesnika koji su imali neki oblik poremećaja srčanog ritma u anamnezi (a na dan operacije bili u sinusnom ritmu), najčešća bila aritmija absoluta, kod 36 odnosno 42.4% bolesnika.

**Grafikon br. 18. Poremećaj srčanog ritma u anamnezi**



**Tabela br.65.** pokazuje da od ukupno 9 bolesnika kod kojih je registrovana novonastala AF, njih 3 je i ranije imalo neki oblik poremećaja srčanog ritma i to aritmiju absolutu 2 bolesnika i ekstrasistole 1 bolesnik, ali da nije registrovana statistički značajna razlika u odnosu na prethodni oblik poremećaja srčanog ritma. U odnosu na fazu operacije, kao što se na **tabeli br.66.** vidi, poremećaji srčanog ritma su bili najčešće registrovani na uvodu, i to kod 48.6% bolesnika, zatima prilikom preparisanja žlezde (kod 25.7% bolesnika) a najređe nakon incizije kože, kod 1 bolesnika.



**Tabela R br. 65. Poremećaj srčanog ritma u anamnezi**

Poremećaji srčanog ritma		arr absoluta da, ne		x <sup>2</sup>	Df	p
		Ne	Da			
BRADIKARDIJA	N	2	0	1.152	3	0.682
	%	2.6%	.0%			
TAHIKARDIJA	N	23	0			
	%	29.5%	.0%			
ARITMIJA ABSOLUTA	N	31	2			
	%	39.7%	66.7%			
VES/SVES	N	22	1			
	%	28.2%	33.3%			

**Tabela R br. 66. Učestalost poremećaja srčanog ritma u odnosu na fazu operacije**

Faze operacije	Učestalost	Procenat %
INICIJALNO	7	20.0
NA UVODU	21	48.6
POSLE INCIZIJE	1	2.9
PREPARISANJE	18	25.7
BUĐENJE	5	2.9

Na **tabeli br.67.** je pokazano da su bolesnici kod kojih je registrovana novonastala AF dobili prosečno manje doze propofola ( 1.38mg/kg) u odnosu na bolesnike kod kojih nije registrovana novonastala AF, a koji su dobili 1.61mg/kg propofola na uvodu u anesteziju. Prosečne doze ostalih anestetika, kao i mišićnih relaksanata bile su slične, odnosno nije registrovana statistički značajna razlika u odnosu na ostale primenjene doze anestetika i mišićnih relaksanata između ispitivanih grupa .

**Tabela R br. 67. Učestalost novonastale AF u odnosu na doze IV anestetika i mišićnih relaksanata**

Naziv leka	AF/ne, de	N	Prosek (mg/kg)	SD (mg/kg)	SE	t	df	p
Propofol	Ne	1073	1.613	.294	.009	2.211	1079	0.027
	Da	8	1.381	.438	.155			
Tiopenton	Ne	8	3.635	.967	.341			
	Da	0(a)		..				
Etomidat	Ne	34	.239	.075	.013	0.011	33	0.991
	Da	1	.238	.	.			
Midazolam	Ne	175	.025	.019	.001	0.129	175	0.897
	Da	2	.023	.014	.010			
Sukcinil holin	Ne	919	1.155	.155	.005	0.946	924	0.344
	Da	7	1.099	.141	.053			
Rokuronijum	Ne	845	.637	.205	.007	1.670	849	0.095
	Da	6	.496	.083	.033			
Atrakurijum	Ne	98	.457	.207	.020	0.139	97	0.889
	Da	1	.428	.	.			
Pankuronijum	Ne	227	.057	.012	.001	0.129	227	0.897
	Da	2	.056	.009	.006			
Opioid	Ne	1106	.184	.137	.004	0.149	1113	0.882
	Da	9	.178	.067	.022			

Univarijantna analiza je pokazala znatno veću učestalost novonastale AF kod bolesnika koji su imali ranije neki poremećaj srčanog ritma i anginu pectoris (**tabela br. 68.**), dok je multivarijantna analiza (**tabela br. 69.**) pokazala da je jedino prethodni oblik poremećaja srčanog ritma nezavisni prediktor pojave novonastale atrijalne fibrilacije.

**Tabela R br. 68. Univarijantna logistička regresiona analiza**

Obeležje	RR(95%CI)	P
ASA	1.800 (0.932-3.476)	0.080
Starost	1.056 (0.990-1.128)	0.100
Pol	0.551 (0.113-2.673)	0.459
BMI	1.060 (0.947-1.186)	0.312
Hipertenzija	1.010 (0.251-4.057)	0.989
Poremećaji srčanog ritma	7.079 (1.739-28.820)	0.006
Angina pectoris	5.633 (1.146-27.700)	0.033
Kardiomiopatija	3.414 (0.699-16.660)	0.129
Dijabetes mellitus	2.130 (0.438-10.351)	0.348
Bubrežne bolesti	0.000 (0.000- )	0.998
Anaemija	3.574 (0.437-29.233)	0.235
Tip operacije	1.080 (0.902-1.292)	0.404

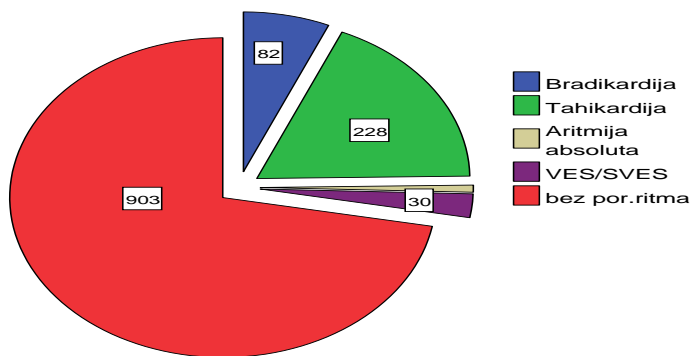
**Tabela R br. 69. Multivarijantna logistička regresiona analiza**

Obeležje	OR (95% CI)	P
Poremećaj srčanog ritma	6.280 (1.512-26.088)	0.011
Angina pektoris	4.630 (0.911-23.537)	0.065

## IV-7.2. EKSTRASISTOLE INTRAOPERATIVNO

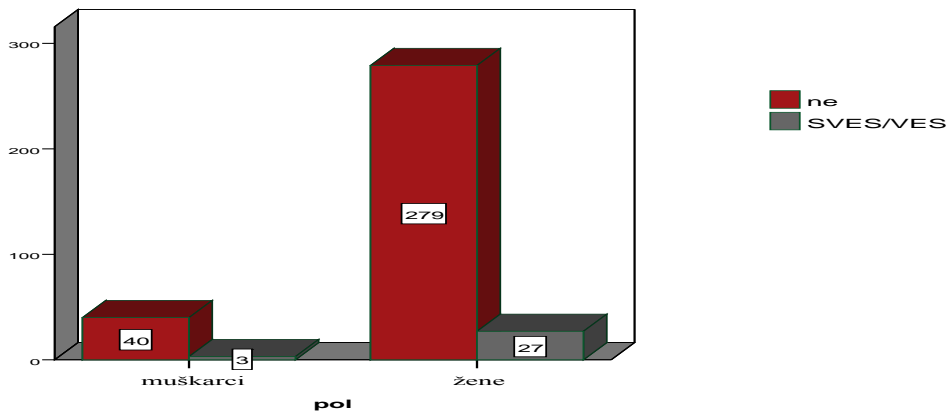
**Grafikon br.19.** prikazuje učestalost ekstrasistola (ES) intraoperativno, i to kako supraventrikularnih (SVES), tako i ventrikularnih (VES). Od ukupno 85 bolesnika koji su imali poremećaje srčanog ritma intraoperativno, ekstrasistole su registrovane kod 30 bolesnika. VES/SVES su registrovane kod 27 (8.8%) žena vs. 3 (7%) muškaraca, bez statistički značajne razlike,  $p=0.686$ . (**grafikon br. 20.**)

**Grafikon br. 19. Učestalost intraoperativnih**



ekstrasistola

**Grafik br. 20. Učestalost ekstrasistola u odnosu na pol**



Na **tabeli br.70.** su prikazane uporedne karakteristike bolesnika sa i bez intraoperativno registrovanih ekstrasistola. Bolesnici sa ekstrasistolama su imali veći BMI u odnosu na bolesnike bez ekstarsistola,  $p=0.022$ . Nije registrovana statistički značajna razlika u učestalosti ostalih komorbiditeta između ispitivanih grupa bolesnika.

**Tabela R br. 70. Komorbiditeti bolesnika sa i bez ekstrasistola**

Obeležje	Sa ves/sves n=30 (0.72%)	Bez/n=1222 (99.28%)	P
Starost (Mean $\pm$ SD)	59.53 $\pm$ 11.78	56.79 $\pm$ 11.40	0.250
ASA			
ASA II	24 (2.4%)	980 (97.6%)	0.972
ASA III	6 (2.4%)	239 (97.6%)	
BMI kg/m <sup>2</sup>	25.26 $\pm$ 3.71	27.16 $\pm$ 4.3	0.022
Hipertenzija	23 (76.7%)	809 (66.2%)	0.230
Kardiomiopatija	2 (678%)	96 (7.9%)8	0.811
Poremećaj srčanog ritma	3 (10%)	82 (6.7%)	0.452
Angina pektoris	2 (6.7%)	60 (4.9%)	0.661
Dijabetes melitus	3 (10%)	146 (11.9%)	0.745
Bubrežne bolesti	0 (0%)	22 (1.8%)	0.458
Anaemija	0 (0 %)	43 (3.5%)	0.622

Na **tabeli br. 71.** je pokazano da su bolesnici koji su imali intraoperativno ekstrasistole u znatno većem procentu imali i postoperativno poremećaje srčanog ritma, kao i postoperativnu muku i povraćanje, dok u pogledu pojave drugih komplikacija, nije bilo statistički značajne razlike među grupama.

**Tabela R br. 71. Komplikacije tokom i nakon anestezije**

Otežana intubacija	4 (13.3%)	131 (10.7%)	0.729
Tip operacije (tireoidektomija)	26 (86.7%)	933 (76.4%)	0.997
Trajanje operacije (min)	69.0± 17.88	69.51 ± 24.23	0.764
Trajanje anestezije (min)	78.83 ± 18.27	79.41 ± 24.84	0.759
Komplikacije na budjenju (produzeno)	1 (3.3%)	27 (2.2%)	0.681
Postoperativna hipertenzija	9 (30%)	268 (21.9 %)	0.273
Postoperativna hipotenzija	0 (0%)	36 (2.9%)	0.340
Poremecaj ritma postoperativno	3 (10%)	142 (12.5%)	*0.001
POMP	0 (0%)	134 (11.9%)	*0.049

Na **tabeli br. 72.** je prikazana učestalost intraoperativnih ekstrasistola u odnosu na primenjene doze IV anestetika i mišićnih relaksanata. Bolesnici kod kojih su registrovane intraoperativne ekstrasistole su dobili nešto veće doze po kilogramu telesne težine etomidata, gde je i registrovana statistički značajna razlika. U ostalim kategorijama nije bilo razlike.

**Tabela R br. 72. Učestalost ekstrasistola u odnosu na doze primenjenih IV anestetika i mišićnih relaksanata**

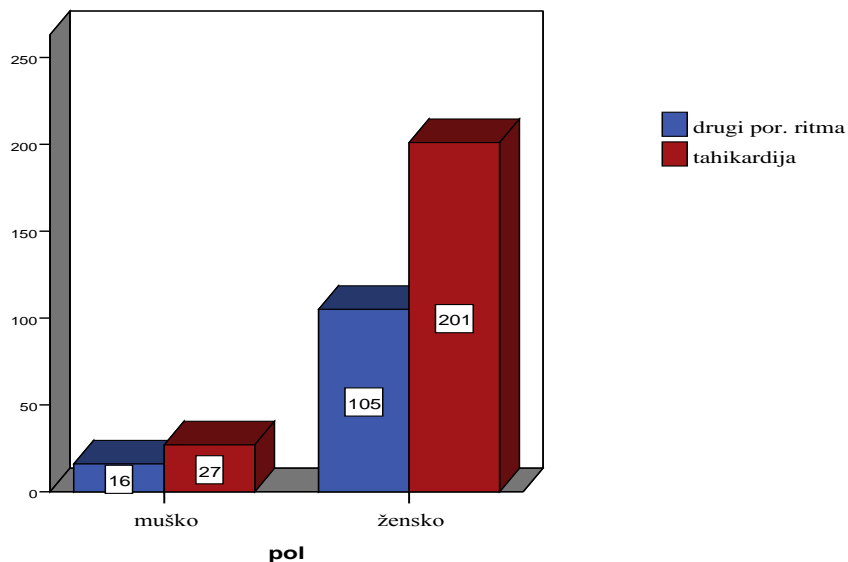
Naziv leka	VES/ SVES	N	Prosek (mg/kg)	SD (mg/kg)	SE	t	Df	p
Propofokg	Ne	297	1.617	.299	.017	0.953	322	0.341
	Da	27	1.558	.376	.072			
Tiopokg	Ne	1	3.896	.	.			
	Da	1	3.963	.	.			
Etopokg	Ne	9	.212	.034	.011	-2.406	9	0.040
	Da	2	.289	.079	.056			
Midpokg	Ne	44	.029	.022	.003	1.273	48	0.209
	Da	6	.017	.006	.003			
Sukcpokg	Ne	258	1.16	.163	.010	-0.365	278	0.716
	Da	22	1.178	.217	.046			
Rocpokg	Ne	225	.637	.224	.015	-0.980	245	0.328
	Da	22	.686	.198	.042			
Atrpokg	Ne	29	.397	.201	.037	-1.021	28	0.316
	Da	1	.606	.	.			
Panpokg	Ne	83	.057	.012	.001	-0.843	88	0.402
	Da	7	.061	.008	.003			
Opioid	Ne	310	.183	.140	.008	0.155	337	0.877
	da	29	.179	.062	.011			

### IV-7.3. TAHIKARDIJA INTRAOPERATIVNO

Kao što je napred rečeno (**grafikon br. 6** , st. 26), među različitim intraoperativnim poremećajima srčanog ritma koji su zabeleženi u našoj studiji, intraoperativna tahikardija (IOT) je registrovana kod 228 bolesnika i bila je najčešći oblik intraoperativno registrovanog oblika poremećaja srčanog ritma.

**Grafikon br. 21.** prikazuje učestalost intraoperativne tahikardije u odnosu na pol. Intraoperativna tahikardija je registrovana kod 201 (18.6%) žena i kod 27 (15.8%) muškaraca. Nije registrovana statistički značajna razlika  $p=0.455$ .

**Garfikon br. 21.** Učestalost intraoperativne tahikardije u odnosu na pol



**Tabela br.73.** prikazuje uporedne učestalosti faktora rizika kod bolesnika sa i bez intraoperativne tahikardije. Vidi se da se grupe nisu statistički značajno razlikovale u odnosu na starost bolesnika, BMI, kao ni u ostalim faktorima rizika, osim u učestalosti prethodnih oblika poremećaja srčanog ritma. Naime, bolesnici koji su imali intraoperativnu tahikardiju su češće imali i ranije poremećaje srčanog ritma (10.5% vs 6.5%,  $p < 0.05$ ), gde je i zabeležena statistički značajna razlika.

**Tabela R br.73. Karakteristike bolesnika sa i bez intraoperativne tahikardije**

Obeležje	San=228 (18.21%)	Bez n=1024 (81.79%)	P
Starost (prosek ± SD)	55.32 ± 12.41	57.20 ± 11.17	0.057
ASA			
ASA II	179 (78.5%)	92 (76%)	0.597
ASA III	49 (21.5%)	29 (24%)	
BMI kg/m <sup>2</sup>	26.93±4.43	27.12±4.08	0.693
Hipertenzija	144 (62.7%)	688 (67.2%)	0.244
Kardiomiopatija	17 (17.5%)	81 (7.9%)	0.817
Poremećaji srčanog ritma	24 (10.5%)	61 (6.5%)	0.013
Angina pectoris	11 (4.8%)	51 (5%)	0.922
Dijabetes mellitus	25 (11%)	124 (12.1%)	0.629
Bubrežne bolesti	2 (0.9%)	20 (2%)	0.403
Anaemija	9 (3.9 %)	34 (3.3%)	0.687

**Tabela br. 74.** prikazuje učestalost intraoperativne tahikardije u odnosu na faze operacije. Najčešće je registrovana na uvodu, zatim na buđenju a najređe tokom ekstirpacije žlezde.



