

**UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET**

Vera Sabljak

**FAKTORI RIZIKA ZA POJAVU INTRAOPERATIVNIH
HEMODINAMSKIH POREMEĆAJA TOKOM OPERACIJA
PRIMARNOG HIPERPARATIREOIDIZMA**

Doktorska disertacija

Beograd, 2018.

**UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE**

Vera Sabljak

**RISK FACTORS FOR INTRAOPERATIVE HEMODYNAMIC
INSTABILITY DURING SURGERY FOR PRIMARY
HYPERPARATHYROIDISM**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2018.

Mentor doktorske disertacije:

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

Komentor doktorske disertacije:

Prof. 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 Aleksandar Pavlović, dr sci. med. Medicinski fakultet u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici

Zahvaljujem se:

- Svom mentoru, **prof. dr Neveni Kalezić**, na neizmernoj pomoći i podršci, tokom izrade disertacije, kao i tokom zajedničkog rada.
- Komentoru, **prof. dr Vladanu Živaljeviću**, na iskrenom prijateljstvu, savetima, kao i bezrezervnoj podršci tokom izrade disertacije.
- Članovima komisije:
 - **Prof. dr Ivanu Paunoviću**,
 - **Prof. dr Branislavi Ivanović**,
 - **Prod. dr Aleksandru Pavloviću**,na pomoći u realizaciji disertacije.
- **Prof. dr Biljani Miličić**, na pomoći prilikom obrade i tumačenja statističkih podataka.
- Svim zaposlenim u **Centru za endokrinu hirurgiju**, na nesebičnoj pomoći prilikom izrade disertacije, kao i tokom zajedničkog rada.
- **Porodici**, na ljubavi, strpljenju, podršci, pomoći.

Mojim dečacima

SAŽETAK

Uvod: Cilj rada je da odredi učestalost i faktore rizika za pojavu intraoperativnih hemodinamskih poremećaja kod bolesnika sa komorbiditetima pobrignutih hirurškom lečenju oboljenja paraštitaste žlezde.

Metodologija: ovo je kohortna studija, u kojoj su uključena 269 bolesnika ASA 1,2,3 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, forma primarnog hiperparatireoidizma, vrednosti kalcijuma i fosfata, kao 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 (tahikardija, bradikardija, novonastala intraoperativna atrijalna fibrilacija i ekstrasistole). Za statističku obradu korišćen je Pirsonov Hi kvadrat test, univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analizu.

Rezultati: većinu bolesnika su činile žene 195 (87.3%). Intraoperativni hemodinamski poremećaji su registrovani kod 220 bolesnika (81.8%) bolesnika. Najčešći intraoperativni poremećaj je bila hipertenzija, registrovana kod 153(56.9%) bolesnika, kao i poremećaji srčanog ritma kod bolesnika 129(48.0%) . Univarijanta analiza je registrovala sledeće faktore rizika: starije životno doba, ASA 3 status, BMI >25kg/m², 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 paratireoidne 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, paratireoidna hirurgija, hipertenzija, hipotenzija, poremećaji srčanog ritma.

Naučna oblast: medicina

Uža naučna oblast: anestezijologija

ABSTRACT

Introduction: The aim of this study is to determine the incidence and risk factors for intraoperative hemodynamic disorder in patients with comorbid preexisting surgical treatment of the parathyroid gland.

Methodology: This is a cohort study, which included 269 patients ASA 1,2,3 status. We studied the following risk factors: gender, age, body mass index, ASA status, receiving a diagnosis, type of surgery, duration of surgery, time spent under anesthesia, form the primary hyperparathyroidism, values of calcium and phosphate, as well as the following comorbidities: hypertension, cardiomyopathy, heart rhythm disorders, angina pectoris-ischemic heart disease, diabetes mellitus, renal disease. Registered the following intraoperative disorders: hypertension, hypertensive crisis, hypotension, and heart rhythm disorders (tachycardia, bradycardia, the new intraoperative atrial fibrillation and extrasystoles). For statistical analysis we used the Pearson Chi-square test, univariate and multivariate logistic regression analysis.

Results: The majority of patients were women 195 (87.3%). Intraoperative hemodynamic disturbances were registered in 220 patients (81.8%) patients. Najčešći intraoperative disorder was hypertension, deposited with the 153 (56.9%) patients, as well as cardiac rhythm disorders in patients 129 (48.0%). Univariate analysis has registered the following risk factors: older age, ASA 3 status, BMI > 25kg / m², duration of operation, time spent under anesthesia, hypertension, cardiomyopathy, type of cardiomyopathy. Regresiona Multivariate analysis showed that independent predictors of occurrence IOHP: age, hypertension and cardiomyopathy.

Conclusion: Intraoperative hemodynamic disturbances are common during parathyroid surgery, primarily intraoperative hypertension. Older age, hypertension and cardiomyopathy as a coexisting disease are independent risk factors for the occurrence of IOHP.

Key words: risk factors, parathyroid surgery, hypertension, hypotension, heart rhythm disorders.

Scientific field: Medicine

The branch of scientific field: Anaesthesiology

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Anatomija paratiroidnih žlezdi	1
1.2. Fiziologija paratiroidnih žlezdi	2
1.3. Primarni hiperparatiroidizam	4
1.3.1. Klinička slika	17
1.3.1.1. Asimptomatski primarni hiperparatiroidizam.....	17
1.3.1.2. Simptomatski primarni hiperparatiroidizam.....	18
1.3.1.3. Normokalcemijski primarni hiperparatiroidizam	19
1.3.2. Hiperkalcemijska kriza.....	19
1.4. Dijagnoza.....	20
1.5. Diferencijalna dijagnoza.....	22
1.6. Lokalizaciona dijagnostika.....	25
1.7. Terapija	27
1.7.1. Medikamentozna terapija.....	27
1.7.1.1. Bifosfanati	27
1.7.1.2. Kalcimimetici	27
1.7.1.3. Drugi vidovi terapije	29
1.7.1.4. Prateća vitamin D deficijencija	29
1.7.1.5. Hirurško lečenje	30
1.8. Hiperkalcijemija kod pHPT i njen uticaj na organske sisteme	32
1.9. Preoperativna priprema kod bolesnika sa pHPT	35
1.9.1. Specificnosti anestezije kod bolesnika sa pHPT	33
1.9.2. Postoperativni tok	36
1.10. Uticaj anestečkih sredstava koji se koriste u toku anestezije na hemodinamiku..	36
2. CILJEVI RADA	47
3. MATERIJAL I METOD	48
3.1. Tip studije, mesto i vreme istraživanja	48
3.2. Ispitanici.....	48
3.3. Statistička analiza.....	50

4. REZULTATI	52
4.1. Demografske karakteristike ispitanika	52
4.2. Intraoperativni hemodinamski poremećaji	61
5. DISKUSIJA.....	125
6. ZAKLJUČCI	132
7. LITERATURA	134

1. UVOD

1.1. ANATOMIJA PARATIREOIDNIH ŽLEZDI

Paratireoidne žlezde, nalaze se na vratu, pored štitaste žlezde, po čemu su i dobile ime. Najčešće ih ima četiri. Njihova veličina u proseku iznosi 3 mm, a teške su oko 40 mg. Najčešće su ovalne, diskoidne ili jezičaste. Inkapsulirane su, oštih ivica, glatke i sjajne površine. Njihova boja zavisi od količine masnog tkiva i vaskularizacije. Palpatorno su meke, ali elastične konzistencije i ne razlikuju se lako od tireoidne žlezde i limfnih nodusa, a kod starijih osoba i od masnog tkiva (1)

Čak petina ljudi ima manje ili više od četiri paratireoidne žlezde. Ukoliko je njihov broj manji od četiri, to je verovatno posledica nemogućnosti da se one identifikuju, čak i intraoperativno. Učestalost pojave više od četiri iznosi oko 15%. One su ujedno i ektopične i mogu se nalaziti van predela vrata (2).

Arterijska vaskularizacija paratireoidne žlezde je terminalnog tipa. Vaskularizacija donjih paratireoidnih žlezdi zavisi pre svega od donje tireoidne arterije, od čijih se grana ili stabla odvaja paratireoidna arterija. Paratireoidna arterija za gornje paratireoidne žlezde nastaje odvajanjem od zadnje (ushodne grane) donje trećine arterije, zadnje grane gornje tireoidne arterije ili njene anastomoze sa ushodnom granom donje tireoidne arterije. Donja tireoidna arterija može da obezbeđuje arterijsku vaskularizaciju i gornjih i donjih paratireoidnih žlezdi. Venska drenaža odvija se na tri načina: preko kapsularnog spleta štitaste žlezde, preko grančica koje ulaze u štitastu žlezdu ili na ova oba načina (1,2).

1.2.FIZIOLOGIJA PARATIROIDNIH ŽLEZDI

Paratireoidne žlezde su endokrine žlezde koje sekretuju paratireoidni hormon (PTH), koji je jedan od dva glavna hormona koji učestvuje u regulaciji koncentracije kalcijuma i fosfata u ekstracelularnoj tečnosti. Drugi hormon je kalcitriol (1,25-hidroksi vitamin D)(1). Na homeostazu kalcijuma može delovati i kalcitonin (3).

PTH se sintetiše u sekretornim ćelijama paratireoidnih žlezdi, kao pre-pro-PTH, koji je sastavljen od 115 aminokiselina. Pod dejstvom enzima endoplazmatskog retikuluma paratireoidnih ćelija, prelazi prvo u pro-PTH (90 aminokiselina), a zatim u PTH, koji je kao polipeptid izgrađen od 84 linearno povezane aminokiseline. PTH 1-84 se sekretuje egzocitozom usled hipokalcijemije (4). Dakle glavni fiziološki mehanizam regulacije sinteze i oslobađanja PTH je negativna povratna sprega PTH i kalcijuma u krvi. Značajnu ulogu u sekreciji PTH ima i magnezijum. Održavanje nivoa kalcijuma u fiziološkim granicama, dešava se i preko renalne tubularne reapsorpcije i reapsorpcije kostiju (5). PTH takođe stimuliše konverziju kalcidiola (25-hidroksi vitamin D) u kalcitriol u renalnim tubularnim ćelijama, na taj način stimuliše i intestinalnu absorpciju kalcijuma.

Na površini glavnih paratireoidnih ćelija se nalaze transmembranski proteini koji predstavljaju kalcijum-senzitivne receptore koji reaguju na promene koncentracije kalcijuma i na taj način određuju sekreciju PTH (6). Npr. kada se koncentracija kalcijuma smanji ispod fiziološke vrednosti, povećana sekrecija PTH je vraća u normalne vrednosti, a visoke vrednosti kalcijuma u krvi smanjuju produkciju PTH. U sekreciji PTH nema značajnog cirkadijalnog ritma. To znači da i pri najvišim vrednostima kalcijuma postoji sekrecija PTH koju je nemoguće suprimirati i predstavlja bazalnu sekreciju ovog hormona. Postepene promene u koncentraciji kalcijuma u

serumu dovode do manjeg skoka vrednosti PTH, dok nagli pad kalcijuma dovodi do naglog skoka PTH. Stimulacija hipersekrecije PTH se ostvaruje u dve faze. U prvoj fazi, PTH se stvara iz prohormona i oslobađa iz sekretornih granula, a u drugoj fazi, sintetise se novi PTH (6,7).

Na oslobađanje PTH osim koncentracije kalcijuma, utiču i koncentracije fosfata, magnezijuma i vitamina D. Hiperfosfatemija dovodi do smanjene ekspresije kalcijum senzitivnih receptora na membrani glavnih ćelija. Smanjena koncentracija magnezijuma u krvi povećava oslobađanje PTH, ali ne utiče na njegovu sintezu. Aktivni oblik vitamina D (1,25 dihidroholekalciferol) vrši inhibiciju sekrecije PTH (8,9)

PTH ispoljava svoje dejstvo preko odgovarajućih stereospecifičnih PTH receptora. Tipičan PTH receptor je PTH1R (poznat i kao PTH/PTH related protein (PTHrP), koji je najviše zastupljen pre svega u kostima i bubrežima, ali je takođe prisutan u tkivu dojke, kože, srca, krvnim sudovima i pankreasu (6). PTH1R receptor vezuje PTH 1-84 i aktivira N-terminalni fragment PTH, a to je PTH 1-34.

Zatim je izolovan još jedan receptor, nazvan PTH2 receptor (PTH2R), koji selektivno vezuje PTH, ali ne i PTHrP (6). Ovaj receptor je najviše zastupljen u centralnom nervnom sistemu, kardiovaskularnom i gastrointestinalnom sistemu, kao i u plućima i testisima, predpostavlja se da je uključen u percepciju bola (7).

PTH 1-84 ima poluživot u krvi između 2-4 minuta. Upravo ovo omogućava brzo intraoperativno određivanje, što je veoma važno u proceni uspešnosti operativnog lečenja (4). Jednom sekretovan PTH se brzo eliminiše iz krvi preko jetre i bubrega. Pojedini fragmenti PTH (amino-terminalni i karboksi-terminalni) se dugo zadržavaju u cirkulaciji i njihova eliminacija zavisi ce od bubrežne funkcije. Ovi fragmenti ne reaguju sa PTH receptorima, ali reaguju sa velikom većinom

laboratorijskih testova i na taj način otežavaju precizno određivanje nerazloženog PTH. Zato što se brzo eliminiše iz krvi, koncentracija PTH zavisi samo od njegove sekrecije u glavnim ćelijama paratireoidnih žlezdi. Fiziološke vrednosti PTH u krvi se kreću od 10-65pg/ml. Vrednosti PTH u krvi treba uvek tumačiti sa rezultatima kalcijuma i fosfata u krvi. Novija generacija testova za određivanje koncentracije PTH u krvi predstavlja imunohemiluminometrijski test (ICMA) (4,6).

1.3.PRIMARNI HIPERPARATIREOIDIZAM

Primarni hiperparatireoidizam (pHPT) je oboljenje kod kog postoji prekomerna sekrecija paratireoidnog hormona, koja prevazilazi fiziološke potrebe organizma, a da bi se nivo kalcijuma održao u fiziološkim okvirima. Primarni hiperparatireoidizam je skoro uvek praćen hiperkalcemijom, osim u slučaju normokalcemičnog pHPT (9,10).

PHPT je prisutan u 1% adultne populacije. Incidenca bolesti se povećava do 2%, a i više, posle 55 ili godine života i 3-4 puta je češći kod žena (11).

U današnje vreme obo oboljenje se sve češće otkriva u asimptomatskoj, laboratorijskoj fazi bolesti. Dok se u skoroj prošlosti za ovo oboljenje znalo samo kod bolesnika sa klinički manifestnim pHPT (9).

pHPT najčešće nastaje zbog jednog adenoma paratireoidnih žlezdi u 80-85% slučajeva. Ostatak slučajeva pHPT nastaje zbog multiple hiperplazije žlezda u oko 15% slučajeva, kada su zahvaćene sve paratireoidne žlezde, duplim adenomima u 5% slučajeva i paratireoidnim karcinomima u 1% (9,11).

Osnovna klinička karakteristika pHPT je povećanje vrednosti ukupnog kalcijuma u krvi preko 2,65mmol/L (9,12). Takođe se određuje i koncentracija jonizovanog kalcijuma u seruma (gornja referentna granica 1,30 mmol/L). Ako je poremećena koncentracija albumina u krvi određuje se korigovana kalcemija, prema formuli:

$$\text{Korigovana kalcemija} = [0.8 \times (\text{normalni albumini} - \text{bolesnikovi albumini})] + \text{bolesnikova kalcemija}$$

Klasični simptomi i znaci pHPT predstavljaju kombinaciju efekata povećane sekrecije PTH i hiperkalcijemije. Poremećaji koji su direktno povezani sa hiperparatireoidizmom su nefrolitijaza i smanjena gustina kostiju, zbog dejstva povišenog PTH (12). Simptomi koji se pripisuju hiperkalcijemiji uključuju anoreksiju, mučninu, opstipaciju, polidipsiju i poliuriju. Simptomi u PHPT nisu uvek povezani sa nivoom kalcijuma i čini se da su češći kod bolesnika kod kojih se hiperkalcijemija razvija rapidno (13,14). Bolesti kostiju i nefrolitijaza su opšte prihvaćeni klasični znaci PHPT. Nefrolitijaza je najčešća komplikacija PHPT, koja se održava kod 15-20% novo otkrivenih bolesnika. Klasična klinička slika većinom se može videti u zemljama u razvoju. Studija PHPT radjena u zapadnoj Indiji pokazala je prisustvo promena koštane gustine kod 75.5% bolesnika, prisustvo renalnih kalkulusa kod 40.5% bolesnika i slabost proksimalnih mišića kod 45.5% bolesnika (15)

Geografske razlike u kliničkoj manifestaciji PHPT mogu se makar delimično objasniti prisustvom veće prevalencije vitamin D deficijencije u nekim zemljama (16,17). Bolesnici sa vitamin D deficijencijom i PHPT imaju veće adenome paratireoidne žlezde, više koncentracije PTH i češće frakture kostiju (18).

Osteitis fibroza cystica predstavlja klasičnu manifestaciju pHPT, koju karakterišu bolovi u kostima, subperiostalna apsorpcija na radijalnom delu srednje falange, promene na lobanji, ciste u kostima, smeđi tumori u dugim kostima (19).

Nefrolitijaza predstavlja univerzalno prihvaćenu klasičnu manifestaciju pHPT od strane bubrega. Javlja se kod otprilike 15-20% obolelih od pHPT (20). Kod normokalcemijskih bolesnika sa nefrolitijazom, treba posumnjati na pHPT, ukoliko su vrednosti kalcijuma na gornjoj granici, jer hiperkalcijemija može biti intermitenta i detektovana samo kada se merenja ponove više puta (21). Većina formiranih kalkulusa su kalcijum oksalati. Faktori koji svakako doprinose stvaranju ovih kalkulusa su: hiperkalcijemija, ograničeni unos kalcijuma, povećan unos oksalata, Na i proteina životinjskog porekla. Zatim ograničen unos tečnosti, kao i povišena vrednost kalцитriola u serumu (22). Povišena vrednost kalцитriola, uzrokovane PTH stimulacijom renalne hidroksilacije 25-hidroksi vitamina D, mogu doprineti hiperkalcijemiji i formiranju kalkulusa. Nefrokalcinoza se mnogo ređe viđa i većina studija se ne bavi njenom učestalošću (23).

Neuromuskularna simptomatologija. Bolesnici sa pHPT često se žale na umor i slabost. Neuromuskularni sindrom se karakteriše atrofijom tipa II mišićnih vlakana (24). Svakako da se u današnje vreme taj sindrom retko viđa (25).

Neuropsihijatrijski poremećaji. Neurobihevioralni simptomi su prepoznati skoro pre sedam decenija kod bolesnika sa pHPT i češći su nego u opštoj populaciji (26). Ovi simptomi uključuju letargiju, depresiju, psihozu, smanjenu socijalnu interakciju i kongnitivnu disfunkciju (27). Od 2002 godine publikovane su tri randomizirane studije, koje su upoređivale efekte paratireoidektomije na i neuropsihijatrijske simptome naspram bolesnicima sa blagim pHPT (28-30). Razlike između operisanih i neoperisanih su diskretne, klinički beznačajne. Postojanje

neuropsihijatrijskih simptoma nema udela prilikom donošenja odluke o hirurškoj intervenciji (31).

Koštana gustina. Bolesnici sa pHPT imaju smanjenu koštanu gustinu (BMD) pre svega u kortikalnoj mreži (podlaktica i kukovi) u poređenju sa više trabekularnim mrežama (kičma). Randomizirane studije dokazuju poboljšanje pHPT (merjenja se vrše na kičmi, kukovima i na distalnom delu podlaktice). Stepem smanjenja koštane gustine nam ukazuje na stepen težine pHPT i na osnovu nje donose se preporuke u vezi sa mogućom operacijom ili praćenjem gustine vrši se monitoring samog oboljenja (32).

Klasični histomorfometrijski profil bolesnika sa pHPT, koji imaju asimptomatsku formu bolesti, je da imaju istanjen korteks sa očuvanim trabekularnim kostima. Što se češće viđa kod bolesnika sa deficijencijom vitamina D (33).

Frakture. Denziometrija pokazuje relativno očuvanje trabekularne kosti i proredjivanje kortikalne kosti. Samim tim frakture su češće u kortikalnoj mreži. Većina, ali ne i sve studije su pokazale povećan rizik od fraktura kičme kod bolesnika sa PHPT (34). Značajan prediktor za frakturu kičme su godine starosti i ženski pol.

Subklinička bubrežna slabost. Subkliničke renalne manifestacije pHPT uključuju asimptomatsku nefrolitijazu, hiperkalciuriju, nefrokalcinozu, hroničnu bubrežnu insuficijenciju i abnormalnosti u renalnoj tubularnoj ekskreciji, a pre svega u smanjenoj koncentracijonoj sposobnosti bubrega. Čak 17% bolesnika sa asiptomatskim pHPT imaju procenjenu glomerularnu filtraciju ispod 60 mL/min (35). Razvoj bubrežne insuficijencije kod pHPT je povezan sa stepenom hiperkalcijemije i dužinom njenog trajanja. Blaga hiperkalcijemija je retko povezana sa renalnom insuficijencijom. Subklinička nefrokalcinoza i nefrolitijaza su mnogo češći kod bolesnika sa nego

bez pHPT (36). U retrospektivnoj studiji kojom je bilo obuhvaćeno 271 bolesnik, koji su operisani i kod kojih je potvrđena dijagnoza asimptomatsko pHPT, a kod kojih je urađen ultrazvuk bubrega 6 meseci pre hirurške intervencije, prevalenca bubrežnih kalkulusa je značajno veća u poređenju sa grupom bolesnika kod kojih je rađena ehosonografija iz nekog drugog razloga (7 prema 1,6%) (37). Doprinosеći faktor u formiranju bubrežnih kalkulusa u pHPT je svakako hiperkalciurija. Iako PTH stimuliše distalnu tubularnu reapsorciju. Povećava se koncentracija filtriranog kalcijuma zbog hiperkalcijemije, što vodi ka povećanoj urinarnoj ekskreciji kalcijuma za 35-40% kod obolelih od pHPT (12).

Kardio-vaskularni sistem. pHPT može se dovesti u vezu sa bolestima kardio-vaskularnog sistema uključujući hipertenziju, aritmiju, ventrikularnu hipertrofiju, vaskularnu i valvularnu kalcifikaciju (38).

Hipertenzija. Krvni pritisak nastaje kao rezultat sile koju cirkulišuća krv vrši na zidove krvnih sudova dok biva ispumpana od strane srca. Meri se u milimetrima živinog stuba, nad velikim arterijama vaskularnog sistema, a konvencionalno je podeljen na sistolnu i dijastolnu komponentu, pri čemu se pod sistolnim krvnim pritiskom podrazumeva maksimalni pritisak krvi tokom kontrakcije leve komore, dok je dijastolni pritisak minimalni pritisak zabeležen pre sledeće komorne kontrakcije. Idealne, odnosno normalne vrednosti krvnog pritiska su one vrednosti koje obezbeđuju adekvatnu perfuziju svih vitalnih organa i organskih sistema, pri čemu ne dovode do nastanka njihovog oštećenja. Ukoliko nastanu odstupanja od takvih, „idealnih“ vrednosti krvnog pritiska u smislu smanjenog krvnog pritiska - hipotenzije, posledice su ishemijske lezije organa i organskih sistema, i/ili smanjenje njihove funkcije. Sa druge strane, vrednosti krvnog pritiska koje su iznad referentnih vrednosti takođe mogu dovesti do katastrofalnih posledica: koronarne bolesti i posledičnog infarkta miokarda, srčane

insuficijencije, aortne disekcije, cerebrovaskularnog insulta, bubrežne insuficijencije, retinopatije, itd. (39)

Prema vodičima Američkog koledža kardiologa i Američkog udruženja za srce, vrednosti krvnog pritiska se mogu klasifikovati kao normalne (krvni pritisak < 120 mmHg za sistolni, odnosno < 80 mmHg za dijastolni), povišene (120-129 mmHg za sistolni, odnosno < 80 mmHg za dijastolni), i kao hipertenzija prvog (130-139 mmHg za sistolni, odnosno 80-89 mmHg za dijastolni) i drugog stadijuma (≥ 140 mmHg za sistolni, odnosno ≥ 90 mmHg za dijastolni). Dakle, prema ovim vodičima, pod hipertenzijom se podrazumevaju vrednosti krvnog pritiska veće od 130 mmHg za sistolni i veće od 80 mmHg za dijastolni pritisak, a bazirane su na prosečnom i preciznom merenju u više od dve situacije. (40) Generalno gledano, smatra se da hipertenzija predstavlja jednu od najčešćih bolesti današnjice, čime sa sobom povlači i mnoga javno-zdravstvena pitanja, pa je ova bolest od strane Svetske zdravstvene organizacije proglašena za jednu od globalnih zdravstvenih kriza. (41) Kada se u obzir uzmu podaci da povišen krvni pritisak ima jedna od četiri osobe, da će do 2025. godine postojati skoro tri četvrtine obolelih od hipertenzije u razvijenim zemljama (42) i da hipertenzija dovodi do preko deset miliona smrtnih ishoda godišnje, (43) jasno je da svrha terapijskih intervencija hipertenzije nije samo snižavanje vrednosti krvnog pritiska, već prevencija komplikacija do kojih ona dovodi.

Etiološki, hipertenzija se danas može klasifikovati na esencijalnu (idiopatsku) i sekundarnu hipertenziju. Esencijalna hipertenzija podrazumeva preko 95% dijagnoza ovog oboljenja, i nastaje kao rezultat sadejstva mnogobrojnih faktora, of kojih su najznačajniji genetska predispozicija, godine starosti, rasa, poremećaj regulacije autonomnog nervnog sistema uz promene u funkcionisanju baroreceptora i hemoreceptora, faktori sredine, životne navike (kao što su povećan unos soli u ishrani, pušenje, stres i anksioznost, konzumiranje alkohola, fizička

neaktivnost...), i prisustvo raznih komorbiditeta: hiperlipidemije, dijabetesa, ateroskleroze... (44-45). Sa druge strane, sekundarna hipertenzija nastaje kao posledica drugih oboljenja i stanja, a to su: hronična bubrežna insuficijencija, renovaskularna bolest bubrežnih arterija (ateroskleroza i fibromuskularna displazija), koarktacija aorte, trudnoća i uzimanje kontraceptivnih pilula, a jedno od značajnijih uzroka ovog tipa hipertenzije zauzima i grupa endokrinih oboljenja, i to: Kušingov sindrom, feohromocitom, Konov sindrom i primarni hiperparatiroidizam.

Hipertenzija u sklopu pHPT prvi put je opisana od strane Helstroma i saradnika još davne 1958. godine. Autori su za cilj imali da odrede incidenciju hipertenzije kod bolesnika sa pHPT. Obuhvatili su seriju od 105 bolesnika sa pHPT, od kojih je 95 operisano, a 49% je imalo dijastolni pritisak ≥ 100 mmHg. (46) Godine 1972., Rozental i saradnici govore da je povezanost između pHPT i hipertenzije dobro poznata, iako tačan mehanizam njenog nastanka nije poznat, ali da se HTA javlja u sklopu pHPT kod jednog na 130 bolesnika, što je značajno veća učestalost nego u opštoj populaciji. (47) Incidencija HTA u pHPT u savremenoj literaturi varira u širokom rasponu od 54% do čak 69% (48,49), a objašnjenje za to nalazi se u razlikama merenja krvnog pritiska, različitim dizajnima studija, u različitim dijagnostičkim kriterijumima HTA i razlikama u karakteristikama ispitivanih grupa bolesnika. Danas postoje brojne teorije o mehanizmu nastanka hipertenzije u bolesnika sa pHPT, kao što su direktna i indirektna dejstva paratiroidnog hormona, (50) stimulacija renin-angiotenzin-aldosteron osovine, (51,52) potenciranje sekrecije aldosterona i kortizola od strane ekscesa PTH, (53) disfunkcija ili strukturalne promene u malim krvnim sudovima koje se ogledaju u izmenjenom vazodilatatornom odgovoru, (54) i povećane koncentracije kalcijuma u krvi. (55) Ipak, tačan mehanizam i uzrok nastanka konkominantne pojave ova dva oboljenja čak i danas ostaje predmet debata. (56) Kod ovih bolesnika, HTA ne samo da je češća nego u opštoj populaciji, nego je poremećen i cirkadijalni ritam krvnog pritiska.

(57) Velika studija Kale i saradnika, na čak preko 37000 ispitanika, pokazala je da bolesnici koji imaju pHPT ujedno imaju čak 1,3 puta veći rizik za nastanak HTA. (58) Iako postoje studije koje nisu pokazale značajno snižavanje vrednosti krvnog pritiska posle paratiroidnektomije, (59) veći broj studija u dostupnoj literaturi pokazuje da posle hirurške ekstirpacije hiperaktivnih paratiroidnih žlezdi ipak dolazi do pada vrednosti krvnog pritiska. (60-62)

Ako se u obzir uzme i činjenica da je HTA jedan od najznačajnijih faktora rizika za nastanak brojnih promena u kardiovaskularnom sistemu koje mogu dovesti do teških komplikacija i, samim tim, do značajnog povećanja mortaliteta kod ovih bolesnika, kao i da su povišeni nivoi PTH takođe povezani sa povećanom stopom ukupnog mortaliteta od strane kardiovaskularnih oboljenja, (63) jasno je da posebnu pažnju kod bolesnika sa pHPT treba posvetiti hipertenziji, pre nego što dovede do ireverzibilnih posledica.

Hipertrofija leve komore. Strukturno remodelovanje srčanog mišića, koje dovodi do hipertrofije leve komore (LVH) predstavlja konsekvencu hipertenzivne bolesti i ujedno je osnov za nastanak čitavog spektra kardiovaskularnih abnormalnosti, koje su obuhvaćene nazivom „hipertenzivna bolest srca“. (64) Bilo da se za dijagnozu LVH koriste EKG ili ehokardiografski kriterijumi, pokazano je da LVH, pored godina starosti, predstavlja najpotentniji nezavisni faktor rizika za nastanak koronarne bolesti, naprasne srčane smrti, srčane insuficijencije i moždanog insulta. Anatomska hipertrofija miocita nastaje kao posledica mehaničkih deformiteta koji predstavljaju rezultat dugotrajnog delovanja sila istezanja i smicanja, a prisutne su kod svih stanja koja prouzrokuju povećano opterećenje leve komore volumenom ili pritiskom. (65) Uz ovakvu promenu tkivne arhitekture srčanog mišića, nastaje i perivaskularna i miokardna fibroza uz zadebljanje medije koronarnih arterija, čime je smanjen krvni priliv u hipertrofični miokard. To dovodi do posledične nesrazmere između potrebe i dopremanja kiseonika krvlju u miokardu, što

predstavlja patofiziološku osnovu za nastanak velikog broja potencijalnih komplikacija hipertenzivne bolesti srca.

Brojne studije su još pre više od 20 godina pokazale postojanje visoke prevalencije LVH kod bolesnika sa pHPT. (66,67) Danas se procenjuje da kod 81.6% bolesnika sa pHPT postoji blaga hipertrofija interventrikularnog septuma, i da je kod 78,2% slučajeva prisutna hipertrofija posteriornog zida leve komore. (68) Objašnjenje se može naći u davno opisanoj činjenici da se receptori za PTH pored ciljnih tkiva nalaze i u zidu krvnih sudova i u miokardu, pa tako ovaj hormon ispoljava direktnu aktivnost na miocite. Aktivacijom protein kinaze C, PTH dovodi do stimulacije hipertrofičnog rasta srčanih mišićnih ćelija. (69) Pojedini autori, pak smatraju da je prisustvo LVH u bolesnika sa pHPT posledica hipertenzije, a ne direktnog dejstva paratiroidnog hormona. (70) Ipak, nedavna meta-analiza koja je obuhvatila 15 studija, i ukupno 457 bolesnika, pokazala je da paratiroidektomija dovodi do smanjenja mase leve komore, i to samo 6 meseci posle operacije, pri čemu su veće vrednosti preoperativnih nivoa PTH bile povezane sa većim poboljšanjima. Ovi podaci ukazuju da PTH možda ipak jeste osnovni uzrok povećanja miokardne mase leve komore u bolesnika sa pHPT, (71) pa se paratiroidektomija može smatrati efikasnom terapijom u sprečavanju dalje progresije LVH ka srčanoj insuficijenciji.