**Tabela R br. 74. Učestalost IOT u odnosu na fazu operacije**

Faza operacije	N
Inicijalno	19
Na uvodu	155
Posle incizije	11
Preparisanje	8
Ekstirpacija	1
Hiperpresija	2
Budjenje	32

**Tabela br. 75.** pokazuje da su bolesnici kod kojih je registrovana intraoperativna tahikardija dobili statistički značajno veće doze propofola ( $p=0.001$ ), kao i značajno veće doze sukcinil holina ( $p=0.006$ ), dok kod prilikom administriranja drugih medikamenata nije registrovana statistički značajna razlika u pogledu doza.

**Tabela R br.75. Učestalost IOT u odnosu na primenjene doze IV anestetika i mišićnih relaksanata**

Naziv leka	IOT	N	Prosek (mg/kg)	SD (mg/kg)	SE	t	df	p
Propofol	Da	218	1.653	.308	.021	3.474	322	0.001
	Ne	106	1.529	.285	.027			
Tiopenton	Da	0(a)	.	.	.			
	Ne	2	3.929	.047	.034			
Etomidat	Da	5	.219	.039	.017	-0.375	9	0.716
	Ne	6	.231	.060	.024			
Midazolam	Da	32	.031	.024	.004	1.797	48	0.079
	Ne	18	.021	.008	.002			
Sukcinil holin	Da	191	1.184	.172	.012	2.750	278	0.006
	Ne	89	1.125	.151	.015			
Rokuronijum	Da	150	.652	.238	.019	0.914	245	0.362
	Ne	97	.625	.192	.019			
Atrakurijum	Da	25	.397	.204	.040	-0.407	28	0.687
	Ne	5	.438	.201	.090			
Pankuronijum	Da	69	.056	.011	.001	-0.612	88	0.542
	Ne	21	.058	.010	.002			
Opioid	Da	220	.184	.135	.009	0.320	337	0.749
	ne	119	.179	.135	.012			

**Tabela br.76.** pokazuje da nije registrovana statistički značajna razlika u odnosu na učestalost hemodinamskih komplikacija (IOHTA, IOH) , ali i drugih, ne-hemodinamskih komplikacija (otežana intubacija, produženo buđenje, POMP) između bolesnika koji su imali intraoperativnu tahikardiju u odnosu na bolesnike bez intraoperativne tahikardije. Takođe, učestalost postoperativnih poremećaja srčanog ritma je bila približno jednaka (2.6% vs 1.6%), odnosno nije registrovana razlika u učestalosti p=0.267.

**Tabela R br.76. Komplikacije tokom i nakon anestezije u odnosu na IOT**

Varijabla	IOT	Bez IOT	p
Otežana intubacija	23 (10.1%)	112 (10.9%)	0.916
Tip operacije (tireoidektomija)	177 (77.6%)	782 (76.4%)	0.384
Trajanje operacije (min)	71.93± 25.68	68.96 ± 23.64	0.111
Trajanje anestezije (min)	82 ± 26.35	78.82 ± 24.28	0.087
Komplikacije na buđenju (produzeno)	2 (0.9%)	26 (2.5%)	0.125
Postoperativna hipertenzija	52 (22.8%)	225 (22 %)	0.784
Postoperativna hipotenzija	8 (3.5%)	28 (2.7%)	0.527
Poremećaj ritma postop.	6 (2.6%)	16 (1.6%)	0.267
POMP	26 (12.2%)	116 (12.3%)	0.982

**Tabela br.77.** pokazuje, na osnovu univarijantne logističke regresione analize, da je intraoperativna tahikardija češće registrovana kod starijih bolesnika, kod bolesnika koji su i ranije imali neki oblik poremećaja srčanog ritma kao i kod bolesnika kod kojih je anestezija duže trajala, dok je multivarijantna logistička regresiona analiza (**tabela br. 78**) pokazala da su nezavisni prediktori pojave intraoperativne tahikardije produženo trajanje anestezije i godine starosti bolesnika.

**Tabela R br.77. Univarijantna logistička regresiona analiza**

Obeležje	OR (95%CI )	P
Starost	0.986 (0.974 - 0.998)	**0.025
Poremećaj ritma	1.857 (1.131 - 3.049)	**0.014
Tip poremećaja ritma	1.184 (1.005 - 1.304)	**0.043
Trajanje anestezije	1.251 (1.420- 1.467)	**0.006

**Tabela R br.78. Multivarijantna logistička regresiona analiza**

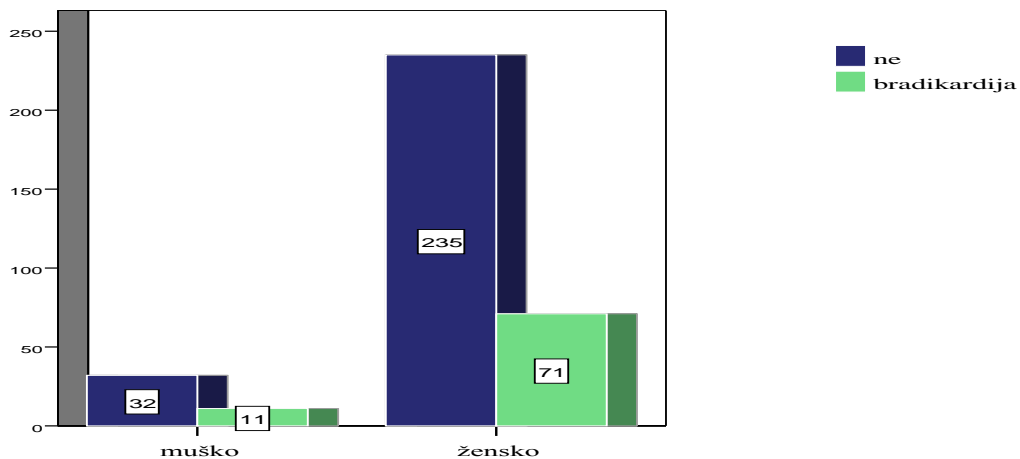
Obeležje	OR (95%CI )	P
Starost	0.984 (0.972 - 0.996)	**0.010
Trajanje anestezije	1.259 (1.072 - 1.478)	**0.005

#### **IV-7.4. BRADIKARDIJA INTRAOPERATIVNO**

Kao što je napred rečeno (st 26.), intraoperativni poremećaji srčanog ritma su registrovani kod ukupno 349 (27.9%) bolesnika. Intraoperativna bradikardija (IOB) je bila drugi po učestalosti poremećaj srčanog ritma (posle tahikardije), koju je imalo 82 bolesnika (6.5 %), kao što se vidi iz **grafikona br. 6.**

**Grafikon br.22.** Pokazuje zastupljenost IOB po polu. IOB je bila češća kod žena 71 (86.6%) dok je svega 11 (88%) muškaraca imalo IOB, ali nije registrovana statistički značajna razlika  $p=0.730$ .

**Grafikon br.22.** Učestalost intraoperativne bradikardije u odnosu na pol



Intraoperativna bradikardija je češće registrovana kod bolesnika koji su imali neki oblik poremećaja bubrežne funkcije u anamnezi u odnosu na bolesnike bez bubrežnih bolesti. Nije registrovana značajna razlika u učestalosti u odnosu na druge komorbiditete. (**tabela br. 79.**)

**Tabela R br. 79. Karakteristike bolesnika sa i bez intraoperativne bradikardije**

Obeležje	Bradikardija		P
	Da 85 (6.5%)	Ne 1176(93.5)	
Starost (prosek ± SD)	58.77 ± 10.16	56.73 ± 11.49	0.176
ASA			
ASA II	63 (76.8%)	208 (77.9%)	0.838
ASA III	19 (23.2%)	59 (22.1%)	
BMI kg/m <sup>2</sup>	27.61±3.98	26.80±4.45	0.144
Hipertenzija	56 (68.3%)	776 (66.3%)	0.715
Kardiomiopatija	10 (12.2%)	88 (7.5%)	0.128
Poremećaji srčanog ritma	9 (11%)	76 (6.5%)	0.119
Angina pectoris	4 (4.9%)	58 (5%)	0.975
Dijabetes mellitus	5 (6.1%)	144 (12.3%)	0.093
Bubrežne bolesti	4 (4.9%)	28 (1.5%)	0.026
Anaemija	4 (4.9 %)	39 (3.3%)	0.458

Bolesnici kod kojih je registrovana intraoperativna bradikardija su češće imali postoperativnu hipotenziju (8.5% vs 2.5%), što je bilo statistički značajno. Nije registrovana značajna razlika u učestalosti ostalih komplikacija. **(tabela br. 80)**

**Tabela R br. 80. Komplikacije tokom i nakon anestezije**

Obeležje	bradikardija		p
	da - 85	ne - 1167	
Otežana intubacija	7 (8.5%)	128 (10.9%)	0.405
Tip operacije (tireoidektomija)	57 (69.5%)	902 (77.1%)	0.460
Trajanje operacije (min)	67.68 ± 21.75	69.63 ± 24.25	0.491
Trajanje anestezije(min)	77.80 ± 21.69	79.51 ± 24.89	0.561
Komplikacije na buđenju (produženo)	3 (3.7%)	25 (2.1%)	0.368
Postoperativna hipertenzija	18 (22%)	259 (22.1 %)	0.969
Postoperativna hipotenzija	7 (8.5%)	29 (2.5%)	0.002
Poremećaj ritma postop.	1 (1.2%)	21 (1.8%)	0.701
POMP	12 (15.6%)	130 (12%)	0.356

U odnosu na fazu operacije, najčešće je intraoperativna bradikardija registrovana na uvodu, zatim prilikom preparisanja štitne žlezde, a najređe se javljala pri kraju operacije (nakon ekstirpacije žlezde i prilikom kontrole hemostaze hiperpresijom). **(tabela br. 81.)**

**Tabela R br. 81. Učestalost IOB u odnosu na fazu operacije**

Faza operacije	N
Inicijalno	0
Na uvodu	52
Posle incizije	6
Preparisanje	16
Ekstirpacija	2
Hiperpresija	1
Buđenje	5

**Tabela br. 82.** prikazuje učestalost intraoperativne bradikardije u odnosu na prosečne doze IV anestetika i mišićnih relaksanata. Statistički značajna razlika je registrovana jedino u primenjenoj dozi propofola po kilogramu telesne težine. Bolesnici kod kojih nije registrovana intraoperativna bradikardija su primili značajno veće doze propofola u odnosu na bolesnika sa bradikardijom ( $p=0.015$ ).

**Tabela R br.82. Učestalost IOB u odnosu na doze IV anestetika i mišićnih relaksanata**

Medkament (mg/kg)	IOB	N	Prosek (mg/kg)	SD (mg/kg)	SE	t	df	p
Propofol	Da	71	1.534	.218	.026	-2.477	322	0.015
	Ne	253	1.634	.324	.020			
Tiopenton	Da	1	3.896	.	.			
	Ne	1	3.963	.	.			
Etomidat	Da	3	.190	.014	.008	-1.536	9	0.159
	Ne	8	.239	.052	.018			
Midazolam	Da	10	.022	.009	.003	-0.941	48	0.351
	Ne	40	.029	.023	.004			
Sukcinil holin	Da	60	1.109	.117	.015	-2.966	278	0.003
	Ne	220	1.180	.176	.012			
Rokuronijum	Da	69	.617	.192	.023	-1.060	245	0.290
	Ne	178	.651	.231	.017			
Atrakurijum	Da	3	.385	.250	.144	-0.169	28	0.867
	Ne	27	.406	.201	.038			
Pankuronijum	Da	12	.057	.012	.003	0.130	88	0.897
	Ne	78	.057	.011	.001			
Opioid	Da	81	.180	.159	.017	-0.212	337	0.832
	ne	258	.183	.127	.008			

## V Diskusija

Rezultati naše studije pokazuju da su intraoperativne hemodinamske komplikacije veoma česte kod bolesnika sa komorbiditetima koji se povrgavaju operativnom lečenju oboljenja štitaste žlezde. Naime, od ukupno 1252 bolesnika, koliko je bilo uključeno u studiju, intraoperativne hemodinamske komplikacije su registrovane kod čak 72.12% bolesnika. Najveći broj bolesnika imao je intraoperativnu hipertenziju i to 61.4%, zatim poremećaje srčanog ritma 27.9% bolesnika, hipotenzija je registrovana kod 6.5% bolesnika a hipertenzivna kriza kod 3.1% bolesnika. Kada je reč o poremećajima srčanog ritma, najveći broj bolesnika je imao intraoperativnu tahikardiju 228 (65%), zatim bradikardiju 82 (23.4%), ekstrasistole 30 (8.6%) a novonastalu atrijsku fibrilaciju smo registrovali kod 9 (0.72%) bolesnika.

Većina bolesnika je bila ženskog pola (80.2%), prosečne starosti oko 57 godina, ASA II skora (80.2%). Analizirajući učestalost komorbiditeta naših bolesnika, pokazali smo da su bolesnici koji su imali intraoperativne hemodinamske poremećaje u znatno većem procentu imali hipertenziju i kardiomiopatiju u anamnezi, bili su znatno stariji i imali su veći BMI u odnosu na bolesnike bez intraoperativnih poremećaja (tabel br.28). Takođe je i ukupno trajanje operacije, kao i trajanje anestezije bilo znatno duže u ovoj grupi bolesnika (tabel br.29). Multivarijantnom regresionom analizom pokazali smo da su nezavisni prediktori pojave intraoperativnih hemodinamskih poremećaja starost preko 50 godina, hipertenzija i kardiomiopatija kao komorbiditeti (tabel br.32).

Posebno smo analizirali učestalost i prediktore pojave svakog pojedinačnog intraoperativnog hemodinamskog poremećaja. Pokazali smo da je skoro 2/3 naših bolesnika imalo intraoperativnu hipertenziju (grafik br.8). Znatno češće je registrovana kod bolesnika starijih od 60 godina, kod bolesnika veće telesne težine. Ovi bolesnici su takođe češće imali hipertenziju, kardiomiopatiju i dijabetes melitus u anamnezi (tabela br.34). Češće je registrovana kod bolesnika kod kojih je operacija trajala duže od 60 minuta, odnosno kod bolesnika kod kojih je anestezija trajala duže od 90 minuta. Iako je nešto češće registrovana kod bolesnika koji su se lečili od hipertenzije 20 godina i više, nije registrovana značajna razlika u učestalosti intraoperativne hipertenzije u odnosu na dužinu trajanja hipertenzije kao komorbiditeta. Multivarijantnom analizom smo pokazali da su nezavisni prediktor pojave ovog poremećaja



starost, BMI i hipertenzija u anamnezi (tabela br.41). Pokazano je takođe i da se kod znatnog broja bolesnika intraoperativna hipertenzija održavala i u postoperativnom periodu.

Hipertenzivnu krizu registrovali smo kod 3.1% bolesnika. Nismo registrovali značajnu razliku u odnosu na učestalost komorbiditeta bolesnika sa i bez hipertenzivne krize. Pokazali smo da ovi bolesnici češće imaju hipertenziju postoperativno kao i da u većem procentu imaju postoperativne poremećaje srčanog ritma.

Intraoperativna hipotenzija je registrovana kod 6.5% bolesnika, pre svega kod mlađih bolesnika, kod bolesnika manje telesne težine, kao i kod bolesnika koji nisu imali hipertenziju u anamnezi (tabela br.49). Pokazali smo da su nezavisni prediktori pojave intraoperativne hipotenzije telesna težina i odsustvo hipertenzije u anamnezi, odnosno ukoliko bolesnik ima BMI<25 ima za 2,016 puta veći rizik od nastanka intraoperativne hipotenzije, kao 1,895 puta veći rizik ukoliko nema hipertenziju u anamnezi (tabel br.57).

Novonastalu atrijalnu fibrilaciju registrovali smo kod 9 (0,72%) bolesnika. Analizom učestalosti komorbiditeta pokazali smo da su bolesnici sa novonastalom atrijalnom fibrilacijom u znatno većem procentu imali anginu pektoris i neki oblik poremećaja srčanog ritma u anamnezi, iako su na dan operacije bili u sinusnom ritmu. Multivarijantna regresiona analiza je pokazala da je nezavisni prediktor pojave novonastale intraoperativne AF jedino prethodno postojanje poremećaja srčanog ritma. Odnosno, bolesnici koji su ranije imali poremećaje srčanog ritma (ekstasistole ili paroksizmalnu AF) imaju 6.28 puta veći rizik da tokom operacije ponovo razviju aritmiju absolutu, u poređenju sa bolesnicima koji nisu imali prethodne poremećaje srčanog ritma (tabela br.68). Ekstrasistole su registrovane kod 30 bolesnika, češće kod bolesnika manje telesne težine, i ovi bolesnici su u znatno većem procentu imali poremećaje srčanog ritma i tokom postoperativnog perioda.