Arterijska i valvularna kalcifikacija. Arterijska kalcifikacija podrazumeva postojanje depozita kalcijumovih soli u jednom, ili u više slojeva zida krvnog suda, i često se viđa u dijabetesu, hroničnoj renalnoj insuficijenciji i aterosklerozi. Autopsijske studije utvrdile su da je kalcijum uglavnom u formi hidroksiapatita kod kalcifikacija izazvanih aterosklerozom, bubrežnom insuficijencijom i dijabetesom, (72) dok se kod kalcifikata aortne valvule najčešće može videti fluorapatit. (73) Prisustvo upravo ovakvog sastava soli sugeriše da kalcifikacija arterijskog sistema i valvula nastaje kao rezultat procesa biomineralizacije, koji je sličan osteogenezi. (74)

PTH je ključni hormonski regulator procesa mineralnog metabolizma kostiju, koji je neophodan za formiranje kosti i za osteoblastnu aktivnost. Rezultati studije slučajeva i kontrola Ivate i saradnika sprovedenoj na 100 ispitanika, podržavaju hipotezu da PTH igra ključnu ulogu u kalcifikaciji aortne valvule. Ovom studijom je pronađeno da su kalcifikacije bile prisutne i u grupi bolesnika sa pHPT i u kontrolnoj grupi, ali su veći kalcifikati bili prisutni u pHPT grupi, što sugeriše da iako PTH možda ne započinje kalcifikaciju valvula, ali povišeni nivoi ovog hormona pospešuju ovaj proces. (75) Studija Vuu i saradnika pokazala je da su serumski nivoi PTH u korelaciji sa nastankom koronarne arterijske kalcifikacije, kod bolesnika bez bubrežne insuficijencije, i mogu se koristiti kao pouzdani prediktori nastanka kalcifikacije koronarnih arterija. (76) Studija Pepea i saradnika na 70 žena u postmenopauzi, pokazuje veću prevalenciju, ali i veći stepen kalcifikata na abdominalnoj aorti u bolesnika sa pHPT, koji su povezani sa dejstvom PTH. (77) Luidi i saradnici sugerišu da mobilizacija kalcijuma iz kostiju, uzrokovana dejstvom PTH kod bolesnika sa pHPT može biti odgovorna za taloženje ovog jona u aterosklerotski plak, s'obzirom da je u njihovoj studiji pokazano da skoro 30% bolesnika sa pHPT ima kalcifikacije na aorti. (78) Depoziti kalcijuma u arterijama, naročito u luku aorte i u abdominalnoj aorti smatraju se markerima subkliničke aterosklerotske bolesti, ali i prediktorima kardiovaskularnih oboljenja jer povećavaju incidenciju neželjenih kardiovaskularnih događaja i ukupni mortalitet. (79) Rezultati meta-analize Bastosa i saradnika pokazali su da prisustvo kalcifikata u abdominalnoj aorti povećava rizik za nastanak svih kardiovaskularnih oboljenja čak 1,6 puta, što ujedno ukazuje na veoma značajne kliničke implikacije ove pojave. (80)

Telesna težina i poremećaji u metabolizmu glukoze. Veća učestalost poremećene tolerancije glukoze i diabetes mellitus tip 2 (DM 2), publikovane su u nekim, ali ne svim studijama o pHPT (81,82). Bolesnici sa pHPT imaju veću telesnu masu u poređenju sa kontrolnom grupom. U meta

analizi koja je obuhvatila 13 studija o pHPT, bolesnici sa ovom bolešću su u proseku za 3.3kg teži od kontrolne grupe. Body mass index (BMI) u 4 studije je bio za 1.1 kg/m² veći od kontrolne grupe (83).

Reumatološke manifestacije. Mnogi reumatološki poremećaji su opisani kod bolesnika sa simptomatskim pHPT, ali se one u današnje vreme retko viđaju (84). One uključuju sledeće:

-hiperuremija i giht

-pseudogiht sa pirofosfatnim kristalima u zglobovima (85).

Ukoliko otkrijemo povišene vrednosti kalcijuma i PTH u serumu, potrebno je da sprovedemo još neku laboratorijsku dijagnostiku, a ona uključuje sledeće:

Hipofosfatemija. Nivo fosfata se obično nalazi ispod donje polovine normalnih vrednosti. Kod nekih bolesnika sa težom formom bolesti, koncentracija fosfata može biti niska, zato što PTH inhibiše proksimalnu tubulsku reapsorpciju fosfata, što dovodi do povećanog izlučivanja fosfata (12).

1,25 dihidroksi vitamin D. Bolesnici sa pHPT konvertuju više 25-hidroksi vitamina D (kalcidiol) u 1,25 hidroksi vitamin D (kalcitriol) u odnosu na zdrave osobe. Koncentracija 1,25 hidroksi vitamin D (kalcitriol) u serumu može biti na gornjoj granici normalnih vrednosti ili povišena (86).

Homeostaza magnezijuma. Renalna tubularna reapsorpcija magnezijuma je stimulisana PTH, ali je inhibisana hiperkalcemijom. Efekti hiperkalcijemije na ekskreciju magnezijuma su modifikovani preko kalcijumskih receptora u ascedentnom kraku Henleove petlje. Ekskrecija

magnezijuma može biti blago povećana, a zbog toga bolesnici mogu imati blagu hipomagnezenemiju (9).

Acido-bazna ravnoteža. Visoke koncentracije PTH inhibišu proksimalnu tubularnu reapsorpciju, što može dovesti do blage metaboličke acidoze. Metabolička acidoza je obično u ravnoteži sa produkcijom baznih jedinjenja kao rezultat povećane reapsorpcije kostiju i renalne tubularne reapsorpcije bikarbonata uzrokovane hiperkalcijemijom (87). Metabolička acidoza nije česta pojava kod bolesnika sa pHPT, sem ukoliko su koncentracije PTH u serumu veoma visoke ili bolesnik ima i postojeću renalnu insuficijenciju.

Anemija. Bolesnici sa teškom formom p HPT mogu imati normohromnu, normocitnu anemiju, do poboljšanja dolazi posle paratireoidektomije. Mehanizam još uvek nije razjašnjen, ali fibroza može imati uticaja (88). Kod bolesnika sa blagom formom pHPT anemija se ne može pripisati postojecem pHPT.

Monoklonalna gamopatija. Možda postoji povezanost između pHPT i monoklonalne gamopatije. Dok je prevalenca monoklonalne gamopatije u opštoj odrasloj populaciji otprilike 1%, procene kod bolesnika sa pHPT se kreću od 1 do 10% (89,90).

Maligne bolesti i PHPT. Još uvek ne postoje usaglašeni stavovi oko toga da li je pHPT češći kod bolesnika sa malignitetom I/ili je povezan sa povećanim rizikom od maligne bolesti (91,92).

Neke studije su našle blago povećanje rizika od letalnog ishoda kod bolesnika sa malignom bolešću, čak i posle paratireoidektomije (92,93)

Mortalitet. Klasičan težak oblik pHPT je povezan sa povećanim mortalitetom, pre svega zbog kardiovaskularnog morbiditeta. Uticaj blage forme pHPT na kardiovaskularni morbiditet je

nesiguran. Porast mortaliteta, zbog prisutnog kardiovaskularnog komorbiditeta publikovan je u Skandinavskim studijama kod bolesnika sa pHPT (relativni rizik[RR] od 1,2-2,0) (94,95) Stopa mortaliteta opada sa vremenom koje je prošlo od hirurške intervencije, ali se održava i posle hirurškog izlječenja. Ovo nas dovodi do zaključka da pHPT dovodi do oštećenja kardiovaskularnog sistema. Postoje kontraverzna mišljenja da li povećanje stope mortaliteta povezano sa stepenom težine hiperkalcijemije. Tako je u jednoj studiji povećanje stope mortaliteta bilo u direktnoj vezi sa koncentracijom kalcijuma u serumu (96), dok u drugim studijama do povećanja stope mortaliteta dolazi čak i u prisustvu blage hiperkalcijemije (97,98).

Najveća studija do današnjih dana sprovedena je u Švedskoj na 10995 bolesnika sa pHPT, kod kojih je urađena paratireoidektomija između 1958 i 1997 godine (99). Mortalitet, pre svega od kardio-vaskularnih bolesti je povećan i održava se i posle 15 godina od paratireoidektomije (kod oba pola i kod svih starosnih grupa). U podgrupi od 6386 bolesnika operisanih između 1958 i 1997, nije bilo povećanja stope mortaliteta. Pretpostavka je da je kod ove grupe bolesnika postojala blaža klinička prezentacija bolesti ili da je hirurška operacija izvedena na vreme. Iznenadjuće, predhodno objavljena švedska studija sprovedena na 4461 bolesniku operisanih u istom periodu između 1987 i 1994 godine, našla je povećanje stope mortaliteta (RR 1,7 za muškarce i 1,85 za žene). Razlog za ovakvu disproporciju rezultata između ove dve studije je nejasan (100).

1.3.1. KLINIČKA SLIKA

Najčešća klinična forma pHPT, je asimptomatska forma. Klinička slika pHPT može biti veoma atipična i raznovrsna, uključuje širok spektar poremećaja u homeostazi kalcijuma. Koji se kreću od simptomatske teške hiperkalcemije (hiperkalcemijska kriza) do normokalcemijskog pHPT (9).

Na osnovu, ispoljenosti kliničke slike danas se opisuju dve forme bolesti: asimptomatska i simptomatska .

1.3.1.1.ASIMPTOMATSKI PRIMARNI HIPERPARATIREOIDIZAM

Zahvaljujući rutinskom određivanju kalcijuma prilikom uzimanja biohemijskih analiza, čak više od 80% bolesnika se na ovaj način otkrije i zahvaljujući tome operiše u asimptomatskoj fazi bolesti (20). Ovi bolesnici imaju blago povećanje nivoa kalcijuma ili ponekad intermitentnu hiperkalcemiju (101,102). Kod većine bolesnika nivo kalcijuma i PTH ostaju stabilni,povremeno dolazi do njihovog povećanja, ali ne više od 5% (103,104).

Kod bolesnika sa asimptomatskim pHPT su uglavnom prisutni nespecifični simptomi kao što su: umor,depresija,uznemirenost,anksioznost,anoreksija i poteskoće sa koncentracijom i pamćenjem (105). Vremenom bolesnici sa asimptomatskim pHPT mogu razviti kliničke manifestacijepHPT,koje uključuju izraženu mišićnu slabost, nefrokalcitozu i renalne kalkuluse.Slobodno možemo reći da jasna granica između asiptomatske i simptomatske forme ne postoji.(106)

1.3.1.2.SIMPTOMATSKI PRIMARNI HIPERPARATIREOIDIZAM

Simptomatski pHPT nije čest u zemljama zapadne Evrope i SAD, ali jos uvek preovlađuje u zemljama u razvoju. Klasični simptomi i znaci pHPT predstavljaju kombinaciju efekta povisene sekrecije PTH i hiperkalcemije. Poremećaji direktno povezani sa simptomatskim pHPT su nefrolitijaza, osteopenija ili osteoporoza (12). Simptomi koji su povezani sa hiperkalcemijom su mučnina, anoreksija, zatvor, polidipsija i poliurija. Simptomi u pHPT ne moraju biti u direktnoj vezi sa nivoom kalcijuma u serumu i češći su kod bolesnika kod kojih se hiperkalcemija razvija brzo.

Kod istog bolesnika sa pHPT mogu biti prisutne ili se u različitim vremenskim intervalima javiti klinički simptomi i znaci promena na više organa ili organskih sistema. Danas se manje govori o kliničkim formama bolesti, a više o kliničkim manifestacijama pHPT na pojedinim organima i sistemima organa. (9)

Iako su osteopenija, osteoporoza i renalni kalkulusi klasične i opšte prihvaćene manifestacije pHPT, osteitis fibrosa cystica retko se viđa u razvijenim zemljama (u SAD <5% bolesnika). Iako je došlo do smanjenja incidence nefrolitijaze, ipak je još uvek najčešća komplikacija pHPT, kod 15-20% de novo dijagnostifikovanih bolesnika (12). Klasične manifestacije pHPT još uvek se viđaju u zemljama u razvoju. Studija u zapadnoj Indiji koja je obuhvatila 79 bolesnika (prosečna starost bolesnika 33 godine), problemi sa kostima (75.5%), renalni kalkulusi (40.5%), mišićna slabost proksimalne muskulature (45.5%) (15).

Različitost u geografskoj distribuciji u kliničkim manifestacijama pHPT može se delimično objasniti većom prevalencom u deficijenciji vitamina D u nekim zemljama (16,17). Bolesnici sa vitamin D deficijencijom i pHPT imaju više izražene kliničke manifestacije bolesti, uključujući

veće adenome paratireoidne žlezde, više koncentracije PTH, povećanu razgradnju kostiju i češće frakture (18).

1.3.1.3. NORMOKALCEMIJSKI PRIMARNI HIPERPARATIREOIDIZAM

Bolesnici koji se podvrgavaju ispitivanjima zbog smanjene gustine kostiju i osteoporoze, imaju povišene vrednosti PTH, a mogu imati normalne vrednosti kalcijuma. Normokalcemijski pHPT je relativno nova klinička forma. iz ovoga proizilazi da nivo PTH ne treba određivati samo bolesnicima sa povišenim kalcijumom (107). Na međunarodnom sastanku eksperata iz ove oblasti 2009 godine prepoznata je ova vrsta pHPT, nazvan – normokalcemijski (108). Da bi se potvrdila dijagnoza normokalcemijskog hiperparatireoidizma, sve sekundarne uzroke HPT treba isključiti, a vrednosti jonizovanog i korigovanog kalcijuma treba da budu u referentnim vrednostima.

Prospektivna studija rađena je na 37 bolesnika sa normokalcemijskim hiperparatireoidizmom. 41% bolesnika razvilo je u toku od tri godine simptomatski HPT. Kod manje od 20% bolesnika dolazi do hiperkalcemije. Neki normokalcemijski bolesnici razvili su hiperkalcemiju, bubrežnu kalkulozu, razgradnju kostiju i patološke frakture (109).

1.3.2. HIPERKALCEMIJSKA KRIZA

Hiperkalcemijska kriza se karakteriše teškom hiperkalcemijom, bez obzira na uzrok koji je do nje doveo (hiperkalcemija kod malignih bolesti ili kod pHPT) sa koncentracijom kalcijuma u serumu preko 4 mmol/L. To je po život opasno stanje, koje neće nastati kod svih bolesnika koji imaju

tako visoke vrednosti kalcijuma, a u kom stepenu će se razviti zavisi od dužine trajanja bolesti i brzine kojom se hiperkalcemija otkrije i tretira. Bubrežni simptomi hiperkalcemijske krize su poliurija, polidipsija, a ukoliko se hiperkalcemija održava oligurija i anurija. Od strane gastrointestinalnog trakta, muka i povraćanje. Od poremećaja centralnog nervnog sistema se najpre javljaju glavobolje, bezvoljnost, depresija, do somnolencije i kome. Od strane kardiovaskularnog sistema poremećaji ritma, tahikardija i hipertenzija (110).

Najčešće je hiperkalcemijska kriza posledica pHPT. Dijagnoza ili hiperkalcijemijske krize koja je posledica pHPT postavlja se određivanjem nivoa kalcijuma i PTH u krvi. Kada je pHPT uzrok hiperkalcijemije indikovana je hitna hiruška intervencija, posle primena mera za smanjenje koncentracije kalcijuma u serumu. Indikovana je primena intravenske rehidracije, upotreba diuretika (furosemid), hemodijalize i upotreba bifosfanata (111).

Hitna hiruška intervencija je retka, ali je indikovana kod bolesnika sa hiperkalcijemijskom krizom. 43 bolesnika koji su podvrgnuti hitnoj hirurškoj interveciji zbog hiperkalcemije, 42 bolesnika je bilo normokalcemično u neposrednom postoperativnom periodu (112). 93% je u narednom periodu ostalo sa vrednostima kalcijuma u granicama normale, dok je 7% imalo rekurentnu hiperkalcemiju, koja je zahtela reoperaciju. Hitna paratireoidektomija zahteva bilateralnu eksploraciju.

1.4. DIJAGNOZA

Najčešća klinička prezentacija pHPT je asptomatska hiperkalcemija. Na ovakvu dijagnozu možemo posumnjati kada otkrijemo povišene vrednosti kalcijuma prilikom uzimanja rutinskih biohemijskih analiza. Na pHPT može se posumnjati i kod bolesnika sa nefrolitijazom (9,12).

Nivo kalcijuma u serumu. Posle prvog povišenog rezultata kalcijuma u serumu, neophodno je još jednom ponoviti merenje, da bi se potvrdila hiperkalcemija. i prvi i drugi put određujemo ukupan kalcijum u serumu. Jonizovani kalcijum je neophodno uraditi ukoliko pretpostavljamo, da bolesnik ima normokalcijemijski pHPT. Da bi smo postavili ovu dijagnozu, nivo jonizovanog kalcijuma bi trebao da bude u granicama normale. U jednoj seriji, 12 od 60 bolesnika za koje se pretpostavljalo da imaju normokalcemijski pHPT, imali su povišene vrednosti jonizovanog kalcijuma u prisustvu normalnog ukupnog kalcijuma (113). Takođe predhodne vrednosti kalcijuma treba uzeti u obzir, ukoliko ih imamo na raspolaganju. Prisustvo asimptomatske hiperkalcemije koja već neko vreme traje govori u prilog pHPT, a kod mlađih bolesnika dolazi u obzir i familijarna hipokalcirična hiperkalcemija (FHH).

Nivo PTH. Određivanje PTH pomoću testova (druge generacije) ili pomoću testa PTH 1-84 (treće generacije) treba raditi istovremeno sa određivanjem nivoa kalcijuma u serumu, da bismo dijagnostikovali hiperparatireoidizam (114) Ograniceni podaci (115) sugerisu da je povećanje PTH u većoj proporciji kod bolesnika sa pHPT kod kojih je koriscen PTH 1-84 test, dok druge dve studije nisu nasle povećanj (116,117). Dijagnoza se može potvrditi ukoliko se uz hiperkalcijemiju nađu i povišene vrednosti PTH. Kod bolesnika sa pHPT, vrednosti PTH su obicno 2-3 puta veće od gornje referentne vrednosti i kreću se između 150-250pg/mL. Ukoliko su vrednosti PTH nekoliko stotina, a nekada i preko hiljadu pg/mL, onda je veća verovatnoća da bolesnik ima karcinom paratireoidne žlezde kao uzrok pHPT. Normalno da je PTH suprimiran kod bolesnika sa hiperkalcijemijom drugog uzroka, pa su tada njegove vrednosti blizu donje referentne granice od 10 pg/mL (118).

24 časovna urinarna ekskrecija i nivo 25-hidroksi vitamina D. Kod bolesnika koji imaju hiperkalcijemiju a PTH je minimalno povišen, dalja evluacija je neophodna, da bi se potvrdila dijagnoza. Određuje se urinarna kalcijumska ekskrecija i 25-hidroksi vitamin D kod svih bolesnika kod kojih postoji sumnja na pHPT, a pre svega kod bolesnika sa asimptomatskim pHPT. Merenje 24 časovne ekskrecije kalcijuma je korisno, da bismo prepoznali pHPT i napravili razliku u odnosu na FHH (119). Merenje 25 (OH) D nije važno samo u dijagnozi pHPT, ali isto tako da bismo identifikovali bolesnike sa pHPT i vitamin D deficijencijom, koji zahtevaju supstituciju.

U laboratorijskim analizama je, kod bolesnika sa pHPT, uz hiperkalcijemiju prisutna i hipofosfatemija. Na gornjoj granici ili blago povišene mogu biti i vrednosti hlora i alkalne fosfataze, a nekada i ureje i kreatinina. pHPT treba isključiti kao uzrok pankreatitisa, hipotonije mišića, peptičkog ulkusa, nekih kardiovaskularnih i neuroloških poremećaja (9,12,118).

1.5.DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Iako je najčešća klinička prezentacija pHPT asimptomatska hiperkalcemija sa povišenim ili na gornjoj granici koncentracije PTH, prezentacija same bolesti može biti atipična. Ona uključuje različiti stepen poremećaja u homeostazi kalcijuma, polazeći od simptomatske teške hiperkalcemije (hiperkalcemijska kriza) do normokalcemijskog pHPT. Uz pomoć laboratorijskih testova možemo napraviti razliku između atipične prezentacije pHPT od drugih oboljenja, kao što su pre svega malignitet, familijarna hiperkalcemična hipokalciurija (FHH) i sekundarni hiperparatireoidizam (9,12,120).

pHPT i maligne bolesti su najčešći razlog hiperkalcemije, u skoro 90% slučajeva. Bolesnici sa malignitetom i hiperkalcemijom imaju više koncentracije kalcijuma i veći broj simptoma usled hiperkalcemije od bolesnika sa pHPT. Hiperkalcemija kod maligninih bolesnika najčešće je povezana sa karcinomom dojke, pluća i multiplim mijelomom. Pojava hiperkalcemije kod malignih oboljenja može biti: osteolitična, zbog destrukcije kostiju, češće sekundarnim a ređe primarnim malignim tumorom kostiju. Humoralna kod koje je pojačana resorpcija kostiju zbog produkata malignih ćelija. Ektopična sekrecija PTH kod limfoma, tumora pluća i pankreasa (ektopični hiperparatireoidizam) (121,122).

Hiperkalcemija kod granulomatoznih oboljenja (tuberkuloza i sarkoidoza) je treći najčešći uzrok hiperkalcemije.

Familijarna hiperkalcemična hipokalcijurija (FHH) je oboljenje koje karakteriše blaga hiperkalcemija, PTH u referentnim vrednostima, ili lako povišen kod 15-20% bolesnika (123) kao i snižena urinarna ekskrecija kalcijuma. Odnos kalcijum/kreatinin klirens ispod 0,01 je granični za odvajanje bolesnika sa FHH od onih sa pHPT.

Povremeno bolesnici sa pHPT imaju ukupan i jonzovani kalcijum u okviru referentnih vrednosti (normokalcemijski pHPT). Ovakvi bolesnici obično privuku našu pažnju kada otpočnu ispitivanje zbog smanjene gustine kostiju. U ovakvim slučajevima možemo imati poteškoće da razlikujemo sekundarni hiperparatireoidizam od početnog pHPT, jer biohemijske analize mogu biti slične (123).

U sekundarnom hiperparatireoidizmu paratireoidne žlezde imaju adekvatan odgovor na snižen nivo ekstracelularnog kalcijuma. Koncentracija PTH raste, a kalcijum se mobilise povećavajući intestinalnu absorpciju (preko povećanja kalcitriola) i povećavajući koštanu resorpciju. U

biohemijskim analizama imamo povišeni PTH i normalnu ili sniženu koncentraciju kalcijuma u serumu (124).

Sekundarni hiperparatireoidizam može postojati i kod bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom i smanjenom produkcijom kalцитriola (1,25 dihidroksi vitamin D), kao i kod bolesnika sa inadkvatnim unosom kalcijuma ili lošom absorpcijom, koje mogu postojati kod deficijencije vitamina D ili kod gastrointestinalnih oboljenja koje uzrokuju malapsorpciju. Procena renalne funkcije (nivo kreatinina u serumu), nivo vitamina D i urinarna ekskrecija kalcijuma mogu pomoći u postavljanju dijagnoze normokalcemijskog pHPT i sekundarnog hiperparatireoidizma (125).

Neki bolesnici mogu imati više uzroka koje mogu dovesti do povišene sekrecije PTH. Stanja kao što su pHPT i deficijencija vitamina D nisu retka. Kada se dese, može doći do smanjenja nivoa kalcijuma u serumu kod pHPT, zbog deficijencije vitamina D (124).

Tiazidni diuretici redukuju urinarnu ekskreciju kalcijuma i zbog toga mogu dovesti do blage hiperkalcijemije (do 2,9 mmol/L). Tiazidni diuretici mogu maskirati novonastali pHPT. Dijagnoza p HPT je verovatna kada hiperkalcemija perzistira i posle ukidanja leka ili kada su vrednosti kalcijuma u serumu preko 3mmol/L. Studija sprovedena u Minesoti, incidenca hiperkalcemije izazvane tiazidom je iznosila 7,7 na 100000 ispitanika (126) Hiperkalcemija je otkrivena otprilike 6 godina posle uvođenja tiazida. Hiperkalcijemija se održala kod 21 od 33 bolesnika koji su prekinuli upotrebu ovog leka. Kod 18 bolesnika je dijagnostikovano p HPT.

Litijum povećava ukupni i jonizovani kalcijum u serumu u toku nekoliko nedelja, ali kod većine bolesnika ostaće u granicama normale (127). Ukoliko i ne dođe do povećanja nivoa kalcijuma, litijum može dovesti do poremećaja regulacije kalcijum-PTH: normokalcemijski

bolesnici mogu imati blago povišenje PTH u serumu i povećanje volumena žlezde. Otprilike 10-20% bolesnika koji uzimaju litijum razvije hiperkalcijemiju i hipokalcuriju, a manji procenat će imati povišenu koncentraciju PTH (128,129).

Kod bolesnika kod kojih je litijumom indukovana pHPT u većem broju je bio prisutan adenom paratiroidne žlezde, u odnosu na hiperplaziju (130). Takođe je opisana hiperkalcijemija kod feohromocitoma, hipertireoidizma, zbog povećanog unosa kalcijuma, dehidratacije, imobilizacije (zbog povećane resorpcije kostiju).

1.6. LOKALIZACIONA DIJAGNOSTIKA

Lokalizaciona dijagnostika se pre svega obavlja kod bolesnika kod kojih je biohemijskim analizama (nivo kalcijuma, fosfata, PTH, vitamina D u krvi i kalciurije) potvrđena dijagnoza pHPT, da se na ovaj način identifikuju bolesnici koji su kandidati za najmanje invazivan pristup, odnosno hiruršku intervenciju. Lokalizaciona dijagnostika se ne sme zloupotrebljavati da bi se postavila ili potvrdila dijagnoza pHPT, a sprovodi se kada se donese odluka o neophodnosti same hirurške intervencije. Bez obzira na lokalizacionu dijagnostiku, preporuka je da ovu vrstu hirurške intervencije treba da izvode hirurzi sa dosta iskustva i specijalizovani za ovu oblast (16).

Lokalizaciona dijagnostika se ne koristi za postavljanje dijagnoze pHPT zbog visoko lažno-pozitivnih rezultata, a koji se kreću od 5-25% (ovde ide tabela). Pozitivna vizualizacija jednog fokusa ne može pouzdano isključiti prisustvo multiglandularnog oboljenja paratiroidne (131).

Lokalizaciona dijagnostika bi pre svega trebalo da nam da uvid da li je uvećana jedna, dve ili sve paratiroidne žlezde. Da li se radi o adenomu, dvostrukom adenomu ili hiperplaziji paratiroidnih

žlezdi. Ona nam takođe omogućava da odlučimo da li je bolesnik kandidat za minimalno invazivan pristup, da hirurzi učine minimalnu hirursku inciziju (105), da se identifikuje prisustvo i tireoidne patologije i na kraju da se identifikuju ektopične paratireoidne žlezde (132,133). Postoje neinvazivne i invazivne procedure lokalizacione dijagnostike. Prednost svakako imaju neinvazivne lokalizacione procedure. Od neinvazivnih lokalizacionih procedura koriste se ehosonografija vrata, kompjuterizovana tomografija (CT), nuklearna magnetna rezonanca (MRI), kao i različite snintigrafske metode (9,12,16).

Sestamibi scintigrafija sa tehnecijumom 99 kombinovana sa kompjuterizovanom tomografijom (SPECT) ima visoku pozitivnu prediktivnu vrednost, i neki joj daju prednost kao lokalizacionoj proceduri izbora za inicijalnu hirurgiju. (134-6)

Dodatne tehnike su neophodne kod bolesnika sa perzistentnim oboljenjem i neubedljivim rezultatima scintigrafije sa tehnecijumom 99 ili SPECT. Metode koje se uspešno koriste da dopune ispitivanje su: ehosonografija, SPECT kombinovan sa kompjuterizovanom tomografijom (MIBI –scintigrafija-CT), četvero dimenzionalna kompjuterizovana tomografija i 11C-metijonin pozitron emisiona tomografija (PET) kombinovan sa CT-om (137-143).

Invazivne dijagnostičke procedure se retko primenjuju i to uglavnom kod rezidualnog i recidivantnog pHPT. Od invazivnih procedura dolaze u obzir aspiraciona biopsija tankom iglom, arteriografija i venska kateterizacija.

1.7.TERAPIJA

Terapija pHPT može biti medikamentozna i hirurška. Hirurška terapija je terapija izbora, jer se na brz i siguran način postiže korekcija povišenih vrednosti PTH i kalcijuma.

1.7.1. MEDIKAMENTOZNA TERAPIJA

Ova vrsta terapije se koristi kod bolesnika koji se pripremaju za hiruršku intervenciju, koji se ne uklapaju u kriterijume za hiruršku intervenciju, kada se hirurško lečenje ne može sprovesti ili bolesnik ne želi da se operiše.

Medikamentozna terapija uključuje bifosfanate, estrogen u kombinaciji sa progesteronom. Ovi lekovi dovode do inhibicije koštane resorpcije i mogu poboljšati gustinu kostiju. Takođe smanjuju koncentraciju kalcijuma u serumu bolesnika sa pHPT. (144)

Kalcimimetici i vitamin D analozi, dovode do supresije oslobađanja PTH i neutrališu dejstvo PTH na nivou samih receptora.

1.7.1.1. BIFOSFANATI

Bolesnicima sa pHPT i osteoporozom (ili sa smanjenom gustinom kostiju), koji žele da izbegnu hiruršku intervenciju, preporučuje se upotreba bifosfanata. U kratkom vremenskom periodu (od dve godine) povećanje gustine kostiju sa terapijom bifosfanatima, poklapa se sa onim bolesnicima kod kojih je urađena paratireoidektomija (145).

U četiri studije,alendronat su dobijali bolesnici sa blagom formom pHPT u trajanju od jedne do dve godine.Gustina kostiju se poboljšala na kukovima i lumbalnom delu kičme (146-148), ali ne i na radijusu (149). Ovi bolesnici su poređeni sa bolesnicima koji nisu primali terapiju i bolesnicima koji su primali placebo.

1.7.1.2.KALCIMIMETICI

Mogu se koristiti za normalizaciju nivoa kalcijuma u serumu, kod bolesnika sa teškom hiperkalcemijom (150). Preporučuju se bolesnicima koji ne mogu da se povrgnu hirurškoj intervenciji ili kod kojih je primarna indikacija za operaciju simptomatska ili teška hiperkalcemija (kod kojih je gustina kostiju normalna),preporučuje se upotreba cinakalceta, pre nego bifosfanata.

Cinakalcet redukuju koncentraciju kalcijuma u serumu kod većine bolesnika sa pHPT (151-154). Upotreba cinakalceta svakako ne može da zameni paratireoidektomiju, jer se trajno ne rešava problem.Zato se ovi lekovi koriste u svrhu pripreme bolesnika za hiruršku intervenciju.Nivo PTH se upotrebom ovih lekova ne normalizuje.Još uvek nema dovoljno podataka o efektima cinakalceta na blage neuropsihijatrijske i kongnitivne poremećaje.Zbog toga upotreba cinakalceta nije indikovana kod bolesnika sa asimptomatskim pHPT.

Cinakalcet redukuje nivo kalcijuma, dok alendronat poboljšava gustinu kostiju.Još uvek nisu sprovedene rbdomizirane studije koje bi upoređivale benefit i rizik ovakve kombinovane terapije. Manje observacione studije (155,156) su došle do zaključka da bolesnici sa teškom

hiperkalcemijom i sa veoma smanjenom gustinom kostiju,kod kojih iz nekog razloga nije moguća hirurška intervencija,predstavljaju ciljnu grupu za primenu kombinovane terapije.

1.7.1.3.DRUGI VIDOVI TERAPIJE

Iako upotreba estrogena i progesterona kod žena u menopauzi sa pHPT smanjuje reapsorpciju kostiju,svakako da to nije terapija prvog izbora za bolesnice sa pHPT.

Raloxifen je selektivni estrogenski modulator receptora (SERM),dostupan u mnogim zemljama za prevenciju i tretman osteoporoze.U studji u koju je bilo uključeno 18 žena u menopauzi sa asimptomatskim pHPT, raloxifen (60mg/24h u toku 8 nedelja) je doveo do pada srednje koncentracije kalcijuma za 0,4mg/dL (u toku 8 nedelja) (157). Neohodno je da se sprovedu obimnije studije pre upotrebe ovog leka za ovu indikaciju.

1.7.1.4.PRATEĆA VITAMIN D DEFICIJENCIJA

Vitamin D deficijencija je česta kod bolesnika sa pHPT. Zbog značajne prevalence vitamin D insuficijencije kod bolesnika sa pHPT, na četvrtom Internacionalnom vorkšopu,koji se bavio asiptomatskim pHPT,donesena je preporuka o određivanju 25-hidroksi vitamina D kod svih bolesnika sa pHPT,kao i supsticija vitamina D kod onih kod kojih su vrednosti na donjoj granici (definisano kao <20ng/L ili 50nmol/L. (114) Preporučuje se kontinuirana supstitucija vitamina D (600 do 1000 IJ dnevno) kod bolesnika sa hiperparatireoidizmom.Nadoknada vitamina D moze pogoršati hiperkalcemiju i hiperkalcuriju.Sprovedena je prospektivna studija kod bolesnika sa

blagom formom pHPT, kod kojih je vršena nadonada vitamina D, srednja koncentracija kalcijuma u serumu nije se povećala. (158-161)

1.7.1.5. HIRURŠKO LEČENJE

Pre izvođenja hirurške intervencije neophodno je da endokrini hirurg proveri i potvrdi dijagnozu, kako bi se izbegla nepotrebna hirurška intervencija. Pogrešna dijagnoza je najčešće uzrok neuspešne inicijalne eksploracije. Inicijalna evaluacija uključuje anamnezu, pregled po sistemima, fizikalni pregled, kao i biohemijske analize. Upotrebu lekova koji dovode do hiperkalcemije, a samim tim nas mogu navesti na pogrešnu dijagnozu treba isključiti (9,12,16).

Istovremeno prisutna hipertireoza može otežati paratireoidnu eksploraciju, zbog toga je preoperativno neophodno proveriti vrednosti TSH i T4. (162).

Specifično ispitivanje u vezi sa stanjem bolesnika, prisutnim simptomima i postojećim komorbiditetom, kao i lekovima povezanim sa pHPT pomaže nam da donesemo odluku.

Lična ili porodična istorija endokrinih oboljenja može nam ukazati na MEN sindrom ili izolovani familijarni hiperparatireoidizam. U slučaju 939 bolesnika, MEN-1 je identifikovan kod 4,5% (163). Kada se donese odluka o neophodnoj hirurškoj intervenciji i posle sprovedene lokalizacione dijagnostike, hirurg donosi odluku da li da pristupi standardnoj bilateralnoj eksploraciji vrata ili minimalno invazivnoj paratireoidektomiji. Glavni cilj paratireoidne hirurgije je postizanje eukalcijemije u toku 6 meseci od operacije. Standardni hirurški pristup je bilateralna eksploracija vrata u OETA. (133)

PREPORUKE:

-paratireoidektomija predstavlja terapiju izbora kod bolesnika sa pHPT i izvodi se kod svih bolesnika sa simptomatskom formom bolesti, kod bolesnika sa familijarnim oboljenjem, kod bolesnika sa asimptomatskom formom bolesti koji imaju smanjenu glomerularnu filtraciju, osteoporozu, kalcijum u serumu $>2,85\text{mmol/L}$ i osobe mlađe od 50 godina

-hirurška intervencija je takođe indikovana kod bolesnika sa pHPT kao posledica karcinoma parastitaste zlezde ili kod paratireoidne krize i kod pojedinih bolesnika sa perzistentnim i rekurentnim pHPT. (164,165)

-kontralateralna povreda rekurentnog laringealnog zivca i diskopatija cervikalnog dela kicme su relativne kotraindikacije za paratireoidektomiju. Bolesnici sa familijarnom hipokalcicuricom hiperkalcemijom (FHH) nemaju pHPT i ne podvrgavaju se paratireoidektomiji

-bolesnicima koji imaju jednostrani adenom, verifikovan lokalizacionom dijagnostikom, bez tireoidnog oboljenja, bez prisustva MENa, predlaže se minimalno invazivna paratireoidektomija

-bilateralna ekploracija vrata se izvodi kada nismo u mogućnosti da sa minimalno invazivnim pristupom lokalizujemo adenom parastitaste zlezde, kada preoperativni i intraoperativni nalaz ukazuju na multiglandularno oboljenje, kod mnogih formi familijarnog oboljenja i kada postoji pridružena patologija tireoidne zlezde

-uspeh minimalno invazivnog pristupa zavisi od lokalizacione dijagnostike, kao i od intraoperativnog monitoringa PTH

-komplikacije posle paratireoidektomije uključuju neuspeh u postizanju normokalcijemije, hematoma koji može ugroziti disajni put, hipoparatiroidizam i povredu rekurentnog laringealnog živca

1.8. HIPERKALCIJEMIJA KOD pHPT i NJEN UTICAJ NA ORGANSKE SISTEME

Bolesnici sa pHPT obično imaju blago povišene vrednosti kalcijuma (manje od 2,75mmol/L), a dosta bolesnika ima vrednosti kalcijuma na gornjoj granici sa intermitentnom hiperkalcijemijom. Kada posumnjamo na p HPT, kod bolesnika sa normalnim ili blago povišenim vrednostima kalcijuma u serumu, sa prisutnom nefrolitijazom, neophodno je odraditi seriju merenja vrednosti kalcijuma u serumu da bi smo detektovali hiperkalcijemiju. Bolesnici sa blagom hiperkalcijemijom (kalcijum <3mmol/L) mogu biti asptomatski ili mogu imati nespecificne simptome, kao što su zatvor, umor i depresija. Bolesnici sa vrednostima kalcijuma (3-3,5mmol/L) mogu hronično dobro tolerisati ove vrednosti kalcijuma, dok akutno povećanje vrednosti kalcijuma na ove vrednosti mogu uzrokovati: poliuriju, polidipsiju, dehidraciju, anoreksiju, mucninu, mišićnu slabost i poremećaje sensorijuma. Bolesnici sa teškom hiperkalcijemijom (>3,5mmol/L) imaju često progresiju ovih simptoma (166,167).

Neuro-psihiatrijski poremećaji. Veliki broj neuro-psihiatrijskih poremećaja je povezano sa hiperkalcijemijom, pre svega kod bolesnika sa pHPT. Najčešći simptomi su anksioznost, depresija i kognitivna disfunkcija. Poboljšanje nekih ili svih simptoma je opisano posle izlecenja, odnosno posle paratireoidektomije (9,12). Teži simptomi, kao što su letargija, konfuzija, stupor i koma, mogu biti prisutni kod bolesnika sa teškom hiperkalcijemijom (>3,5mmol/L). Ovi simptomi

su više verovatni kod starijih bolesnika i kod onih kod kojih dolazi do naglog porasta vrednosti kalcijuma u serumu.

Gastrointestinalni poremećaji. Gastrointestinalni simptomi, kao što su zatvor, anoreksija i mucnina obično su česti. Zatvor je povezan sa smanjenjem tonusa glatke muskulature i/ili poremećene autonomne funkcije. Pankreatitis i peptični ulkus se ređe javljaju (168,169). Verovatni mehanizam nastanka pankreatitisa uključuje taloženje kalcijuma u pankreatičnim vodovima i kalcijumsku aktivaciju tripsinogena u samom parenhimu pankreasa (170).

Pojava peptičkog ulkusa je opisana kod bolesnika sa pHPT, može biti prouzrokovana kalcijumom indukovanim povećanjem gastrične sekrecije. Kod bolesnika sa multiplom endokrinom neoplazijom tip 1 (MEN 1) sa postojećim Zollinger-Ellisonovim sindromom i hiperparatiroidizmom, paratiroidektomija vodi ka značajnom smanjenju u koncentraciji gastrina u serumu i sekreciji želudacne kiseline (171).

Bubrežna disfunkcija. Najvažnija renalna manifestacija je: poliurija nastala zbog smanjene koncentracijske sposobnosti distalnih tubula, nefrolitijaza i akutna ili hronična bubrežna insuficijencija.

Nefrogeni diabetes insipidus. Hronična hiperkalcijemija vodi do poremećaja u koncentracijskoj sposobnosti koja može indukovati poliuriju i polidipsiju čak kod 20% bolesnika. Mehanizam još uvek nije u potpunosti razjašnjen. Predpostavlja se da jedan od razloga može biti stvaranje kalcijumskih depozita u meduli, a sekundarno može doći do mehaničke povrede tubulointerstinalnog dela bubrega.

Kombinacija poliurije i smanjenog oralnog unosa tečnosti, dovodi do simptoma od strane gastrointestinalnog trakta (mucnine), što vodi u dehidraciju, što pogoršava hiperkalcijemiju.

Nefrolitijaza. Kada hiperkalcijemija nastaje zbog pHPT, najčešće traje već neko vreme i dovodi do hronicne hiperkalciurije, koja prouzrokuje nefrolitijazu. Povećana produkcija kalцитriola takođe ima određenu ulogu.

Renalna tubularna acidoza. Hronicna hiperkalcijemija retko prouzrokuje distalnu (tip 1) renalnu tubularnu acidozu (172).

Bubrežna insuficijencija. Razvoj bubrežne insuficijencije kod bolesnika sa hiperkalcijemijom zavisi od: stepena i dužine trajanja hiperkalcijemije.

-Blaga hiperkalcijemija se retko povezuje sa bubrežnom insuficijencijom. Postoji malo dokaza, da će doći do pogoršanja bubrežne funkcije (u roku od 2-3 godine), kod bolesnika sa pHPT i blagom hiperkalcijemijom.

-Koncentracija kalcijuma u serumu (3-3,75 mmol/L) može dovesti do reverzibilnog pogoršanja glomerularne filtracije.

-Hiperkalcijemija koja duže vreme traje i hiperkalciurija mogu dovesti do kalcifikacije, degeneracije i nekroze tubulskih ćelija, eventualne tubularne atrofije i interstinalne fibroze i kalcifikacije (nefrokalciinoza). Nefrokalciinoza je retka kod bolesnika sa pHPT (173).

1.9.PREOPERATIVNA PRIPREMA KOD BOLESNIKA SA pHPT

Bolesnici sa pHPT zahtevaju pazljivu anesteziolosku evaluaciju pocevsi od preoperativne pripreme,premedikacije,obezbedjivanja neophodnog monitoringa, uvoda u anesteziju,vodjenja anestezije,budjenja i pracenja neposrednog post-operativnog toka (174). Uloga preoperativne pripreme bolesnika sa pHPT je pre svega da se bolesnici, odnosno njihovo opste stanje, dovede u optimalno (najbolje moguće), koje će omogućiti bezbedno izvodjenje hirurske intervencije, koja je skoro uvek elektivna.Posto je osnovna karakteristika pHPT hiperkalcijemija,neophodno je dovodjenje vrednosti kalcijuma u serumu na prihvatljiv nivo koji će omogućiti bezbednost bolesnika tokom hirurske intervencije, a samim tim i tokom anestezije (136).

Vec su pomenute karakteristike pHPT, a treba istaci one koje su od posebnog znacaja za anesteziju.

-Hiperkalcijemija je skoro uvek prisutna,ali je pitanje u kom stepenu.

Kod bolesnika koji imaju povisene vrednosti kalcijemije, iznad 2,65mmol/L, ali ispod 3mmol/L,preoperativna priprema nije neophodna,osim da bolesnik bude dobro hidriran (oko 3L tecnosti dnevno,per os) (174).

Kod bolesnika sa vrednostima kalcijuma imedju 3-3,5mmol/L, preoperativna priprema zavisi od komorbiteta i ostalih laboratorijskih nalaza.Osnovni postupak je hidriranje bolesnika sa 2L fizioloskog rastvora.Tokom hidratacije neophodan je monitoring vitalnih parametara (TA, EKG i satna diureza), jer su uglavnom u pitanju stariji bolesnici sa prisutnim komorbititetom od strane kardio-vaskularnog sistema, kao i od bubrega (174).

Kod bolesnika sa vrednostima kalcijuma vecim od 3,5mmol/L (vrednosti koje mogu dovesti do hiperkalcemicne krize) neophodna je i stimulacija ekskrecije kalcijuma putem bubrega i zasniva se na forsiranju diureze pomocu diuretika kod adekvatno hidriranih bolesnika. Najcesce se koriste diuretici Henleove petlje i to furosemid u infuziji 80mg na 6h. Kontraidikovani su tiazidni diuretici, jer stimulisu resorpciju kalcijuma. Furosemid pored kalcijuma dovodi do eliminacije pre svega kalijuma i magnezijuma, te je neophodna njihova nadoknada (136).

Kod bolesnika sa izrazenom hiperkalcijemijom i bubrežnom insuficijencijom, koji ne reaguje na hidrataciju i primenu diuretika, nekada je neophodna primena kalcitonina u dozi od 4-8 IU/kg s.c. na 12h. Vecina bolesnika u toku nekoliko dana postaje refrakтерна na ovu terapiju.

Inhibicija dejstva osteoklasta na resorpciju kalcijuma iz kostiju postize se primenom bifosfanata. Nedostatak ove terapije je sto se normalizacija nivoa kalcijuma postize za 4-5 dana. Upravo iz tog razloga nisu pogodni za brzu preoperativnu pripremu (136).

-Kod bolesnika sa pHPT hipertenzija je najcesce prisutna, a na EKG-u mogu imati produzen PR-interval i skracen QT-interval.

-Prisustvo udruzenih elektrolitnih i metaboličkih poremećaja (hiperhloremija, hipokaliemija, hipomagneziemija), pre svega ukoliko je otpoceta terapija diureticima. Kod ovih bolesnika povecan je rizik od akutnog poremećaja srčanog ritma, intraoperativno.

-Zbog povecane renalne ekskrecije bikarbonata, moguca je pojava umerene metaboličke acidoze.

-Osteopenija i osteoporoza povecava rizik od nastanka fraktura. Ovi bolesnici zahtevaju posebnu paznju prilikom pozicioniranja na operacionom stolu, tokom laringoskopije i intubacije.

-Bubrežna funkcija je u manjoj ili većoj mjeri oslabljena (prisutna poliurija, polidipsija, nefrokalkuloza, smanjena glomerularska filtracija). Treba izbjeći agense koji značajno smanjuju bubrežni protok, a nefrotoksični agensi su kontraindikovani.

-Zbog prisutne slabosti skeletnih mišića i hipotonije (diferencijalno dijagnostički multipla skleroza, amiotrofična lateralna skleroza), neophodno je voditi računa o izboru i doziranju mišićnih relaksanata.

-Preporučuje se primena H₂ blokatora ili blokatora protonske pumpe, zbog pojačanog lučenja želudacne kiseline. Takođe kod bolesnika sa pHPT mogu biti prisutni: povraćanje, abdominalni bol, akutni ili hronični pankreatitis.

-Anemija kod bolesnika sa pHPT je blaga i ne zahteva posebnu preoperativnu pripremu. Izuzetno retko su ove operacije praćene značajnim krvarenjem, te iz tih razloga nije nepohodno rutinski tražiti krv za operacije pHPT

-Poremećaji od strane CNS-a se mogu manifestovati od psihoze do somnolencije. Ovi bolesnici imaju smanjen osećaj za bol (9,12).

U sklopu preoperativnog pregleda bolesnika sa pHPT pored uobičajene dokumentacije (KKS, biohemija, koagulacioni status, KG, EKG, mišljenje kardiologa, RTG pluća i srca), potreban je i ORL pregled pokretljivosti glasnica, ali i vizualizacije larinksa. U Centru za endokrinu hirurgiju KCS kreiran je upitnik za preanestetičku vizitu, kod bolesnika sa oboljenjem paratiroidne žlezde.

1.9.1. SPECIFICNOSTI ANESTEZIJE KOD BOLESNIKA SA pHPT

Premedikacija. U premedikaciji se preporučuje blaga sedacija midazolamom, a ukoliko je prisutna somnolencija izbegavanje sedativa. Preporuka je izbegavanje atropina, pre svega kod bolesnika sa visokim vrednostima kalcijuma. Hiperkalcijemija je često udružena sa tahikardijom (175). Zbog prisutnog rizika od nastanka patoloških fraktura, neophodna je pažljiva manipulacija prilikom postavljanja bolesnika na operacioni sto. Prilikom laringoskopije i intubacije ekstenzija bolesnikove glave nikada ne treba da bude veća od one ekstenzije koju je bolesnik napravio prilikom pregleda u preanestetičkoj viziti (176). Bolesnik se pozicionira sa rukama uz telo, posle incizije leva ruka se oslobadja i dostupna je anesteziologu. Glava je u ekstenziji, a ispod ramena se postavlja cilindricni jastucic, koji omogućava bolju ekspoziciju traheoezofagealnog sulkusa. Neophodno je sprečiti preteranu ekstenziju kod bolesnika sa pHPT (patoloske frakture), kao i zbog vrtoglavice, glavobolje i mucnine (177). Glava i torakalni deo su uzdignuti za oko 30 stepeni u blagom Trendelburgovom položaju.

OETA je najcesce koriscena vrsta anestezije kada se planira bilateralna cervikalna eksploracija i u slucaju reoperacija. Plasiranje nazogastrične sonde može olaksati hirurzima digitalnu palpaciju paratiroidne zlezde duboko u traheoezofagealnom sulkusu. Palpacija nazogastrične sonde u oezofagusu pruza palpaciju cvrste strukture, na spram pokretne uvecane paratiroidne zlezde.

Superficialni cervikalni blok je prikladan kod adenoma jedne paratiroidne zlezde, kada imamo na raspolaganju dobru lokalizacionu dijagnostiku i kada se očekuje kratka hirurska intervencija (178,179). U studiji koja je obuhvatila 441 bolesnika koji su bili podvrgnuti minimalno invazivnoj paratiroidektomiji u cervikalnom bloku, kod 10% bolesnika bila je neophodna konverzija u OETA (180). Razlog za konverziju uključuje prateće oboljenje tireoidne zlezde

(34%), multiglandularnu hiperplaziju paratireoidne zlezde (32%), bolesnikov diskomfort (11%), intraoperativno dijagnostikovani karcinom paratireoidne zlezde (4%) i reakcija na lidokain (2%).

Anestetiци. Neki autori favorizuju primenu propofola, kao siguran izbor za uvod u anesteziju (181). Dok drugi autori se ne slazu sa ovim stavom, zbog dokazane depresije od strane kardiovaskularnog sistema, daju prednost tiopentonu (182). Ketamin svakako treba izbeci kod bolesnika sa pHPT, koji imaju izrazene psihicke poremećaje, zbog pojave halucinacija. S obzirom da su uglavnom u pitanju bolesnici starije zivotne dobi, doze hipnotika koje koristimo za uvod moraju se redukovati.

Od inhalacionih anestetika preporucuje se primena izoflurana i desflurana. Halotan treba izbeci zbog snizavanja praga na aritmogeno dejstvo kateholamina. Primena sevoflurana je kontraverzna zbog prisutne bubrežne disfunkcije razlicitog stepena, a zbog fluorida koji nastaju u toku metabolizma sevoflurana i njihove nefrotoksicnosti. Sto se tice opioidnih analgetika prednost se daje remifentanilu, zbog brzog nastanka i brzog prestanka dejstva (183).

Neuro-misicni relaksanti. Depolarizujuće misicne relaksante je bolje izbeci. Opisana je povećana osetljivost na sukcinil-holin. Hiperkalcijemija bi mogla antagonizovati efekte nedepolarizujućih misicnih relaksanata. Habener je ukazao na pozitivne efekte rokuronijum i vekuronijum bromida, bez nezelenih efekata kod bolesnika sa pHPT (183). Opisana je rezistencija na atrakurijum. Zbog nepredvidivog odgovora na misicne relaksante, preporucuje se smanjenje inicijalne doze i obavezan monitoring neuromisicnog bloka primenom perifernog nervnog stimulatora. Reverzija neuromisicnog bloka se postize primenom prostigmina, a u poslednje vreme upotrebom specicnog antidota za rokuronijum, bridiona

Ukoliko se intraoperativno pojave hipertenzivne krize ili akutni poremećaji ritma, smatra se da nema kontraindikacija za intraoperativnim davanjem antihipertenziva i antiaritmika (184,185).

Od infuzionih rastvora najbolji izbor je 0,9% NaCl, bez obzira na blagu hiperhloremiju koja može biti prisutna kod bolesnika sa pHPT. Ovaj rastvor se preporučuje, jer ne sadrži kalcijum.

Operacije pHPT traju kratko kada su u pitanju adenomi paratiroidne zlezde. Ukoliko imamo tačnu lokalizacionu dijagnostiku, ekstirpacija adenoma traje obično 30 minuta. U slučaju operacije hiperplazije paratiroidnih zlezdi, a pogotovo ako postoje prekobrojne ektopične paratiroidne zlezde u medijsinumu, hirurska intervencija može trajati i više od dva sata (9,12).

1.9.2. POSTOPERATIVNI TOK

Posle operacije pHPT potrebno je da bolesnik provede od 6-24h u jedinici (polu)intenzivne nege. S obzirom da se uglavnom radi o starijim bolesnicima sa pridruženim komorbiditetom, neophodan je monitoring osnovnih vitalnih funkcija kao što su: EKG, TA, pulsna oksimetrija, prevencija pogorsanja postojeće bubrežne slabosti različitog stepena i praćenje satne diureze (174).

U postoperativnom periodu potrebna je kontrola elektrolita (kalcemija i fosfatemija) i određivanje nivoa PTH u serumu. Prva kontrola elektrolita se radi 4 sata posle hirurske intervencije. Očekivani pad kalcijuma je za oko 0,4-0,5mmol/ L u odnosu na preoperativnu vrednost. Vrednost PTH je u to periodu najniža od svih postoperativnih vrednosti. U slučaju uspešne operacije pHPT, PTH pada do donje referentne granice ili malo ispod nje. Posle toga se vrednost PTH povećava, ali se vrednost kalcijemije i dalje snižava u narednih 48-72 sata.

1.10. UTICAJ ANESTEČKIH SREDSTAVA KOJI SE KORISTE U TOKU ANESTEZIJE NA HEMODINAMIKU

Benzodiazepini. U zavisnosti sa kojim lekovima se kombinuju i u kojoj dozi, zatim kod hipovolemicih i kod bolesnika sa srčanim oboljenjem mogu izazvati izvestan stepen kardiovaskularne depresije. U dozama za premedikaciju blago smanjuju pritisak i ubrzavaju puls. Midazolam smanjuje perifernu rezistencu, a u velikim dozama smanjuje cerebralni protok krvi. Diazepam povećava koronarni protok povećanjem intersticijalne koncentracije adenozina (kardiodepresor), što može objasniti njegov negativni inotropni efekat (186).

Barbiturati. Od barbiturata danas se u kliničkoj praksi najviše koristi tiopenton. Tiopenton snižava pritisak i samim tim dovodi do tahikardije. Glavni efekat tiopentona na kardiovaskularni sistem je venodilatacija praćena zadržavanjem krvi na periferiji i smanjeno vraćanje krvi u srce. Kao kompenzatorni mehanizam nastaje tahikardija, izazvana centralnim vagolitičkim efektom. Tiopenton deluje direktno negativno inotropno na miokard, što vodi ka smanjenju udarnog volumena.

Klinički značaj ovih efekata na kardiovaskularni sistem se ispoljava kada organizam nije u stanju da ih kompenzuje refleksnom tahikardijom, povećanjem sistemske vaskularne rezistencije i porastom tonusa simpatikusa. U stanjima relativne hipovolemije, kongestivne srčane slabosti, ishemije miokarda, u stanjima kada se koristi B blokada, neregulisane hipertenzije, može doći do značajnog pada pritiska prilikom uvoda u anesteziju.

Tiopenton se daje u dozi od 3-6mg/kg TT, kao spori intravenski bolus. Najbolje je dozu podeliti u dva dela, da bi se videla individualna reakcija na lek i održala hemodinamska stabilnost prilikom uvida. Poželjno je bolesnika preoperativno hidrirati (186).

Propofol. Propofol deluje depresivno na kardio-vaskularni sistem i to direktnim depresivnim dejstvom na miokard i snižavanjem sistemske vaskularne rezistencije. Redukcijom simpatičke aktivnosti depresivnim dejstvom na glatke mišice krvnih sudova, propofol izaziva venodilataciju. Sve ovo dovodi do arterijske hipotenzije. Propofol je obično udružen sa bradikardijom, što je posledica izmenjenog barorefleksnog mehanizma.

Kardiodepresivno dejstvo propofola je izraženije kod starijih ljudi, zbog čega se za ovu populaciju preporučuju umanjene doze ovog anestetika. Preporučene doze propofola za uvid u opštu anesteziju su 1-2.5mg/kg TT (186).

Etomidat. Etomidat je intravenski anestetik koji primenjen u dozi za uvid u anesteziju minimalno menja srčanu frekvencu, srednji arterijski pritisak, srednji pritisak u plućnoj arteriji, centralni venski pritisak, plućni i sistemski vaskularni otpor, udarni i minutni volumen. Dakle obezbeđuje kardiovaskularnu stabilnost. Minimalno menja kontraktilnost miokarda, održava povoljan odnos snabdevanja i potrošnje kiseonika u miokardu, a efekat na QT interval je minimalan. Ovakva hemodinamska stabilnost etomidata je posledica izostanka uticaja na simpatički nervni sistem i na funkciju baroreceptora. Zato se najčešće koristi za uvid u anesteziju kod bolesnika koji imaju prisutan komorbiditet od strane kardio-vaskularnog sistema.

Doze etomidata za uvid u opštu anesteziju su od 0,2-0.6mg/kg TT. Etomidat nema analgetski efekat, pa se kod dodavanja malih doza fentanila, smanjuje doza etomidata (186).

Ketamin. Ketamin povećava srčanu frekvencu, arterijski krvni pritisak i minutni volumen srca. Deluje stimulatивно na kardio-vaskularni sistem. Ovaj stimulatívni efekat ketamina nije u potpunosti objašnjen. Postoje dve teorije: po jednoj teoriji dolazi do direktne blokade baroreceptora u luku aorte, a po drugoj ketamin deluje tako što stimulise simpatikus. Zbog toga se zajedno sa upotrebom ketamina preporučuje upotreba i benzodiazepina, jer oni deluju antagonisticki na ovaj ketaminski efekat na kardio-vaskularni sistem. Doze ketamina za uvod u opstu anesteziju su od 0,5-2,0mg/kg IV (186).

Opioidni analgetici. Dejstvo opioida na kardiovaskularni sistem može biti centralno i periferno. Centralno dejstvo uključuje aktivaciju vagalnog nukleusa i depresiju vazomotornog centra u mozgu (CNS) Periferni efekti se uglavnom ispoljavaju pri većim dozama i imaju direktno depresivno dejstvo na miokard i na arterijsku i vensku dilataciju. Morfin može imati efekat na kardiovaskularni sistem i zbog oslobađanja histamina. Posledice primenjenih manjih kliničkih doza, uključuju: ortostatsku hipotenziju, blagu bradikardiju, umerenu redukciju sistemske i plućne rezistencije. Iako primenjeni u kliničkim dozama, opiodi mogu dovesti do hemodinamske nestabilnosti kada se kombinuju sa drugim lekovima kao što su : inhalacioni anestetici, propofol ili benzodiazepini, posebno kod kritično obolelih bolesnika (187).

Inhalacioni anestetici. Hemodinamski efekti inhalacionih anestetika predstavljaju rezultat promena funkcije samog miokarda, dejstva na autonomni nervni, vaskularni sistem i kontrolu lokalne perfuzije.

Sevofluran, desfluran i izofluran deluju depresivno na miokardnu kontraktilnost, izazivajući negativno inotropno dejstvo. Za razliku od njih halotan i enfluran izazivaju miokardnu depresiju u zavisnosti od primenjene doze. Negativni inotropni efekat volatilnih anestetika potencirani su

hipokalcijemijom, blokatorima Ca^{2+} kanala, agonistima B_2 receptora, hiperkarbijiom (respiratorna depresija) (188).

Promene srčane frekvencije prilikom upotrebe inhalacionih anestetika su posledica direktnog dejstva na refleksnu aktivnost baroreceptora, depresivnog dejstva na sinoatrijalni cvor i zbog depresije vagalne aktivnosti. Halotan ne menja srčanu frekvencu. Brza administracija izoflurana i desflurana zbog aktivacije simpatikusa daje tahikardiju i porast arterijskog krvnog pritiska. Ovakvi efekti se ne vidjaju prilikom davanja visokih doza sevoflurana. Azot –oksidul kod zdravih osoba povećava srčanu frekvencu. Volatilni anestetici imaju potencijal da uzrokuju bradikardiju i anomalije u AV sprovodjenju direktnim i indirektnim dejstvom na automatizam SA cvora. Inhalacioni anestetici sprečavaju pojavu aritmija, verovatno zato što proizvode efektivni refraktorni period. Aritmogena gradacija inhalacionih anestetika je: halotan, enfluran, sevofluran, izofluran, desfluran (188).

Kada govorimo o sistolnoj funkciji miokarda, najdepresivnije deluje halotan, koji je jednak enfluranu, zatim dolaze izofluran, desfluran i sevofluran. Oni podjednako menjaju kontraktilnost leve pretkomore i komore, dok na smanjenu kontraktilnost desne komore utiču, osim volatilnih anestetika i značajne promene funkcije autonomnog nervnog sistema, koje se desavaju prilikom njihove upotrebe. Azot –oksidul ima veoma slab depresivni efekat na miokard, što se objašnjava istovremenim stimulativnim dejstvom ovog gasa na simpatički nervni sistem. Volatilni anestetici su slabi koronarni vazodilatori i smanjuju koronarnu autoregulaciju u izvesnom stepenu (188).

Dva mehanizma su ključna za održavanje sistemskog pritiska: barorefleksni sistem i endotelni sistem. Volatilni anestetici u zavisnosti od doze smanjuju arterijski pritisak. Halotan i enfluran

snizavaju arterijski pritisak smanjujuci kontraktilnost miokarda i minutni volumen, dok sevofluran, desfluran i enfluran izazivaju redukciju afterloada leve komore uz odrzavanje minutnog volumena. Sevofluran daje pad arterijskog pritiska zbog smanjenja sistemske vaskularne rezistence, redukcije simpaticke aktivnosti i minimalnog delovanja na minutni volumen bez promene frekvence. Azot-oksikul utice na umereno povecanje arterijskog pritiska kod zdravih osoba (188).

Mišićni relaksanti

Depolarizujući mišićni relaksanti. Od svih depolarizujućih mišićnih relaksanata sukcinilholin se jedini koristi u kliničkoj praksi, zbog brzog nastanka dejstva i ultra-kratkog trajanja neuromuskularne blokade.

Neželjena dejstva sukcinilholina na kardiovaskularni sistem se ispoljavaju u vidu sinusne bradikardije, pre svega kod dece. Asistolija je opisana kod ponovljene doze sukcinilholina i kod pedijatrijskih i kod odraslih bolesnika. Tačan mehanizam neželjenog dejstva sukcinilholina na kardiovaskularni sistem nije poznat. Sukcinilholin izleda na autonomne holinergičke receptore. Sukcinilholin povećava oslobadjanje kateholamina i tahikardija se kod bolesnika vidja veoma često (189).