Tahikardija je bila najčešće registrovani intraoperativni poremećaj srčanog ritma. Poput intraoperativne AF i ovde je zabeležena veća učestalost kod bolesnika kod kojih su postojali anamnestički podaci o ranijim poremećajima srčanog ritma. Najčešće je registrovana na uvodu u anesteziju, pre svega kod bolesnika koji su dobili veće prosečne doze propofola (tabela br.74). Pokazali smo da su nezavisni prediktori pojave intraoperativne tahikardije godine starosti bolesnika kao i produženo trajanje anestezije (tabela br.77). Intraoperativna bradikardija je češće

registrovana kod bolesnika koji su imali bubrežne bolesti u anamnezi, najčešće tokom uvoda u anesteziju i ovi bolesnici su u većem procentu imali postoperativnu hipertenziju.

## **V-1**

### **Uticaj komorbiditeta na pojavu intraoperativnih kardiovaskularnih komplikacija**

Rezultati naše studije ukazuju na visoku učestalost (72,1%) intraoperativnih hemodinamskih komplikacija (IOHK) kod eutireoidnih bolesnika podvrgnutih hirurškom lečenju oboljenja štitaste žlezde. Objašnjenje ovako visoke učestalosti IOHK u našoj studiji se može sagledati sa nekoliko aspekata: selekcija bolesnika koji su ušli u studiju (isključeni ASA 1, isključivo tireoidna hirurgija), ustanova u kojoj je rađena studija (univerzitetski klinički centar-tercijarna ustanova), kriterijumi za definisanje IOHK (značajno se razlikuju među studijama) i način beleženja podataka (u našoj studiji manuelno). U našu studiju bili su uključeni samo bolesnici ASA 2 i ASA 3 statusa, odnosno bolesnici koji imaju pridružena oboljenja i kod kojih se i najčešće javljaju perioperativne komplikacije. Sama hirurgija štitne žlezde je na neki način specifična i može doprineti pojavi IOHK. Naime, zbog anatomske lokalizacije žlezde (blizina sinusa carotica, n. vagusa) tokom hirurških manipulacija može doći do IOHK, napr. bradikardije.

Hirurško lečenje bolesnika u tercijarnim univerzitetskim ustanovama, kao što je bio slučaj u našoj studiji, povezano je sa znatno većom učestalošću koegzistirajućih bolesti. Praktično je retkost sresti bolesnika u tercijarnoj ustanovi koji nema neku hroničnu bolest, pre svega kardiološku. Međutim, možda je ipak najvažniji razlog velikih varijacija u učestalosti IOHK među različitim studijama, način definisanja intraoperativnih komplikacija, odnosno koje se vrednosti krvnog pritiska i srčane frekvence uzimaju kao graniče. Studije se razlikuju u odnosu na tip krvnog pritiska koji se posmatra, da li je to sistolni ili srednji arterijski. Zatim, koliki se pad odnosno porast KP smatra značajnim, u odnosu na osnovnu vrednost ili ispod/iznad neke određene granice. Minimalna dužina trajanja, vreme merenja KP kao i metod merenja (invazivni ili neinvazivni) se takođe razlikuju među studijama. (1,2,4,5).

Kako bi pokazala uticaj definisanja vrednosti KP, a imajući u vidu uticaj intraoperativne hipertenzije na razvoj postoperativnih komplikacija i značaj u predikciji lošijeg ishoda hirurškog

lečenja, jedna studija je pronašla čak 140 različitih definicija intraoperativne hipotenzije, sto je dovelo do toga da se učestalost intraoperativne hipotenzije kretala između 5% i 99% (47). U našoj studiji hipotenzija se javila kod 6,5% bolesnika. Neke studije koriste vrednosti sistolnog pritiska, neke srednjeg arterijskog pritiska, zatim se pominje pad/porast za 10%-40% u odnosu na osnovnu vrednost ili se pominju tačno određene granične vrednosti.

Takođe, malo je podataka u dostupnoj literaturi o učestalosti intraoperativnih kardiovaskularnih komplikacija i faktorima rizika za njihovu pojavu u o tireoidnoj hirurgiji. U našoj prethodnoj studiji (7), kod 200 bolesnika podvrgnutih tireoidektomiji, u kojoj smo ispitivali pojavu kardiovaskularnih komplikacija, zabeležena je intraoperativna učestalost ovih komplikacija kod 38% bolesnika. Kardiovaskularne komplikacije su definisane na isti način kao i u ovoj studiji, ali je većina bolesnika (49%) bila ASA 1 statusa

Roring i sar. (Röhrig) (2) su registrovali IOHK kod 17.5% bolesnika, ali su bile obuhvaćene sve vrste hirurgije, uključujući i hitne, izuzev hirurgije srca. Pokazano je da na pojavu IOHK utiču godine starosti, muški pol, ASA status, prethodna srčana bolest i vrsta hirurgije. Studija Sanbrona i sar. (4) je registrovala IOHK kod 6,5% bolesnika. Autori su intraoperativnu hipertenziju definisali kao vrednosti krvnog pritiska >195 mmHg, uz objašnjenje da, kada bi koristili niže vrednosti, skoro dve trećine bolesnika bi imali intraoperativnu hipertenziju. Nezavisni prediktori u ovoj studiji, u multivarijantnoj analizi, su bili urgentna hirurgija, godine starosti >70 godina i ASA 3. Obe studije su registrovale podatke kompjuterskom metodom, za razliku od naše studije koja je koristila manuelan način registrovanja podataka.

Kako bi pokazala značaj načina beleženja podataka, studija Bensona i sar. (3) se bavila poređenjem načina detektovanja intraoperativnih promena pulsa i pritisaka. Na uzorku od 16 019 bolesnika, pokazano je da se znatno više događaja registruje kompjuterskom metodom detektovanja poremećaja u odnosu na manuelni način (18,7% vs 5,7%). Oba načina beleženja podataka imaju svoje prednosti i mane. Glavna zamerka kompjuterskoj metodi su pojava artefakata koji znatno utiču na validnost podataka, dok se manuelnom načinu zamera subjektivnost.

Rezultati naše studije pokazuju da su nezavisni prediktori za pojavu IOHK godine starosti, prethodna hipertenzija i kardiomiopatija. Neke studije su takođe potvrdile uticaj starije životne dobi na pojavu kako intraoperativnih komplikacija tako i postoperativnog morbiditeta i

mortaliteta (1,2,9,63). Broj osoba starijih od 65 godina je u stalnom porastu, a to su upravo i najčešće bolesnici koji zahtevaju hirurško lečenje. Pokazano je da godine starosti same po sebi nisu uticale na pojavu postoperativnih komplikacija, odnosno da se kod starijih od 70 godina a priori ne trebaju očekivati komplikacije ukoliko ne postoje pridruženi komorbiditeti (8). Slični rezultati su dobijeni i u studiji koja je ispitala uticaj životne dobi na pojavu postoperativnih komplikacija u tireoidnoj hirurgiji. Passler i sar su pokazali da ne postoji razlika u morbiditetu i mortalitetu kod bolesnika starijih od 75 godina u odnosu na mlađe bolesnike (164), dok je Mekel sa sar. pokazao veću učestalost intrahospitalnog morbiditeta kod starijih od 80 godina (165). Do sličnih rezultata su dosli i Monk i sar. (10) pokazujući da je 1-godišnji mortalitet starijih od 65 godina značajno veći u odnosu na mlađu populaciju (10,2% vs. 5,5%) i da su pridruženi komorbiditeti najjači prediktivni faktor (relativni rizik 16,116-verovatnoća da će umreti je 16 puta veća ukoliko ima pridružene komorbiditete). Naši rezultati, poput prethodno pomenutih studija, pokazuju da su komorbiditeti (najčešće hipertenzija i poremećaji srčanog ritma) značajno češće bili registrovani kod bolesnika starijih od 60 godina u odnosu na bolesnike mlađe od 60 godina.

Najčešća intraoperativna komplikacija u našoj studiji je bila hipertenzija (61,4%) dok je od poremećaja srčanog ritma najčešće registrovana tahikardija (18,2%). Hipertenzija kao koegzistirajuća bolest postoji kod više od 2/3 starije hirurške populacije, dok je kod kardiohirurških bolesnika zastupljena kod skoro 80% (166). Framingamska studija je pokazala da preko 20% bele populacije ima TA > 160/95 mm Hg, a skoro 50% > 140/90 mm Hg. Prethodna hipertenzija, naročito ukoliko je nelečena, povećava učestalost intraoperativnih komplikacija (167). Obično se veoma brzo i uspešno rešava intraoperativno primenom brzo-delujućih vazodilatatornih lekova. Participirajući faktori za razvoj intraoperativne hipertenzije su administracija vazopresornih lekova, plitka anestezija, prethodna hipertenzija, problemi sa održavanjem gasne razmene-otežana intubacija, hirurška stimulacija, hiperkapnija, a retko feohomocitom, hipertireoidizam, maligna hipertermija, povišen intrakranijalni pritisak, prenapunjenost tečnošću. Greške tehničke prirode, kao što je greška prilikom kalibracije aparata, loše postavljena manžetna, hipoventilacija, takođe mogu doprineti većoj učestalosti hipertenzije kao IOHK. U našoj studiji 66,5% bolesnika je imalo prethodnu hipertenziju, dok je intraoperativno registrovana kod 61,4% bolesnika. Većina bolesnika koja je imala prethodnu

HTA imala je HTA i intraoperativno (76,3%), što implicira da ukoliko bolesnik ima dijagnozu hipertenzije velika je verovatnoća da će je imati i intraoperativno.

Mi smo u našoj studiji pokazali da je trajanje operacije i vreme provedeno pod anestezijom znatno duže kod bolesnika koji imaju IOHK, ali se oni nisu izdvoji kao prediktori za pojavu intraoperativnih komplikacija. I u drugim studijama je pokazano je da se intraoperativna hipertenzija i tahikardija češće javljaju kod operacija produženog trajanja (129) i da utiču na pojavu postoperativnih komplikacija. I druge studije su takođe potvrdile uticaj trajanja operacije (60,129) na pojavu komplikacija. Takođe je pokazano da se sa svakim produžetkom trajanja anestezije povećava rizik od komplikacija, sa svakih 60 minuta provedenih pod anestezijom povećava se rizik za nastanak komplikacija sa 18% na 36% (168).

U našoj studiji je pokazano da dijabetes mellitus i bubrežna insuficijencija nisu faktori rizika za pojavu IOHK. Studija Keterpala (Kheterpal) i sar (9) takođe nije identifikovala DM i bubrežnu insuficijenciju kao prediktore postoperativnih komplikacija, uz objašnjenje da je verovatno razlog ovakvim rezultatima bolja priprema bolesnika za operaciju, kao i standardizacije lečenja bolesnika. Naša ranija istraživanja su potvrdila značaj adekvatne preoperativne pripreme dijabetičara u prevenciji i redukciji intra i post-operativnih komplikacija. (169). U skladu sa tim, svi naši pacijenti sa DM bili su dobro pripremljeni za operaciju, tj. imali su vrednosti glikemije i glikoliziranog hemoglobina (HbA1c) u granicama referentnih vrednosti, što je, verovatno, doprinelo da se ovaj komorbiditet ne izdvoji kao značajan faktor rizika za IOK.

Poznato je da je učestalost otežane intubacije veća u tireoidnoj hirurgiji nego u drugim granama hirurgije. U našoj ranijoj studiji registrovano je 5,5% OI u tireoidnoj hirurgiji (170), dok je kod Adneta (Adnet) i sar. i Ametjua (Ametheu) učestalosti OI u tireoidnoj hirurgiji još veća (8%, 11,1% respectively) (155,156). Mi smo OI registrovali kod 12,2% bolesnika. Otežana intubacija, naročito ako dugo traje, ili je vezana i za otežanu ventilaciju na masku, nosi rizik od razvoja različitih komplikacija, a među njima i kardiovaskularnih. Očekivali smo da će ovako visoka učestalost OI značajno doprineti pojavi IOK. Međutim, OI se u našoj studiji nije izdvojila kao prediktor pojave IO K. Razlog je, verovatno, dobra uvežbanost iskusnog anesteziološkog tima u našem Centru koji svakodnevno uspešno rešava otežane intubacije.

Naši rezultati potvrđuju rezultate drugih istraživanja da je kardiomiopatija nezavistan prediktor pojave perioperativnih komplikacija (1,6,171) Iako je samo 7,8% naših bolesnika imalo CMP, CMP se izdvojila kao nezavistan prediktor pojave IOHK.

## **V-2 Intraoperativni hemodinamski poremećaji**

### **V-2.1 Učestalost i faktori rizika za nastanak intraoperativne hipertenzije**

Naši rezultati sugerišu da je intraoperativna hipertenzija veoma česta komplikacija, registrovali smo je kod čak 61.4% bolesnika, i to pre svega kod onih koji su i ranije imali hipertenziju (kao komorbiditet), koji su starijeg životnog doba i imaju BMI>25 kg/m<sup>2</sup>.

Intraoperativna HTA je česta i uzrokovana je brojnim činiocima. Ukoliko je značajna, i ukoliko dugo traje može izazvati značajne posledice (35). Kao što je pokazano u prethodnim studijama, koegzistirajuća hipertenzija, naročito ukoliko je nelečena, povećava verovatnoću pojave intraoperativne hipertenzije i perioperativnih komplikacija (172). Poput prethodno pomenute studije, mi smo takođe pokazali da hipertenzionari znatno češće ispoljavaju intraoperativnu HTA u odnosu na normotenzivne pacijente (77.1% vs 50.9%, p=0.000).

Za razliku od Goldmana (Goldman) i sar (35) koji nisu uspeali da dokažu povezanost između blage i umerene hipertenzije i nastanka srčanih aritmija, miokardne ishemije, srčane i bubrežne insuficijencije, Hovel i sar. (Howell) su došli do drugačijih rezultata. Naime, oni su u meta analizi koja je obuhvatila 24 studije sa skoro 13000 bolesnika pokazali da hipertenzivni bolesnici imaju 1.31 puta veći rizik u odnosu na normotenzivne pacijente za nastanak kardiovaskularnih bolesti (171). Uopšteno je prihvaćeno da je hipertenzija povezana sa povećanim operativnim rizikom. Populacione studije, velike multicentrične kliničke studije, kao i meta analize su pokazale da je izolovana sistemska hipertenzija faktor rizika za šlog, koronarnu bolest i povećani mortalitet (173). Rič (Reich) i sar. su u svojoj studiji pokazali da SKP>160 mmHG utiče na pojavu negativnih ishoda (mortaliteta i morbiditeta) samo kod operacija koje traju duže od 220min (129). Mi smo takođe pokazali da je IOHTA češća kod bolesnika kod kojih je operacija trajala duže od 60 min, odnosno kod bolesnika kod kojih je trajanje anestezije bilo duže od 90 min (tabela br.37 i br.38).

Do sličnih rezultata su došli Aronson i sar. u svom istraživanju. U ovoj studiji je skoro 30% bolesnika (612 of 2069) podvrgnutih aortokoronarnom premoščavanju imalo izolovanu sistemska hipertenziju. Pokazano je da su ti bolesnici imali veći perioperativni rizik (166). Druga studija je pokazala da preko 60% bolesnika ima hipertenziju kao prateću bolest (174). U našoj

studiji 66.5% bolesnika je imalo prethodnu hipertenziju. Ovako visok procenat možemo objasniti time da su uključeni samo bolesnici ASA 2 i ASA 3 statusa, odnosno bolesnici sa komorbiditetima. Kako je HTA jedan od najčešćih komorbiditeta hirurških bolesnika, ne iznenađuje ovako visok procenat čak i kada je reč o tireoidnoj hirurgiji.

Naime, opšte je prihvaćeno mišljenje da hipertenzivni bolesnici ispoljavaju veću labilnost tokom anestezije, odnosno česte su značajne fluktuacije vrednosti KP usled smanjenog intravaskularnog volumena i promenjene barorefleksne aktivnosti. Takođe, sistemska vazodilatacija, nastala kao posledica primene anestetika, može biti naročito izražena kod hipertenzivnih bolesnika (171). PrysRoberts i sar. su pokazali da loše kontrolisani hipertenzivni bolesnici imaju znatno izražen kardiovaskularni odgovor na laringoskopiju i intubaciju u odnosu na dobro kontrolisane HTA bolesnike i normotenzivne bolesnike (26). Ovo se naročito odnosi na starije bolesnike. Kod bolesnika starijih od 70 godina, koji imaju HTA i DM, porast intraoperativnog KP od 20mmHg koji traje duže od 15 minuta ili duže, dovešće do značajno većih postoperativnih kardiovaskularnih ishemičnih komplikacija (175).

Postoperativna HTA je akutni, prolazni porast KP koji nastaje 30 do 90 minuta nakon hirurške intervencije, i obično traje 4-8h. Neki autori je definišu kao vrednosti SKP >160 mmHg odnosno vrednosti dijastolnog KP >90 mmHg (176). Rezultati naše studije pokazuju da je postoperativnu hipertenziju imalo 22.1% bolesnika, što se poklapa sa rezultatima prethodnih istraživanja u kojima se pominje ušestalost postoperativne hipertenzije između 4-35% (177). Mi smo postoperativnu hipertenziju definisali kao porast vrednosti sistolnog KP za >20% u odnosu na bazalnu vrednost. Pokazali smo da postoji povezanost između intraoperativne i postoperativne hipertenzije, odnosno da svaki treći bolesnik koji ima IOHTA ima i postoperativnu HTA. Naime, postoperativna hipertenzija je registrovana znatno češće kod bolesnika koji su imali intraoperativnu HTA u odnosu na bolesnike bez IOHTA (30% vs 9.5%,  $p=0.000$ ). Potencijalne komplikacije neležene postoperativne HTA uključuju smanjenu komplijansu leve komore, povećanu miokardnu potrošnju kiseonika sa posledičnim ishemijskim oštećenjima, cerebrovaskularnim incidentima, aritmije, krvarenja, dehinscencije rana.

Kada je reč o tireoidnoj hirurgiji, jedna od najopasnijih mogućih komplikacija neležene postoperativne HTA je nastanak cervikalnog hematoma. To je potencijalno životno ugrožavajuća situacija zbog mogućnosti nastanka nagle i snažne kompresije traheje sa posledičnom asfiksijom. Jedan od precipitirajućih faktora pojave ove komplikacije je, pored povišenog krvnog pritiska i

kašalj tokom buđenja iz anestezije (178). Srećom, ova komplikacija je retka. Učestalost se kreće od 0.32% (159) do 1.36% (162). U studiji Kaloa (Calò) i sar. od 2257 tireoidektomisanih bolesnika, postoperativni cervikalni hematoma je nastao kod 35 bolesnika (1.36%). Čak 50% bolesnika kojima je urađena hirurška revizija, imalo je hipertenziju. Učestalost hematoma je bila 2.09% kod bolesnika sa HTA i 0.89% kod bolesnika bez HTA ( $p = 0.02112$ ) (162). U našoj studiji nije došlo do pojave postoperativnog cervikalnog hematoma ni kod jednog bolesnika.

Interesantno je zapažanje da hipertenzivni bolesnici znatno češće ispoljavaju intraoperativnu hipotenziju u odnosu na normotenzivne bolesnike, pre svega bolesnici koji koriste ACE inhibitore i blokatore angiotenzinskih receptora. Kod nekih bolesnika može biti znatno smanjen vaskularni volumen. Zbog toga neki autori predlažu obustavljanje ove terapije na dan operacije i vraćanje onda kada bolesnik postane euvolemičan kako bi se smanjile mogućnosti za nastanak bubrežnih komplikacija (179). Mi smo se rukovodili ovim preporukama, tako da smo obustavili ACE-inhibitore 24h preoperativno.

Istraživanja Hovela (Howel) i kolega su pokazala da bolesnici neće umirati u perioperativnom periodu zbog povišenog krvnog pritiska per se, već zbog komorbiditeta koji nastaju kao posledica takvog pritiska, i verovatno zbog neadekvatnog perioperativnog tretmana (171).

## **V-2.2 Intraoperativna hipertenzivna kriza**

Mali je broj studija u dostupnoj literaturi koje su se bavile određivanjem faktora rizika za nastanak intraoperativne hipertenzivne krize. Pokazano je da se češće registruje kod bolesnika starosti između 40-50 godina (180). Takođe je pokazano da se češće javlja kod bolesnika muškog pola (181). Mi smo hipertenzivnu krizu registrovali kod 3.11% bolesnika i to kod 3.3% žena i 1.8% muškaraca, bez statistički značajne razlike u odnosu na pol i starost bolesnika. Međutim za razliku od prethodne studije, naši rezultati pokazuju da je hipertenzivna kriza nešto češće registrovana kod bolesnika starosti od 60-69 godina u odnosu na druge starosne kategorije, ali bez značajnije statističke razlike. Osobe sa loše kontrolisanom hipertenzijom su takođe pod većim rizikom od nastanka hipertenzivne krize intraoperativno. Uticaj komorbiditeta, kao što su srčana insuficijencija i bubrežna insuficijencija, na nastanak intraoperativne hipertenzivne krize su još uvek nedovoljno ispitani. Naime, oba ovo stanja, pre svega srčana insuficijencija, su povezana sa povećanom plazmatskom koncentracijom vazokonstriktornih supstanci kao što su



norepinefrin, angiotenzin II, endotelin, aldosteron i vazopresin, kao i sa retencijom tečnosti, što implicira predispoziciju ovih bolesnika za razvoj hipertenzivne krize. Međutim, ne postoje studije koje potvrđuju ovu hipotezu. Rezultati naše studije pokazuju da se nijedan komorbiditet, pa čak ni srčana niti bubrežna insuficijencija, nisu izdvojili kao nezavisni prediktor pojave HK. Moguće objašnjenje ovakvog rezultata je selekcija bolesnika u našoj studiji. Kako su bili uključeni samo bolesnici sa komorbiditetima, imali smo poprilično homogenu grupu i nismo ih upoređivali sa bolesnicima bez komorbiditeta.

Studija Tisdale i sar. je pokazala da je loše kontrolisana sistolna hipertenzija nezavisni faktor rizika za nastanak hipertenzivne krize. Naime, rezultati ove studije ukazuju da se sa svakih 10 mmHg povećanja sistolnog krvnog pritiska rizik za nastanak hipertenzivne krize povećava za 30%, a sa svakih 10 mmHg povećanja dijastolnog KP rizik je veći za 21%. Takođe je pokazano da broj antihipertenzivnih lekova koje osoba koristi u cilju kontrole KP nije nezavistan faktor rizika za nastanak HK, odnosno da se dobra kontrola vrednosti KP može postići i sa manjim brojem lekova (182). Za razliku od ove studije, Nišigaki (Nishigaki) i sar. su pokazali da je loše kontrolisana hipertenzija faktor rizika za nastanak postoperativne a ne intraoperativne hipertenzivne krize (183). Oni su pokazali da svako povećanje vrednosti preoperativnog KP od 1mm Hg povećava rizik od nastanka postoperativne hipertenzivne krize za 16%. Rezultati naše studije potvrđuju istraživanje Nishigaki-ja i sar. Naime i mi smo pokazali da su bolesnici kod kojih je registrovana intraoperativna hipertenzivna kriza u znato većem procentu imali postoperativnu hemodinamsku nestabilnost, pre svega češće su registrovani postoperativna hipertenzija i poremećaji ritma.

Postoperativna hipertenzija, odnosno akutna postoperativna hipertenzija, predstavlja porast KP u neposrednom postoperativnom toku, koji može dovesti do neuroloških, kardiovaskularnih, kao i hirurških komplikacija. Obično se registruje 2h nakon hirurške intervencije, a kada je reč o pojedinim granama hirurgije najveća učestalost je u kardiohirurgiji, vaskularnoj hirurgiji, hirurgiji glave i vrata i neurohirurgiji. Brojni patofiziološki mehanizmi učestvuju u unastanku akutne postoperativne hipertenzije, pre svega aktivacija simpatičkog nervnog sistema i sistema renin-angiotenzin, promene intravaskularnog volumena, anksioznost, bol, oporavak od anestezije, drhtanje, neželjeni efekti anestetika. Ipak je najvažniji mehanizam aktivacija simpatičkog nervnog sistema, što je i dokazano povećanom plazmatskom koncentracijom kateholamina kod bolesnika sa POHTA (184). Rose i sar. su pokazali na uzorku

od 18380 bolesnika povrgnutih opštoj hirurgiji, da je učestalost postoperativne HTA iznosila 2%, dok su faktori rizika za nastanak POHTA bili intraoperativna HTA, neadekvatna ventilacija i bol u postoperativnom periodu (185). Slične rezultate su objavili Hajns (Hines) i sar (186), u njihovoj studiji učestalost POHAT je bila 1.1% a u studiji Molera (Mollera) i sar. 0.6% (187). Učestalost POHTA je mnogo veća nakon karotidne endarterektomije, operacije abdominalne aorte, radikalne disekcije vrata, intrakranijalnih operacije i učestalost se kreće i do 60% (188). Mi smo na našoj studiji pokazali da je učestalost POHTA iznosila 22.12%, pri čemu je značajno više bolesnika koji su imali hipertenziju intraoperativno imali hipertenziju i u neposrednom postoperativnom toku (tabela br.35). Kako je aktivacija simpatikusa osnovni mehanizam nastanka ove vrste hipertenzije, preporučena terapija je pre svega primena beta blokatora odnosno alfa/beta blokatora. Takođe se mogu primeniti i blokatori kalcijumovih kanala. Najčešće je ipak lek izbora labetalol, esmolol, nikardipin ili clevidipin.

### **V-2.3 Hipotenzija intraoperativno, učestalost i faktori rizika**

Rezultati naše studije pokazuju da je učestalost IOH u tireoidnoj hirurgiji 6.5%. BMI <25 kg/m<sup>2</sup> i odsustvo hipertenzija kao komorbiditeta izdvojili su se kao nezavisni prediktori pojave IOH.

Veoma je teško odrediti tačnu učestalost IOH s obzirom na jako veliki broj različitih definicija koje se koriste. Bijker i sar. su u svojoj meta analizi predstavili 140 različitih definicija IOH, koje su dovele do toga da se učestalost IOH kretala između 5%-99% (47). Takođe je pokazano da je jedna od najčešće korišćenih definicija IOH vrednost SKP <80 mmHG ili pad za više od 20% u odnosu na bazalnu vrednost. Mi smo se odlučili da IOH definišemo kao pad SKP za više od 20% u odnosu na bazalnu vrednost zato što smatramo da ovakav način definicije bolje odražava hemodinamsku nestabilnost. Takođe je veoma važno i trajanje IOH, kao i interval i način merenja. U našoj studiji su merenja vršena neinvazivnom metodom. Vaks (Wax) i sar. (189) su pokazali da su vrednosti KP merene neinvazivnom metodom veće tokom perioda hipotenzije, a niže tokom perioda hipertenzije, u odnosu na merenja vršena invazivnom metodom.

Većina studija je pokazala da su godine starosti važan faktor rizika za nastanak intraoperativnih komplikacija (4,49,190,191). Međutim, poslednjih godina se veća pažnja poklanja tzv. biološkoj starosti u odnosu na hronološku starost. Naime, pokazano je da godine

same po sebi ne utiču na pojavu komplikacija ukoliko ne postoje pridruženi komorbiditeti. Rezultati naše studije pokazuju da je IOH znatno češće registrovana kod starijih od 50 godina ali se godine starosti nisu izdvojile kao nezavistan predictor pojave IOH. Slični rezultati su registrovani i u tireoidnoj hirurgiji. Studija Paslera (Passler) i sar. je pokazala da stariji od 75 godina češće ispoljavaju intra i postoperativne komplikacije, ali da godine starosti nisu nezavisan prediktor njihove pojave, za razliku od ASA skora (164). Upravo zbog toga, mi smo odlučili da u našu studiju uvrstimo samo bolesnike sa komorbiditetima, odnosno bolesnike ASA 2 i ASA 3. Za razliku od predhodnih studija (4,49,190), u našoj studiji ASA skor nije uticao na pojavu IOH. Verovatno zbog toga što su uključeni relativno mladi bolesnici sa komorbiditetima, znatno više bolesnika ASA 2 u odnosu na ASA 3 (1004 vs 201), sa hipertenzijom kao najčešćim komorbiditetom koja je dobro regulisana.

Period anestezije kada je hipotenzija najčešća je uvod u anesteziju, pre hirurške stimulacije. Studija Riča (Reich) i sar. je pokazala da je značajna hipotenzija nakon uvida u anesteziju prilično česta, naročito u toku prvih 5-10 minuta od uvida. Oni su pokazali da je učestalost 9% i da na nju utiču starost >50 godina, hipotenzija pre uvida, propofol dat na uvodu (vs tiopenton, etomidat), ASA status (ASAIII-V vs ASA 1-2) i velike doze Fentanila ( u grupi ASA 1 i ASA 2). Prosečna doza propofola bila je 2.4mg/kg/tt i pokazano je da je IOH bila znatno češća kod bolesnika koji su dobili veće doze, narocito ASA III-V (49). Za razliku od ove studije, mi smo isključili bolesnike sa preoperativnom hipotenzijom, a ostalim bolesnicima data je znatno manja doza propofola na uvodu 1,59 mg/kg/tt kod bolesnika sa IOH, odnosno 1,61 mg/kg/tt kod bolesnika bez IOH, bez značajne razlike u odnosu na dozu Propofola. Takođe nismo registrovali značajnu razliku ni u primenjenim dozama ostalih IV anestetika i mišićnih relaksanta (tabela br.56). Naime, poznato je da kod bolesnika sa smanjenom koronarnom rezervom, čak i blaži oblik hipotenzije, što bi se u standardnoj praksi smatralo prihvatljivim, može dovesti do značajne ishemije miokarda. To je naročito izraženo kod bolesnika ASA 3 i 4 koji dobijaju propofol na uvodu. (192).

Kada je reč o antihipertenzivnoj terapiji postoje različita mišljenja, naročito kada je se radi o ACE I/ARB. Studija Keterpala (Kheterpal) i sar. (193) je pokazala da preoperativna administracija ACE I/ARB u kombinaciji sa diureticima dovodi do znatno češće pojave IOH u odnosu na bolesnike koji su dobijali samo diuretike. Do sličnih rezultata su došli i Koriat I Kalson (Coriat, Colson) u svojim istraživanjima, ukazujući na značajno češću pojavu IOH kod

bolesnika lečenih ACE inhibitorima (194,195). Međutim, Rič (49) je pokazao da ACE inhibitori, kao ni ostala antihipertenzivna terapija nije uticala na pojavu postindukcione hipotenzije. Mi smo isključili ACE inhibitore 24h pre operacije zbog mogućih uticaja na pojavu intra i postoperativne hipotenzije, dok su ostali antihipertenzivi ordinirani svakodnevno, uključujući i dan operacije. Takođe je pokazano da i preoperativna administracija furosemda ne utiče na pojavu IOH (52). Poput prethodno pomenutih studija, mi nismo našli povezanost između antihipertenzivne terapije i IOH. Čak, naši rezultati pokazuju da je prethodna hipertenzija delovala protektivno na nastanak IOH. Odnosno hipertoničari u znatno manjem procentu ispoljavaju IOH. Verovatno zbog toga što su to relativno mladi bolesnici, prosečne starosti naših 56 godina.

Ranijih godina je velika pažnja poklanjana primeni beta blokatora u perioperativnom periodu. Smatralo se da bi zbog preoperativnog stesa i porasta koncentracije kateholamina primena beta blokatora kod svih bolesnika u nesrčanoj hirurgij, mogla smanjiti učetslost postoperativnih komplikacija. Međutim, POISE studija je pokazala da i pored značajnog smanjenja učetslosti postoperativnog IM, grupa bolesnika lečenih beta blokatorima je imala znatno veći 30-dnevni mortalitet, a zbog veće incidence perioperativnog šloga nastale kao posledica intraoperativne hipotenzije (61).

Naša studija je pokazala da je BMI manji kod bolesnika sa IOH, kao i da dužina operacije ne utiče na pojavu IOH za razliku od drugih studija (191,191,196). S obzirom da je reč o tireoidnoj hirurgiji i tireoidektomiji kao najčešćoj vrsti operacije, prosečna dužina trajanja operacije je iznosila 69.5 minuta, za razliku od velike abdominalne ili srčane hirurgije gde operacije traju znatno duže (i po nekoliko sati), što je moguće objašnjenje za ovakav rezultat. Takođe, jedna od specifičnosti anestezije u tireoidnoj hirurgiji je visoka učestalost otežane intubacije. Mi smo OI registrovali kod čak 12.2% bolesnika, češće kod pacijenata sa IOH (14.8% vs 12.1%) ali se ona nije izdvojila kao prediktor IOH. Naša prethodna istraživanja pokazala su da je učestalost IO u tireoidnoj hirurgiji 5.5%, ali su bili uključeni i ASA 1 bolesnici (170).