Nedepolarizujući mišićni relaksanti

Atrakurijum. Davanje atrakurijuma izaziva oslobadjanje histamina. Dat u većim dozama veće ili jednako 0.5 mg/kg može dovesti do tahikardije, hipotenzije, crvenila kože kao i mogućeg bronhospazma. Ova neželjena dejstva atrakurijuma koja su opisana, ne treba pomešati sa

anafilaktičkom reakcijom, koja se jako retko vidja kod davanja atrakurijuma. Slične neželjene efekte kao i dejstvo na kardiovaskularni sistem imaju: cisatrakurijum i mivakurijum (189).

Rokuronijum. Prilikom primene rokuronijuma nisu zabeležene hemodinamske promene (promene pritiska, srčane frekvence, kao ni promene na EKG-u). Takodje rokuronijum ne dovodi do povećanja plazma koncentracije histamina. Zabeležene su samo blage hemodinamske promene tokom koronarne bypass hirurgije (189).

Vekuronijum. Spada u grupu relaksanata srednje dužine dejstva, kao i rokuronijum. Vekuronijum dat u kliničkim dozama kod bolesnika ne izaziva hemodinamske promene. Ne dovodi do oslobadjanja histamina. Bradikardija koja je opisana, povezuje se sa primenom većih doza opioidne analgezije. Alergijske reakcije su opisane, ali nikako češće u odnosu na primenu drugih nedepolarizujućih mišićnih relaksanata (189).

2. CILJEVI RADA

1. Utvrditi učestalost intraoperativnih hemodinamskih poremećaja (hipertenzija, hipertenzivna kriza, hipotenzija, bradikardija, tahikardija, supra-ventrikularne i ventrikularne ekstrasistole i novonastala atrijalna fibrilacija/flater) tokom operacija primarnog hiperparatiroidizma.
2. Definisati prediktore pojave intraoperativnih hemodinamskih poremećaja tokom operacija primarnog hiperparatiroidizma.
3. Utvrditi u kom broju se hemodinamski poremećaji održavaju i u postoperativnom period, kao i da li su neki intraoperativni hemodinamski poremećaji prediktori nastanka postoperativnih hemodinamskih poremećaja.

3. MATERIJAL I METOD

3.1. TIP STUDIJE, MESTO I VREME ISTRAŽIVANJA

Sprovedena je kohortna studija kojom su obuhvaćeni svi bolesnici stariji od 18 godina, koji su zbog primarnog hiperparatiroidizma operisani u Centru za endokrinu hirurgiju, Kliničkog Centra Srbije u Beogradu, u periodu od januara 2008. godine do januara 2014. godine. Iz studije su isključeni bolesnici kod kojih je istovremeno urađena i operacija štitaste žlezde.

3.2. PRIKUPLJANJE PODATAKA

Tokom intraoperativnog perioda se kod svih bolesnika registruje pojava kardio-vaskularnih poremećaja: hipertenzija, hipertenzivna kriza, hipotenzija, bradikardija, tahikardija, supra-ventrikularne (SVES) i ventrikularne (VES) ekstrasistole i novonastala atrijalna fibrilacija/flater, definisane 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 SKP za $\geq 20\%$ u odnosu na bazalnu vrednost u trajanju od 15 minuta

-bradikardija, srčana frekvenca ≤ 60 /minuti u trajanju od 5 minuta

-tahikardija, srčana frekvenca ≥ 85 /minuti u trajanju od 5 minuta

-učestale ekstrasistole pretkomorske/komorske u trajanju ≥ 6 /minuta

-novonastala atrijalna fibrilacija/flater, pojava nepravilnog srčanog ritma karakterisana nejednakim RR intervalima uz odsustvo P talasa u trajanju od ≥ 30 sekundi.

Pojava ovih istih kardiovaskularnih poremećaja se prati i u postoperativnom periodu (prva 24 sata).

Bazalna vrednost SKP je definisana kao prosečna izmerena vrednost SKP zabeležena tokom preoperativne evaluacije bolesnika u operacionoj sali, a pre uvoda u anesteziju. Obavezno je merenje makar jedne vrednosti krvnog pritiska, pre administriranja lekova. Svim bolesnicima je obezbeđen intraoperativni neinvazivni monitoring vitalnih parametara, što podrazumeva neinvazivno merenje krvnog pritiska, srčane frekvence, EKG monitoring, saturaciju arterijske krvi kiseonikom i kapnografiju. Vrednosti krvnog pritiska i srčane frekvence se registruju i beleže u karti anestezije na svakih 5 minuta.

U odnosu na pojavu IOHP, bolesnici će biti podeljeni u dve grupe: grupa sa i bez IOHP.

Ispitivaće se uticaj sledećih varijabli na pojavu IOHP: pol, godine starosti, indeks telesne mase (BMI, Body Mass Index), ASA skor, patoanatomski supstrat PHPT (adenom/hiperplazija/karcinom), preoperativne vrednosti PTH, preoperativne vrednosti kalcijuma u krvi, preoperativne vrednosti fosfata u krvi, preoperativne vrednosti magnezijuma u krvi, forma bolesti (simptomatska/asimptomatska), dužina trajanja bolesti (PHPT), vrsta hirurške intervencije (ekstirpacija adenoma/subtotalna paratiroidektomija), dužina trajanja operacije u minutima, vreme provedeno u OETA u minutima, kao i komorbiditeti (hipertenzija, poremećaji ritma, kardiomiopatija, ishemijska srčana bolest, dijabetes mellitus, dislipidemija, renalna disfunkcija).

Radi dalje statističke obrade kontinuirane varijable od značaja su podeljene u grupe: godine starosti (≤ 40 ; 41-60; > 61 godina), BMI (≤ 20 ; 20,01-25; $> 25,01$), PTH (≤ 99 ; 100-199; 200-299; ≥ 300 ng/mL), serumski kalcijum ($\leq 2,7$; 2,71-2,99; $\geq 3,00$ mmol/L), serumski fosfor ($\leq 0,7$; 0,71-

0,99; $\geq 1,00$ mmol/L), dužina trajanja bolesti u mesecima (≤ 12 ; 13-36; ≥ 36), dužina trajanja operacije u minutima (≤ 30 ; 31-60; ≥ 61), dužina trajanja anestezije u minutima (≤ 45 ; 46-90; ≥ 91).

Svi bolesnici se operišu u opštoj endotrahealnoj anesteziji. Premedikacija (Midazolam 0,1mg/kg i Atropin 0,5mg/kg i.m.), je ordinirana svim bolesnicima 20 minuta pre operacije. Za uvod u anesteziju koristi se fentanil (Fentanyl) 0,05-0,1mg/kg i Propofol 1,5mg/kg. Sukcinitilholin (Succinylcholine) 1,1mg/kg se koristi za izvođenje endotrahealne intubacije, relaksacija u toku operacije se održava rokuronijumom (Rocironium) 0,6mg/kg. Anestezija se održava fentanilom i smešom gasova vazduh (2L/min), kiseonikom (2L/min) i seofluranom (Sevoflurane) u odgovarajućoj koncentraciji.

3.3. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

Podaci prikupljeni u preanestetičkoj viziti bolesnika, intraoperativni i postoperativni podaci, uneti su u elektronsku bazu podataka. Korisćen 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 χ^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.

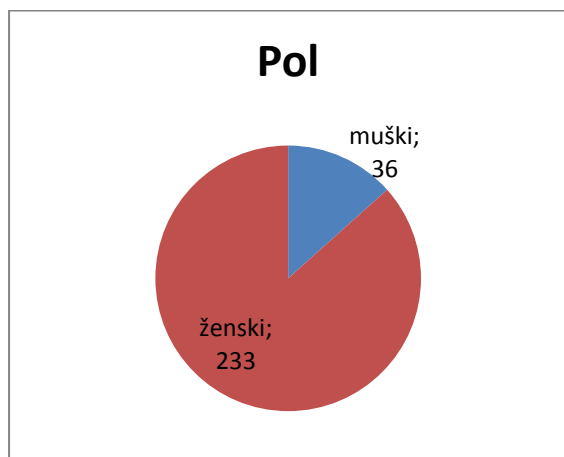
Primenom logističke regresije, određivani su prediktori razlike između analiziranih grupa bolesnika: sa i bez intraoperativnih hemodinamskih poremećaja. Senzitivnost i specifičnost prediktornih testova u određivanju učestalosti IOHP procenili smo na osnovu receiver operating curves (ROC) krivi.

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

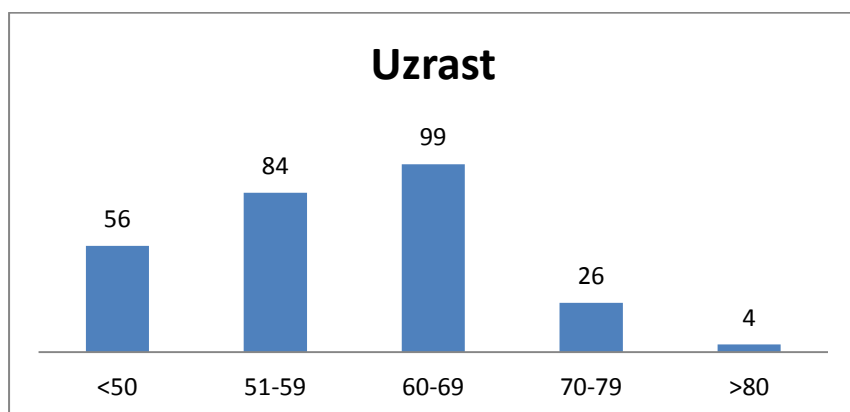
4. REZULTATI

4.1. DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE ISPITANIKA

U toku 5 godina trajanja ova studija je obuhvatila 269 pacijenata operisanih zbog primarnog hiperparatiroidizma, od toga 233 (86,4%) žena i 36 (13,6%) muškaraca, prosečne starosti $56,8 \pm 12,7$ godina (opseg od 15 do 83). Na Grafikonu 1 je prikazana distribucija pacijenata prema polu, a na Grafikonu 2 distribucija pacijenata u odnosu na starosne kategorije.



Grafikon 1. Distribucija pacijenata u odnosu na pol



Grafikon 2. Distribucija pacijenata u odnosu na starosne grupe

Na Tabeli 1 su prikazane opšte karakteristike pacijenata operisanih zbog primarnog HPT. Najčešći komorbiditet je predstavljala arterijska hipertenzija, koja je bila prisutna kod 68,4% pacijenata.

Tabela 1. Opšte karakteristike ispitivanih pacijenata

Obeležje	Broj (%)
Godine (srednja vrednost \pm SD) (opseg)	56,8 \pm 12,7 (15-83)
Pol	
Žene	233 (86,4%)
ASA	
ASA 1	21 (7.8%)
ASA 2	171 (63.6%)
ASA 3	77 (28.6%)
BMI (srednja vrednost \pm SD) (opseg)	25.9 \pm 4.05 (16.9-38.3)
<i>BMI po grupama</i>	
\leq 20	15 (5.6%)
20.01-25	102 (38.1%)
>25.01	151 (56.3%)
Preoperativna hipertenzija	184 (68.4%)
Preoperativni poremećaji ritma	54 (20.1%)
Preoperativna kardiomiopatija	15 (5.6%)
Preoperativna IBS	27 (10%)
Preoperativno DM	29 (10.8%)
Preoperativno HLP	35 (13%)
Preoperativno bubrežna insuficijencija	18 (6.7%)

Na Tabeli 2. su prikazane kliničke karakteristike pacijenata koji su operisani zbog pHPT. Preoperativna vrednost serumskog kalcijuma je najčešće bila u opsegu od 2,71 do 2,99 mmol/L, kod skoro 50% pacijenata. Najčešći patohistološki supstrat je bio adenom paratiroidne žlezde (89,9%) (Grafikon 3).

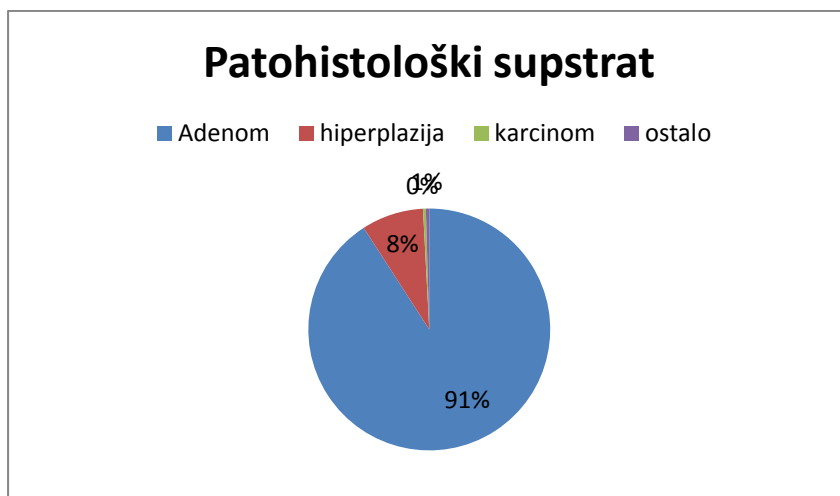
Tabela 2. Kliničke karakteristike ispitivanih pacijenata sa pHPT

Obeležje	Broj (%)
Vrednosti serumskog kalcijuma, mmol/L (srednja vrednost \pm SD) (opseg)	2.94 \pm 0.26 (2.43-4.02)
<i>Vrednosti serumskog kalcijuma, po grupama</i>	
≤ 2.7	35 (13.2%)
2.71-2.99	131 (49.2%)
≥ 3	100 (37.6%)
Vrednosti serumskog neorganskog fosfora, mmol/L (srednja vrednost \pm SD) (opseg)	0.79 \pm 0.18 (0.34-2.15)
<i>Vrednosti serumskog fosfora, po grupama</i>	
≤ 0.7	80 (31.3%)
0.71-0.99	150 (58.6%)
≥ 1	26 (10.2%)
<i>Patohistološki nalaz</i>	
adenom	241 (89.9%)
hiperplazija	22 (8.2%)
karcinom	1 (0.4%)
ostalo	4 (1.5%)

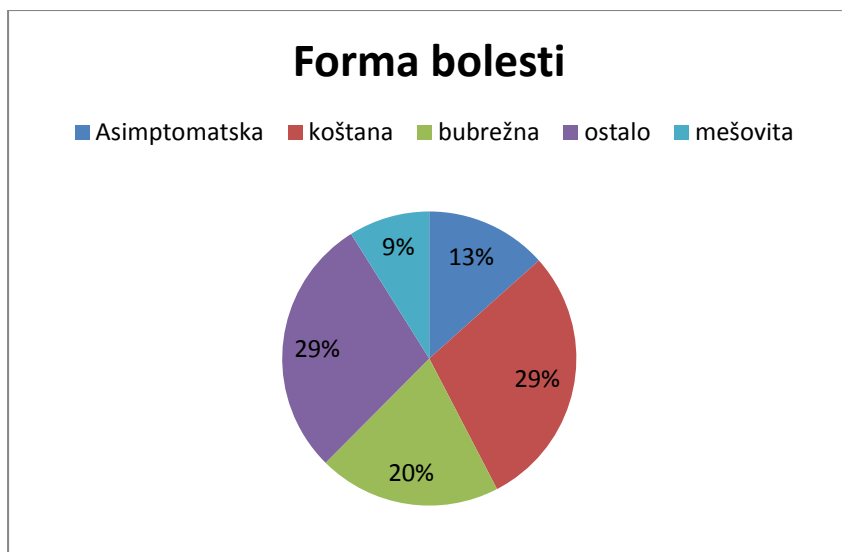
Najčešća je bila koštana forma bolesti, kod 29% pacijenata, a kod 20% je bila prisutna bubrežna kalkuloza. Kod 13,4% pacijenata je bila prisutna asimptomatska forma hiperparatiroidizma (Tabela 3, Grafikon 4). Prosečno trajanje bolesti od postavljanja dijagnoze do operacije je iznosilo 17 meseci.

Tabela 3. Karakteristike bolesi

Forma bolesi	
asimptomatska	36 (13.4%)
koštana	78 (29%)
bubrežna	54 (20.1%)
ostalo	77 (28.6%)
mešovita	24 (8.9%)
Dužina trajanja bolesi, u mesecima, (srednja vrednost \pm SD) (opseg)	17 \pm 30.9 (0-264)
Dužina trajanja bolesi, po grupama	
\leq 12	204 (76.7%)
13-36	42 (15.8%)
>36	20 (7.5%)



Grafikon 3. Patohistološki supstrat odstranjenih paratiroidnih žlezdi



Grafikon 4. Forme bolesti pHPT

Najčešća vrsta operacije koja je sprovedena je ekstirpacija uvećane paratiroidne žlezde, i ona je načinjena kod 251 (94%) pacijenata. Operacija je najčešće trajala od 31 do 60 minuta, kod 154 (57.5%) pacijenata, a anestezija je najčešće trajala manje od 45 minuta, kod 142 (53%) (Tabela 4).

Tabela 4. Podaci o operacijama i anesteziji pacijenata sa pHPT

Obeležje	N (%)
Vrsta operacije	
ekstirpacija	251 (94%)
subtotalna	11 (4.1%)
ostalo	5 (1.9%)
Dužina operacije, minuti (srednja vrednost \pm SD) (opseg)	41.03 \pm 17.06 (15-120)
<i>Dužina operacije, po grupama</i>	
≤ 30	93 (34.7%)
31-60	154 (57.5%)
≥ 61	21 (7.8%)
Dužina anestezije, minuti (srednja vrednost \pm SD) (opseg)	50.56 \pm 18,21 (20-130)
<i>Dužina anestezije, po grupama</i>	
≤ 45	142 (53%)
46-90	115 (42.9%)
≥ 91	11 (4.1%)
Reoperacije	19 (7,1)

Na Tabeli 5 su prikazane učestalosti intraoperativnih poremećaja kod pacijenata sa primarnim hiperparatiroidizma. Intraoperativni hemodinamski poremećaji su bili prisutni kod 81,8% pacijenata. Najčešće se javljala intraoperativna hipertenzija (kod 56,9%) i intraoperativna tahikardija (kod 48%). Među najređim poremećajima su bili intraoperativna hipertenzivna kriza (kod 1,5%) i intraoperativne supraventrikularne ekstrasistole (1,1%).

Tabela 5. Učestalost intraoperativnih poremećaja kod pacijenata sa primarnim hiperparatiroidizmom

Intraoperativni hemodinamski poremećaji n (%)	da	220 (81.8%)
	ne	49 (18.2%)
Intraoperativna HTA n (%)	da	153 (56.9%)
	ne	116 (43.1%)
Intraoperativna hipertenzivna kriza n (%)	da	4 (1.5%)
	ne	265 (98.5)
Intraoperativna hipotenzija n (%)	da	25 (9.3%)
	ne	244 (90.7%)
Intraoperativna bradikardija n (%)	da	30 (11.2%)
	ne	239 (88.8%)
Intraoperativna tahikardija n (%)	da	129 (48.0%)
	ne	140 (52%)
Intraoperativne SVES n (%)	da	3 (1.1%)
	ne	266 (98.9%)
Intraoperativne VES n (%)	da	10 (3.7%)
	ne	259 (96.3%)

U toku postoperativnog perioda hemodinamski poremećaji su bili prisutni kod 39,4% pacijenata (Tabela 6). Najčešće je bila prisutna postoperativna hipotenzija (20,1%) i postoperativna hipertenzija (17,5%). Najređe se javljala postoperativna bradikardija (2,2%) i supraventrikularne ekstrasistole (0,4%). Ni kod jednog pacijenta u postoperativnom period nije registrovana hipertenzivna kriza, ventrikularne ekstrasistole i de novo nastala atrijalna fibrilacija.

Tabela 6. Učestalost postoperativnih poremećaja kod pacijenata sa primarnim hiperparatiroidizmom

Postoperativni hemodinamski poremećaji n (%)	da	106 (39.4%)
	ne	163 (60.6%)
Postoperativna HTA n (%)	da	47 (17.5%)
	ne	222 (82.5%)
Postoperativna hipertenzivna kriza n (%)	da	0 (0%)
	ne	269 (100%)
Postoperativna hipotenzija n (%)	da	54 (20.1%)
	ne	215 (79.9%)
Postoperativna bradikardija n (%)	da	6 (2.2%)
	ne	263 (97.8%)
Postoperativna tahikardija n (%)	da	12 (4.5%)
	ne	257 (95.5%)
Postoperativne SVES n (%)	da	1 (0.4%)
	ne	268 (99.6%)
Postoperativne VES n (%)	da	0 (0%)
	ne	269 (100%)
Postoperativno novonastala AF n (%)	da	0 (0%)
	ne	269 (100%)

Tabela 7. Učestalost intraoperativnih hemodinamskih poremećaja u odnosu na primenu lekova

Grupe lekova	ne	194 (79.1%)
	anksiolitici	41 (15.2%)
	aminophyllin	2 (0.7%)
	antidepresivi	4 (1.5%)
	kortiko-preparati	19 (7.1%)
	anksiolitici+kortiko-preparati	1 (0.4%)
	aminophyllin+kortiko-preparati	6 (2.2%)
	anksiolitici+antidepresivi	2 (0.7%)

Učestalost pojave intraoperativnih hemodinamskih poremećaja je bila nešto češća kod osoba ženskog pola (83,7% u odnosu na 77,8%), ali ova razlika nije bila statistički značajna ($p=0,503$). Učestalost pojave intraoperativnih hemodinamskih poremećaja je bila najčešća u starosnoj grupi preko 61 godine (84,6%), ali ni ova razlika nije bila statistički značajna ($p=0,572$). Pojava intraoperativnih hemodinamskih poremećaja najčešće je bila u grupi pacijenata sa BMI ispod 20 (93,3%), ali ova razlika nije statistički značajna ($p=0,441$). Kod pacijenata koji su klasifikovani kao ASA skor 3 najčešća je bila pojava intraoperativnih hemodinamskih poremećaja (84,4%), kod pacijenata sa ASA skorom 2 kod 81,3%, a kod pacijenata sa najnižim intraoperativnim rizikom kod 76,2%. Ova razlika nije statistički značajna ($p=0,661$) (Tabela 8)

4.2. Intraoperativni hemodinamski poremećaji

Tabela 8. Učestalost intraoperativnih hemodinamskih poremećaja u odnosu na kliničke karakteristike pacijenata

		Intraoperativni hemodinamski poremećaji		Ukupno	Sig.
		da	ne		
Pol	muški	28 (77,8%)	8 (22,2%)	36 (100%)	0.503
	ženski	195 (83,7%)	41 (16,3%)	233 (100%)	
Godine starosti	≤40	24 (80%)	6 (20%)	30 (100%)	0.572
	41-60	97 (79,5%)	25 (20,5%)	122 (100%)	
	≥61	99 (84,6%)	18 (15,4%)	117 (100%)	
BMI	≤20	14 (93,3%)	1 (6,7%)	15 (100%)	0.441
	20.01-25	84 (82,3%)	18 (17,7%)	102 (100%)	
	≥25.01	121 (80,1%)	30 (19,9%)	151 (100%)	
ASA skor	1	16 (76,2%)	5 (23,8%)	21 (100%)	0.661
	2	139 (81,3%)	32 (18,7%)	171 (100%)	
	3	65 (84,4%)	12 (15,6%)	77 (100%)	

Kod pacijenata koji su imali adenom paratiroidne žlezde kao patohistološki supstrat intraoperativni hemodinamski poremećaji su bili prisutni kod 82,2% pacijenata, a kada je u pitanju bila hiperplazija paratiroidnih ćelija ovi poremećaji su bili prisutni kod 77,3%. Kod jedinog pacijenta sa karcinomom paratiroidne žlezde bili su prisutni hemodinamski poremećaji. Ove razlike nisu statistički značajne ($p=0,881$). Razlike u učestalosti intraoperativnih hemodinamskih poremećaja nisu postojale i kada se posmatraju grupe pacijenata u odnosu na preoperativnu vrednost PTH ($p=0,63$), serumskog kalcijuma ($p=0,965$) i neorganskog fosfata ($p=0,606$). (Tabela 9)

Tabela 9. Učestalost intraoperativnih hemodinamskih poremećaja u odnosu na PH nalaz, nivoe serumskog kalcijuma i fosfata

		Intraoperativni hemodinamski poremećaji		Ukupno	Sig.
		da	ne		
PH nalaz	adenom	198 (82,2%)	43 (17,8%)	241 (100%)	0.881
	hiperplazija	17 (77,3%)	5 (22,7%)	22 (100%)	
	karcinom	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	
	ostalo	3 (75%)	1 (25%)	4 (100%)	
PTH	≤99	28 (90,3%)	3 (9,7%)	31 (100%)	0.630
	100-199	77 (80%)	18 (20%)	95 (100%)	
	200-299	54 (80,6%)	13 (19,4%)	67 (100%)	
	≥300	61 (80,3%)	15 (19,7%)	76 (100%)	
Vrednost kalcijuma	≤2.7	28 (80%)	7(20%)	35 (100%)	0.965
	2.71-2.99	107 (81,7%)	24 (18,3%)	131 (100%)	
	≥3.00	82 (82%)	18 (18%)	100 (100%)	
Vrednost fosfata	≤0.7	64 (80%)	16 (20%)	80 (100%)	0.606
	0.71-0.99	121 (80,7%)	29 (19,3%)	150 (100%)	
	≥1	23 (88,5%)	3 (11,5%)	26 (100%)	

Intraoperativni hemodinamski poremećaji su se statistički značajnije češće javljali kod pacijenata sa mešovitom formom bolesti, kod 87,5% pacijenata, dok je najređa pojava bila u asimptomatskoj formi bolesti, kod 66,7% pacijenata ($p=0,027$). Dužina trajanja bolesti po grupama nije imala uticaja na pojavu intraoperativnih hemodinamskih poremećaja ($p=0,593$) (Tabela 10).

Tabela 10. Učestalost intraoperativnih hemodinamskih poremećaja u odnosu na formu bolesti i dužinu trajanja bolesti po grupama,

		Intraoperativni hemodinamski poremećaji		Ukupno	Sig.
		da	ne		
Forma bolesti	asimptomatska	24 (66,7%)	12 (33,3%)	36 (100%)	0.027
	kostana	63 (80,8%)	15 (18,2%)	78 (100%)	
	bubrežna	42 (77,8%)	12 (22,2%)	54 (100%)	
	ostalo	70 (90,1%)	7 (9,9%)	77 (100%)	
	mesovita	21 (87,5%)	3 (22,51%)	24 (100%)	
Dužina trajanja bolesti u mesecima	≤12	169 (82,8%)	35(17,2%)	204 (100%)	0.593
	13-36	33 (78,6%)	9 (21,4%)	42 (100%)	
	≥36	15 (75%)	5(25%)	20 (100%)	

Pojava intraoperativnih hemodinamskih poremećaja je bila statistički značajno najčešća u grupi pacijenata kojima je načinjena subtotalna paratiroidektomija, kod 90,9% pacijenata ($p=0,04$).

Dužina trajanja operacije i anestezije nije imalo uticaja na pojavu intraoperativnih hemodinamskih poremećaja. (Tabela 11)

Tabela 11. Učestalost intraoperativnih hemodinamskih poremećaja u odnosu na vrstu operacije, dužinu operacije i anestezije

		Intraoperativni hemodinamski poremećaji		Ukupno	Sig.
		da	ne		
Vrsta operacije	ekstirpacija	206 (82,1%)	45(17,9%)	251 (100%)	0.040
	subtotalna	10(90,9%)	1 (9,1%)	11(100%)	
	ostalo	2 (40%)	3(60%)	5 (100%)	
Dužina trajanja operacije u minutima	≤30	74 (79.6%)	19(20,4%)	93 (100%)	0.237
	31-60	126 (81,8%)	28 (18,2%)	154(100%)	
	≥61	20 (95,2%)	1(4,8%)	21 (100%)	
Dužina trajanja anestezije u minutima	≤45	113 (79,6%)	29(20,4%)	142 (100%)	0.452
	46-90	97 (84,3%)	18 (15,7%)	115(100%)	
	≥91	10 (90,9%)	1 (9,1%)	11 (100%)	

Kod pacijenata koji su preoperativno imali arterijsku hipertenziju, hiperlipoproteinemiju i bubrežnu insuficijenciju statistički značajno se češće javljali intraoperativni hemodinamski poremećaji ($p=0,027$; $p=0,03$; $p=0,085$). Ako se posmatraju pacijenti u odnosu na to da li su imali preoperativne poremećaje ritma, kardiomiopatiju, ishemijsku bolest srca i dijabetes melitus nije bilo statistički značajne razlike u nastanku intraoperativnih hemodinamskih poremećaja. (Tabela 12).

Tabela 12. Učestalost intraoperativnih hemodinamskih poremećaja u odnosu na postojanje preoperativnih komorbiditeta

		Intraoperativni hemodinamski poremećaji		Ukupno	Sig.
		da	ne		
Preoperativna HTA	da	157 (85,3%)	27 (14,7%)	184 (100%)	0.027
	ne	63 (74,1%)	22 (25,9%)	85 (100%)	
Preoperativni poremećaji ritma	da	43 (79,6%)	11 (20,4%)	54 (100%)	0.646
	ne	177 (82,3%)	38 (17,7%)	215 (100%)	
Preoperativna kardiomiopatija	da	12 (80%)	3 (20%)	15 (100%)	0.854
	ne	208 (81,9%)	46 (18,1%)	254 (100%)	
Preoperativna IBS	da	21 (77,8%)	6 (22,2%)	27 (100%)	0.570
	ne	199 (82,2%)	43 (17,8%)	242 (100%)	
Preoperativno DM	da	23 (79,3%)	6 (20,7%)	29 (100%)	0.715
	ne	197 (82,1%)	43 (17,9%)	240 (100%)	
Preoperativno HLP	da	24 (68,6%)	11 (31,4%)	35 (100%)	0.030
	ne	196 (83,8%)	38 (16,2%)	234 (100%)	
Preoperativno bubrežna insuficijencija	da	12 (66,7%)	6 (33,3%)	18 (100%)	0.085
	ne	208 (82,9%)	43 (17,1%)	251 (100%)	

Pacijenti kojima je rađena reoperacija zbog recidivantnog hiperparatiroidizma se nisu statistički značajno razlikovali u odnosu na one koji su prvi put operisani kada se posmatra pojava intraoperativnih hemodinamskih poremećaja ($p=0,368$) (Tabela 13)

Tabela 13. Učestalost intraoperativnih hemodinamskih poremećaja u odnosu na reoperaciju

		Intraoperativni hemodinamski poremećaji		Ukupno	Sig.
		da	ne		
Reoperacija	da	17 (89,5%)	2 (10,5%)	19 (100%)	0.368
	ne	203 (81,2%)	47 (18,8%)	250 (100%)	
Ukupno		220 (81,8%)	49 (18,2%)	269 (100%)	

Pacijenti koji su intraoperativno imali hemodinamske poremećaje i u postoperativnom periodu su statistički značajnije češće imali hemodinamske poremećaje (0,001) (Tabela 14). Na pojavu hemodinamskih poremećaja nije uticala primena lekova tokom operacije (Tabela 15).