Bijker i sar. (9) su ispitivali uticaj dužine trajanja IOH na 1-godišnji mortalitet i pokazali da postoji samo veći trend a ne i kauzalna povezanost između IOH i mortaliteta, kao i da je kod starijih osoba smanjena tolerancija hipotenzije, odnosno niske vrednosti KP se mogu tolerisati kraće. Za razliku od ove studije Monik i sar. su pokazali da je IOH nezavistan prediktor 1-

godišnjeg mortaliteta i da svaki minut u anesteziji sa pritiskom ispod 80 mmHg, povećava rizik za mortalitet za 3.6% (10).

Bijker i sar. su pokazali da je IOH, odnosno pad srednjeg arterijskog KP za >30% u odnosu na bazalnu vrednost uticala na pojavu postoperativnog ishemijskog šloga, kao i na evoluciju šloga kompromitovanjem kolateralne cirkulacije u ishemičnom području. Rezultati ove studije takođe ukazuju da se sa svakim minutom u hipotenziji rizik za šlog povećava za 1.3%, odnosno ukoliko bi hipotenzija trajala 10 minuta rizik bi bio uvećan za 1.14 puta (44). Oni su takođe ukazali na značaj postoperativne hipotenzije i postavili sumnju da možda IOH utiče na pojavu postoperativne hemodinamske nestabilnosti, odnosno na postoperativnu hipotenziju koja bi mogla takođe uticati na pojavu komplikacija, u ovom slučaju šloga. Rezultati naše studije potvrđuju ovu pretpostavku. Mi smo pokazali da postoji visoka statistička značajnost između intraoperativne i postoperativne hipotenzije. Ukoliko bolesnik ima IOH velika je verovatnoća da će i u postoperativnom periodu biti hipotenzivan.

Imajući u vidu sve iznad izloženo, možemo zaključiti da je IOH jedan dinamičan fenomen na koji utiču brojni faktori. U cilju prevencije postoperativnih komplikacija, veoma je važno odrediti faktore rizika za nastanak IOH kako bi se ona adekvatno zbrinula. Neophodno je posvetiti posebnu pažnju ovim bolesnicima, kako intraoperativno, tako i u postoperativnom periodu u cilju poboljšanja konačnog ishoda.

### **V-3 Intraoperativni poremećaji srčanog ritma**

#### **V-3.1 Učestalost i faktori rizika za pojavu perioperativne atrijalne fibrilacije**

Rezultati naše studije ukazuju da učestalost NOAF tokom intraoperativnog perioda kod eutireoidnih bolesnika podvrgnutih oparcijama štitaste žlezde iznosi 0.72%. Nezavistan prediktor pojave NOAF je postojanje prethodnog poremećaja srčanog ritma, pre svega ranija aritmija absoluta i ekstrasistole .

Tireoidna disfunkcija je važan faktor rizika za nastanak paroksizmalne atrijalne fibrilacije (140,197,198). Učestalost AF je znatno veća kod bolesnika sa hipertireoidizmom u odnosu na eutireoidne bolesnike, kreće se i do 13.8% (140,199,200). Takođe je pokazano da je učestalost AF veoma visoka i kod bolesnika sa subkliničkim hipertireoidizmom. Naime, subklinička tireoidna disfunkcija, koja se biohemijski karakteriše abnormalnim vrednostima TSH uz normalne vrednosti tireoidnih hormona T3 i T4, je takođe česta, učestalost iznosi i do 12% i raste sa godinama starosti (201). Rezultati dve velike prospektivne kohortne studije (142,143) i kross-sekcionalne studije (199) ukazuju na povezanost subkliničkog hipertireoidizma i AF. Auer i sar su pokazali petostruko povećanje učestalosti AF kod bolesnika sa niskim vrednostima TSH (199). Takođe je pokazano da je serumski FT4 nezavistan prediktor pojave AF, kako kod pacijenata sa dokazanom tireoidnom disfunkcijom tako i kod eutireoidnih pacijenata (140). Za razliku od prethodno pomenutih radova, mi smo u našoj studiji posmatrali samo eutireoidne bolesnike i to samo tokom intraoperativnog i neposrednog postoperativnog perioda. I pored toga što smo uključili samo pacijente sa komorbiditetima (ASA II i ASA III), dobili smo relativno nisku učestalost NOAF.

Studija Tanga i sar. je pokazala da visoko normalne vrednosti FT4 utiču i na ponovnu pojavu AF nakon uspešne ablacije AF (202). Takođe je pokazano i da su vrednosti FT3 na prijemu nezavisni prediktor pojave AF. Vrednost FT3 koja najbolje predviđa pojavu AF je 3.34 pmol/l (ROC area, 0.698; 95% CI 0.587–0.785; P<0.001) (203). Tireoidni hormoni imaju brojne uticaje na kardiovaskulrnu funkciju. Prethodne studije su pokazale da tireoidni hormoni skraćuju dužinu akcionog potencijala kako u prekomorskim tako i u komorskim miocitima, što može olakšati i pospešiti pojavu rientri mehanizma i nastanak prekomorskih tahiaritmija (204).

Novonastale bradi ili tahiaritmije se mogu registrovati neposredno pre uvida u anesteziju, tokom anestezije ali najčešće tokom prve postoperativne nedelje, sa pikom između 2.-

3. postoperativnog dana. Podaci iz literature govore da je učestalost značajnih bradiritimija, koje zahtevaju urgentan tretman, niska i iznosi 0.4% kod bolesnika podvrgnutih opštoj anesteziji. Ove bradiritimije najšeće dobro reaguju na farmakološku terapiju i retko zahtevaju implantaciju trajnog vodiča srčanog ritma (pejsmejker), čak i ukoliko je preoperativno bio prisutan bifacikurni blok, ili blok leve grane (205). Za razliku od bradiritimija, pojava novonastalih tahiaritmija, pre svega atrijske fibrilacije u značajnoj meri utiče na konačan ishod lečenja hirurških bolesnika. Za razliku od mlađih bolesnika koji ih obično dobro tolerišu, pojava atrijskih tahiaritmija kod starije populacije se često komplikuje životno ugrožavajućom hemodinamskom nestabilnošću.

Rizik za AF raste eksponencijalno sa godinama starosti (89,206-208). Pokazano je da manje od 5% bolesnika mlađih od 40 godina, i više od jedne trećine odnosno 33% starijih od 70 godina, imaju postoperativne tahiaritmije. Pokazano je da se sa svakom dekadom života, rizik za nastanak AF povećava za 2.1 kod muškaraca i 2.2 kod žena (209). Do sličnih rezultata su došli i Amar i sar (210) u svom istraživanju pokazujući da je učestalost AF značajno veća kod bolesnika starijih od 60 godina, i kod onih koji preoperativno imaju frekvenciju veću od 74 ( $\geq 74$  beats/min). Rizik za AF se uvećavao za 2.5 puta između starosnih kategorija ( $< 60$  yr,  $60-69$  yr,  $\geq 70$  yr) i za 2.3 (95% confidence interval, 1.4–3.8;  $P < 0.0007$ ) u odnosu na to da je Fr manja ili veća od 74 ( $< 74$  beats/min,  $\geq 74$  beats/min). Kombinacija godine starosti  $>60$  i  $Fr >74$ , predviđale su pojavu AF sa senzitivnošću od 73% i specifičnošću od 57%. Promene u pretkomorama koje su uslovljene starenjem, kao što su dilatacija, atrofija mišića, smanjena provodljivost mogu objasniti ovu povezanost. Za razliku od gore navedenih studija, godine starosti nisu bile nezavistan prediktor pojave NOAF u našem radu. Iako su bolesnici sa NOAF bili stariji u odnosu na bolesnike bez NOAF (63.11 vs. 56.81), ova razlika nije bila statistički značajna. Cela grupa bolesnika je bila relativno mlada, prosečne godine starosti bolesnika u našoj studiji je 56.

Poput prethodno pomenute studije Amara i sar. i druge studije su takođe ukazale na značaj povećane preoperativne srčane frekvencije na učestalost perioperativne AF, sugerišući na uticaj povećanog simpatičkog tonusa (208-210). Upravo zbog toga, velika pažnja je bila usmerena na preoperativnu primenu beta blokatora. POISE studija je ispitala uticaj preoperativne primene beta blokatora kod 8251 bolesnika povrgnutih nesrčanoj hirurgiji. Pokazano je da je učestalost novonastale AF značajno manja kod bolesnika koji su preoperativno dobili metoprolol, u odnosu na bolesnike koji nisu dobili beta blokator (2.2% vs 2.9%,  $p=0.04$ )

(61). Međutim, pokazano je da uprkos beta adrenergičkoj profilaksi, učestalost perioperativnih AF ostaje visoka (208). Povreda autonomnih nervnih vlakana, izazvana direktnom hirurškom stimulacijom, može biti uzrok povećane senzitivnosti pretkomora na cirkulišuće kateholamine, koji podstiču pojavu aritmija (211).

Većina studija pokazuje da su, pored godina starosti i muški pol, hipertenzija, dijabetes, infarkt miokarda kao i kongestivna srčana insuficijencije faktori rizika za AF (89,208). Neke studije su pokazale da gojaznost može uticati na pojavu AF, dok naša studija to nije potvrdila. Pokazano je i da gojaznost utiče na pojavu AF posredno preko povećanja mase leve pretkomore ali da nije nezavistan faktor rizika (212). Takođe je pokazan i značaj inflamacije u nastanku AF, čija pojava koreliše sa pojavom miokardne ishemije (213-215). Amar i sar. su pokazali pozitivnu korelaciju između povećanih vrednosti C reaktivnog proteina ali ne i troponina sa pojavom postoperativne AF (215). Rezultati naše studije potvrđuju značaj ishemije miokarda u nastanku AF, značajno više bolesnika iz grupe sa novonastalom AF je imalo anginu pektoris u anamnezi (33.3% vs 6.8%) u odnosu na bolesnike koji nisu imali ovaj poremećaj srčanog ritma.

Studija koja je obuhvatila 4181 bolesnika, mladih od 50 godina, podvrgnutih nesrčanoj hirurgiji (uključujući i toraklanu hirurgiju) pokazala je pojavu supraventrikularnih aritmija (koje su se održavale ili zahtevale terapiju) kod 2% intraoperativno i 6.1% postoperativno (89). Varijable koje su bile nezavisno povezane sa nastankom AF su bile ranija pojava AF, starije životno doba, prednji levi hemi blok, kao i pretkomorske ekstrasistole na preoperativnom EKG-u. Mi smo u našoj studiji registrovali pojavu NOAF kod 9 pacijenata, pri čemu se 6 bolesnika konvertovala na primenjenu terapiju i na kraju operacije bili su u sinusnom ritmu, dok se kod 3 bolesnika uprkos primenjenoj terapiji, AF održavala i u neposrednom postoperativnom toku. Kod još 19 bolesnika je tokom postoperativnog toka registrovana novonastala AF, tako da je ukupna učestalost postoperativne atrijalne fibrilacije u našoj studiji iznosila 1.76%.

Pojava AF u znatnoj meri utiče na dalji tok lečenja bolesnika. Bolesnici sa NOAF imaju veći mortalitet (23.4% vs 4.3%), produžen boravak u jedinici intenzivne nege, kao i ukupan boravak u bolnici u odnosu na bolesnike bez aritmija (216), što je potvrđeno i rezultatima naše studije. Do sličnih su rezultata došli i Gudman (Goodman) i sar. u svom istraživanju pokazujući da je APACHE II skor bio veći u grupi sa NOAF u odnosu na bolesnike bez aritmija i da je učestalost NOAF u JIL visoka (u ovoj studiji 9%) i predstavlja markere ekstremno visokog intrahospitalnog i jednogodišnjeg mortaliteta (217).



Podatak o pojavi AF u nekardijalnoj hirurgiji ne bi trebalo zanemariti, bez obzira na manju procentualnu učestalost, budući da je ukupan broj bolesnika u nekardijalnoj hirurgiji daleko veći od ukupnog broja bolesnika u kardijalnoj hirurgiji a samim tim i broj bolesnika sa poremećajima ritma. Kada je reč o tireoidnoj hirurgiji, učestalost AF se neće razlikovati u odnosu na druge vrste nekardijalne hirurgije, ukoliko su vrednosti tireoidnih hormona normalne. S obzirom na veći morbiditet i mortalitet ovih bolesnika, čak i kada je reč o manjim operacijama i procedurama koje nose manji rizik, neophodno je adekvatna priprema i perioperativni monitoring ovih bolesnika, naročito ukoliko imaju pomenute faktore rizika.

### **V-3.2 Tahikardija intraoperativno**

Intraoperativna sinusna tahikardija je česta tokom anestezije, dok je sam klinički značaj uglavom determinisan vrednostima krvnog pritiska. Naime, tahikardični bolesnici tokom anestezije mogu biti hipotenzivni, hipertenzivni ili ispoljavati čak i epizode hipertenzivne krize.

Najčešći razlog pojave intraoperativne tahikardije je hipovolemija usled dehidracije, gubitka krvi, zatim problemi sa ventilacijom, hipoksija, hipoventilacija, neželjena dejstva lekova-inhalacioni anestetici, refleksna tokom laringoskopije ili usled hirurške stimulacije, itd. Studija Votersona (Watherson) i sar je analizom različitih grana hirurgije pokazala da je intraoperativna tahikardija najčešća tokom ortopedskih operacija, zatim tokom abdominalne hirurgije, kardiotorakalne i neurohirurgije (130). Kada je reč o fazi operacije, tahikardija se može registrovati tokom svih faza operacije, ali ipak najčešće tokom uvoda u anesteziju, što je potvrđeno i našim rezultatima. Naime mi smo od 228 bolesnika kod kojih smo intraoperativno registrovali tahikardiju, kod 115 (68%) registrovali tokom uvoda u anesteziju, dok je u studiji Votersona tahikardija registrovana tokom uvoda kod 34 (27,6%) bolesnika.

Studija Keterpala je određivala učestalost i faktore rizika za pojavu perioperativnih srčanih neželjenih događaja (mortalitet, infarkt, šlog). Pored ostalih, ispitan je i uticaj intraoperativnih hemodinamskih varijabli (promene vrednosti krvnog pritiska i srčane frekvence). Intraoperativna tahikardija je definisana kao srčana frekvencija > 80/min, >90/min i >100/min. Pokazano je da samo kod visoko rizičnih bolesnika (ASA III i IV), pojava intraoperativne

tahikardije i to  $Fr > 100/\text{min}$  u trajanju dužem od 5 minuta utiče na pojavu ispitivanih događaja (60). Studija Reich-a i sar je pokazala takođe da je intraoperativna tahikardija ( $fr > 100/\text{min}$ ) prediktor perioperativnog infarkta (OR-2.0, relativni rizik je bio 2 puta veći kod bolesnika koji su imali intraoperativnu tahikardiju) (5).

Studija Riča i sar. je intraoperativnu tahikardiju definisala kao vrednosti srčane frekvence veće od 110/min. Pokazali su da je intraoperativna tahikardija prediktor produženog bolničkog lečenja i većeg morbiditeta bolesnika podvrgnutih nekardijalnoj hirurgiji, samo u slučajevima kada su operacije trajale duže od 220 minuta (40). Studija Hartmana (Hartmann) i sar je pokazala na uzorku od 28000 bolesnika da je intraoperativna tahikardija registrovana kod 474 (1.7%) bolesnika i da su ti bolesnici u poređenju sa bolesnicima bez intraoperativne tahikardije imali značajno duži ukupan boravak u bolnici, kao i veći morbiditet i mortalitet (218). Mi smo u našoj studiji pokazali da je intraoperativna tahikardija bila najčešće registrovani poremećaj srčanog ritma, sa približno podjednakom učestalošću kod bolesnika oba pola. Značajno češće registrovana kod bolesnika koji su u anamnezi imali neki oblik poremećaja srčanog ritma. Najčešće je registrovana tokom uvoda u anesteziju i to kod bolesnika koji su dobili veće prosečne doze propofola (1.653 vs. 1.529) i kod bolesnika kod kojih je operacija duže trajala.

### **V-3.3 Bradikardija intraoperativno**

Poput tahikardije, intraoperativna bradikardija može biti izazvana brojnim uzročnicima. Obično se registruje kao neželjeno dejstvo lekova, zatim se može javiti usled hipoksije i hipoventilacije. Takođe, može biti refleksan, usled nadražaja vagusa-obično trakcija od strane hirurga (ovaj mehanizam je posebno izražen u tireoidnoj hirurgiji, gde je usled anatomske lokalizacije štitaste žlezde i blizine nervnih struktura česta pojava). Javlja se i u slučajevima pneumoperitoneuma, pneumotoraksa, srčane tamponade itd. Može se registrovati tokom svih faza anestezije, ali je studija Votersona (Watterson) i sar. (128) pokazala da je najčešća tokom održavanja anestezije (61%), zatim tokom uvoda (15%) i prilikom buđenja iz anestezije (8%). U našoj studiji studiji je bradikardija registrovana kod 82 (6.5%) bolesnika i to kod 63% bolesnika tokom uvoda u anesteziju, zatim kod 19.5% bolesnika prilikom preparisanja štitaste žlezde, i kod 6% bolesnika nakon incizije i tokom buđenja iz anestezije. Studija Votersona i sar je pokazala da

je intraoperativna bradikardija sa skoro podjednakom učestalošću registrovana kod bolesnika ASA I (26%), ASA II (24%) i ASA III skora (22%), dok je kod ASA IV (6%) znatno manje (128). U našoj studiji takođe nije zabeležena statistički značajna razlika u učestalosti intraoperativne bradikardije u odnosu na ASA skor. Najčešći uzrok bradikardije u studiji Votersona i sar su bila neželjena dejstva lekova (kod 28% bolesnika), problemi sa ventilacijom (16%), autonomni refleksi kod 14% bolesnika i regionalna anestezija kod 9%. Kada je reč o lekovima, najčešće je bradikardija bila posledica primene inhalacionih agenasa (40%), opiata (23.8%), intravenskih anestetika (21.4%) i mišićnih relaksanata-sikcinil holina (14.3%) (128). U našoj studiji je registrovana statistički značajna razlika jedino u primenjenoj dozi propofola po kilogramu telesne težine. Bolesnici kod kojih nije registrovana intraoperativna bradikardija su primili značajno veće doze propofola u odnosu na bolesnika sa bradikardijom ( $p=0.015$ ).

Najčešće je bradikardija udružena sa poremećajima vrednosti krvnog pritiska. U studiji Watterson-a i sar je kod 24% bolesnika bradikardija registrovana bez promena krvnog pritiska a kod 76% bolesnika udružena sa promenama pritiska i to: 25% sa srčanim zastojem, 50% sa hipotenzijom i 1% sa hipertenzijom (128). Mi smo u našoj studiji pokazali da intraoperativna bradikardija utiče i na postoperativnu hemodinamsku nestabilnost. Naime, bolesnici kod kojih je registrovana intraoperativna bradikardija su u znatno većem procentu ispoljavali epizode postoperativne hipotenzije (8.5% vs 2.5%,  $p=0.002$ ). Što se tiče terapije, kod svih bolesnika je bradikardija uspešno kupirana atropinom IV, tako da nije bilo potrebe za invazivnim lečenjem (pejs mejker).

### **V-3.4 Intraoperativne ekstrasistole**

Ekstrasistole, pretkomoske ili komorske, su česta pojava u svakodnevnoj praksi bilo kod hirurških bolesnika, bilo kod naizgled zdravih osoba. Mogu biti asimptomatske ili simptomatske. Ukoliko ne postoji pridruženo srčano oboljenje, njihova pojava nema većeg kliničkog značaja. Međutim, ukoliko se javljaju kod osoba sa srčanim oboljenjima mogu biti samo uvod u mnogo ozbiljniji poremećaj srčanog ritma, te je kod takvih bolesnika neophodna posebna pažnja i primena odgovarajuće terapije (u nekim slučajevima čak i ablacija) (219).

Učestalost ekstrasistola u opštoj populaciji iznosi oko 1-4% (220). Studija o višestrukim faktorima rizika (Multiple Risk Factor Intervention Trial-MRFIT) je pokazala da pojava ekstrasistola na 2-minutnom EKG-u povećava rizik za iznenadnu smrt kod naizgled zdravih osoba tokom praćenja od 7.5 godina (221). Do sličnih rezultata je došla i Framingamska studija (Framingham Heart Study) koja je pokazala dvostruko veći ukupni mortalitet, učestalost infarkta miokarda i iznenadne srčane smrti kod osoba sa EKG-ski verifikovanim ekstrasistolama (222). Učestalost ekstrasistola raste sa godinama starosti, kao i sa pojavom komorbiditeta, pre svega hipertenzije. Studija Rizika za pojavu ateroskleroze (Atherosclerosis Risk in Communities-ARIC) (223) je pokazala da su učestale i multifokalne ekstrasistole češće kod osoba sa hipertenzijom i kod osoba sa ultrazvučno verifikovanom hipertrofijom zida leve komore.

Kada je reč o hirurškim bolesnicima, stratifikacija rizika se najčešće određuje na osnovu Lijeovog revidiranog indeksa kardijalnog rizika (Lee Revised Cardiac Risk Index) (pomenutog u uvodu ref.). Boersma i sar. su pokazali da je prediktivna moć ovog indeksa bolja ukoliko se posmatra i preoperativni EKG, godine starosti i hitnost operacije (12). Studija Sabate i sar. je takođe pokazala da su osobe sa promenama u preoperativnom EKG-u imali 2.3 puta veći rizik od nastanka neželjenih srčanih događaja (224). U našoj studiji su ekstrasistole registrovane kod 30 bolesnika, bez razlike u odnosu na pol. Češće kod bolesnika koji su i ranije imali poremećaje srčanog ritma i kod bolesnika koji su dobili veće doze etomidata na uvodu. Takođe su bolesnici sa intraoperativno registrovanim ekstrasistolama imali poremećaje ritma i tokom postoperativnog perioda.

## **Mogući razlozi visoke učestalosti intraoperativnih hemodinamskih poremećaja kod bolesnika povrgnutih hirurčkom lečenju oboljenja štitaste žlezde**

Mogući razlozi visoke učestalosti intraoperativnih hemodinamskih poremećaja kod bolesnika povrgnutih hirurčkom lečenju oboljenja štitaste žlezde sledeći: 1) selekcija bolesnika koji su ušli u studiju: uključeni su samo bolesnici ASA 2 i ASA 3 statusa, odnosno bolesnici koji imaju pridružena oboljenja i kod kojih se i najčešće javljaju periopertivne komplikacije; 2) ustanova u kojoj je rađena studija (univerzitetski klinički centar-tercijarna ustanova). Naime, hirurško lečenje bolesnika u tercijarnim univrzitetskim ustanovama, kao što je bio slučaj u našoj studiji, povezano je sa znatno većom učestalošću koegzistirajucih bolesti, 3) kriterijumi za definisanje IOHK, odnosno koje su vrednosti krvnog pritiska i srčane frekvence određene kao granične (značajno se razlikuju među studijama).

## VI ZAKLJUČAK

Na osnovu rezultata našeg rada zaključili smo:

1. Učestalost intraoperativnih hemodinamskih poremećaja kod bolesnika sa komorbiditetima podvrgnutih hirurškom lečenju oboljenja štitaste žlezde je visoka.
2. Bolesnici kod kojih smo registrovali intraoperativne hemodinamske poremećaje su bili značajno stariji, veće telesne težine, češće ASA III skora, i u znatno većem procentu su imali hipertenziju i kardiomiopatiju kao prateće komorbiditete.
3. Nezavisni prediktori pojave IOHP su starost preko 50 godina, kao i postojanje hipertenzije i kardiomiopatije kao komorbiditeta.
4. Najčešći intraoperativni hemodinamski poremećaj je bila intraoperativna hipertenzija, zatim poremećaji srčanog ritma, intraoperativna hipotenzija, i intraoperativna hipertenzivna kriza.
5. Nezavisni prediktori pojave intraoperativne hipertenzije su starost bolesnika, veći BMI i hipertenzija kao komorbiditet.
  - Intraoperativna hipertenzivna kriza je uticala na pojavu hemodinamske postoperativne nestabilnosti. Bolesnici koji su imali hipertenzivnu krizu intraoperativno, su u znatno većem procentu imali hipertenziju i poremećaje ritma postoperativno.
  - Intraoperativna hipertenzivna kriza je u znatno većem procentu registrovana kod bolesnika koji su imali hipertenziju kao komorbiditet unazad 20 i više godina.
6. Nezavisni prediktori pojave intraoperativne hipotenzije su manja telesna težina i odsustvo hipertenzije kao komorbiditeta.
7. Poremećaji srčanog ritma su drugi po učestalosti IOHP i to sledeći poremećaji: kod najvećeg broja bolesnika smo registrovali intraoperativnu tahikardiju, zatim bradikardiju, učestale ekstrasistole i sa najmanjom učestalošću je registrovana novonastala atrijalna fibrilacija
  - Novonastala AF je znatno češće registrovana kod bolesnika koji su imali u anamnezi anginu pectoris i ranije poremećaje srčanog ritma, a na dan operacije bili u sinusnom ritmu, dok je nezavisni prediktor pojave novonastale atrijalne fibrilacije anamnestički podatak o ranijim poremećajima srčanog ritma

- Pojava intraoperativnih ekstrasistola i bradikardije uticala je na veću učestalost postoperativnih poremećaja srčanog ritma.
- Nezavisni prediktori pojave intraoperativne tahikardije su produženo trajanje anestezije i godine starosti bolesnika.

## VII Literatura:

1. Forrest JB, Rehder K, Cahalan M et al. Multicenter study of general anesthesia III. Predictors of severe perioperative adverse outcomes. *Anesthesiology* 1992;**76**; 3-15.
2. Röhrig R, Junger A, Hartmann B et al. The Incidence and Prediction of Automatically Detected Intraoperative Cardiovascular Events in Noncardiac Surgery. *Anesth Analg* 2004;**98**: 569-577.
3. Benson M, Junger A, Michel A et al. Comparison of manual and automated documentation of adverse events with an Anesthesia Information Management System (AIMS). *Stud Health Technol Inform* 2000; **77**: 925-929.
4. Sanborn KV, Castro J, Kuroda M et al. Detection of intraoperative incidents by electronic scanning of computerized anesthesia records: comparison with voluntary reporting. *Anesthesiology* 1996; **85**: 977–987.
5. Reich DL, Bodian CA, Krol M et al. Intraoperative Hemodynamic Predictors of Mortality, Stroke, and Myocardial Infarction After Coronary Artery Bypass Surgery. *Anesth Analg* 1999; **89**: 814.
6. Seki M, Kashimoto S, Nagata O et al. Are the Incidences of Cardiac Events During Noncardiac Surgery in Japan the Same as in the United States and Europe? *Anesth Analg* 2005; **100**: 1236-1240.
7. Dimitrijević N, Nešković V, Obrenović-Kirčanski B et al. Cardiovascular complications during anaesthesia in thyroid gland surgery, in: “Proceedings EuroSurgery 2000”, Monduzzi Editore, International Proceeding Division, Istanbul, Turkey, 2000; p. 127-130.
8. Boruk M, Chernobilsky B, Rosenfeld RM et al. Age as a Prognostic Factor for Complications of Major Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005; **131**: 605-609.
9. Bijker JB, van Klei WA, Vergouwe Y et al. Intraoperative Hypotension and 1-Year Mortality after Noncardiac Surgery. *Anesthesiology* 2009; **111**: 1217-1226.
10. Monk TG, Saini V, Weldon BC et al. Anesthetic Management and One-Year Mortality After Noncardiac Surgery. *Anesth Analg* 2005; **100**: 4-10.



11. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: e159–241.
12. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999;100:1043–1049.
13. Boersma E, Kertai MD, Schouten O et al. Perioperative cardiovascular mortality in noncardiac surgery: Validation of the Lee cardiac risk index. *The American Journal of Medicine* 2005;118:1134-1141.
14. Guyton AC. Pregled cirkulacije I medicinska fizika pritiska, protoka I optpora, u knjizi Medicinska fiziologija, savremena administracija 1999;14:159-166.
15. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991. *Hypertension* 1995; 25: 305–313.
16. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000. *JAMA* 2003; 290: 199–206.
17. World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. Geneva, Switzerland: World Health Organisation
18. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Prospective Studies Collaboration. *Lancet* 2002; 360: 1903–1913.
19. Hirsch NP, Smith GB. Harvey Cushing: his contribution to anesthesia. *Anesth Analg* 1986; 65: 288-293
20. Shevchenko YL, Tsitlik JE. 90th Anniversary of the development by Nikolai S. Korotkoff of the auscultatory method of measuring blood pressure. *Circulation* 1996; 94: 116-118.
21. Hill L, Barnard H. A Simple and Accurate Form of Sphygmometer or Arterial Pressure Gauge Contrived for Clinical Use. *Br Med J* 1897; 2: 904.

22. Gardner WJ. The control of bleeding during operation by induced hypotension. *J Am Med Assoc.*1946; 132: 572–574.
23. Moraca PP, Bitte EM, Hale DE et al. Clinical evaluation of sodium nitroprusside as a hypotensive agent. *Anesthesiology* 1962; 23: 193-199.
24. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation on Treatment of High Blood Pressure, JNC 7 *JAMA* 2003; 289:2560-2571.
25. Foex P, Prys-Roberts C. Anaesthesia and the hypertensive patient. *Br J Anaesth* 1974; 46:575-588.
26. Prys-Roberts C, Meloche R, Foex P. Studies of anaesthesia in relation to hypertension I: cardiovascular responses of treated and untreated patients. *Br J Anaesth* 1971; 43:122-137.
27. Kannel WB. Elevated systolic blood pressure as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 2000; 85:251-255
28. Kaplan NM. New issues in the treatment of isolated systolic hypertension. *Circulation* 2000; 102:1079-1081.
29. Franklin SS, Gustin W, Wong ND et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. *Circulation* 1997; 96:308-315
30. Stone JG, Foex P, Sear JW et al. Risk of myocardial ischaemia during anaesthesia in treated and untreated hypertensive patients. *Br J Anaesth* 1988; 61:675-679
31. Prys-Roberts C. Isolated systolic hypertension: pressure on the anaesthetist? *Anaesthesia* 2001; 56:505-510.
32. Howell SJ, Hemming AE, Allman KG et al. Predictors of postoperative myocardial ischaemia. The role of intercurrent arterial hypertension and other cardiovascular risk factors. *Anaesthesia* 1997; 52:107-111.
33. Tamborini G, Maltagliati A, Trupiano L et al. Lowering of blood pressure and coronary blood flow in isolated systolic hypertension. *Coron Artery Dis* 2001; 12:259-265.
34. Committee of World Health Organisation-International Society of Hypertension. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension (WHO-ISH). Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hyperten* 1999; 17: 151–83.
35. Goldman L, Caldera DL. Risks of general anesthesia and elective operation in the hypertensive patient. *Anesthesiology* 1979; 50: 285–92

36. Longnecker DE. Alpine anesthesia: can pretreatment with clonidine decrease the peaks and valleys? *Anesthesiology* 1987; 67: 1–2
37. Chung F, Mezei G, Tong D. Pre-existing medical conditions as predictors of adverse events in day-case surgery. *Br J Anaesth* 1999; 83: 262–70
38. Charlson ME, MacKenzie CR, Gold JP et al. Intraoperative blood pressure. What patterns identify patients at risk for postoperative complications? *Ann Surg* 1990; 212: 567–80
39. Mangano DT, Hollenberg M, Fegert G, et al. Perioperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery—I: Incidence and severity during the 4 day perioperative period. The Study of Perioperative Ischemia (SPI) Research Group. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 843–50
40. Reich DL, Bennett-Guerrero E, Bodian CA et al. Intraoperative tachycardia and hypertension are independently associated with adverse outcome in noncardiac surgery of long duration. *Anesth Analg* 2002; 95: 273–7
41. Hartmann B, Junger A, Klasen J et al. The incidence and risk factors for hypotension after spinal anaesthesia induction: An analysis with automated data collection. *Anesth Analg* 2002; 94: 1521-9.
42. Lienhart A, Auroy Y, Pequignot F et al. Survey of anaesthesia-related mortality in France. *Anesthesiology* 2006; 105: 1087-97.
43. Barone EJ, Bull BM, Cussatti HE et al. Perioperative Myocardial Infarction in Low-Risk Patients Undergoing Noncardiac Surgery Is Associated With Intraoperative Hypotension. *J Intensive Care Med* 2002; 17: 250-5.
44. Bijker BJ, Persoon S, Peelen L et al. Intraoperative Hypotension and Perioperative Ischemic Stroke after General Surgery: A Nested Case-control Study. *Anesthesiology* 2012; 116: 658-64.
45. Sandid MS, Assi MA, Hall S. Intraoperative hypotension and prolonged operative time as risk factors for slow graft function in kidney transplant recipients. *Clin Transplant*. 2006; 20: 762-8.
46. Sposato LA, Suárez A, Jáuregui A et al. Intraoperative hypotension, new onset atrial fibrillation, and adverse outcome after carotid endarterectomy *J Neurol Sci* 2011; 309: 5-8.