Tabela 14. Učestalost intraoperativnih hemodinamskih poremećaja u odnosu na postojanje postoperativnih hemodinamskih poremećaja

		Intraoperativni hemodinamski poremećaji		Ukupno	Sig.
		da	ne		
Postoperativni hemodinamski poremećaji	da	93 (87,8%)	13 (12,2%)	106 (100%)	0.001
	ne	127 (77,9%)	36 (22,1%)	163 (22,1%)	
Ukupno		220 (100%)	49 (100%)	269 (100%)	

Tabela 15. Učestalost intraoperativnih hemodinamskih poremećaja u odnosu na primenjene lekove

		Intraoperativni hemodinamski poremećaji		Ukupno	Sig.
		da	ne		
grupe lekova	ne	153 (69.5%)	41 (83.7%)	194 (72.1%)	0.135
	anksiolitici	36 (16.4%)	5 (10.2%)	41 (15.2%)	
	aminophyllin	2 (0.9%)	0 (0%)	2 (0.7%)	
	antidepresivi	3 (1.4%)	1 (2.0%)	4 (1.5%)	
	kortiko-preparati	18 (8.2%)	1 (2.0%)	19 (7.1%)	
	anksiolitici+ kortiko-preparati	0 (0%)	1 (2.0%)	1 (0.4%)	
	aminophyllin +kortiko-preparati	6 (2.7%)	0 (0%)	6 (2.2%)	
	anksiolitici+ antidepresivi	2 (0.9%)	0 (0%)	2 (0.7%)	
Ukupno		220 (100%)	49 (100%)	269 (100%)	

Kada se poredi prosečna starost u trenutku operacije onih pacijenata koji su imali intraoperativni hemodinamski poremećaj i onih koji nisu imali ne postoji statistički značajna razlika ($p=0,94$). Takođe, nema razlike ni u prosečni BMI, preoperativna vrednost PTH, serumskog kalcijuma i fosfata između pacijenata koji su imali intraoperativne hemodinamske poremećaje. (Tabela 16)

Tabela 16. Poređenje srednjih vrednosti godina starosti, BMI, preoperativne vrednosti PTH, serumskog kalcijuma i neorganskog fosfata u odnosu na pojavu intraoperativnih hemodinamskih poremećaja

Intraoperativni hemodinamski poremećaji			
Godine starosti P=0,94	da	X_±SD	57.12±12.617
		Med	59.00
		min-max	15-83
	ne	X_±SD	55.31±12.85
		Med	58.00
		min-max	15-82
BMI P=0,787	da	X_±SD	25.93±4.22
		Med	25.62
		min-max	16.87-38.28
	ne	X_±SD	25.75±3.22
		Med	25.66
		min-max	18.73-32.65
PTH P=0,843	da	X_±SD	318.17±352.72
		Med	207.50
		min-max	16.00-2166.00
	ne	X_±SD	326.94±335.48
		Med	233.00
		min-max	61.60-2000.00
Vrednost kalcijuma P=0,974	da	X_±SD	2.94±0.27
		Med	2.91
		min-max	1.43-4.02
	ne	X_±SD	2.95±0.24
		Med	2.89
		min-max	2.58-3.60
Vrednost fosfora P=0,076	da	X_±SD	0.80±0.19
		Med	0.75
		min-max	0.45-1.20
	ne	X_±SD	0.75±0.14
		Med	0.75
		min-max	0.45-1.20

Na Tabeli 17 prikazani su rezultati univarijantne logističke regresione analize za pojavu intraoperativnih hemodinamskih poremećaja. Univarijantnom regresionom analizom je pokazano da su prediktori za pojavu intraoperativnih hemodinamskih poremećaja postojanje preoperativne

hipertenzije i preoperativna hiperlipoproteinemija. Takođe, pacijenti koji su imali intraoperativne hemodinamske poremećaje statistički značajno češće su imali i postoperativne hemodinamske poremećaje i postoperativnu hipertenziju. Multivarijantnom regresionom analizom kao nezavisni prediktivni faktori se izdvojila preoperativna hiperlipoproteinemija, a intraoperativni hemodinamski poremećaji su nezavisni prediktivni faktor za nastanak postoperativnih hemodinamskih poremećaja (Tabela 18).

Tabela 17. Univarijantna regresiona analiza za pojavu intraoperativnih hemodinamskih poremećaja

Varijabla	P	OR	95% interval poverenja
Pol	0,505	0,747	0,318-1,757
Uzrast	0,361	0,808	0,511-1,278
BMI	0,279	1,350	0,784-2,326
ASA status	0,373	0,779	0,450-1,349
PH nalaz	0,629	1,164	0,629-2,151
Vrednost PTH	0,366	1,154	0,846-1,576
Vrednost kalcijuma	0,818	0,947	0,597-1,503
Vrednost fosfora	0,449	0,818	0,486-1,377
Forma bolesti	0,612	1,178	0,625-2,220
Dužina trajanja bolesti	0,309	1,281	0,795-2,066
Vrsta operacije	0,147	1,769	0,818-3,827
Dužina operacije u minutima	0,173	0,688	0,402-1,178
Dužina anestezije u minutima	0,211	0,695	0,393-1,230
Preoperativna hipertenzija	0,029*	2,031	1,077-3,829
Preoperativni poremećaji ritma	0,647	0,839	0,397-1,775
Preoperativna kardiomiopatija	0,854	0,885	0,240-3,262
Preoperativna IBS	0,571	0,756	0,288-1,986
Preoperativni DM	0,715	0,837	0,321-2,179
Preoperativna HLP	0,034*	0,423	0,191-0,936
Preoperativna HBI	0,094	0,413	0,147-1,162
Reoperacija	0,376	1,968	0,440-8,812
Postoperativni hemodinamski poremećaji	0,044*	2,028	1,019-4,036
Postoperativna hipertenzija	0,013*	12,690	1,706-94,400
Postoperativna hipotenzija	0,395	0,728	0,350-1,514
Postoperativna bradikardija	0,999	-	-
Postoperativna tahikardija	0,380	2,526	0,318-20,041
Postoperativne SVES	1,000	-	-

Tabela 18. Multivarijantna regresiona analiza za pojavu intraoperativnih hemodinamskih poremećaja

Varijabla	P	OR	95% interval poverenja
Preoperativna hipertenzija	0,164	1,628	0,819-3,233
Preoperativna hiperlipoproteinemija	0,018*	0,353	0,149-0,838
Postoperativni hemodinamski poremećaji	0,496	1,308	0,604-2,832
Postoperativna hipertenzija	0,032*	10,121	1,217-84,152

Dužina trajanja bolesti od momenta postavljanja dijagnoze do operacije je veća kod pacijenata koji nisu imali intraoperativni hemodinamski poremećaj (21,18 u odnosu na 16,06), ali ova razlika nije statistički značajna, $p=0,074$. Takođe, nije bilo značajne razlike ni u dužini trajanje operacije i trajanja anestezije između ispitivanih grupa. (Tabela 19)

Tabela 19. Poređenje srednjih vrednosti dužine trajanja bolesti, trajanja operacije i trajanja anestezije u odnosu na pojavu intraoperativnih hemodinamskih poremećaja

Intraoperativni hemodinamski poremećaji			
Dužina trajanja bolesti u mesecima P=0,074	da	X_{±SD}	16.06±27.81
		Med	8.00
		min-max	0-264
	ne	X_{±SD}	21.18±42.37
		Med	10.00
		min-max	0-240
Dužina trajanja operacije u minutima P=0,912	da	X_{±SD}	41.73±17.53
		Med	40.00
		min-max	15-120
	ne	X_{±SD}	37.81±14.43
		Med	35.00
		min-max	15-90
Dužina trajanja anestezije u minutima P=0,841	da	X_{±SD}	51.57±18.72
		Med	45.00
		min-max	20-130
	ne	X_{±SD}	45.94±15.00
		Med	45.00
		min-max	20-100

Učestalost pojave intraoperativne hipertenzije se nije statistički značajno razlikovala u odnosu na pol ispitanika (ženski pol: 55,6% u odnosu na 57,1). Intraoperativna hipertenzija se statistički češće javljala u starosnoj grupi preko 61 godinu, u 70,1% slučajeva ($p=0,01$). Takođe, pojava intraoperativne hipertenzije je bila statistički značajnije češća u grupi sa BMI preko 25,01 i u grupi sa ASA skorom 3 ($p=0,03$; $p=0,01$) (Tabela 20).

Tabela 20. Učestalost intraoperativne hipertenzije u odnosu na kliničke karakteristike pacijenata

		Intraoperativna hipertenzija		Ukupno	Sig.
		da	ne		
Pol	muški	20 (55,6%)	16 (44,4%)	36 (100%)	0.863
	ženski	133 (57,1%)	100 (42,9%)	233 (100%)	
Godine starosti	≤40	11 (36,7%)	19 (63,3%)	30 (100%)	0.01
	41-60	60 (49,2%)	62 (50,8%)	122 (100%)	
	≥61	82 (70,1%)	35 (29,9%)	117 (100%)	
BMI	≤20	8 (53,3%)	7 (46,7%)	15 (100%)	0,03
	20.01-25	48 (47,1%)	54 (52,9%)	102 (100%)	
	≥25.01	96 (63,6%)	55 (36,4%)	151 (100%)	
ASA skor	1	6 (28,6%)	15 (71,4%)	21 (100%)	0,01
	2	97 (56,7%)	74 (43,3%)	171 (100%)	
	3	50 (64,9%)	27 (35,1%)	77 (100%)	

Kod pacijenata koji su imali adenom paratiroidne žlezde kao patohistološki supstrat intraoperative hipertenzija je bila prisutna kod 58,1% pacijenata, a kada je u pitanju bila hiperplazija HTA je bila kod polovine pacijenata. Kod jedinog pacijenta sa karcinomom paratiroidne žlezde bila je prisutna intraoperativna HTA. Ove razlike nisu statistički značajne ($p=0,086$). Razlike u učestalosti intraoperativne hipertenzije nisu postojale i kada se posmatraju grupe pacijenata u odnosu na preoperativnu vrednost PTH ($p=0,215$), serumskog kalcijuma ($p=0,408$) i neorganskog fosfata ($p=0,393$). (Tabela 21)

Tabela 21. Učestalost intraoperativne HTA u odnosu na PH nalaz, nivoe serumskog kalcijuma i fosfata

		Intraoperativna hipertenzija		Ukupno	Sig.
		da	ne		
PH nalaz	adenom	140 (58,1%)	101 (41,9%)	241 (100%)	0.086
	hiperplazija	11 (50%)	11 (50%)	22 (100%)	
	karcinom	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	
	ostalo	0 (0%)	4 (100%)	4 (100%)	
PTH	≤99	22 (71%)	9 (29%)	31 (100%)	0.215
	100-199	57 (60%)	38 (40%)	95 (100%)	
	200-299	34 (50,7%)	33 (49,3%)	67 (100%)	
	≥300	40(52,6%)	36 (37,4%)	76 (100%)	
Vrednost kalcijuma	≤2.7	23 (65,7%)	12 (34,3%)	35 (100%)	0.408
	2.71-2.99	76 (58,1%)	55 (41,9%)	131 (100%)	
	≥3.00	53 (53%)	47 (47%)	100 (100%)	
Vrednost fosfata	≤0.7	41 (51,2%)	39(48,8%)	80 (31.3%)	0.393
	0.71-0.99	87 (58,0%)	63 (42%)	150 (58.6%)	
	≥1	17 (65,4%)	9 (34,6%)	26 (10.2%)	

Intraoperativna HTA se statistički značajnije češće javljala kod pacijenata sa koštanom formom bolesti, kod 61,1% pacijenata, dok je najređa pojava bila u asimptomatskoj formi bolesti, kod 38,9% pacijenata ($p=0,029$). Dužina trajanja bolesti po grupama nije imala uticaja na pojavu intraoperativne HTA ($p=0,645$) (Tabela 22)

Tabela 22. Učestalost intraoperativne HTA u odnosu na formu bolesti i dužinu trajanja bolesti po grupama

		Intraoperativna hipertenzija		Ukupno	Sig.
		da	ne		
Forma bolesti	asimptomatska	14 (38,9%)	22(61,1%)	36 (100%)	0.029
	kostana	48 (61,6%)	30 (28,4%)	78 (100%)	
	bubrežna	26 (48,2%)	28 (51,8%)	54 (100%)	
	ostalo	52 (67,5%)	25 (32,5%)	77 (100%)	
	mesovita	13 (54,2%)	11 (45,8%)	24 (100%)	
Dužina trajanja bolesti u mesecima	≤12	115(76.7%)	89(76.7%)	204 (100%)	0.645
	13-36	22 (14.7%)	20 (17.2%)	42 (100%)	
	≥36	13 (8.7%)	7(6.0%)	20 (100%)	

Pojava intraoperativne HTA je bila češća u grupi pacijenata kojima je načinjena subtotalna paratiroidektomija, (63,6% u odnosu na 57,4%) ali ova razlika nije bila statistički značajna ($p=0,223$). Dužina trajanja operacije i anestezije nije imalo uticaja na pojavu intraoperativne HTA. (Tabela 23)

Tabela 23. Učestalost intraoperativne HTA u odnosu na vrstu operacije, dužinu operacije i anestezije

		Intraoperativna hipertenzija		Ukupno	Sig.
		da	ne		
Vrsta operacije	ekstirpacija	144(57,4%)	107(42,6%)	251 (100%)	0.223
	subtotalna	7(63,6%)	4 (36,4%)	11(100%)	
	ostalo	1 (20%)	4(80%)	5 (100%)	
Dužina trajanja operacije u minutima	≤ 30	46(49,5%)	47(50,5%)	93 (100%)	0.159
	31-60	93 (60,4%)	61 (39,6%)	154(100%)	
	≥ 61	14 (66,7%)	7(33,3%)	21 (100%)	
Dužina trajanja anestezije u minutima	≤ 45	73(51,4%)	69(48,6%)	142 (100%)	0.137
	46-90	73 (63,5%)	42 (36,5%)	115(100%)	
	≥ 91	7 (63,6%)	4(36,4%)	11 (100%)	

Kod pacijenata koji su preoperativno imali arterijsku hipertenziju, statistički značajno češće se javljala i intraoperativna HTA ($p=0,01$). Ako se posmatraju pacijenti u odnosu na to da li su imali preoperativne poremećaje ritma, kardiomiopatiju, ishemijsku bolest srca, dijabetes mellitus, hiperlipoproteinemiju u hroničnu bubrežnu insuficijenciju nije bilo statistički značajne razlike u nastanku intraoperativne HTA. (Tabela 24).

Tabela 24. Učestalost intraoperativne HTA u odnosu na postojanje preoperativnih komorbiditeta

		Intraoperativna hipertenzija		Ukupno	Sig.
		da	ne		
Preoperativna HTA	da	122 (66,3%)	62 (33,7%)	184 (100%)	0.01
	ne	31 (36,5%)	54 (63,5%)	85 (100%)	
Preoperativni poremećaji ritma	da	26 (48,2%)	28 (51,8%)	54 (100%)	0.147
	ne	127 (59,1%)	88 (40,9%)	215 (100%)	
Preoperativna kardiomiopatija	da	9 (60%)	6 (40%)	15 (100%)	0.802
	ne	144 (56,7%)	110 (43,3%)	254 (100%)	
Preoperativna IBS	da	17 (63%)	10 (37%)	27 (100%)	0.501
	ne	136 (56,2%)	106 (43,8%)	242 (100%)	
Preoperativno DM	da	20 (69%)	9 (31%)	29 (100%)	0.164
	ne	133 (55,4%)	107 (44,6%)	240 (100%)	
Preoperativno HLP	da	17 (48,6%)	18 (51,4%)	35 (100%)	0.278
	ne	136 (58,1%)	98 (41,9%)	234 (100%)	
Preoperativno bubrežna insuficijencija	da	9 (50%)	9 (50%)	18 (100%)	0.542
	ne	144 (57,4%)	107 (42,6%)	251 (100%)	

Pacijenti kojima je rađena reoperacija zbog recidivantnog hiperparatiroidizma se nisu statistički značajno razlikovali u odnosu na one koji su prvi put operisani kada se posmatra pojava intraoperativne hipertenzije ($p=0,368$) (Tabela 25)

Tabela 25. Učestalost intraoperativne HTA u odnosu na reoperaciju

		Intraoperativna hipertenzija		Ukupno	Sig.
		da	ne		
Reoperacija	da	12 (63,2%)	7 (36,8%)	19 (100%)	0.566
	ne	141 (56,4%)	109 (43,6%)	250 (100%)	
Ukupno		220 (81,8%)	49 (18,2%)	269 (100%)	

Pacijenti koji su u toku operacije imali pojavu hipertenzije nisu statistički značajnije češće imali postoperativne hemodinamske poremećaje ($p=0,15$). Sa druge strane, pacijenti koji su u toku operacije imali hipertenziju statistički značajno ređe su imali postoperativnu hipotenziju ($p=0,01$).

Nije postojala statistički značajna razlika u pojavi postoperativne bradikardije i tahikardije u odnosu to da li je tokom operacije postojala hipertenzija (Tabela 26).

Tabela 26. Učestalost intraoperativne HTA u odnosu na postojanje postoperativnih hemodinamskih poremećaja

		Intraoperativna hipertenzija		Ukupno	Sig.
		da	ne		
Postoperativni hemodinamski poremećaji	da	66 (43.1%)	40 (34.5%)	106 (39.4%)	0.15
	ne	87 (56.9%)	76 (65.5%)	163 (60.6%)	
Ukupno		220 (100%)	49 (100%)	269 (100%)	
Postoperativna HTA	da	41 (26.8%)	6 (5.2%)	47 (17.5%)	0,01
	ne	112 (73.2%)	110 (94.8%)	222 (82.5%)	
Ukupno		153 (100%)	116 (100%)	269 (100%)	
Postoperativna hipertenzivna kriza	da	0	0	0	/
	ne	153 (100%)	116 (100%)	269 (100%)	
Ukupno		153 (100%)	116 (100%)	269 (100%)	
Postoperativna hipotenzija	da	22 (14.4%)	32 (27.6%)	54 (20.1%)	0.01
	ne	131 (85,6%)	84 (72.4%)	215 (79.9%)	
Ukupno		153 (100%)	116 (100%)	269 (100%)	
Postoperativna bradikardija	da	4 (2.6%)	2 (1.7%)	6 (2.2%)	0.624
	ne	149 (97.4%)	114 (98.3%)	263 (97.8%)	
Ukupno		153 (100%)	116 (100%)	269 (100%)	
Postoperativna tahikardija	da	7 (4.6%)	5 (4.3%)	12 (4.5%)	0.917
	ne	146 (95.4%)	111 (95.7%)	257 (95.5%)	
Ukupno		153 (100%)	116 (100%)	269 (100%)	
Postoperativne SVES	da	1 (0.7%)	0 (0%)	1 (0.4%)	0.383
	ne	152 (99.3%)	116 (100%)	268 (99.6%)	
Ukupno		153 (100%)	116 (100%)	269 (100%)	
Postoperativne VES	da	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	/
	ne	153 (100%)	116 (100%)	269 (100%)	
Ukupno		153 (100%)	116 (100%)	269 (100%)	
Postoperativno novonastala AF	da	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	/
	ne	153 (100%)	116 (100%)	269 (100%)	
Ukupno		153 (100%)	116 (100%)	269 (100%)	

Na pojavi intraoperativne HTA nije uticala primena lekova tokom operacije (Tabela 27).

Tabela 27. Učestalost intraoperativne HTA u odnosu na primenjene lekove

		Intraoperativna hipertenzija		Ukupno	Sig.
		da	ne		
grupe lekova	ne	109 (71.2%)	85 (73.3%)	194 (72.1%)	0.472
	anksiolitici	23 (15.0%)	18 (15.5%)	41 (15.2%)	
	aminophyllin	2 (1.3%)	0 (0%)	2 (0.7%)	
	antidepresivi	1 (0.7%)	3 (2.6%)	4 (1.5%)	
	kortiko-preparati	12 (7.8%)	7 (6.0%)	19 (7.1%)	
	anksiolitici+ kortiko-preparati	0 (0%)	1 (0.9%)	1 (0.4%)	
	aminophyllin +kortiko-preparati	5 (3.3%)	1 (0.9%)	6 (2.2%)	
	anksiolitici+ antidepresivi	1 (0.7%)	1 (0.9%)	2 (0.7%)	
Ukupno		153 (100%)	116 (100%)	269 (100%)	

Pacijenti koji su u toku operacije imali pojavu arteriske hipertenzije bili su statistički značajnije stariji ($p=0,01$) i imali su veći BMI ($p=0,005$) u odnosu na one koji nisu imali hipertenziju. Takođe, pacijenti koji su nema razlike ni u prosečni BMI, preoperativna vrednost PTH, serumskog kalcijuma i fosfata između pacijenata koji su imali intraoperativne hemodinamse poremećaje. (Tabela 28)

Tabela 28. Poređenje srednjih vrednosti godina starosti, BMI, preoperativne vrednosti PTH, serumskog kalcijuma i neorganskog fosfata u odnosu na pojavu intraoperativne HTA

Intraoperativna hipertenzija			
Godine starosti P=0,01	da	X_±SD	59.07±11.335
		Med	61.00
		min-max	15-81
	ne	X_±SD	53.79±13.691
		Med	57.00
		min-max	15-83
BMI P=0,005	da	X_±SD	26.50±4.23
		Med	26.00
		min-max	16.87-38.28
	ne	X_±SD	25.12±3.70
		Med	24.80
		min-max	17.63-37.30
PTH P=0,389	da	X_±SD	303.70±350.07
		Med	195.00
		min-max	16-2166.00
	ne	X_±SD	340.96±348.07
		Med	236.90
		min-max	22.30-2000.00
Vrednost kalcijuma P=0,069	da	X_±SD	2.92±0.28
		Med	2.89
		min-max	1.43-3.74
	ne	X_±SD	2.98±0.25
		Med	2.93
		min-max	2.51-4.02
Vrednost fosfora P=0,072	da	X_±SD	0.814±0.20
		Med	0.80
		min-max	0.34-2.15
	ne	X_±SD	0.77±0.15
		Med	0.77
		min-max	0.45-1.20

Dužina trajanja bolesti od momenta postavljanja dijagnoze do operacije se nije statistički značajno razlikovala u odnosu na pacijente koji su imali HTA i one koje nisu imali, p=0,074. Takođe, nije bilo značajne razlike ni u dužini trajanje operacije između ispitivanih grupa. Dužina

trajanja anestezije je bila statistički značajno duža kod pacijenata koji su tokom operacije imali pojavu hipertenzije ($p=0,045$) (Tabela 29)

Tabela 29. Poređenje srednjih vrednosti dužine trajanja bolesti, trajanja operacije i trajanja anestezije u odnosu na pojavu intraoperativne HTA

Intraoperativna hipertenzija			
Dužina trajanja bolesti u mesecima P=0,708	da	X_{±SD}	17.63±31.159
		Med	9.00
		min-max	0-264
	ne	X_{±SD}	16.20±30.850
		Med	7.00
		min-max	0-240
Dužina trajanja operacije u minutima P=0,078	da	X_{±SD}	42.61±17.378
		Med	40.00
		min-max	15-120
	ne	X_{±SD}	38.91±16.461
		Med	35.00
		min-max	15-100
Dužina trajanja anestezije u minutima P=0,045	da	X_{±SD}	52.48±18.67
		Med	50.00
		min-max	20-130
	ne	X_{±SD}	48.00±17.34
		Med	45.00
		min-max	20-115

Na Tabeli 30 prikazani su rezultati univarijantne logističke regresione analize za pojavu intraoperativne hipertenzije. Univarijantnom regresionom analizom je pokazano da su prediktori za pojavu intraoperativne hipertenzije uzrast preko 61 godinu, BMI preko 25, ASA status 3, dužina anestezije preko 90 minuta i prisutna preoperativna hipertenzija. Takođe, pacijenti koji su imali hipertenziju u toku operacije statistički značajno češće su imali postoperativnu hipertenziju i postoperativnu hipotenziju. Multivarijantnom regresionom analizom kao nezavisni prediktivni

faktori su se izdvojili uzrast i preoperativna hipertenzija, a intraoperativna hipertenzija je nezavisni prediktivni faktor za nastanak postoperativne hipertenzije (Tabela 31).

Tabela 30. Univarijantna regresiona analiza za pojavu intraoperativne hipertenzije.

Varijabla	P	OR	95% interval poverenja
Pol	0,863	0,940	0,464-1,950
Uzrast	0,001*	0,467	0,318-0,685
BMI	0,027*	0,633	0,422-0,950
ASA status	0,009*	0,555	0,357-0,864
PH nalaz	0,062	1,742	0,973-3,119
Vrednost PTH	0,068	1,255	0,983-1,601
Vrednost kalcijuma	0,187	1,280	0,887-1,848
Vrednost fosfora	0,173	0,752	0,498-1,134
Forma bolesti	0,666	1,114	0,683-1,817
Dužina trajanja bolesti	0,718	0,928	0,619-1,391
Vrsta operacije	0,279	1,504	0,718-3,147
Dužina operacije u minutima	0,060	0,672	0,444-1,017
Dužina anestezije u minutima	0,049*	0,986	0,972-1,000
Preoperativna hipertenzija	0,001*	3,428	2,003-5,865
Preoperativni poremećaji ritma	0,149	0,643	0,353-1,171
Preoperativna kardiomiopatija	0,802	1,146	0,396-3,315
Preoperativna IBS	0,502	1,325	0,583-3,012
Preoperativni DM	0,168	1,788	0,782-4,087
Preoperativna HLP	0,289	0,681	0,334-1,387
Preoperativna HBI	0,543	0,743	0,285-1,935
Reoperacija	0,567	1,325	0,505-3,479
Postoperativni hemodinamski poremećaji	0,151	1,441	0,875-2,374
Postoperativna hipertenzija	0,001*	6,711	2,739-16,444
Postoperativna hipotenzija	0,008*	0,441	0,240-0,810
Postoperativna bradikardija	0,627	1,530	0,275-8,501
Postoperativna tahikardija	0,917	1,064	0,329-3,443
Postoperativne SVES	1,000	-	-

Tabela 31. Multivarijantna regresiona analiza za pojavu intraoperativne hipertenzije

Varijabla	P	OR	95% interval poverenja
Uzrast	0,016*	0,569	0,360-0,901
BMI	0,252	0,774	0,499-1,200
ASA status	0,768	0,926	0,555-1,544
Dužina anestezije u minutima	0,055	0,985	0,970-1,000
Preoperativna hipertenzija	0,024*	2,080	1,102-3,925
Postoperativna hipertenzija	0,001*	5,187	2,058-13,072
Postoperativna hipotenzija	0,236	0,670	0,346-1,300

U toku istraživanja kod 4 (1,5%) pacijenta došlo je do razvoja intraoperativne hipertenzivne krize. Sva 4 slučaja intraoperativne hipertenzivne krize su registrovana kod osoba ženskog pola i u grupi sa BMI preko 25, ali zbog malog broja ova razlika nije bila statistički značajna. Takođe, nije bilo statistički značajne razlike kada su se posmatrale godine starosti i ASA skor. (Tabela 32)

Tabela 32. Učestalost intraoperativne hipertenzivne krize u odnosu na kliničke karakteristike pacijenata

		Intraoperativna hipertenzivna kriza		Ukupno	Sig.
		da	ne		
Pol	muški	0 (0%)	36 (100%)	36 (100%)	0.428
	ženski	4 (1,7%)	229 (98,3%)	233 (100%)	
Godine starosti	≤40	0 (0%)	30 (100%)	30 (100%)	0.774
	41-60	2 (1,6%)	120 (98,4%)	122 (100%)	
	≥61	2 (1,7%)	115 (98,3%)	117 (100%)	
BMI	≤20	0 (0%)	15 (100%)	15 (100%)	0.207
	20.01-25	0 (0%)	102 (100%)	102 (100%)	
	≥25.01	4 (2,6%)	147 (97,4%)	151 (100%)	
ASA skor	1	0 (0%)	21 (100%)	21 (100%)	0.811
	2	3 (1,7%)	168 (98,3%)	171 (100%)	
	3	1 (1,3%)	76 (98,7%)	77 (100%)	

Intraoperativna hipertenzivna kriza je bila prisutna kod 3 pacijenta koji su kao patohistološki supstrat imali adenom paratiroidne žlezde i kod 1 pacijenta sa hiperplazijom. Ova razlika nije bila

statistički značajna ($p=0,666$). Takođe, nije bilo statistički značajne razlike u distribuciji pacijenata sa intraoperativnom hipertenzivnom krizom i kada se posmatraju preoperativne vrednosti PTH, kalcijuma i fosfata. (Tabela 33)

Tabela 33. Učestalost intraoperativne hipertenzivne krize u odnosu na PH nalaz, nivoe serumskog kalcijuma i fosfata

		Intraoperativna hipertenzivna kriza		Ukupno	Sig.
		da	ne		
PH nalaz	adenom	3 (1,2%)	238 (98,8%)	241 (100%)	0.666
	hiperplazija	1 (4,5%)	21 (95,5%)	22 (100%)	
	karcinom	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)	
	ostalo	0 (0%)	4 (100%)	4 (100%)	
PTH	≤ 99	0 (0%)	31 (100%)	31 (100%)	0.652
	100-199	1 (1,1%)	94 (98,9%)	95 (100%)	
	200-299	2 (3,3%)	65 (96,7%)	67 (100%)	
	≥ 300	1 (1,3%)	75 (98,7%)	76 (100%)	
Vrednost kalcijuma	≤ 2.7	0 (0%)	35 (100%)	35 (100%)	0.282
	2.71-2.99	1 (0,8%)	130 (99,2%)	131 (100%)	
	≥ 3.00	3 (3%)	97 (97%)	100 (100%)	
Vrednost fosfata	≤ 0.7	2 (2,5%)	78 (97,5%)	80 (31.3%)	0.631
	0.71-0.99	2 (1,3%)	148 (98,7%)	150 (58.6%)	
	≥ 1	0 (0%)	26 (100%)	26 (10.2%)	

Intraoperativna hipertenzivna kriza se javila kod 2 pacijenta sa koštanom formom bolesti i kod jednog pacijenta sa bubrežnom formom bolesti, tako da nije postojala statistički značajna razlika u pojavi ovog poremećaja u odnosu na formu primarnog hiperparatiroidizma. Kod pacijenata sa najkraćim trajanjem bolesti, ispod godinu dana, najčešće se javljala intraoperativna hipertenzivna kriza, kod 3 pacijenta, ali zbog malog broja slučajeva pojave ovog poremećaja ova razlika nije bila statistički značajna. (Tabela 34)

Tabela 34. Učestalost intraoperativne hipertenzivne krize u odnosu na formu bolesti i dužinu trajanja bolesti po grupama

		Intraoperativna hipertenzivna kriza		Ukupno	Sig.
		da	ne		
Forma bolesti	asimptomatska	0 (0%)	36 (100%)	36 (100%)	0.810
	kostana	2 (2,6%)	76 (97,4%)	78 (100%)	
	bubrežna	1 (1,8%)	53 (98,2%)	54 (100%)	
	ostalo	1 (1,3%)	76 (98,7%)	77 (100%)	
	mesovita	0 (0%)	24 (100%)	24 (100%)	
Dužina trajanja bolesti u mesecima	≤12	3 (1,5%)	201(98,5%)	204 (100%)	0.769
	13-36	1 (2,4%)	41 (97,6%)	42 (100%)	
	≥36	0 (0%)	20(100%)	20 (100%)	

Pojava intraoperativne hipertenzivne krize je bila prisutna samo kod pacijenata kojima je radna ekstirpacija adenoma paratiroidne žlezde, ali zbog male učestalosti ove pojave ova razlika nije bila statistički značajna ($p=0,879$). Nije postojala statistički značajna razlika kada se posmatra dužina operacije i dužina anestezije u odnosu na pojavu intraoperativne hipertenzivne krize.

(Tabela 35)

Tabela 35. Učestalost intraoperativne hipertenzivne krize u odnosu na vrstu operacije, dužinu operacije i anestezije

		Intraoperativna hipertenzivna kriza		Ukupno	Sig.
		da	ne		
Vrsta operacije	ekstirpacija	4 (1,6%)	249 (98,4%)	251 (100%)	0.879
	subtotalna	0 (0%)	11 (100%)	11(100%)	
	ostalo	0 (0%)	5 (100%)	5 (100%)	
Dužina trajanja operacije u minutima	≤30	2 (2,2%)	91(97,8%)	93 (100%)	0.729
	31-60	2 (1,3%)	152 (98,7%)	154(100%)	
	≥61	0 (0%)	21(100%)	21 (100%)	
Dužina trajanja anestezije u minutima	≤45	4 (2,8%)	138 (97,2%)	142 (100%)	0.165
	46-90	0 (0%)	115 (100%)	115(100%)	
	≥91	0 (0%)	11 (100%)	11 (100%)	

Sva 4 slučaja pojave intraoperativne hipertenzivne krize su se javila kod pacijenata koji su se lečili od arterijske hipertenzije, ali s obzirom na mali broj slučajeva ovog intraoperativnog poremećaja ova razlika nije bila statistički značajna ($p=0,171$). Nije bilo statistički značajne razlike ni kada su se posmatrali pacijenti u odnosu na to da li su imali preoperativne poremećaje ritma, kardiomiopatiju, ishemijsku bolest srca, dijabetes mellitus, hiperlipoproteinemiju i hroničnu bubrežnu insuficijenciju (Tabela 36).