47. Bijker BJ, van Klei AW, Kappen HT et al. Incidence of Intraoperative Hypotension as a Function of the Chosen Definition: Literature Definitions Applied to a Retrospective Cohort Using Automated Data Collection. *Anesthesiology* 2007; 107: 213-20.
48. Klasen J, Junger A, Hartmann B et al. Differing incidences of relevant hypotension with combined spinal-epidural anesthesia and spinal anesthesia *Anesth Analg* 2003; 96: 1491-1495.
49. Reich DL, Hossain S, Krol M et al. Predictors of hypotension after induction of general anesthesia. *Anesth Analg* 2005; 101: 622-628.
50. Charlson ME, MacKenzie CR, Gold JP et al. Preoperative characteristics predicting intraoperative hypotension and hypertension among hypertensives and diabetics undergoing noncardiac surgery. *Ann Surg* 1990; 212: 66-81.
51. Auron M, Harte B, Kumar A, Michota F. Renin-angiotensin system antagonists in the perioperative setting: clinical consequences and recommendations for practice. *Postgrad Med J*. 2011; 87: 472-481.
52. Khan NA, Campbell NR, Frost SD et al. Risk of intraoperative hypotension with loop diuretics: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2010; 123: 1059.e1-8.
53. Smith I, Jackson I. Beta-blockers, calcium channel blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: should they be stopped or not before ambulatory anaesthesia? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010; 23: 687-690.
54. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA et al. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation* 2009; 120:169-276.
55. De Hert SG. Preoperative cardiovascular assessment in noncardiac surgery: an update. *Eur J Anaesthesiol* 2009; 26: 449-457.
56. Selim M. Perioperative stroke. *N Engl J Med* 2007; 356: 706-713.
57. Bateman BT, Schumacher HC, Wang S et al. Perioperative acute ischemic stroke in noncardiac and nonvascular surgery: Incidence, risk factors, and outcomes. *Anesthesiology* 2009; 110: 231-238.

58. Kam PC, Calcroft RM. Peri-operative stroke in general surgical patients. *Anaesthesia* 1997; 52: 879-883.
59. Charlson ME, MacKenzie CR, Gold JP et al. The preoperative and intraoperative hemodynamic predictors of postoperative myocardial infarction or ischemia in patients undergoing noncardiac surgery. *Ann Surg* 1989; 210: 637-648.
60. Kheterpal S, O'Reilly M, Englesbe MJ et al. Preoperative and intraoperative predictors of cardiac adverse events after general, vascular, and urological surgery. *Anesthesiology* 2009; 110: 58-66.
61. POISE Study Group. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1839-47.
62. Likosky DS, Marrin CAS, Caplan LR et al. Determination of etiologic mechanisms of strokes secondary to coronary artery bypass graft surgery. *Stroke* 2003; 34: 2830-2834.
63. Bijker JB, van Klein WA, Vergouwe Y et al. Intraoperative Hypotension and 1-Year Mortality after Noncardiac Surgery. *Anesthesiology* 2009; 111: 1217-26.
64. Tabatabai A, Hashemi M, Mohajeri G et al. Incidence and risk factors predisposing anastomotic leak after transhiatal esophagectomy. *Ann Thorac Med*. 2009; 4: 197-200.
65. Henry SL, Crawford JL, Puckett CL. Risk factors and complications in reduction mammoplasty: nine associations and preoperative assessment. *Plast Reconstr Surg* 2009; 124: 1040-6.
66. Hussien M, Lee S, Malyon A et al. The impact of intraoperative hypotension on the development of wound haematoma after breast reduction. *Br J Plast Surg* 2001; 54: 517-22.
67. Kheterpal S, Tremper KK, Englesbe MJ et al. Predictors of postoperative acute renal failure after noncardiac surgery in patients with previously normal renal function. *Anesthesiology* 2007; 107: 892-902.
68. Haase M, Bellomo R, Story D et al. Effect of mean arterial pressure, haemoglobin and blood transfusion during cardiopulmonary bypass on post-operative acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 163-160.
69. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001; 86: 516-521.

70. Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285:2370–2375.
71. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence Network (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007; 28:2803–2817.
72. Guidelines for the management of Atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31; 2369-2429.
73. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006;114:119–125.
74. Naccarelli GV, Varker H, Lin J et al. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009;104:1534–1539.
75. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:1042–1046.
76. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the EuroHeart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:2422–2434.
77. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T et al. The Registry of the German Competence Network on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009;11:423–434.
78. Daoud EG, Bogun F, Goyal R et al. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation* 1996;94:1600–1606.
79. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB Sr et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA* 2004;291:2851–2855.
80. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'Research perspectives in AF'. *Eur Heart J* 2009;30: 2969–2977c.

81. Hodgson-Zingman DM, Karst ML, Zingman LV et al. Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2008;359:158–165.
82. Packer DL, Bardy GH, Worley SJ et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1986;57:563–570.
83. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009;373:155–166.
84. Matsuura K, Ogino H, Matsuda H et al. Prediction and Incidence of Atrial Fibrillation After Aortic Arch Repair. *Ann Thorac Surg* 2006;81:514-518.
85. Chandy J, Nakai T, Lee RJ et al. Increases in P-Wave Dispersion Predict Postoperative Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Anesth Analg* 2004;98:303-310
86. Vaporciyan AA, Correa AM, Rice DC et al. Risk factors associated with atrial fibrillation after noncardiac thoracic surgery: analysis of 2588 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004 Mar;127(3):779-86.
87. Roselli EE , Murthy SC, Rice TW. Atrial fibrillation complicating lung cancer resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:438-44.
88. Wu DH, Xu MY, Mao T et al. Risk factors for intraoperative atrial fibrillation: a retrospective analysis of 10,563 lung operations in a single center. *Ann Thorac Surg*. 2012 Jul;94(1):193-7.
89. Polanczyk CA, Goldman L, Marcantonio ER et al. Supraventricular arrhythmia in patients having noncardiac surgery: Clinical correlates and effect on length of stay. *Ann Intern Med* 1998; 129: 279–85.
90. Christians KK, Wu B, Quebbeman EJ, Brasel KJ. Postoperative atrial fibrillation in noncardiothoracic surgical patients. *Am J Surg* 2001;182(6):713-5.
91. Kahn RL, Hargett MJ, Urquhart B et al. Supraventricular tachyarrhythmias during total joint arthroplasty. Incidence and risk. *Clin Orthop Relat Res* 1993;296:265-269.
92. Batra GS, Molyneux J, Scott NA. Colorectal patients and cardiac arrhythmias detected on the surgical high dependency unit. *Ann R Coll Surg Engl* 2001;83(3):174-6.
93. Gibbs HR, Swafford J, Nguyen HD et al. Postoperative atrial fibrillation in cancer surgery: preoperative risks and clinical outcome. *J Surg Oncol* 1992; 50:224-27.

94. Kahn RL, Hargett MJ, Urquhart B, et al. Supraventricular tachyarrhythmias during total joint arthroplasty. *Clinic Orthop Relat Res* 1993; 296:265-69.
95. Gottlieb SS, Baruch L, Kukin ML, et al. Prognostic importance of the serum magnesium concentration in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:827-31.
96. Simpson RJ Jr, Foster JR, Mulrow JP, et al. The electrophysiological substrate of atrial fibrillation. *PACE* 1983; 6:1166-70
97. Kuhlkamp V, Haasis R, Seipel L. Atrial vulnerability and electrophysiology determined in patients with and without paroxysmal atrial fibrillation. *PACE* 1992; 15:71-80
98. Weissman C. The metabolic response to stress: an overview and update. *Anesthesiology* 1990; 3:308-27.
99. Kalman JM, Munawar M, Howes LG et al. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting is associated with sympathetic activation. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1709-15.
100. Hakala T, Hedman A, Turpeinen A et al. Prediction of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting by measuring atrial peptide levels and preoperative atrial dimensions. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:939-43.
101. Gaudino M, Andreotti F, Zamparelli et al. The -174G/C interleukin-6 polymorphism influences postoperative interleukin-6 levels and postoperative atrial fibrillation. Is atrial fibrillation an inflammatory complication? *Circulation* 2003;108(Suppl 1):II195-9.
102. Chung MK, Martin DO, Sprecher D et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001;104:2886-91.
103. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C et al. Inflammation as a Risk Factor for Atrial Fibrillation. *Circulation* 2003;108:3006-10.
104. Abdelhadi RH, Gurm HS, Van Wagoner DR, Chung MK. Relation of an exaggerated rise in white blood cells after coronary bypass or cardiac valve surgery to development of atrial fibrillation postoperatively. *Am J Cardiol* 2004;93:1176-8
105. Anselmi A, Possati G, Gaudino M. Postoperative inflammatory reaction and atrial fibrillation: simple correlation or causation? *Ann Thorac Surg* 2009;88:326-33.
106. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997;96:1180-84.



107. Ho KM, Tan JA. Benefits and risks of corticosteroid prophylaxis in adult cardiac surgery: a dose-response meta-analysis. *Circulation* 2009;119:1853-66.
108. Bourbon A, Vionnet M, Leprince P et al. The effect of methylprednisolone treatment on the cardiopulmonary bypass-induced systemic inflammatory response. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 2004;26:932-38.
109. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Europace* 2010;12:1360-420.
110. Hoeldtke RD, Cilmi KM. Effects of aging on catecholamine metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:479-84.
111. Dimmer C, Tavernier R, Gjorgov N et al. Variations of autonomic tone preceding onset of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1998;82:22-25.
112. Amar D, Zhang H, Miodownik S, Kadish AH. Competing autonomic mechanisms precede the onset of postoperative atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1262-68.
113. Hogue CW, Hyder ML. Atrial fibrillation after cardiac operation: risks, mechanisms, and treatment. *Ann Thorac Surg* 2000;69:300-6.
114. Workman A. Cardiac adrenergic control and atrial fibrillation. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2010;381:235-49.
115. Fleming GA, Murray KT, Yu C et al. Milrinone use is associated with postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Circulation* 2008;118:1619-25.
116. Feneck RO, Sherry KM, Withington PS, Oduro-Dominah A. Comparison of the hemodynamic effects of milrinone with dobutamine in patients after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001;15:306-15.
117. Argalious M, Motta P, Khandwala F et al. 'Renal dose' dopamine is associated with the risk of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. *Crit Care Med* 2005;33:1327-32.
118. Sampson KJ, Terrenoire C, Cervantes DO et al. Adrenergic regulation of a key cardiac potassium channel can contribute to atrial fibrillation: evidence from an IKs transgenic mouse. *J Physiol* 2008;586:627-37.
119. El-Armouche A, Boknik P, Eschenhagen et al. Molecular determinants of altered Ca<sup>2+</sup> handling in human chronic atrial fibrillation. *Circulation* 2006;114:670-80.

120. Carnes CA, Chung MK, Nakayama T et al. Ascorbate attenuates atrial pacing-induced peroxynitrite formation and electrical remodeling and decreases the incidence of postoperative atrial fibrillation. *Circ Res* 2001;89:E32-8.
121. Mihm MJ, Yu F, Carnes CA et al. Impaired myofibrillar energetics and oxidative injury during human atrial fibrillation. *Circulation* 2001;104:174-80.
122. Eslami M, Badkoubeh RS, Mousavi M et al. Oral ascorbic acid in combination with beta-blockers is more effective than beta-blockers alone in the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Tex Heart Inst J* 2007;34:268-74.
123. Yue L, Feng J, Gaspo R et al. Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. *Circ Res* 1997;81:512-25.
124. Workman AJ, Pau D, Redpath CJ et al. Post-operative atrial fibrillation is influenced by beta-blocker therapy but not by pre-operative atrial cellular electrophysiology. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:1230-8.
125. Swartz MF, Fink GW, Lutz CJ et al. Left versus right atrial difference in dominant frequency, K(+) channel transcripts, and fibrosis in patients developing atrial fibrillation after cardiac surgery. *Heart Rhythm* 2009;6:1415-22.
126. Goette A, Juenemann G, Peters B et al. Determinants and consequences of atrial fibrosis in patients undergoing open heart surgery. *Cardiovasc Res* 2002;54:390-6.
127. Shimizu T, Koide S, Noh JY et al. Hyperthyroidism and the management of atrial fibrillation. *Thyroid* 2002; 12: 489-93.
128. Watterson ML, Morris RW, Westhorpe RN et al. Crisis management during anaesthesia: bradycardia. *Qual Saf Health Care* 2005 14: e9.
129. Reich D, Bennett-Guerrero E, Bodin C. Intraoperative Tachycardia and Hypertension Are Independently Associated with Adverse Outcome in Noncardiac Surgery of Long Duration. *Anesth Analg* 2002;95:273-277.
130. Watterson LM, Morris RW, Williamson JA et al. Crisis management during anaesthesia: tachycardia. *Qual Saf Health Care* 2005;14:e10.
131. Simpson R J, Jr, Cascio W E, Schreiner P J. et al Prevalence of premature ventricular contractions in a population of African American and white men and women: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2002. 143:535–540.

132. Abdalla I S, Prineas R J, Neaton J D. *et al* Relation between ventricular premature complexes and sudden cardiac death in apparently healthy men. *Am J Cardiol* 1987. 60:1036–1042.
133. Jovanović T. Fiziologija tireoidnih hormona, u knjizi: Anesteziološki aspekti endokrinih i metaboličkih poremećaja (štitasta žlezda, paraštitaste i nadbubrežne žlezde), urednika N. Kalezić, Medicinski fakultet, Beograd, 2009; 1:19-36.
134. Ivanović B. Kardiološka evaluacija bolesnika sa tireotoksikozom, u knjizi: Anesteziološki aspekti endokrinih i metaboličkih poremećaja (štitasta žlezda, paraštitaste i nadbubrežne žlezde), urednika N. Kalezić, Medicinski fakultet, Beograd, 2009; 3:61-74
135. Sabljak V, Kalezić N, Ivanović B et al. Modern concepts of preoperative preparation of patients with thyroid gland disease, *Acta Chir Jugoslav* 2011; 18(2):103-8
136. Kalezić N, Živaljević V, Diklić A et al. Preoperativna evaluacija bolesnika sa oboljenjima štitaste žlezde u endokrinološkoj i neendokrinološkoj hirurgiji, u knjizi: Anesteziološki aspekti endokrinih i metaboličkih poremećaja (štitasta žlezda, paraštitaste i nadbubrežne žlezde), urednika N. Kalezić, Medicinski fakultet, Beograd, 2009; 5:89-108
137. Biondi B, Palmieri EA, Fazio S, Cosco C, Nocera M, Saccà L, et al. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4701-05
138. Faber J, Wiinberg N, Schifter S, Mehlsen J. Haemodynamic changes following treatment of subclinical and overt hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 2001;145:391-6.
139. Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC, den Elzen WP, Cappola AR, Balmer P, et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Arch Intern Med* 2012;172:799-809.
140. Gammage MD, Parle JV, Holder RL et al. Association between serum free thyroxine concentration and atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2007;167:928-34.
141. Heeringa J, Hoogendoorn EH, van der Deure WM et al. High-normal thyroid function and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Arch Intern Med* 2008;168:2219-24.
142. Sawin CT, Geller A, Wolf PA et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994;331:1249-52.
143. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA* 2006;295:1033-41.

144. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001;344:501-9.
145. Kahaly GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2000;10:665-79.
146. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489-99.
147. Christian Selmer et al. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. *BMJ* 2012;345:e7895
148. Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Arch Intern Med* 2012;172:799-809.
149. Goichot B, Sapin R, Schlienger JL. Subclinical hyperthyroidism: considerations in defining the lower limit of the thyrotropin reference interval. *Clin Chem* 2009;55:420-4.
150. Kalezić N, Kažić M, Dimitrijević I et al. Preoperativna priprema, intraoperativni monitoring i post-operativna evaluacija bolesnika sa karcinomom žtitaste žlezde. *Acta Chir Jugoslav* 2003; 50:71-9
151. Kalezić N, Palibrk I, Nešković V et al. Otežana intubacija kod bolesnika sa tireomegalijom, u knjizi: Anesteziološki aspekti endokrinih i metaboličkih poremećaja (štitasta žlezda, paraštitaste i nadbubrežne žlezde), urednika N. Kalezić, Medicinski fakultet, Beograd, 2009; 7:125-50
152. Kalezić N, Milosavljević R, Paunović I et al. The incidence of difficult intubation in 2000 patients undergoing thyroid surgery: single center experience. *Vojnosanit Pregl* 2009; 66(5):377-82.
153. Dimitrijević N, Nešković V, Obrenović-Kirćanski B et al. Cardiovascular complications during anaesthesia in thyroid gland surgery, in: "Proceedings EuroSurgery 2000", 127-130, Monduzzi Editore, International Proceeding Division, Istanbul, Turkey, 2000.
154. Bouaggad A, Nejmi SE, Bouderkha MA, Abbassi O. Prediction of Difficult Intubation in Thyroid Surgery. *Anesth Analg* 2004;99:603-6.
155. Amathieu R, Smail N, Catineau J et al. Difficult intubation in Thyroid surgery: Myth or reality? *Anesth Analg* 2006;103:965-8.

156. Adnet F, Racine SX, Borron SW et al. A survey of tracheal intubation difficulty in the operating room: a prospective observational study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:327-32.
157. Adnet F et al. The intubation difficulty Scale (IDS): proposal and evaluation of a new score characterizing the complexity of endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1997;87:1290-7
158. Kalezić N, Diklić A, Paunović I et al. Komplikacije u toku i posle anestezije za tireoidektomije, u knjizi: Anesteziološki aspekti endokrinih i metaboličkih poremećaja (štitasta žlezda, paraštitaste i nadbubrežne žlezde), urednika N. Kalezić, Medicinski fakultet, Beograd, 2009; 8:157-70
159. Lacoste L, Gineste D, Karayan J et al. Airway complication in thyroid surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993; 102: 441-6.
160. Konrad C, Gerber H, Shinder T, Shupfer G. Is an alkalized lidocaine solution a better topical anaesthetic for intratracheal application? *Eur J Anaesthesiol* 1997;14:616-22.
161. Huang CJ, Hsu YW, Chen CC et al. Prevention of coughing induced by endotracheal tube during emergence from general anaesthesia—a comparison between three different regimens of lidocaine filled in the endotracheal tube cuff. *Acta anaesthesiol Sin* 1998;36:81-6.
162. Calò PG, Pisano G, Piga G et al. Postoperative hematomas after thyroid surgery. Incidence and risk factors in our experience. *Ann Ital Chir.* 2010;81:343-7.
163. Kalezić N, Veličković J, Sabljak V et al. Prevencija i lečenje komplikacija tireoidektomije, *Medicina danas*, Novi Sad, 2010; 9(7-12): 253-9.
164. Passler C, Avanesian R, Kaczirek K et al. Thyroid surgery in the geriatric patient. *Arch Surg* 2002; 137 : 1243-8.
165. Mekel M, Stephen EA, Gaz DR et al. Thyroid surgery in octogenarians is associated with higher complication rates. *Surgery* 2009; 146 : 913-21.
166. Aronson S, Stafford-Smith M, Phillips-Bute B et al. Intraoperative Systolic Blood Pressure Variability Predicts 30-day Mortality in Aortocoronary Bypass Surgery Patients. *Anesthesiology* 2010; 113 : 305-12.
167. Paix AD, Runciman WB, Horan BF et al. Crisis management during anaesthesia: hypertension. *Qual Saf Health Care* 2005; 14 : e12 doi:10.

168. Boruk M, Chernobilsky B, Rosenfeld RM, Har-El G. Age as a Prognostic Factor for Complications of Major Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005; 131 : 605-9.
169. Kalezic N, Velickovic J, Jankovic R et al. Preoperative preparation of patient with diabetes mellitus. *Acta chirurgica Jugoslavica* 2011; 58 : 97-102.
170. Kalezić N, Milosavljević R, Paunović I et al. The incidence of difficult intubation in 2000 patients undergoing thyroid surgery: single center experience. *Vojnosanit Pregl* 2009; 66: 377-82.
171. Howell SJ, Sear JW, Foëx P. Hypertension, hypertensive heart disease and perioperative cardiac risk. *Br. J. Anaest.* 2004; 92 : 570-83.
172. Prys-Roberts. Hypertension and anaesthesia – fifty years on. *Anaesthesiology* 1979;50:281–4.
173. Wongprasartsuk P, Sear JW. Anaesthesia and Isolated Systolic Hypertension- Pathophysiology and Anaesthesia Risk. *Anaesthesia and Intensive Care* 2003:619-28.
174. Clough RA, Leavitt BJ, Morton JR et al. The Effect of Comorbid Illness on Mortality Outcomes in Cardiac Surgery. *Arch Surg.* 2002;137:428-33.
175. Jin F, Chung F. Minimizing postoperative adverse events in the elderly. *Br J Anaesth* 2001;**87**:608–24.
176. Lewis KS. Pharmacological Review of Postoperative Hypertension. *Journal of Pharmacy Practice* 2002;15:135-46.
177. Halpern NA, Goldberg M, Neely C et al. Postoperative hypertension: a multicenter, prospective, randomised comparison between intravenous nicardipine and sodium nitroprusiede. *Crit Care Med* 1992; 20:1637-43.
178. Lee JH, Koo BN, Jeong JJ, Kim HS, Lee JR. Differential effects of lidocaine and remifentanil on response to the tracheal tube during emergence from general anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 2011;106:410-15.
179. Comfere T, Sprung J, Kumar MM, et al. Angiotensin System Inhibitors in a General Surgical Population. *Anesth Analg* 2005;100:636-44.
180. Grossman SH, Gunnells JC. Recognition and treatment of hypertensive emergencies. *Cardiovasc Clin* 1981; 11: 97–116.

181. Shea S, Misra D, Ehrlich MH et al. Predisposing factors for severe, uncontrolled hypertension in an inner-city minority population. *N Engl J Med* 1992; 327: 776–781.
182. Tisdale JE, Huang MB, Borzak S. Risk factors for hypertensive crisis: importance of out-patient blood pressure control. *Family Practice* (2004) 21 (4): 420-424.
183. Nishigaki R, Ito A, Kamei J et al. Risk factors for development of postoperative hypertension. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2001; 23: 203–207.
184. Wallach R, Karp RB, Reves JG, et al. Pathogenesis of paroxysmal hypertension developing during and after coronary bypass surgery: a study of hemodynamic and humoral factors. *Am J Cardiol* 1980;46:559–565.
185. Rose DK, Cohen MM, DeBoer DP. Cardiovascular events in the postanesthesia care unit: contribution of risk factors. *Anesthesiology* 1996;84:772–781.
186. Hines R, Barash PG, Watrous G, et al. Complications occurring in the postanesthesia care unit: a survey. *Anesth Analg* 1992;74:503–509.
187. Moller JT, Johannessen NW, Espersen K, et al. Randomized evaluation of pulse oximetry in 20,802 patients: II. Perioperative events and postoperative complications. *Anesthesiology* 1993;78:445–453.
188. Haas CE, LeBlanc JM. Acute postoperative hypertension: a review of therapeutic options. *Am J Health Syst Pharm* 2004;61:1661–1673.
189. Wax BD, Lin HM, Leibowitz BA. Invasive and concomitant noninvasive intraoperative blood pressure monitoring: observed differences in measurements and associated therapeutic interventions. *Anesthesiology* 2011; 115: 973-8.
190. Luce V, Auroy Y, Ausset S et al. Intraoperative arterial hypotension recorded by an anaesthesia information management system. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2004; 23: 788-93.
191. Taffé P, Sicard N, Pittet V, Pichard S, Burnand B; ADS study group. The occurrence of intra-operative hypotension varies between hospitals: observational analysis of more than 147,000 anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009; 53: 995-1005.
192. Morris RW, Watterson LM, Westhorpe RN, Webb RK. Crisis management during anaesthesia: hypotension. *Qual Saf Health Care* 2005; 14: e11.
193. Kheterpal S, Khodaparast O, Shanks A et al. Chronic Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Therapy Combined With Diuretic Therapy is

- Associated With Increased Episodes of Hypotension in Noncardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008; 22: 180-6.
194. Coriat P, Richer C, Douraki T et al. Influence of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition on anesthetic induction. *Anesthesiology* 1994; 81: 299–307.
  195. Colson P, Saussine M, Séguin JR et al. Hemodynamic effects of anesthesia in patients chronically treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Anesth Analg* 1992; 74: 805–8.
  196. Sandid MS, Assi MA, Hall S. Intraoperative hypotension and prolonged operative time as risk factors for slow graft function in kidney transplant recipients. *Clin Transplant*. 2006; 20: 762-768.
  197. Polikar R, Burger AG, Scherrer U, Nicod P. The thyroid and the heart. *Circulation* 1993; 87: 1435 – 1441.
  198. Woeber KA. Thyrotoxicosis and the heart. *N Engl J Med* 1992; 327: 94 – 98.
  199. Auer J, Scheibner P, Mische T et al. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J* 2001; 142: 838 – 842.
  200. Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: A population-based study. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1675 – 1678.
  201. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*. 2000;160:526-534.
  202. Tang RB, Liu DL, Dong JZ et al. High-Normal Thyroid Function and Risk of Recurrence of Atrial Fibrillation After Catheter Ablation. *Circ J* 2010; 74: 1316 – 1321.
  203. Cerillo AG, Free triiodothyronine: a novel predictor of postoperative atrial fibrillation
  204. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659 –666.
  205. Atlee JL: Perioperative cardiac dysrhythmias: Diagnosis and management. *Anesthesiology* 1997; 86: 1397–424
  206. Amar D, Roistacher N, Burt M, et al. Clinical and echocardiographic correlates of symptomatic tachydysrhythmias after non-cardiac thoracic surgery. *Chest* 1995; 108: 349–54



207. Shaw DP, Adams DH, Rizzo RJ, et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery: Current trends and impact on hospital resources. *Circulation* 1996; 94: 390–7
208. Mathew JP, Parks R, Savino JS et al for the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group: Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery: Predictors, outcomes, and resource utilization. *JAMA* 1996; 276: 300–6
209. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM et al. Independent Risk Factors for Atrial Fibrillation in a Population-Based Cohort. *JAMA* 1994;271(11):840-844.
210. Amar D, Zhang H, Leung YD, et al. Older Age Is the Strongest Predictor of Postoperative Atrial Fibrillation. *Anesthesiology* 2002; 96:352-6.
211. Amar D. Perioperative atrial tachyarrhythmias. *Anesthesiology* 2002; 97:1618-1623
212. Wang JT, Parise H, Levy D et al. Obesity and the Risk of New-Onset Atrial Fibrillation. *JAMA* 2004;292(20):2471-2477.
213. Mangano DT: Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology* 1990; 72: 153–84.
214. Bruins P, Velthuis HT, Yazdanbakhsh AP et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: Postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation* 1997; 96: 3542–8.
215. Amar D, Fleisher M, Zhang H: Elevated C-reactive protein but not troponin is associated with postoperative atrial fibrillation (Abstr). *Anesth Analg* 2002; 94: S-67.
216. Brathwaite D, Weissman C. The New Onset of Atrial Arrhythmias Following Major Noncardiothoracic Surgery Is Associated With Increased Mortality. *Chest* 1998;114:462-468
217. Goodman S, Shirov T, Weissman C. Supraventricular Arrhythmias in Intensive Care Unit. *Anesth Analg* 2007;104:880-886.
218. Hartmann B, Junger A, Röhrig R et al. Intra-operative tachycardia and peri-operative outcome. *Langenbecks Arch Surg.* 2003;388(4):255-60.
219. Jadhav A, Ingole A, Chockalingam A. Ventricular ectopic beats: an overview of management considerations. *Am J Med Sci.* 2012 Feb;343(2):150-4.
220. G André Ng. Treating patients with ventricular ectopic beats. *Heart* 2006 November; 92(11): 1707–1712.

221. Abdalla I S, Prineas R J, Neaton J D. *et al* Relation between ventricular premature complexes and sudden cardiac death in apparently healthy men. *Am J Cardiol* 1987. 60:1036–1042.
222. Bikkina M, Larson M G, Levy D. Prognostic implications of asymptomatic ventricular arrhythmias: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1992. 117:990–996.
223. Simpson R J, Jr, Cascio W E, Schreiner P J. *et al* Prevalence of premature ventricular contractions in a population of African American and white men and women: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2002. 143:535–540.
224. Sabaté S, Mases A, Guilera N *et al*. Incidence and predictors of major perioperative adverse cardiac and cerebrovascular events in non-cardiac surgery. *Br J Anesth* 2011;107:879-90.

## VIII Spisak skraćenica

IOHP-intraoperativni hemodinamski poremećaji

IOHTA-intraoperativna hipertenzija

IOH-intraoperativna hipotenzija

IOHK-intraoperativna hipertenzivna kriza

IOT-intraoperativna tahikardija

IOB-intraoperativna bradikardija

AP-angina pectoris

CMP-kardiomiopatija

DM-dijabetes mellitus

NOAF-newonset atrial fibrillation (novonastala atrijalna fibrilacija)

POAF-postoperative atrial fibrillation (postoperativna atrijalna fibrilacija)

ACBG-aort-koronarni baj pas

N-broj bolesnika

SD-standardna greška

SE-standardna devijacija

F-vrednost ANOVE-a-e

DF-broj stepena slobode

CI-confidence interval (interval poverenja)

OR-odds ratio

$\chi^2$ -Hi kvadrat test

## **Dr Marina (Ilić) Stojanović**

### **Biografski podaci**

Rođena 19.12.1979. godine u Negotinu. Osnovnu školu, gimnaziju i srednju muzičku školu završila u Negotinu sa odličnim uspehom.

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisala 1998. godine, diplomirala 15.10.2004. godine sa srednjom prosečnom ocenom 9,40 (devet i četrdeset).

Magistarske studije iz oblasti Kardiologije upisala 2004 god. Usmeni magistarski ispit položila juna meseca 2007. god sa ocenom 10 (deset). Magistarsku tezu pod nazivom "Poremećaj glikoregulacije kao prognostički faktor rizika kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda" (mentor docent dr Igor Mrdović) odbranila 10.07.2008.god. Članovi komisije Prof. dr Mihajlo Matić (predsednik), Doc. Dr Jovan Peruničić, Prof. dr Sava Savić.

Kao stipendista Ministarstva nauke i zaštite životne sredine, bila je angažovana na projektu "Akutni koronarni sindrom-akutni infarkt miokarda i nestabilna angina pektoris: savremene dijagnostičke metode i terapijske opcije u cilju poboljšavanja preživljavanja bolesnika", rukovodilac prof. dr Zorana Vasiljević.

Tokom 2006. i 2007. god. volontirala na odeljenju Urgentne kardiologije Instituta za kardiovaskularne bolesti KCS. Od decembra 2007. god zaposlena je u Centru za anesteziologiju sa reanimatologijom Kliničkog Centra Srbije, u Centru za opekotine, rekonstruktivnu i plastičnu hirurgiju. Specijalizaciju iz oblasti anesteziologije sa reanimatologijom započela je aprila 2010.god. specijalistički ispit položila 24.01.2014. sa odličnim uspehom pred komisijom Prof. dr Nada Popović (predsednik), Prof. dr Milomir Jović i Prof. dr Predrag Stevanović.

Govori engleski i španski jezik, udata je i ima sina Uroša.

Прилог 1.

## Изјава о ауторству

Потписани-а \_\_\_\_\_

број уписа \_\_\_\_\_

### Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

*„Фактори физика за појаву итираоперативних хемориналски  
афрелетаја код болестика створитијих хируршких лезија  
штитасте жлезе“*

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, 24. 03. 2014

*Марица Стојановић*

Прилог 2.

## Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Марина Стојановић  
Број уписа \_\_\_\_\_  
Студијски програм \_\_\_\_\_  
Наслов рада \_\_\_\_\_  
Ментор Проф др Невета Калетић

Потписани Марина Стојановић

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, 24.03.2024.

Марина Стојановић

Прилог 3.

## Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

„Фактори ризика за појаву шифрационих  
хемодинамских поремећаја код болесника са верификованих  
хипертоничних реналних шифрационих  
која је моје ауторско дело.“

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

У Београду, 24.03. 2014.

Марина Симоновић