Tabela 36. Učestalost intraoperativne hipertenzivne krize u odnosu na postojanje preoperativnih komorbiditeta

		Intraoperativna hipertenzivna kriza		Ukupno	Sig.
		da	ne		
Preoperativna HTA	da	4 (2,2%)	180 (97,8%)	184 (100%)	0.171
	ne	0 (0%)	85 (100%)	85 (100%)	
Preoperativni poremećaji ritma	da	0 (0%)	54 (100%)	54 (100%)	0.313
	ne	4 (1,9%)	211 (98,1%)	215 (100%)	
Preoperativna kardiomiopatija	da	0 (0%)	15 (100%)	15 (100%)	0.624
	ne	4 (1,6%)	250 (98,4%)	254 (100%)	
Preoperativna IBS	da	0 (0%)	27 (100%)	27 (100%)	0.501
	ne	4 (1,7%)	238 (98,3%)	242 (100%)	
Preoperativno DM	da	0 (0%)	29 (100%)	29 (100%)	0.484
	ne	4 (1,7%)	236 (98,3%)	240 (100%)	
Preoperativno HLP	da	0 (0%)	35 (100%)	35 (100%)	0.436
	ne	4 (1,7%)	230 (98,3%)	234 (100%)	
Preoperativno bubrežna insuficijencija	da	0 (0%)	18 (100%)	18 (100%)	0.589
	ne	4 (1,6%)	247 (98,4%)	251 (100%)	

Pacijenti kojima je rađena reoperacija zbog recidivantnog hiperparatiroidizma nisu toko operacije imali hipertenzivnu krizu. ($p=0,579$) (Tabela 37)

Tabela 37. Učestalost intraoperativne hipertenzivne krize u odnosu na reoperaciju

		Intraoperativna hipertenzivna kriza		Ukupno	Sig.
		da	ne		
Reoperacija	da	0 (0%)	19 (100%)	19 (100%)	0.579
	ne	4 (1,6%)	246 (98,4%)	250 (100%)	
Ukupno		220 (81,8%)	49 (18,2%)	269 (100%)	

Pacijenti koji su u toku operacije imali pojavu hipertenzivne krize imali su češće postoperativne hemodinamske poremećaje (75% u odnosu na 38,9%), ali ova razlika nije bila statistički značajna ($p=0,142$). Takođe, pacijenti koji su imali hipertenzivnu krizu tokom operacije češće su imali i hipertenziju postoperativno (50% u odnosu na 17%) ali ova razlika nije bila statistički značajna ($p=0,08$). Nije bilo statistički značajne razlike ni u pojavi ostalih hemodinamskih poremećaja. (Tabela 38).

Tabela 38. Učestalost intraoperativne hipertenzivne krize u odnosu na postojanje postoperativnih hemodinamskih poremećaja

		Intraoperativna hipertenzivna kriza		Ukupno	Sig.
		da	ne		
Postoperativni hemodinamski poremećaji	da	3 (75%)	103 (38.9%)	106 (39.4%)	0,142
	ne	1 (25%)	162 (61.1%)	163 (60.6%)	
Ukupno		4 (100%)	265 (100%)	269 (100%)	
Postoperativna HTA	da	2 (50%)	45 (17.0%)	47 (17.5%)	0,08
	ne	2 (50%)	220 (83.0%)	222 (82.5%)	
Ukupno		4 (100%)	265 (100%)	269 (100%)	
Postoperativna hipertenzivna kriza	da	0	0	0	/
	ne	4 (100%)	265 (100%)	269 (100%)	
Ukupno		4 (100%)	265 (100%)	269 (100%)	
Postoperativna hipotenzija	da	1 (25%)	53 (20.0%)	54 (20.1%)	0.804
	ne	3 (75%)	212 (80.0%)	215 (79.9%)	
Ukupno		4 (100%)	265 (100%)	269 (100%)	
Postoperativna bradikardija	da	0 (0%)	6 (2.3%)	6 (2.2%)	0.761
	ne	4 (100%)	259 (97.7%)	263 (97.8%)	
Ukupno		4 (100%)	265 (100%)	269 (100%)	
Postoperativna tahikardija	da	0 (0%)	12 (4.5%)	12 (4.5%)	0.663
	ne	4 (100%)	253 (95.5%)	257 (95.5%)	
Ukupno		4 (100%)	265 (100%)	269 (100%)	
Postoperativne SVES	da	0 (0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0.902
	ne	4 (100%)	264 (99.6%)	268 (99.6%)	
Ukupno		4 (100%)	265 (100%)	269 (100%)	
Postoperativne VES	da	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	/
	ne	4 (100%)	265 (100%)	269 (100%)	
Ukupno		4 (100%)	265 (100%)	269 (100%)	
Postoperativno novonastala AF	da	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	/
	ne	4 (100%)	265 (100%)	269 (100%)	
Ukupno		4 (100%)	265 (100%)	269 (100%)	

Primena lekova tokom operacije nije uticala na pojavu intraoperativne hipertenzivne krize

(Tabela 39).

Tabela 39. Učestalost intraoperativne hipertenzivne krize u odnosu na primenjene lekove

		Intraoperativna hipertenzivna kriza		Ukupno	Sig.
		da	ne		
grupe lekova	ne	2 (50%)	192 (72.5%)	194 (72.1%)	0.919
	anksiolitici	1 (25%)	40 (15.1%)	41 (15.2%)	
	aminophyllin	0 (0%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)	
	antidepresivi	0 (0%)	4 (1.5%)	4 (1.5%)	
	kortiko-preparati	1 (25%)	18 (6.8%)	19 (7.1%)	
	anksiolitici+ kortiko-preparati	0 (0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	
	aminophyllin +kortiko-preparati	0 (0%)	6 (2.3%)	6 (2.2%)	
	anksiolitici+ antidepresivi	0 (0%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)	
Ukupno		4 (100%)	259 (100%)	269 (100%)	

Pacijenti koji su imali intraoperativnu hipertenzivnu krizu su bili nešto stariji u odnosu na one koje nisu imali (60,5 u odnosu na 56,7), ali ova razlika nije bila statistički značajna razlika ($p=0,561$). Oni pacijenti koji su imali intraoperativnu hipertenzivnu krizu su imali statistički značajno veći BMI (30,9 u odnosu na 25,82), ($p=0,01$) i vrednost serumskog kalcijuma (3,22 mmol/l u odnosu na 2,94 mmol/L, $p=0,0345$). Nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na vrednost PTH i serumskog fosfora. (Tabela 40)

Tabela 40. Poređenje srednjih vrednosti godina starosti, BMI, preoperativne vrednosti PTH, serumskog kalcijuma i neorganskog fosfata u odnosu na pojavu intraoperativne hipertenzivne krize

Intraoperativna hipertenzivna kriza			
Godine starosti P=0,561	da	X_±SD	60.50±13.026
		Med	58.50
		min-max	47-78
	ne	X_±SD	56.74±12.666
		Med	59.00
		min-max	15-83
BMI P=0,01	da	X_±SD	30.94±4.31
		Med	29.7
		min-max	27.26-37.10
	ne	X_±SD	25.82±4.01
		Med	25.60
		min-max	16.87-38.28
PTH P=0,88	da	X_±SD	294.75±105.46
		Med	281.00
		min-max	181.00-436.00
	ne	X_±SD	321.31±353.31
		Med	211.50
		min-max	16.00-2166.00
Vrednost kalcijuma P=0,034	da	X_±SD	3.22±0.37
		Med	3.30
		min-max	2.72-3.54
	ne	X_±SD	2.94±0.26
		Med	2.90
		min-max	1.43-4.02
Vrednost fosfora P=0,320	da	X_±SD	0.69±0.10
		Med	0.72
		min-max	0.56-0.77
	ne	X_±SD	0.78±0.18
		Med	0.80
		min-max	0.34-2.15

Dužina trajanja bolesti od momenta postavljanja dijagnoze do operacije se nije statistički značajno razlikovala u odnosu na pacijente koji su imali hipertenzivnu krizu i one koje nisu imali, $p=0,649$. Takođe, nije bilo značajne razlike ni u dužini trajanje operacije i trajanja anestezije između ispitivanih grupa. (Tabela 41)

Tabela 41. Poređenje srednjih vrednosti dužine trajanja bolesti, trajanja operacije i trajanja anestezije u odnosu na pojavu intraoperativne hipertenzivne krize

Intraoperativna hipertenzivna kriza			
Dužina trajanja bolesti mesecima P=0,649	da	X_±SD	10.00±10.49
		Med	7.50
		min-max	1-24
	ne	X_±SD	17.11±31.18
		Med	9.00
		min-max	0-264
Dužina trajanja operacije minutima P=0,314	da	X_±SD	32.50±2.89
		Med	32.50
		min-max	30-35
	ne	X_±SD	41.16±17.152
		Med	40.00
		min-max	15-120
Dužina trajanja anestezije minutima P=0,841	da	X_±SD	
		Med	
		min-max	
	ne	X_±SD	50.72±18.30
		Med	45.00
		min-max	20-130

U toku istraživanja kod 129 (48%) pacijenata došlo je do razvoja intraoperativne tahikardije. Nije postojala statistički značajna razlika u pojavi intraoperativne tahikardije kada se posmatrao pol i ASA skor. Pacijenti u starosnoj grupi ispod 40 godina statistički značajno češće su imali u toku opracije tahikardiju (73,3%, $p=0,001$). Dve trećine pacijenata sa BMI ispod 20 su imali napad

tahikardije u toku operacije, nešto češće u odnosu na pacijente sa BMI od 20 do 25 (53,9%), i one sa BMI preko 25 (41,7%). Ova razlika je bila na granici statističke značajnosti. (Tabela 42)

Tabela 42. Učestalost intraoperativne tahikardije u odnosu na kliničke karakteristike pacijenata

		Intraoperativna tahikardija		Ukupno	Sig.
		da	ne		
Pol	muški	15 (41,7%)	21 (58,3%)	36 (100%)	0.417
	ženski	114 (48,9%)	119 (51,1%)	233 (100%)	
Godine starosti	≤40	22 (73,3%)	8 (26,7%)	30 (100%)	0.001
	41-60	63 (51,6%)	59 (48,4%)	122 (100%)	
	≥61	44 (37,6%)	73 (62,4%)	117 (100%)	
BMI	≤20	10 (66,7%)	5 (33,3%)	15 (100%)	0.052
	20.01-25	55 (53,9%)	47 (46,1%)	102 (100%)	
	≥25.01	63 (41,7%)	88 (58,3%)	151 (100%)	
ASA skor	1	13 (61,9%)	8 (38,1%)	21 (100%)	0.353
	2	82 (47,9%)	89 (52,1%)	171 (100%)	
	3	34 (44,2%)	43 (55,8%)	77 (100%)	

Intraoperativna tahikardija je bila prisutna kod 46,9% pacijenata koji su kao patohistološki supstrat imali adenom paratiroidne žlezde, i kod 54,5% pacijenata sa hiperplazijom. Jedini pacijent sa karcinomom paratiroidne žlezde je imao tahikardiju tokom operacije. Ova razlika nije bila statistički značajna. Pacijenti sa preoperativnom vrednošću serumskog kalcijuma preko 3,00 mmol/L imali su statistički značajno češće tahikardiju tokom paratiroidektomije ($p=0,009$). Preoperativna vrednost PTH i serumskog fosfata nije se statistički značajn razlikovala. (Tabela 43)

Tabela 43. Učestalost intraoperativne tahikardije u odnosu na PH nalaz, nivoe serumskog kalcijuma i fosfata

		Intraoperativna tahikardija		Ukupno	Sig.
		da	ne		
PH nalaz	adenom	113 (46,9%)	128 (53,1%)	241 (100%)	0.664
	hiperplazija	12 (54,5%)	10 (45,5%)	22 (100%)	
	karcinom	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	
	ostalo	2 (50%)	2 (50%)	4 (100%)	
PTH	≤99	13 (41,9%)	18 (58,1%)	31 (100%)	0.220
	100-199	41 (43,2%)	54 (56,8%)	95 (100%)	
	200-299	31 (46,3%)	36 (53,7%)	67 (100%)	
	≥300	44 (57,9%)	32 (42,1%)	76 (100%)	
Vrednost kalcijuma	≤2.7	11 (31,4%)	24(68,6%)	35 (100%)	0.009
	2.71-2.99	58(44,3%)	73 (55,7%)	131 (100%)	
	≥3.00	59 (59%)	41 (41%)	100 (100%)	
Vrednost fosfata	≤0.7	42 (52,5%)	38 (47,5%)	80 (31.3%)	0.572
	0.71-0.99	68 (45,3%)	82 (54,7%)	150 (58.6%)	
	≥1	13 (50%)	13 (50%)	26 (10.2%)	

Distribucija pojave intraoperativne tahikardije se nije statistički značajno razlikovala u odnosu na formu bolesti i dužinu trajanja bolesti od postavljanja dijagnoze do dana operacije. (Tabela 44)

Tabela 44. Učestalost intraoperativne tahikardije u odnosu na formu bolesti i dužinu trajanja bolesti po grupama

		Intraoperativna tahikardija		Ukupno	Sig.
		da	ne		
Forma bolesti	asimptomatska	15 (41,7%)	21 (58,3%)	36 (100%)	0.612
	kostana	34 (43,6%)	44 (56,4%)	78 (100%)	
	bubrežna	30 (55,6%)	24 (44,4%)	54 (100%)	
	ostalo	39 (39%)	38 (61%)	77 (100%)	
	mesovita	11 (45,8%)	13 (54,2%)	24 (100%)	
Dužina trajanja bolesti u mesecima	≤12	104 (51%)	100 (49%)	204 (100%)	0.112
	13-36	14 (33,3%)	28 (66,7%)	42 (100%)	
	≥36	10 (50%)	10 (50%)	20 (100%)	

Učestalost javljanja intraoperativne tahikardije je bila najveća u grupi pacijenata kojima je načinjena subtotalna paratiroidektomija (81,8%), ali ova razlika nije bila statistički značajna. Takođe, nije bilo razlike ni u pojavi intraoperativne tahikardije kada se posmatra dužina operacije i dužina anestezije. (Tabela 45)

Tabela 45. Učestalost intraoperativne tahikardije u odnosu na vrstu operacije, dužinu operacije i anestezije

		Intraoperativna tahikardije		Ukupno	Sig.
		da	ne		
Vrsta operacije	ekstirpacija	117 (46,6%)	134(53,4%)	251 (100%)	0.068
	subtotalna	9 (81,8%)	2 (18,2%)	11(100%)	
	ostalo	2 (40%)	3 (50%)	5 (100%)	
Dužina trajanja operacije u minutima	≤30	46 (49,5%)	47(50,5%)	93 (100%)	0.606
	31-60	71 (46,1%)	83 (53,9%)	154(100%)	
	≥61	12 (57,1%)	9 (42,9%)	21 (100%)	
Dužina trajanja anestezije u minutima	≤45	67 (47,1%)	75 (52,9%)	142 (100%)	0.884
	46-90	56 (48,7%)	59 (51,3%)	115(100%)	
	≥91	6 (54,5%)	5 (45,5%)	11 (100%)	

Pojava intraoperativne tahikardije je bila statistički značajnije češća kod pacijenata koji nisu imali preoperativno dijagnostikovani ishemijsku bolesti srca (50% u odnosu na 29,6%, $p=0,044$). Nije bilo statistički značajne razlike ni kada su se posmatrali pacijenti u odnosu na to da li su imali preoperativne poremećaje ritma, kardiomiopatiju, dijabetes mellitus, hiperlipoproteinemiju i hroničnu bubrežnu insuficijenciju (Tabela 46).

Tabela 46. Učestalost intraoperativne tahikardije u odnosu na postojanje preoperativnih komorbiditeta

		Intraoperativna tahikardija		Ukupno	Sig.
		da	ne		
Preoperativna HTA	da			184 (100%)	
	ne			85 (100%)	
Preoperativni poremećaji ritma	da	27 (50%)	27 (50%)	54 (100%)	0.737
	ne	102 (47,4%)	113 (52,6%)	215 (100%)	
Preoperativna kardiomiopatija	da	6 (40%)	9 (60%)	15 (100%)	0.526
	ne	123 (48,4%)	131 (51,6%)	254 (100%)	
Preoperativna IBS	da	8 (29,6%)	19 (60,4%)	27 (100%)	0.044
	ne	121 (50%)	121 (50%)	242 (100%)	
Preoperativno DM	da	10 (34,5%)	19 (65,5%)	29 (100%)	0.124
	ne	119 (49,6%)	121 (40,4%)	240 (100%)	
Preoperativno HLP	da	12 (34,3%)	23 (65,7%)	35 (100%)	0.083
	ne	117 (50%)	117(50%)	234 (100%)	
Preoperativno bubrežna insuficijencija	da	7 (38,9%)	11 (61,1%)	18 (100%)	0.425
	ne	122 (48,6%)	129 (51,4%)	251 (100%)	

Pacijenti kojima je rađena reoperacija zbog recidivantnog hiperparatiroidizma tokom operacije su imali nešto ređe pojavu tahikardije, ali ova razlika nije bila statistički značajna ($p=0,1389$) (Tabela 47)

Tabela 47. Učestalost intraoperativne tahikardije u odnosu na reoperaciju

		Intraoperativna tahikardije		Ukupno	Sig.
		da	ne		
Reoperacija	da	6 (31,6%)	13 (68,4%)	19 (100%)	0.138
	ne	123 (49,2%)	127 (50,8%)	250 (100%)	
Ukupno		220 (81,8%)	49 (18,2%)	269 (100%)	

Pacijenti koji su u toku operacije imali pojavu tahikardije imali su statistički značajno češće postoperativne hemodinamske poremećaje (46,5% u odnosu na 32,9%, $p=0,022$). Takođe, pacijenti koji su imali tahikardiju tokom operacije statistički značajno češće su imali i postoperativno tahikardiju (7% u odnosu na 2,1%, $p=0,001$). Kada se posmatraju ostali

hemodinamski poremećaji u postoperativnom periodu, kao što je pojava hipertenzije, hipertenzivne krize, hipotenzije, bradikardije, VES, SVES i novonastale atrijalne fibrilacije nije bilo statistički značajne razlike. (Tabela 48).

Tabela 48. Učestalost intraoperativne tahikardije u odnosu na postojanje postoperativnih hemodinamskih poremećaja

		Intraoperativna tahikardija		Ukupno	Sig.
		da	ne		
Postoperativni hemodinamski poremećaji	da	60 (46.5%)	46 (32.9%)	106 (39.4%)	0,022
	ne	69 (53.5%)	94 (67.1%)	163 (60.6%)	
Ukupno		4 (100%)	265 (100%)	269 (100%)	
Postoperativna HTA	da	26 (20.2%)	21 (15.0%)	47 (17.5%)	0,226
	ne	103 (79.8%)	119 (85.0%)	222 (82.5%)	
Ukupno		129 (100%)	140 (100%)	269 (100%)	
Postoperativna hipertenzivna kriza	da	0	0	0	/
	ne	129 (100%)	140 (100%)	269 (100%)	
Ukupno		129 (100%)	140 (100%)	269 (100%)	
Postoperativna hipotenzija	da	31 (24.0%)	23 (16.4%)	54 (20.1%)	0.12
	ne	98 (76.0%)	117 (83.6%)	215 (79.9%)	
Ukupno		129 (100%)	140 (100%)	269 (100%)	
Postoperativna bradikardija	da	2 (1.6%)	4 (2.9%)	6 (2.2%)	0.468
	ne	127 (98.4%)	136 (97.1%)	263 (97.8%)	
Ukupno		129 (100%)	140 (100%)	269 (100%)	
Postoperativna tahikardija	da	9 (7.0%)	3 (2.1%)	12 (4.5%)	0.001
	ne	120 (93.0%)	137 (97.9%)	257 (95.5%)	
Ukupno		129 (100%)	140 (100%)	269 (100%)	
Postoperativne SVES	da	1 (0.8%)	0 (0%)	1 (0.4%)	0.297
	ne	128 (99.2%)	140 (100%)	268 (99.6%)	
Ukupno		129 (100%)	140 (100%)	269 (100%)	
Postoperativne VES	da	0 (0%)	0(0%)	0 (0%)	/
	ne	129 (100%)	140 (100%)	269 (100%)	
Ukupno		129 (100%)	140 (100%)	269 (100%)	
Postoperativno novonastala AF	da	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	/
	ne	129 (100%)	140 (100%)	269 (100%)	
Ukupno		129 (100%)	140 (100%)	269 (100%)	

Na pojavu intraoperativne tahikardije nije uticala primena različitih lekova tokom operacije (Tabela 49).

Tabela 49. Učestalost intraoperativne tahikardije u odnosu na primenjene lekove

		Intraoperativna tahikardija		Ukupno	Sig.
		da	ne		
grupe lekova	ne	94 (72.9%)	100(71.4%)	194 (72.1%)	0.580
	anksiolitici	17 (13.2%)	24 (17.1%)	41 (15.2%)	
	aminophyllin	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)	
	antidepresivi	1 (0.8%)	3 (2.1%)	4 (1.5%)	
	kortiko-preparati	10 (7.8%)	9 (6.4%)	19 (7.1%)	
	anksiolitici+ kortiko-preparati	0 (0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)	
	aminophyllin +kortiko-preparati	4 (3.1%)	2 (1.4%)	6 (2.2%)	
	anksiolitici+ antidepresivi	2 (1.6%)	0 (0%)	2 (0.7%)	
Ukupno		129 (100%)	140 (100%)	269 (100%)	

Pacijenti koji su imali intraoperativnu tahikardiju su bili statistički značajno mlađi u odnosu na one koje nisu imali (54,2 u odnosu na 59,2, $p=0,001$). Nije bilo razlike u prosečnom BMI, preoperativnim vrednostima PTH, kalcijuma i fosfora. (Tabela 50)

Tabela 50. Poređenje srednjih vrednosti godina starosti, BMI, preoperativne vrednosti PTH, serumskog kalcijuma i neorganskog fosfata u odnosu na pojavu intraoperativne tahikardije

Intraoperativna tahikardije			
Godine starosti P=0,001	da	X_±SD	54.18±13.96
		Med	56.00
		min-max	15-83
	ne	X_±SD	59.20±10.82
		Med	61.00
		min-max	15-82
BMI P=0,306	da	X_±SD	25.60±4.46
		Med	24.93
		min-max	16.87-37.50
	ne	X_±SD	26.11±3.64
		Med	25.95
		min-max	17.63-38.28
PTH P=0,139	da	X_±SD	352.56±377.03
		Med	229.00
		min-max	16.00-1850.00
	ne	X_±SD	289.55±319.51
		Med	199.00
		min-max	41.60-2166.00
Vrednost kalcijuma P=0,06	da	X_±SD	2.95±0.26
		Med	2.95
		min-max	2.34-4.02
	ne	X_±SD	2.89±0.26
		Med	2.88
		min-max	1.43-3.60
Vrednost fosfora P=0,651	da	X_±SD	0.79±0.21
		Med	0.80
		min-max	0.44-2.15
	ne	X_±SD	0.80±0.15
		Med	0.78
		min-max	0.34-1.20

Dužina trajanja bolesti od momenta postavljanja dijagnoze do operacije se nije statistički značajno razlikovala u odnosu na pacijente koji su imali intraoperativnu tahikardiju i one koje

nisu imali, $p=0,682$. Takođe, nije bilo značajne razlike ni u dužini trajanje operacije i trajanja anestezije između ispitivanih grupa. (Tabela 51)

Tabela 51. Poređenje srednjih vrednosti dužine trajanja bolesti, trajanja operacije i trajanja anestezije u odnosu na pojavu intraoperativne tahikardije

Intraoperativna tahikardija			
Dužina trajanja bolesti mesecima P=0,682	da	X_{±SD}	16.20±26.67
		Med	9.00
		min-max	0-168
	ne	X_{±SD}	17.75±34.57
		Med	8.00
		min-max	0-264
Dužina trajanja operacije minutima P=0,901	da	X_{±SD}	41.16±16.718
		Med	35.00
		min-max	15-100
	ne	X_{±SD}	40.90±17.43
		Med	40.00
		min-max	15-120
Dužina trajanja anestezije minutima P=0,355	da	X_{±SD}	51.63±18.29
		Med	45.00
		min-max	20-115
	ne	X_{±SD}	49.57±18.15
		Med	45.00
		min-max	20-130

Na Tabeli 52 prikazani su rezultati univarijantne logističke regresione analize za pojavu intraoperativne tahikardije. Univarijantnom regresionom analizom je pokazano da su prediktori za pojavu intraoperativne tahikardije predstavljaju uzrast preko 60 godina, BMI preko 25, vrednost kalcijuma preko 3,0 mmol/L, preoperativna hipertenzija i preoperativna ishemijska bolest srca. Takođe, pacijenti koji su imali intraoperativnu tahikardiju statistički značajno češće su imali i postoperativne hemodinamske poremećaje. Multivarijantnom regresionom analizom

kao nezavisni prediktivni faktori su se izdvojili godine starosti, BMI i vrednost kalcijuma.

(Tabela 53)

Tabela 52. Univarijantna regresiona analiza za pojavu intraoperativne tahikardije

Varijabla	P	OR	95% interval poverenja
Pol	0,418	0,746	0,366-1,518
Uzrast	0,001*	1,988	1,361-2,905
BMI	0,016*	1,651	1,098-2,482
ASA status	0,208	1,314	0,859-2,011
PH nalaz	0,461	0,820	0,484-1,390
Vrednost PTH	0,055	0,789	0,620-1,005
Vrednost kalcijuma	0,002*	0,561	0,385-0,816
Vrednost fosfora	0,530	1,138	0,760-1,705
Forma bolesti	0,963	0,988	0,609-1,605
Dužina trajanja bolesti	0,269	1,257	0,838-1,886
Vrsta operacije	0,287	0,664	0,312-1,411
Dužina operacije u minutima	0,893	0,973	0,650-1,456
Dužina anestezije u minutima	0,663	0,912	0,601-1,382
Preoperativna hipertenzija	0,031*	0,565	0,336-0,950
Preoperativni poremećaji ritma	0,737	1,108	0,610-2,012
Preoperativna kardiomiopatija	0,527	0,710	0,246-2,053
Preoperativna IBS	0,050*	0,421	0,178-0,999
Preoperativni DM	0,129	0,535	0,239-1,199
Preoperativna HLP	0,086	0,522	0,248-1,097
Preoperativna HBI	0,428	0,673	0,253-1,792
Reoperacija	0,146	0,477	0,176-1,294
Postoperativni hemodinamski poremećaji	0,023*	1,777	1,084-2,912
Postoperativna hipertenzija	0,267	1,430	0,760-2,693
Postoperativna hipotenzija	0,122	1,609	0,881-2,939
Postoperativna bradikardija	0,475	0,535	0,096-2,974
Postoperativna tahikardija	0,070	3,425	0,906-12,943
Postoperativne SVES	1,000	-	-

Tabela 53. Multivarijantna regresiona analiza za pojavu intraoperativne tahikardije

Varijabla	P	OR	95% interval poverenja
Uzrast	0,032*	1,027	1,002-1,053
BMI	0,049	1,559	1,002-2,425
Vrednost kalcijuma	0,006*	0,220	0,075-0,647
Postoperativna hipertenzija	0,796	1,089	0,571-2,074
Preoprativna IBS	0,131	0,484	0,189-1,241
Postoperativni hemodinamski poremećaji	0,070	1,622	0,962-2,734

U toku istraživanja kod 30 (11,2%) pacijenata došlo je do razvoja intraoperativne bradikardije. Nije postojala statistički značajna razlika u pojavi intraoperativne tahikardije kada se posmatrao pol, BMI i ASA skor. Pacijenti u starosnoj grupi preko 61 godine statistički značajno češće su imali u toku operacije bradiikardiju (15,4%, $p=0,048$). (Tabela 54)

Tabela 54. Učestalost intraoperativne bradikardije u odnosu na kliničke karakteristike pacijenata

		Intraoperativna bradikardija		Ukupno	Sig.
		da	ne		
Pol	muški	3 (8,3%)	33 (91,7%)	36 (100%)	0.564
	ženski	27 (11,6%)	206 (88,4%)	233 (100%)	
Godine starosti	≤40	0 (0%)	30 (100%)	30 (100%)	0.048
	41-60	12 (9,8%)	110 (90,2%)	122 (100%)	
	≥61	18 (15,4%)	99 (84,6%)	117 (100%)	
BMI	≤20	2 (13,3%)	13 (86,7%)	15 (100%)	0.625
	20.01-25	9 (8,2%)	93 (91,8%)	102 (100%)	
	≥25.01	19 (12,6%)	132 (87,4%)	151 (100%)	
ASA skor	1	1 (4,8%)	20 (95,2%)	21 (100%)	0.428
	2	18 (10,5%)	153 (89,5%)	171 (100%)	
	3	11 (14,3%)	66 (85,7%)	77 (100%)	

Intraoperativna bradikardija je bila prisutna kod 12,6% pacijenata koji su kao patohistološki supstrat imali adenom paratiroidne žlezde, i kod 9,1% pacijenata sa hiperplazijom. Ova razlika nije bila statistički značajna. Preoperativna vrednost PTH, serumskog kalcijuma i serumskog fosfora nije se statistički značajno razlikovala. (Tabela 55)

Tabela 55. Učestalost intraoperativne bradikardije u odnosu na PH nalaz, nivoe serumskog kalcijuma i fosfata

		Intraoperativna bradikardija		Ukupno	Sig.
		da	ne		
PH nalaz	adenom	27 (12,6%)	214 (87,4%)	241 (100%)	0.803
	hiperplazija	2 (9,1%)	20 (90,9%)	22 (100%)	
	karcinom	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)	
	ostalo	1 (25%)	3 (75%)	4 (100%)	
PTH	≤99	5 (16,1%)	26 (83,9%)	31 (100%)	0.470
	100-199	13 (13,7%)	82 (86,3%)	95 (100%)	
	200-299	6 (9%)	61 (91%)	67 (100%)	
	≥300	6 (7,9%)	70 (82,1%)	76 (100%)	
Vrednost kalcijuma	≤2.7	3 (8,6%)	32 (91,4%)	35 (100%)	0.536
	2.71-2.99	17 (12,8%)	114 (87,2%)	131 (100%)	
	≥3.00	9 (9%)	91 (91%)	100 (100%)	
Vrednost fosfata	≤0.7	8 (10%)	72 (90%)	80 (31,3%)	0.948
	0.71-0.99	17 (11,3%)	133 (88,7%)	150 (58,6%)	
	≥1	3 (11,5%)	23 (88,5%)	26 (10,2%)	

Distribucija pojave intraoperativne bradikardije se nije statistički značajno razlikovala u odnosu na formu bolesti i dužinu trajanja bolesti od postavljanja dijagnoze do dana operacije. (Tabela 56)

Tabela 56. Učestalost intraoperativne bradikardije u odnosu na formu bolesti i dužinu trajanja bolesti po grupama

		Intraoperativna bradikardija		Ukupno	Sig.
		da	ne		
Forma bolesti	asimptomatska	4 (11,1%)	32 (88,9%)	36 (100%)	0.228
	kostana	6 (7,7%)	72 (92,3%)	78 (100%)	
	bubrežna	6 (11,1%)	48 (88,9%)	54 (100%)	
	ostalo	8 (10,4%)	69 (89,6%)	77 (100%)	
	mesovita	6 (25%)	18 (75%)	24 (100%)	
Dužina trajanja bolesti u mesecima	≤12	18 (8,8%)	186 (91,2%)	204 (100%)	0.264
	13-36	5 (11,9%)	37 (88,1%)	42 (100%)	
	≥36	4 (20%)	16 (80%)	20 (100%)	

Učestalost javljanja intraoperativne bradikardija se javljala samo u grupi pacijenata kojima je rađena ekstirpacija adenoma, (11,6%), ali ova razlika nije bila statistički načajna. Takođe, nije bilo razlike ni u pojavi intraoperativne bradikardije kada se posmatra dužina operacije i dužina anestezije po grupama. (Tabela 57)

Tabela 57. Učestalost intraoperativne bradikardije u odnosu na vrstu operacije, dužinu operacije i anestezije

		Intraoperativna bradikardije		Ukupno	Sig.
		da	ne		
Vrsta operacije	ekstirpacija	29 (11,6%)	222 (88,7%)	251 (100%)	0.355
	subtotalna	0 (0%)	11 (100%)	11(100%)	
	ostalo	0 (0%)	5 (100%)	5 (100%)	
Dužina trajanja operacije u minutima	≤30	9 (9,7%)	84 (90,3%)	93 (100%)	0.788
	31-60	19 (12,3%)	135 (87,7%)	154(100%)	
	≥61	2 (9,5%)	19 (90,5%)	21 (100%)	
Dužina trajanja anestezije u minutima	≤45	13 (9,1%)	129 (90,9%)	142 (100%)	0.465
	46-90	15 (13%)	100 (87%)	115(100%)	
	≥91	2 (18,2%)	9 (81,8%)	11 (100%)	

Pojava intraoperativne bradikardije se nije statistički značajno razlikovala između pacijenata koji su preoperativno imali dijagnostikovanu arterijsku hipertenziju, poremećaje ritma, kardiomiopatiju, ishemijske bolesti srca, dijabetes melitus, hiperlipoproteinemiju i bubrežnu insuficijenciju (Tabela 58).

Tabela 58. Učestalost intraoperativne bradikardije u odnosu na postojanje preoperativnih komorbiditeta

		Intraoperativna bradikardija		Ukupno	Sig.
		da	ne		
Preoperativna HTA	da	23 (12,5%)	161 (87,5%)	184 (100%)	0,302
	ne	7 (8,2%)	78 (91,8%)	85 (100%)	
Preoperativni poremećaji ritma	da	10 (18,5%)	44 (81,5%)	54 (100%)	0.054
	ne	20 (9,3%)	195 (90,7%)	215 (100%)	
Preoperativna kardiomiopatija	da	1 (6,7%)	14 (93,3%)	15 (100%)	0.570
	ne	29 (11,4%)	225 (88,6%)	254 (100%)	
Preoperativna IBS	da	5 (18,5%)	22 (81,5%)	27 (100%)	0.2
	ne	25 (10,3%)	217 (89,7%)	242 (100%)	
Preoperativno DM	da	4 (13,8%)	25 (86,2%)	29 (100%)	0.410
	ne	26 (10,8%)	214 (89,2%)	240 (100%)	
Preoperativno HLP	da	5 (14,3%)	30 (85,7%)	35 (100%)	0.528
	ne	25 (10,7%)	209 (89,3%)	234 (100%)	
Preoperativno bubrežna insuficijencija	da	1 (5,6%)	17 (94,4%)	18 (100%)	0.435
	ne	29 (11,5%)	222 (88,5%)	251 (100%)	

Pacijenti kojima je rađena reoperacija zbog recidivantnog hiperparatiroidizma tokom operacije su imali nešto češće pojavu bradikardije (21% u odnosu na 10,4%), ali ova razlika nije bila statistički značajna ($p=0,155$) (Tabela 59)

Tabela 59. Učestalost intraoperativne bradikardije u odnosu na reoperaciju

		Intraoperativna bradikardije		Ukupno	Sig.
		da	ne		
Reoperacija	da	4 (21%)	15 (79%)	19 (100%)	0.155
	ne	26 (10,4%)	224 (89,6%)	250 (100%)	
Ukupno		30 (81,8%)	239 (18,2%)	269 (100%)	

Pacijenti koji su u toku operacije imali pojavu bradikardije imali su i u postoperativnom periodu češće bradikardiju (6,7% u odnosu na 1,7%), ali ova razlika nije bila statistički značajna. I kada se posmatraju ostali hemodinamski poremećaji u postoperativnom periodu, kao što je pojava hipertenzije, hipertenzivne krize, hipotenzije, bradikardije, VES, SVES i novonastale atrijalne fibrilacije nije bilo statistički značajne razlike. (Tabela 60).

Tabela 60. Učestalost intraoperativne bradikardije u odnosu na postojanje postoperativnih hemodinamskih poremećaja

		Intraoperativna bradikardija		Ukupno	Sig.
		da	ne		
Postoperativni hemodinamski poremećaji	da	7 (23.3%)	99 (41.4%)	106 (39.4%)	0,056
	ne	23 (76.7%)	140 (58.6%)	163 (60.6%)	
Ukupno		30 (100%)	239 (100%)	269 (100%)	
Postoperativna HTA	da	3 (10%)	44 (18.4%)	47 (17.5%)	0,253
	ne	27 (90%)	195 (81.6%)	222 (82.5%)	
Ukupno		30 (100%)	239 (100%)	269 (100%)	
Postoperativna hipertenzivna kriza	da	0	0	0	/
	ne	30 (100%)	239 (100%)	269 (100%)	
Ukupno		30 (100%)	239 (100%)	269 (100%)	
Postoperativna hipotenzija	da	3 (10%)	51 (21.3%)	54 (20.1%)	0.144
	ne	27 (90%)	188 (78.7%)	215 (79.9%)	
Ukupno		30 (100%)	239 (100%)	269 (100%)	
Postoperativna bradikardija	da	2 (6.7%)	4 (1.7%)	6 (2.2%)	0.081
	ne	28 (93.3%)	235 (98.3%)	263 (97.8%)	
Ukupno		30 (100%)	239 (100%)	269 (100%)	
Postoperativna tahikardija	da	0 (0%)	12 (5%)	12 (4.5%)	0.209
	ne	30 (100%)	227 (95.0%)	257 (95.5%)	
Ukupno		30 (100%)	239 (100%)	269 (100%)	
Postoperativne SVES	da	0 (0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0.723
	ne	30 (100%)	238 (99.6%)	268 (99.6%)	
Ukupno		30 (100%)	239 (100%)	269 (100%)	
Postoperativne VES	da	0 (0%)	0(0%)	0 (0%)	/
	ne	30 (100%)	239 (100%)	269 (100%)	
Ukupno		30 (100%)	239 (100%)	269 (100%)	
Postoperativno novonastala AF	da	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	/
	ne	30 (100%)	239 (100%)	269 (100%)	
Ukupno		30 (100%)	239 (100%)	239 (100%)	

Primena različitih lekova tokom operacije nije uticalo na učestalost pojave intraoperativne bradikardije (Tabela 61).

Tabela 61. Učestalost intraoperativne bradikardije u odnosu na primenjene lekove

		Intraoperativna bradikardije		Ukupno	Sig.
		da	ne		
grupe lekova	ne	17 (56.7%)	177 (74.1%)	194 (72.1%)	0.580
	anksiolitici	6 (20%)	35 (14.6%)	41 (15.2%)	
	aminophyllin	0 (0%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)	
	antidepresivi	2 (6.7%)	2 (0.8%)	4 (1.5%)	
	kortiko-preparati	4 (13.3%)	15 (6.3%)	19 (7.1%)	
	anksiolitici+ kortiko-preparati	0 (0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	
	aminophyllin +kortiko-preparati	1 (3.3%)	5 (2.1%)	6 (2.2%)	
	anksiolitici+ antidepresivi	0 (0%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)	
Ukupno		30 (100%)	239 (100%)	269 (100%)	

Pacijenti koji su imali intraoperativnu bradikardiju su bili statistički značajno stariji u odnosu na one koje nisu imali (62,3 u odnosu na 56,1, $p=0,01$). Nije bilo razlike u prosečnom BMI, preoperativnim vrednostima PTH, kalcijuma i fosfora. (Tabela 62)

Tabela 62. Poređenje srednjih vrednosti godina starosti, BMI, preoperativne vrednosti PTH, serumskog kalcijuma i neorganskog fosfata u odnosu na pojavu intraoperativne bradikardije

Intraoperativna braikardije			
Godine starosti P=0,01	da	X_±SD	62.33±8.323
		Med	63.00
		min-max	47-78
	ne	X_±SD	56.10±12.943
		Med	58.00
		min-max	15-83
BMI P=0,879	da	X_±SD	26.00±3.99
		Med	25.73
		min-max	19.49-37.11
	ne	X_±SD	25.88±4.07
		Med	25.60
		min-max	16.87-38.28
PTH P=0,81	da	X_±SD	305.09±408.32
		Med	177.45
		min-max	71.80-2166.00
	ne	X_±SD	321.31±341.83
		Med	211.00
		min-max	16.00-2000.00
Vrednost kalcijuma P=0,559	da	X_±SD	2.91±0.22
		Med	2.84
		min-max	2.60-3.54
	ne	X_±SD	2.94±0.27
		Med	2.90
		min-max	1.43-4.02
Vrednost fosfora P=0,558	da	X_±SD	0.81±0.14
		Med	0.78
		min-max	0.53-1.18
	ne	X_±SD	0.79±0.18
		Med	0.80
		min-max	0.34-2.15

Dužina trajanja bolesti od momenta postavljanja dijagnoze do operacije se nije statistički značajno razlikovala u odnosu na pacijente koji su imali intraoperativnu bradikardiju i one koje nisu imali, $p=0,362$. Takđe, nije bilo značajne razlike ni u dužini trajanje operacije i trajanja anestezije između ispitivanih grupa. (Tabela 63)

Tabela 63. Poređenje srednjih vrednosti dužine trajanja bolesti, trajanja operacije i trajanja anestezije u odnosu na pojavu intraoperativne bradikardije

Intraoperativna bradikardija			
Dužina trajanja bolesti mesecima P=0,362	da	X_±SD	21.93±33.65
		Med	9.00
		min-max	1-168
	ne	X_±SD	16.45±30.68
		Med	8.00
		min-max	0-264
Dužina trajanja operacije minutima P=0,339	da	X_±SD	43.83±18.23
		Med	40.00
		min-max	20-100
	ne	X_±SD	40.67±16.913
		Med	37.50
		min-max	15-120
Dužina trajanja anestezije minutima P=0,273	da	X_±SD	54.00±19.40
		Med	50.00
		min-max	25-115
	ne	X_±SD	50.13±18.05
		Med	45.00
		min-max	20-130

Na Tabeli 64 prikazani su rezultati univarijantne logističke regresione analize za pojavu intraoperativne bradikardije. Univarijantnom regresionom analizom je pokazano da prediktor za pojavu intraoperativne bradikardije predstavlja uzrast preko 60 godina.

Tabela 64. Univarijantna regresiona analiza za pojavu intraoperativne bradikardije

Varijabla	P	OR	95% interval poverenja
Pol	0,566	0,694	0,199-2,416
Uzrast	0,018*	0,445	0,228-0,871
BMI	0,568	0,826	0,428-1,592
ASA status	0,201	0,643	0,326-1,265
PH nalaz	0,685	0,859	0,412-1,791
Vrednost PTH	0,127	1,350	0,918-1,984
Vrednost kalcijuma	0,750	1,098	0,619-1,945
Vrednost fosfora	0,765	0,907	0,476-1,726
Forma bolesti	0,813	0,911	0,420-1,976
Dužina trajanja bolesti	0,121	0,640	0,364-1,126
Vrsta operacije	0,998	-	-
Dužina operacije u minutima	0,730	0,894	0,473-1,690
Dužina anestezije u minutima	0,220	0,673	0,357-1,268
Preoperativna hipertenzija	0,305	1,592	0,655-3,869
Preoperativni poremećaji ritma	0,059	2,216	0,970-5,064
Preoperativna kardiomiopatija	0,575	0,554	0,070-4,371
Preoperativna IBS	0,207	1,973	0,686-5,669
Preoperativni DM	0,663	1,317	0,425-4,082
Preoperativna HLP	0,529	1,393	0,496-3,917
Preoperativna HBI	0,446	0,450	0,058-3,510
Reoperacija	0,165	2,297	0,709-7,442
Postoperativni hemodinamski poremećaji	0,062	0,430	0,178-1,042
Postoperativna hipertenzija	0,262	0,492	0,143-1,696
Postoperativna hipotenzija	0,156	0,410	0,119-1,404
Postoperativna bradikardija	0,107	4,196	0,735-23,957
Postoperativna tahikardija	0,999	-	-
Postoperativne SVES	1,000	-	-

U toku istraživanja kod 3 (1,1%) pacijenata došlo je do razvoja intraoperativnih supraventrikularnih ekstrasistola. Nije postojala statistički značajna razlika u pojavi intraoperativnih SVES kada se posmatrao pol, godine starosti, BMI i ASA skor. (Tabela 65)

Tabela 65. Učestalost intraoperativnih SVES u odnosu na kliničke karakteristike pacijenata

		Intraoperativne SVES		Ukupno	Sig.
		da	ne		
Pol	muški	0 (0%)	36 (100%)	36 (100%)	0.494
	ženski	3 (1,3%)	230 (98,7%)	233 (100%)	
Godine starosti	≤40	0 (0%)	30 (100%)	30 (100%)	0.667
	41-60	1 (0,8%)	121 (99,2%)	122 (100%)	
	≥61	2 (1,7%)	115 (98,3%)	117 (100%)	
BMI	≤20	0 (0%)	15 (100%)	15 (100%)	0.309
	20.01-25	0 (0%)	102 (100%)	102 (100%)	
	≥25.01	3 (2%)	148 (98%)	151 (100%)	
ASA skor	1	0 (0%)	21 (100%)	21 (100%)	0.332
	2	1 (0,6%)	170 (99,4%)	171 (100%)	
	3	2 (2,6%)	75 (97,4%)	77 (100%)	

Intraoperativne SVES su bile prisutne kod 1,2% pacijenata koji su kao patohistološki supstrat imali adenom paratiroidne žlezde, i nije se javljala kod pacijenata sa hiperplazijom. Ova razlika nije bila statistički značajna zbog male učestalosti ovog poremećaja. Preoperativna vrednost PTH, serumskog kalcijuma i serumskog fosfora nije se statistički značajno razlikovala. (Tabela 66)

Tabela 66. Učestalost intraoperativnih SVES u odnosu na PH nalaz, nivoe serumskog kalcijuma i fosfata

		Intraoperativne SVES		Ukupno	Sig.
		da	ne		
PH nalaz	adenom	3 (1,2%)	238 (98.8%)	241 (100%)	0.592
	hiperplazija	0 (0%)	22 (100%)	22 (100%)	
	karcinom	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)	
	ostalo	0 (0%)	4 (100%)	4 (100%)	
PTH	≤99	0 (0%)	31 (100%)	31 (100%)	0.544
	100-199	2 (2,1%)	93 (97,9%)	95 (100%)	
	200-299	1 (1,5%)	66 (98,5%)	67 (100%)	
	≥300	0 (0%)	76 (100%)	76 (100%)	
Vrednost kalcijuma	≤2.7	0 (0%)	35(100%)	35 (100%)	0.539
	2.71-2.99	1 (0,8%)	130 (99,2%)	131 (100%)	
	≥3.00	2 (2%)	98 (98%)	100 (100%)	
Vrednost fosfata	≤0.7	1 (1,2%)	79 (98,8%)	80 (31.3%)	0.841
	0.71-0.99	2 (1,3%)	148 (98,7%)	150 (58.6%)	
	≥1	0 (0%)	26 (100%)	26 (10.2%)	

Intraoperativne SVES su se statistički najčešće javljale kod pacijenata sa mešovitom formom bolesi (8,3%), dok nije bilo slučajeva kod pacijenata sa asimptomatskom, koštanom i bubrežnom formom bolesi. Distribucija pojave intraoperativnih SVES se nije statistički značajno razlikovala u odnosu na dužinu trajanja bolesi od postavljanja dijagnoze do dana operacije. (Tabela 67)

Tabela 67. Učestalost intraoperativnih SVES u odnosu na formu bolesi i dužinu trajanja bolesi po grupama

		Intraoperativne SVES		Ukupno	Sig.
		da	ne		
Forma bolesi	asimptomatska	0 (0%)	36 (100%)	36 (100%)	0.01
	kostana	0 (0%)	78 (100%)	78 (100%)	
	bubrežna	0 (0%)	54 (100%)	54 (100%)	
	ostalo	1 (1,3%)	76 (98,7%)	77 (100%)	
	mesovita	2 (8,3%)	22 (91,7%)	24 (100%)	
Dužina trajanja bolesi u mesecima	≤12	3 (1,5%)	201(98,5%)	204 (100%)	0.631
	13-36	0 (0%)	42 (100%)	42 (100%)	
	≥36	0 (0%)	20(100%)	20 (100%)	

Intraoperativne SVES su se javljala samo u grupi pacijenata kojima je rađena ekstirpacija adenoma, (1,2%), ali ova razlika nije bila statistički značajna zbog male učestalosti ovog poremećaja. Intraoperativne SVES su se statistički značajno najčešće javljale kod pacijenata kojima je anestezija trajala preko 91 minut, kod 9,1%, $p=0,037$. Nije bilo razlike u pojavi intraoperativnih SVES kada se posmatra dužina operacije. (Tabela 68)

Tabela 68. Učestalost intraoperativnih SVES u odnosu na vrstu operacije, dužinu operacije i anestezije

		Intraoperativne SVES		Ukupno	Sig.
		da	ne		
Vrsta operacije	ekstirpacija	3 (1,2%)	248(98,8%)	251 (100%)	0.908
	subtotalna	0(0%)	11 (100%)	11(100%)	
	ostalo	0 (0%)	5(100%)	5 (100%)	
Dužina trajanja operacije u minutima	≤30	1 (1,1%)	92(98,9%)	93 (100%)	0.808
	31-60	2 (1,3%)	152 (98,7%)	154(100%)	
	≥61	0 (0%)	21(100%)	21 (100%)	
Dužina trajanja anestezije u minutima	≤45	1 (0,7%)	141(99,3%)	142 (100%)	0.037
	46-90	1 (0,8%)	114 (99,2%)	115(100%)	
	≥91	1 (9,1%)	10 (90,1%)	11 (100%)	

Pojava intraoperativnih SVES je bila statistički značajno češća kod pacijenata koji su i pre operacije imali poremećaje ritma (3,7% u odnosu na 0,5%) i kod pacijenata koji su imali kardiomiopatiju (6,7% u odnosu na 0,8%). Učestalost intraoperativnih SVES se nije statistički značajno razlikovala između pacijenata koji su preoperativno imali dijagnostikovanu arterijsku hipertenziju, ishemijske bolesti srca, dijabetes melitus, hiperlipoproteinemiju i bubrežnu insuficijenciju (Tabela 69).

Tabela 69. Učestalost intraoperativnih SVES u odnosu na postojanje preoperativnih komorbiditeta

		Intraoperativne SVES		Ukupno	Sig.
		da	ne		
Preoperativna HTA	da	3 (1,6%)	181 (98,4%)	184 (100%)	0,236
	ne	0 (0%)	85 (100%)	85 (100%)	
Preoperativni poremećaji ritma	da	2 (3,7%)	52 (96,3%)	54 (100%)	0,043
	ne	1 (0,5%)	214 (99,5%)	215 (100%)	
Preoperativna kardiomiopatija	da	1 (6,7%)	14 (93,3%)	15 (100%)	0,035
	ne	2 (0,8%)	252 (99,2%)	254 (100%)	
Preoperativna IBS	da	1 (3,7%)	26 (96,3%)	27 (100%)	0,117
	ne	2 (0,8%)	240 (99,2%)	242 (100%)	
Preoperativno DM	da	0 (0%)	29 (100%)	29 (100%)	0,545
	ne	3 (1,2%)	237 (98,8%)	240 (100%)	
Preoperativno HLP	da	0 (0%)	35 (100%)	35 (100%)	0,501
	ne	3 (1,3%)	231 (98,7%)	234 (100%)	
Preoperativno bubrežna insuficijencija	da	0 (0%)	35 (100%)	18 (100%)	0,641
	ne	3 (1,2%)	231 (98,8%)	251 (100%)	

Pacijenti kojima je rađena reoperacija zbog recidivantnog hiperparatiroidizma nisu imali pojavu intraoperativnih SVES, dok je kod 3 pacijenta na primarnoj operaciji došlo do razvoja ovog poremećaja. Ova razlika nije bila statistički značajna. (Tabela 70)

Tabela 70. Učestalost intraoperativnih SVES u odnosu na reoperaciju

		Intraoperativne SVES		Ukupno	Sig.
		da	ne		
Reoperacija	da	0 (0%)	19 (100%)	19 (100%)	0,631
	ne	3 (1,2%)	247 (98,8%)	250 (100%)	
Ukupno		3 (1,1%)	266 (98,9%)	269 (100%)	

Pacijenti koji su u toku operacije imali pojavu SVES nisu nakon operacije imali statistički značajnu razliku u pojavi hemodinamskih poremećaja, kao što je pojava hipertenzije,

hipertenzivne krize, hipotenzije, tahikardije, bradikardije, VES, SVES i novonastale atrijalne fibrilacije nije bilo statistički značajne razlike. (Tabela 71).

Tabela 71. Učestalost intraoperativnih SVES u odnosu na postojanje postoperativnih hemodinamskih poremećaja

		Intraoperativne SVES		Ukupno	Sig.
		da	ne		
Postoperativni hemodinamski poremećaji	da	1 (0,9%)	105 (99,1%)	106 (39.4%)	0,829
	ne	2 (1,2%)	161 (98,8%)	163 (60.6%)	
Ukupno		3 (100%)	266 (100%)	269 (100%)	
Postoperativna HTA	da	1 (2,1%)	46 (97,9%)	47 (17.5%)	0,467
	ne	2 (0,9%)	220 (99,1%)	222 (82.5%)	
Ukupno		3 (100%)	266 (100%)	269 (100%)	
Postoperativna hipertenzivna kriza	da	0	0	0	/
	ne	3 (1,1%)	266 (98,9%)	269 (100%)	
Ukupno		3 (100%)	266 (100%)	269 (100%)	
Postoperativna hipotenzija	da	0 (0%)	54 (100%)	54 (20.1%)	0.383
	ne	3 (1,3%)	212 (98,7%)	215 (79.9%)	
Ukupno		3 (100%)	266 (100%)	269 (100%)	
Postoperativna bradikardija	da	0 (0%)	6 (100%)	6 (2.2%)	0.792
	ne	3 (1,3%)	212 (98,7%)	263 (97.8%)	
Ukupno		3 (100%)	266 (100%)	269 (100%)	
Postoperativna tahikardija	da	0 (0%)	12 (100%)	12 (4.5%)	0.707
	ne	3 (1,2%)	254 (98,8%)	257 (95.5%)	
Ukupno		3 (100%)	266 (100%)	269 (100%)	
Postoperativne SVES	da	0 (0%)	1 (100%)	1 (0.4%)	/
	ne	3 (100%)	265 (99.6%)	268 (99.6%)	
Ukupno		3 (100%)	266 (100%)	269 (100%)	
Postoperativne VES	da	0 (0%)	0(0%)	0 (0%)	/
	ne	3 (1,1%)	266 (98,9%)	269 (100%)	
Ukupno		3 (100%)	266 (100%)	269 (100%)	
Postoperativno novonastala AF	da	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	/
	ne	3 (1,1%)	266 (98,9%)	269 (100%)	
Ukupno		3 (100%)	266 (100%)	269 (100%)	

Pojava intraoperativnih SVES je statistički bila značajno češća kod pacijenata kod kojih su primenjeni antidepresivi i kortiko-preparati (Tabela 72).

Tabela 72. Učestalost intraoperativnih SVES u odnosu na primenjene lekove

		Intraoperativne SVES		Ukupno	Sig.
		da	ne		
grupe lekova	ne	1 (33.3%)	193 (72.6%)	194 (72.1%)	0.001
	anksiolitici	0 (0%)	41 (15.4%)	41 (15.2%)	
	aminophyllin	0 (0%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)	
	antidepresivi	1 (33.3%)	3 (1.1%)	4 (1.5%)	
	kortiko-preparati	1 (33.3%)	18 (6.8%)	19 (7.1%)	
	anksiolitici+ kortiko-preparati	0 (0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	
	aminophyllin +kortiko-preparati	0 (0%)	6 (2.3%)	6 (2.2%)	
	anksiolitici+ antidepresivi	0 (0%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)	
Ukupno		3 (100%)	266 (100%)	269 (100%)	

Pacijenti koji su imali intraoperativne SVES su bili stariji u odnosu na one koje nisu imali (66,3 u odnosu na 56,7), ali ova razlika nije bila statistički značajna razlika ($p=0,189$). Nije bilo razlike u prosečnom BMI, PTH, kalcijuma i fosfora između posmatranih grupa. (Tabela 73)

Tabela 73. Poređenje srednjih vrednosti godina starosti, BMI, preoperativne vrednosti PTH, serumskog kalcijuma i neorganskog fosfata u odnosu na pojavu intraoperativnih SVES

Intraoperativna SVES			
Godine starosti P=0,189	da	X_±SD	66.33±7.78
		Med	64.00
		min-max	60-75
	ne	X_±SD	56.68±12.67
		Med	58.50
		min-max	15-83
BMI P=0,425	da	X_±SD	27.67±2.81
		Med	26.84
		min-max	25.90-31.16
	ne	X_±SD	25.87±4.06
		Med	25.60
		min-max	16.87-38.28
PTH P=0,446	da	X_±SD	166.87±67.54
		Med	164.00
		min-max	100.80-235.80
	ne	X_±SD	321.49±350.59
		Med	212.05
		min-max	16.00-2166.00
Vrednost kalcijuma P=0,609	da	X_±SD	3.02±0.20
		Med	3.13
		min-max	2.79-3.15
	ne	X_±SD	2.94±0.27
		Med	2.90
		min-max	1.43-4.02
Vrednost fosfora P=0,701	da	X_±SD	0.76±0.10
		Med	0.81
		min-max	0.64-0.82
	ne	X_±SD	0.80±0.18
		Med	0.79
		min-max	0.34-2.15

Dužina trajanja bolesti od momenta postavljanja dijagnoze do operacije je bila duža kod pacijenata koji tokom operacije nisu imali SVES, ali ova razlika nije bila statistički značajna,

p=0,549. Nije bilo statistički značajne razlike ni kada su se posmatrale dužina trajanje operacije i dužina trajanje anestezije. (Tabela 74)

Tabela 74. Poređenje srednjih vrednosti dužine trajanja bolesti, trajanja operacije i trajanja anestezije u odnosu na pojavu intraoperativnih SVES

Intraoperativne SVES			
Dužina trajanja bolesti mesecima P=0,549	da	X_{±SD}	6.33±2.52
		Med	6.00
		min-max	4-9
	ne	X_{±SD}	17.13±31.13
		Med	9.00
		min-max	0-264
Dužina trajanja operacije minutima P=0,539	da	X_{±SD}	35.000±10.00
		Med	35.00
		min-max	25-45
	ne	X_{±SD}	41.09±17.12
		Med	40.00
		min-max	15-120
Dužina trajanja anestezije minutima P=0,168	da	X_{±SD}	65.00±30.14
		Med	50.00
		min-max	45-100
	ne	X_{±SD}	50.40±18.06
		Med	45.00
		min-max	20-130

Na Tabeli 75 prikazani su rezultati univarijantne logističke regresione analize za pojavu intraoperativnih SVES. Univarijantnom regresionom analizom se nisu izdvojili prediktivni faktori za nastanak intraoperativnih SVES.

Tabela 75. Univarijantna regresiona analiza za pojavu intraoperativnih SVES

Varijabla	P	OR	95% interval poverenja
Pol	0,998	-	-
Uzrast	0,386	0,383	0,044-3,346
BMI	0,377	0,895	0,699-1,145
ASA status	0,186	0,207	0,020-2,132
PH nalaz	0,998	-	-
Vrednost PTH	0,531	1,453	0,452-4,668
Vrednost kalcijuma	0,296	0,311	0,035-2,777
Vrednost fosfora	0,726	1,407	0,208-9,524
Forma bolesti	0,761	0,688	0,062-7,676
Dužina trajanja bolesti	0,432	1,082	0,889-1,317
Vrsta operacije	0,998	-	-
Dužina operacije u minutima	0,850	1,206	0,174-8,360
Dužina anestezije u minutima	0,157	0,271	0,044-1,654
Preoperativna hipertenzija	0,997	-	-
Preoperativni poremećaji ritma	0,088	8,231	0,732-92,516
Preoperativna kardiomiopatija	0,080	9,000	0,769-105,348
Preoperativna IBS	0,218	4,615	0,405-52,653
Preoperativni DM	0,998	-	-
Preoperativna HLP	0,998	-	-
Preoperativna HBI	0,999	-	-
Reoperacija	0,999	-	-
Postoperativni hemodinamski poremećaji	0,829	0,767	0,069-8,562
Postoperativna hipertenzija	0,480	2,391	0,212-26,930
Postoperativna hipotenzija	0,998	-	-
Postoperativna bradikardija	0,999	-	-
Postoperativna tahikardija	0,999	-	-
Postoperativne SVES	1,000	-	-

U toku istraživanja kod 10 (3,7%) pacijenata došlo je do razvoja intraoperativnih ventrikularnih ekstrasistola. Nije postojala statistički značajna razlika u pojavi intraoperativnih VES kada se posmatrao pol, godine starosti, BMI i ASA skor. (Tabela 76)

Tabela 76. Učestalost intraoperativnih VES u odnosu na kliničke karakteristike pacijenata

		Intraoperativne VES		Ukupno	Sig.
		da	ne		
Pol	muški	0 (0%)	36 (100%)	36 (100%)	0.205
	ženski	10 (4,3%)	223 (95,7%)	233 (100%)	
Godine starosti	≤40	0 (0%)	30 (100%)	30 (100%)	0.225
	41-60	7 (5,7%)	115 (94,3%)	122 (100%)	
	≥61	3 (2,6%)	114 (97,4%)	117 (100%)	
BMI	≤20	1 (6,7%)	14 (93,3%)	15 (100%)	0.801
	20.01-25	4 (3,9%)	98 (96,1%)	102 (100%)	
	≥25.01	5 (3,3%)	146 (96,7%)	151 (100%)	
ASA skor	1	0 (0%)	21 (100%)	21 (100%)	0.467
	2	8 (4,7%)	163 (95,3%)	171 (100%)	
	3	2 (2,6%)	75 (97,4%)	77 (100%)	

Intraoperativne VES su bile prisutna kod 3,7% pacijenata koji su kao patohistološki supstrat imali adenom paratiroidne žlezde, i javljala kod 4,5% pacijenata sa hiperplazijom. Ova razlika nije bila statistički. Preoperativna vrednost PTH, serumskog kalcijuma i serumskog fosfora nije se statistički značajno razlikovala. (Tabela 77)

Tabela 77. Učestalost intraoperativnih VES u odnosu na PH nalaz, nivoe serumskog kalcijuma i fosfata

		Intraoperativne VES		Ukupno	Sig.
		da	ne		
PH nalaz	adenom	9 (3,7%)	232 (96,3%)	241 (100%)	0.927
	hiperplazija	1 (4,5%)	21 (95,5%)	22 (100%)	
	karcinom	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)	
	ostalo	0 (0%)	4 (100%)	4 (100%)	
PTH	≤99	0 (0%)	31 (100%)	31 (100%)	0.245
	100-199	3 (3,2%)	92 (96,8%)	95 (100%)	
	200-299	5 (7,5%)	62 (92,5%)	67 (100%)	
	≥300	2 (2,6%)	74 (97,4%)	76 (100%)	
Vrednost kalcijuma	≤2.7	0 (0%)	35 (100%)	35 (100%)	0.187
	2.71-2.99	7 (5,3%)	124 (94,7%)	131 (100%)	
	≥3.00	2 (2%)	98 (98%)	100 (100%)	
Vrednost fosfata	≤0.7	2 (2,5%)	78 (97,5%)	80 (31.3%)	0.837
	0.71-0.99	6 (4%)	144 (96%)	150 (58.6%)	
	≥1	1 (3,8%)	25 (96,2%)	26 (10.2%)	

Distribucija pojave intraoperativnih VES se nije statistički značajno razlikovala u odnosu na formu bolesti i dužinu trajanja bolesti od postavljanja dijagnoze do dana operacije. (Tabela 78)

Tabela 78. Učestalost intraoperativnih VES u odnosu na formu bolesti i dužinu trajanja bolesti po grupama

		Intraoperativne VES		Ukupno	Sig.
		da	ne		
Forma bolesti	asimptomatska	0 (0%)	36 (100%)	36 (100%)	0.758
	kostana	3 (3,8%)	75 (96,2%)	78 (100%)	
	bubrežna	2 (3,7%)	52 (96,3%)	54 (100%)	
	ostalo	4 (5,2%)	73 (94,8%)	77 (100%)	
	mesovita	1 (4,2%)	23 (95,8%)	24 (100%)	
Dužina trajanja bolesti u mesecima	≤12	7 (3,4%)	197(96,6%)	204 (100%)	0.582
	13-36	3 (7,1%)	39 (92,9%)	42 (100%)	
	≥36	0 (0%)	20(100%)	20 (100%)	

Učestalost javljanja intraoperativnih VES je bila češća kod pacijenata kojima je rađena subtotalna paratiroidektomija u odnosu na ekstirpaciju adenoma (9,1% u odnosu na 3,6%), ali ova razlika nije bila statistički značajna. Nije bilo razlike u pojavi intraoperativnih SVES kada se posmatra dužina operacije i dužina anestezije. (Tabela 79)

Tabela 79. Učestalost intraoperativnih VES u odnosu na vrstu operacije, dužinu operacije i anestezije

		Intraoperativne VES		Ukupno	Sig.
		da	ne		
Vrsta operacije	ekstirpacija	9 (3,6%)	242 (96,7%)	251 (100%)	0.582
	subtotalna	1(9,1%)	11 (90,9%)	11(100%)	
	ostalo	0 (0%)	5(100%)	5 (100%)	
Dužina trajanja operacije u minutima	≤30	6 (6,4%)	87 (93,6%)	93 (100%)	0.194
	31-60	4 (2,6%)	150 (97,4%)	154(100%)	
	≥61	0 (0%)	21 (100%)	21 (100%)	
Dužina trajanja anestezije u minutima	≤45	6 (4,2%)	136 (95,8%)	142 (100%)	0.502
	46-90	3 (2,6%)	112 (97,4%)	115(100%)	
	≥91	1 (9,1%)	10 (90,9%)	11 (100%)	

Učestalost intraoperativnih SVES se nije statistički značajno razlikovala u odnosu na to da li su pacijenti preoperativno imali dijagnostikovanu arterijsku hipertenziju, poremećaje ritma, ishemijske bolesti srca, dijabetes melitus, hiperlipoproteinemiju i bubrežnu insuficijenciju (Tabela 80).

Tabela 80. Učestalost intraoperativnih VES u odnosu na postojanje preoperativnih komorbiditeta

		Intraoperativne VES		Ukupno	Sig.
		da	ne		
Preoperativna HTA	da	7 (3,8%)	177 (96,2%)	184 (100%)	0,912
	ne	3 (3,5%)	82 (96,5%)	85 (100%)	
Preoperativni poremećaji ritma	da	1 (1,8%)	53 (98,2%)	54 (100%)	0.418
	ne	9 (4,2%)	206 (95,8%)	215 (100%)	
Preoperativna kardiomiopatija	da	0 (0%)	15 (100%)	15 (100%)	0.434
	ne	10 (3,9%)	244 (96,1%)	254 (100%)	
Preoperativna IBS	da	2 (7,4%)	25 (92,6%)	27 (100%)	0.285
	ne	8 (3,3%)	234 (96,7%)	242 (100%)	
Preoperativno DM	da	1 (3,4%)	28 (96,6%)	29 (100%)	0.935
	ne	9 (3,7%)	231 (96,3%)	240 (100%)	
Preoperativno HLP	da	0 (0%)	35 (100%)	35 (100%)	0.213
	ne	10 (4,3%)	224 (95,7%)	234 (100%)	
Preoperativno bubrežna insuficijencija	da	0 (0%)	18 (100%)	18 (100%)	0.388
	ne	10 (4%)	241 (96%)	251 (100%)	

Pacijenti kojima je rađena reoperacija zbog recidivantnog hiperparatiroidizma nisu imali pojavu intraoperativnih VES, dok je kod 10 pacijenata na primarnoj operaciji došlo do razvoja ovog poremećaja. Ova razlika nije bila statistički značajna. (Tabela 81)

Tabela 81. Učestalost intraoperativnih VES u odnosu na reoperaciju

		Intraoperativne VES		Ukupno	Sig.
		da	ne		
Reoperacija	da	0 (0%)	19 (100%)	19 (100%)	0.374
	ne	10 (4%)	240 (96%)	250 (100%)	
Ukupno		3 (1,1%)	266 (98,9%)	269 (100%)	

Pacijenti koji su u toku operacije imali pojavu VES nisu nakon operacije imali statistički značajnu razliku u pojavi hemodinamskih poremećaja, kao što je pojava hipertenzije, hipertenzivne krize, hipotenzije, tahikardije, bradikardije, VES, SVES i novonastale atrijalne fibrilacije nije bilo statistički značajne razlike. (Tabela 82).

Tabela 82. Učestalost intraoperativnih VES u odnosu na postojanje postoperativnih hemodinamskih poremećaja

		Intraoperativne VES		Ukupno	Sig.
		da	ne		
Postoperativni hemodinamski poremećaji	da	7 (70%)	103 (39.8%)	106 (39.4%)	0,535
	ne	3 (30%)	156 (60.2%)	163 (60.6%)	
Ukupno		10 (100%)	259 (100%)	269 (100%)	
Postoperativna HTA	da	2 (20%)	45 (17.4%)	47 (17.5%)	0,830
	ne	8 (80%)	214 (82.6%)	222 (82.5%)	
Ukupno		10 (100%)	259 (100%)	269 (100%)	
Postoperativna hipertenzivna kriza	da	0	0	0	/
	ne	10 (100%)	259 (100%)	269 (100%)	
Ukupno		10 (100%)	259 (100%)	269 (100%)	
Postoperativna hipotenzija	da	1 (10%)	53 (20.5%)	54 (20.1%)	0,418
	ne	9 (90%)	206 (79.5%)	215 (79.9%)	
Ukupno		10 (100%)	259 (100%)	269 (100%)	
Postoperativna bradikardija	da	0	6 (2.3%)	6 (2.2%)	0,626
	ne	10 (100%)	253 (97.7%)	263 (97.8%)	
Ukupno		10 (100%)	259 (100%)	269 (100%)	
Postoperativna tahikardija	da	0 (0%)	12 (4.6%)	12 (4.5%)	0,486
	ne	10 (100%)	257 (95.4%)	257 (95.5%)	
Ukupno		10 (100%)	259 (100%)	269 (100%)	
Postoperativne SVES	da	0 (0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0,844
	ne	10 (100%)	258 (99.6%)	268 (99.6%)	
Ukupno		10 (100%)	259 (100%)	269 (100%)	
Postoperativne VES	da	0 (0%)	0(0%)	0 (0%)	/
	ne	10 (100%)	259 (100%)	269 (100%)	
Ukupno		10 (100%)	259 (100%)	269 (100%)	
Postoperativno novonastala AF	da	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	/
	ne	10 (100%)	259 (100%)	269 (100%)	
Ukupno		10 (100%)	259 (100%)	269 (100%)	

Primena lekova tokom operacije nije statistički značajno uticalo na pojavu intraoperativnih VES.

(Tabela 83)

Tabela 83. Učestalost intraoperativnih VES u odnosu na primenjene lekove

		Intraoperativne VES		Ukupno	Sig.
		da	ne		
grupe lekova	ne	6 (60%)	188 (72.6%)	194 (72.1%)	0.934
	anksiolitici	3 (30%)	38 (14.7%)	41 (15.2%)	
	aminophyllin	0 (0%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)	
	antidepresivi	0 (0%)	4 (1.5%)	4 (1.5%)	
	kortiko-preparati	1 (10%)	18 (6.9%)	19 (7.1%)	
	anksiolitici+ kortiko-preparati	0 (0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	
	aminophyllin +kortiko-preparati	0 (0%)	6 (2.3%)	6 (2.2%)	
	anksiolitici+ antidepresivi	0 (0%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)	
Ukupno		10 (100%)	259 (100%)	269 (100%)	

Pacijenti koji su imali intraoperativne VES su bili stariji u odnosu na one koje nisu imali (60 u odnosu na 56,7), ali ova razlika nije bila statistički značajna razlika ($p=0,415$). Nije bilo razlike u prosečnom BMI, PTH, kalcijuma i fosfora. Između posmatranih grupa. (Tabela 84)

Tabela 84. Poređenje srednjih vrednosti godina starosti, BMI, preoperativne vrednosti PTH, serumskog kalcijuma i neorganskog fosfata u odnosu na pojavu intraoperativnih VES

Intraoperativna VES			
Godine starosti P=0,415	da	X_{±SD}	60.00±5.29
		Med	59.00
		min-max	53-70
	ne	X_{±SD}	56.67±12.84
		Med	59.00
		min-max	15-83
BMI P=0,744	da	X_{±SD}	27.67±2.81
		Med	26.84
		min-max	25.90-31.16
	NEMA POATAK ne	X_{±SD}	25.87±4.06
		Med	25.60
		min-max	16.87-38.28
PTH P=0,528	da	X_{±SD}	251.36±101.46
		Med	250.65
		min-max	100.80-473.50
	ne	X_{±SD}	322.41±354.98
		Med	209.00
		min-max	16.00-2166.00
Vrednost kalcijuma P=0,815	da	X_{±SD}	2.92±0.12
		Med	2.92
		min-max	2.78-3.15
	ne	X_{±SD}	2.94±0.27
		Med	2.90
		min-max	1.43-4.02
Vrednost fosfora P=0,491	da	X_{±SD}	0.83±0.18
		Med	0.83
		min-max	0.34-2.15
	ne	X_{±SD}	0.79±0.18
		Med	0.79
		min-max	0.34-2.15

Dužina trajanja bolesti je bila kraća kod pacijenata koji su imali intraoperativne VES, ali ova razlika nije bila statistički značajna (12,4 meseci u odnosu na 17,18 meseci, p=0,633) Nije bilo

statistički značajne razlike kada su se posmatrale dužina trajanje operacije i dužina trajanje anestezije. (Tabela 85)

Tabela 85. Poređenje srednjih vrednosti dužine trajanja bolesti, trajanja operacije i trajanja anestezije u odnosu na pojavu intraoperativnih VES

Intraoperativne VES			
Dužina trajanja bolesti mesecima P=0,633	da	X_±SD	12.40±8.435
		Med	10.00
		min-max	4-24
	ne	X_±SD	17.18±31.52
		Med	8.50
		min-max	0-264
Dužina trajanja operacije minutima P=0,058	da	X_±SD	31.00±11.01
		Med	27.50
		min-max	20-50
	ne	X_±SD	41.41±17.15
		Med	40.00
		min-max	15-120
Dužina trajanja anestezije minutima P=0,527	da	X_±SD	47.00±21.88
		Med	42.50
		min-max	25-100
	ne	X_±SD	50.70±18.01
		Med	45.00
		min-max	20-130

Na Tabeli 86 prikazani su rezultati univarijantne logističke regresione analize za pojavu intraoperativnih VES. Univarijantnom regresionom analizom nisu pokazani prediktivni faktori za određivanje intraoperativnih VES.

Tabela 86. Univarijantna regresiona analiza za pojavu intraoperativnih VES

Varijabla	P	OR	95% interval poverenja
Pol	0,998	-	-
Uzrast	0,910	1,056	0,411-2,712
BMI	0,566	1,337	0,496-3,608
ASA status	0,963	1,027	0,337-3,131
PH nalaz	0,812	1,221	0,236-6,308
Vrednost PTH	0,520	0,810	0,427-1,538
Vrednost kalcijuma	0,920	1,052	0,392-2,827
Vrednost fosfora	0,617	0,758	0,256-2,245
Forma bolesti	0,896	0,917	0,253-3,329
Dužina trajanja bolesti	0,965	1,024	0,355-2,958
Vrsta operacije	0,836	0,837	0,155-4,522
Dužina operacije u minutima	0,081	2,925	0,876-9,764
Dužina anestezije u minutima	0,950	1,036	0,344-3,120
Preoperativna hipertenzija	0,912	1,081	0,273-4,287
Preoperativni poremećaji ritma	0,431	0,432	0,054-3,484
Preoperativna kardiomiopatija	0,999	-	-
Preoperativna IBS	0,299	2,340	0,471-11,630
Preoperativni DM	0,935	0,917	0,112-7,507
Preoperativna HLP	0,998	-	-
Preoperativna HBI	0,998	-	-
Reoperacija	0,998	-	-
Postoperativni hemodinamski poremećaji	0,538	0,649	0,164-2,568
Postoperativna hipertenzija	0,830	1,189	0,244-5,576
Postoperativna hipotenzija	0,431	0,432	0,054-3,484
Postoperativna bradikardija	0,999	-	-
Postoperativna tahikardija	0,999	-	-
Postoperativne SVES	1,000	-	-

5. DISKUSIJA

Prema podacima naše studije intraoperativni hemodinamski poremećaju su veoma česti kod pacijenata tokom operacije paratiroidne žlezde. Analizom podataka za 269 pacijenata, neki od hemodinamskih poremećaja je bio prisutan kod više od 4/5 svih pacijenata, odnosno 81,8%. Najčešći poremećaj je bila intraoperativna hipertenzija, kod 56,9% pacijenata, zatim neki od poremećaja srčanog ritma (43%), hipotenzija je registrovana kod 9,3% operisanih, a hipertenzivna kriza kod 1,5% pacijenata. Skoro polovina pacijenata je imala intraoperativnu tahikardiju (48%). Od ostalih poremećaja ritma javljali su se bradikardija kod 11,2%, zatim supraventrikularne ekstrasistole kod 1,1% i ventrikularne ekstrasistole kod 3,7% pacijenata.

Kao i kod većine endokrinoloških oboljenja, ženski pol je bio zastupljeniji među pacijentima operisanih zbog hiperparatiroidizma (86,6%). Prosečna starost je izbosila 55 godina, i najveći broj pacijenata je imao ASA II skor (63,3%).

U toku postoperativnog perioda 2/5 pacijenata je imalo hemodinamske poremećaje; najčešći poremećaj predstavljala je hipotenzija (20,1%) i hipertenzija (17,5%).

Kao prediktori za pojavu intraoperativnih hemodinamskih poremećaja su se izdvojili pacijenti sa postojanjem preoperativne hipertenzije i preoperativna hiperlipoproteinemija. Takođe, pacijenti sa intraoperativnim hemodinamskim poremećajima imali su znatno češće postoperativne hemodinamske poremećaje i postoperativnu hipertenziju. Multivarijantnom regresionom analizom kao nezavisni prediktivni faktori se izdvojila preoperativna hiperlipoproteinemija, a intraoperativni hemodinamski poremećaji su nezavisni prediktivni faktor za nastanak postoperativnih hemodinamskih poremećaja.

Intraoperativna hipertenzija se znatno češće javljala kod pacijenata starijih od 61 godine, kao i kod pacijenata sa BMI većim od 25. Takođe, prediktor za intraoperativnu hipertenziju je predstavljala i preoperativna hipertenzija. Sa druge strane, postoperativna hipertenzija i hipotenzija se češće javljala kod pacijenata koji su tokom operacije imali hipertenziju. Multivarijantnom regresionom analizom nezavisni prediktivni faktori za nastanak intraoperativne hipertenzije su se izdvojili starost preko 61 godine i preoperativna hipertenzija, dok je intraoperativna hipertenzija nezavisni prediktivni faktor za javljanje postoperativne hipertenzije.

Kao nezavisni prediktivni faktori za nastanak intraoperativne tahikardije izdvojili su se godine starosti preko 61, BMI preko 25 i vrednost serumskog kalcijuma preko 3,0 mmol/L. Sa druge strane, jedini faktor koji je povezan sa nastankom intraoperativne bradikardije je uzrast preko 61 godine. Za pojavu intraoperativnih SVES i VES nije došlo do izdvajanja prediktivnih faktora, niti su bili povezani sa javljanjem postoperativnih poremećaja.

Visoka incidenca intraoperativne hipertenzije tokom paratiroidektomije u našoj studiji (56,9%) je slična nalazu studije Corneci i saradnika (54,1%) (190). U ovoj studiji takođe je analizirana pojava intraoperativne hipotenzije, bradikardije, VES i atrijalne fibrilacije, i ovi nalazi su slični nalazima u našoj studiji. Deo ovog rada je bilo i poređenje perioperativnih događaja tokom operacije primarnog i sekundarnog hiperparatiroidizma. Pokazalo se da se skoro svi perioperativni hemodinamski događaji javljaju značajno češće kod pacijenata sa sekundarnim hiperparatiroidizmom, što se može objasniti težim opštim stanjem pacijenata, ali i značajno većim nivoom serumskog PTH, koji utiče na kardiovaskularni sistem.

Visoka pojava hemodinamskih poremećaja kod pacijenata sa primarnim hiperparatiroidizmom može biti zbog nekoliko faktora. Hulter i saradnici predlažu teoriju da je hipertenzija kod pacijenata sa primarnim hiperparatiroidizmom povezana sa direktnim i indirektnim efektima

povećane sekrecije PTH. (191). U ovoj eksperimentalnoj studiji iz 1986. godine je pokazano da intravenska primena PTH, pored hiperkalcemije, dovodi i do povišene sekrecije ACTH, kao i sledstvene sekrecija kortizola i aldosterona. Ovaj efekat je reverzibilne prirode, tako da nakon prestanka kontinuirane primene PTH dolazi do normalizacije ovih hormona u srednjeročnom periodu. Kasnije studije su potvrdile ove nalaze, sa uticajem PTH na sistem renin-aldosteron, koji dovodi do povišenog krvnog pritiska. (192-195). Takođe, Mazzocchi i saradnicisu u svojoj studiji na kulturi adrenokortikalnih ćelija pokazali da PTH dovodi do značajne sekretatorne aktivnosti na ovim ćelijama, najverovatnije preko aktivnosti PTH receptora, preko adenilat ciklazne signalne kaskade. (196).

Takođe, hipertenzija može biti izazvana povišenim vrednostima serumskog kalcijuma, intracelularnog kalcijuma i hipomagnezijemijom. Nilsson i saradnici su dokazali da akutna hiperkalcemija kod zdravih osoba dovodi do dozno zavisnih poremećaja u vazodilatatornoj funkciji endotela, sa posledičnim povišenim sistolnim krvnim pritiskom. Infuzija kalcijuma dovodi uglavnom do povišenog sistolnog pritiska, bez značajnog uticaja na dijastolni pritisak. (197). Povišeni krvni pritisak se može objasniti akumulacijom kalcijuma u glatkim mišićnim ćelijama krvnih sudova, što dovodi do njihove kontrakcije i povećanog vaskularnog otpora. (198). Svo ovo ukazuje da hemodinamski poremećaju kod pacijenata sa HPT su većim delom posledica biohemijskih promena, a ne arterioskleroze.

Ukupna incidencija hipertenzije kod pacijenata sa HPT varira u različitim studijama, od 20-69% (199-201). Ovako velike varijacije u prijavljenim incidencijama hipertenzije se mogu objasniti različitim kriterijumima za postavljanje dijagnoze hipertenzije, kao i različitoj strukturi pacijenata u studijama. Međutim, svakako je incidencija značajno veća u odnosu na opštu populaciju. Intraoperativna hipertenzija tokom operacije primarnog hiperparatiroidizma može biti uzrokovana manipulacijom uvećanom paratiroidnom žlezdom prilikom ekstirpacije. Ova

manipulacina dovodi do trenutne sekrecije PTH u sistemsku cirkulaciju, što može dovesti do povišenog krvnog pritiska. Kao što je pokazano u našoj studiji, svaki drugi pacijent ima povišeni krvni pritisak tokom operacije. Kako je u različitim studijama pokazano da je intraoperativna hipertenzija nezavisni prediktivni faktor za različite perioperativne komplikacije, naročito kod dugotrajnih procedura, to može dovesti do posledičnog negativnog uticaja na ishod lečenja. (202-203) Zbog toga je voma bitno preoperativno prepoznati pacijente sa povećanim rizikom za nastanak intraoperativne hipertenzije i sprovesti adekvatno preoperativnu pripremu. Prema našoj studiji u najvećem riziku su pacijenti sa stariji od 61 godine i sa BMI preko 25, uz postojanje preoperativne hipertenzije. U našoj studiji je preoperativna hipertenzija bila prisutna kod 79% pacijenata, i ovi nalazi u su saglasnosti sa ostalim studijama koje su se bavile pacijentima sa pHPT. (190, 199, 204, 205). Hipertenzija je generalno najčešći komorbiditet kod hirurških pacijenata – preoperativna hipertenzija je prisutna kod preko 2/3 svih pacijenata starijih od 60 godina (206). U više studija je pokazano da preoperativna hipertenzija povećava verovatnoću pojave iste tokom operacije. (207,208) Meta-analiza Howell i saradnika je pokazala da pacijenti sa hipertenzijom pre operacije imaju 31% veći rizik za nastanak kardiovaskularnih komplikacija u odnosu na normotenzivne pacijente (209,210). Postoji nekoliko studija koje pokazuju da je preoperativna hipertenzija nezavisni faktor rizika za nastanak intraoperativne hipertenzije (207,211) Naša studija je potvrdila ove nalaze kod pacijenata sa primarnih hiperparatiroidizmom, jer je preoperativna hipertenzija nezavisni prediktivni faktor za nastanak postoperativne hipertenzije. Takođe, većina pacijenata sa hiperparatiroidizmom je odmaklom životnom dobu, što povećava prevalencu javljanja bolesti.

Visoka učestalost intraoperativnih hemodinamskih poremećaja se moguporediti sa visokim procentom nađenih i tokom operacija na štitastoj žlezdi prikazanoj u studiji Kalezić i saradnika

(212). Operacije na štitastoj žlezdi se odvijaju u istoj regiji kao i operacije zbog primarnog hiperparatiroidizma, sa sličnom traumom tkiva, i relativno sličnim trajanjem operacije. Kao i u našoj studiji, najčešći intraoperativni hemodinamski poremećaj predstavljala je intraoperativna hipertenzija (61%), zatim poremećaji srčanog ritma, intraoperativna hipotenzija i intraoperativna hipertenzivna kriza. Slično kao i u našoj studiji, nezavisni prediktivni faktori za pojavu intraoperativne hipertenzije su bili starost bolesnika, veći BMI i preoperativna hipertenzija. Takođe, intraoperativna hipertenzivna kriza je uticala na veću učestalost postoperativnih hemodinamskih poremećaja, hipertenzije i poremećaja ritma. Sa druge strane, intraoperativna hipotenzija se češće javljala kod pacijenata sa manjom telesnom težinom kao i kod onih koji nisu imali preoperativnu hipertenziju. Učestalost intraoperativne bradikardije je visoka i kod pacijenata operisanih zbog hiperparatiroidizma i oboljenja štitaste žlezde (190). Verovatni razlog je veoma blizak odnos štitaste žlezde i paratiroidnih žlezda sa rekurentnim laringealnim nervom, granom vagusnog nerva. Tokom operacije dolazi do manipulacije ovog nerva, što dovodi do posledične stimulacije vagusnog nerva i njegovog uticaja na usporavanje srčanog rada. U cilju prepoznavanja pacijenata sa povećanim rizikom za nastanak intraoperativne hipotenzije i bradikardije kod pacijenata koji se podvrgavaju nekardiohirurškim procedurama, Cheung i saradnici su razvili HEART skor, koji obuhvata preoperativni puls (<60/min), preoperativnu hipotenziju (<110/60 mm Hg), starost preko 65 godina, preoperativno korišćenje renin-angiotenzin blokade, Revidirani kardiak rizik indeks (>3 poena) i tip operacije. HEART skor je bio prediktivan za intraoperativnu hipotenziju ili bradikardiju, gde je najveći skor povezan sa 3,6 puta većim rizikom za nastanak ovih događaja. (213)

Studija Ivošević i saradnika je analizirala 2304 pacijenata koji su podvrgnuti maksilofacijalnoj ili ORL hirurgiji u cilju određivanja incidencije i faktora rizika za nastanak intraoperativne bradikardije. Intraoperativna bradikardija je registrovana kod 20% pacijenata, što je nešto veći

procenat u odnosu na našu studiju (11%). Faktori rizika za nastanak intraoperativne bradikardije predstavljaju muški pol, starije životno doba i ishemijska bolest srca. Takođe, produženo trajanje anestezije i kontrolisana hipotenzija povećavaju rizik za nastanak bradikardije (214). Nalazi naše studije se poklapaju sa ovom studijom u smislu da starije životno doba predstavlja nezavisni prediktivni faktor za nastanak intraoperativne bradikardije.

Mnoge studije su pokazale benefite paratiroidektomije kod pacijenata sa primarnim hiperparatiroidizmom, i pored efekta na normalizaciju nivoa serumskog kalcijuma i PTH (215-217). Jedan od najvažnijih sistemskih efekta su reverzibilne promene elektrokardiografskih abnormalnosti nakon paratiroidektomije. Posmatrajući na duže vreme, nakon paratiroidektomije dolazi do značajnog popravljavanja regulacije krvnog pritiska, dijastolne funkcije leve komore, smanjenja ventrikularnih ekstrasistola i drugih znakova miokardne ishemije, sa potencijalnim uticajem na očekivanu dužinu života nakon paratiroidektomije (215). Međutim, iako nakon paratiroidektomije dolazi do poboljšanja većine hemodinamskih poremećaja koji su bili prisutni preoperativno, primarni hiperparatiroidizam ostavlja trajne posledice na srčanom mišiću, sa rezultujućom hipertenzijom (216,218).

Neke studije su pokazale da je nivo PTH u plazmi povezan sa povećanim mortalitetom u opštoj populaciji, čak i kod normokalcemičnih osoba. Pokazalo se da je povišen PTH odgovoran za 20% atributivnog rizika za kardiovaskularni mortalitet. (219). Takođe, povišen PTH je povezan sa povišenim rizikom za pojavu srčane slabosti, čak i kod pacijenata bez poremećaja u metabolizmu minerala (220) Velika studija Vestergaarda i saradnika je pokazala da je 2,5 puta veći rizik za nastanak akutnog infarkta miokarda u periodu 10 godina pre operacije u odnosu na opštu populaciju. Nakon paratiroidektomije rizik za nastanak infarkta miokarda se normalizuje, što može biti od krucijalnog značaja u prevenciji kardiovaskularnih bolesti kod pacijenata sa primarnim hiperparatiroidizmom (217).

6. ZAKLJUČCI

1. Učestalost intraoperativnih hemodinamskih poremećaja tokom operacije zbog primarnog hiperparatiroidizma je visoka, i javlja se kod 4/5 pacijenata.
2. Od hemodinamskih poremećaja tokom operacije najčešća je hipertenzija, zatim neki od poremećaji ritma, hipotenzija i hipertenzivna kriza.
3. Od poremećaja ritma tokom operacije zbog primarnog hiperparatiroidizma najčešća je tahikardija, zatim bradikardija, supraventrikularne ekstrasistole i ventrikularne ekstrasistole.
4. Najveći broj pacijenata (2/3) klasifikovan je kao ASA 2 skor.
5. Pacijenti sa intraoperativnim hemodinamskim poremećajima su imali značajno češće hipertenziju i preoperativno i hiperlipoproteinemiju. Nezavisni prediktivni faktori za nastanak intraoperativnih hemodinamskih poremećaja su preoperativna hipolipoproteinemija, dok su intraoperativni hemodinamski poremećaji nezavisni faktor za nastanak postoperativnih hemodinamskih poremećaja.
6. Pacijenti sa intraoperativnom hipertenzijom su bili značajno stariji i sa većim BMI, i češće su imali preoperativnu hipertenziju. Kao nezavisni prediktivni faktori za nastanak intraoperativne hipertenzije su se izdvojili starost preko 61 godine i preoperativna hipertenzija, dok je intraoperativna hipertenzija nezavisni prediktivni faktor za javljanje postoperativne hipertenzije.
7. Pacijenti koji su tokom operacije imali tahikardiju značajno češće su bili stariji preko 61 godine, sa BMI većim od 25, sa kalcijumom preko 3,0 mmol/L, u anamnezi u imali preoperativnu hipertenziju i preoperativnu ishemijsku bolest srca. Multivarijantnom

regresionom analizom kao nezavisni prediktivni faktori su se izdvojili godine starosti, BMI i vrednost kalcijuma.

8. Jedini faktor koji je povezan sa nastankom intraoperativne bradikardije je uzrast preko 61 godine.
9. Za pojavu intraoperativnih SVES i VES nije došlo do izdvajanja prediktivnih faktora, niti su bili povezani sa javljanjem postoperativnih poremećaja.

7. LITERATURA

1. Fancy T, Gallagher D 3rd, Hornig JD. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngol Clin North Am* 2010, 43: 221-227.
2. Hojaij F, Vanderlei F, Plopper C, Rodrigues CJ, Jácomo A, Cernea C, Oliveira L, Marchi L, Brandão L. Parathyroid gland anatomical distribution and relation to anthropometric and demographic parameters: a cadaveric study. *Anat Sci Int* 2011, 86: 204-212.
3. Brown EM. The pathophysiology of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2002, 17:24-29.
4. Carnevale V, Nieddu L, Romagnoli E, Battista C, Mascia ML, Chiodini I, Eller-Vainicher C, Frusciantè V, Santini SA, La Porta M, Minisola S, Scillitani A. Regulation of PTH secretion by 25-hydroxyvitamin D and ionized calcium depends on vitamin D status: a study in a large cohort of healthy subjects. *Bone* 2010, 47: 626-630.
5. Riccardi D, Brown EM. Physiology and pathophysiology of the calcium-sensing receptor in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010, 298: 485-499.
6. Vezzoli G, Soldati L, Gambaro G. Roles of calcium-sensing receptor (CaSR) in renal mineral ion transport. *Curr Pharm Biotechnol* 2009, 10: 302-310.
7. Ward BK, Magno AL, Walsh JP, Ratajczak T. The role of the calcium-sensing receptor in human disease. *Clin Biochem* 2012, 45: 943-953.
8. Berger C, Greene-Finestone LS, Langsetmo L, Kreiger N, Joseph L, Kovacs CS, Richards JB, Hidioglou N, Sarafin K, Davison KS, Adachi JD, Brown J, Hanley DA, Prior JC, Goltzman D; CaMos Research Group. Temporal trends and determinants of longitudinal change in 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels. *J Bone Miner Res* 2012, 27: 1381-1389.
9. Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract* 2012, 18: 781-790.

10. Reis JP, von Mühlen D, Michos ED, Miller ER 3rd, Appel LJ, Araneta MR, Barrett-Connor E. Serum vitamin D, parathyroid hormone levels, and carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2009;207: 585-590.
11. Body JJ. Primary hyperparathyroidism: diagnosis and management. *Rev Med Brux* 2012, 33:263-267.
12. Bilezikian JP, Brandi ML, Rubin M, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. *J Intern Med* 2005;257:6
13. Fernández-Fernández FJ, Sesma P. Primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 2012, 366: 860-861.
14. Harrison BJ, Wheeler MH. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 1991; 15:724
15. Gopal RA, Acharya SV, Bandgar T, et al. profile of primary hyperparathyroidism from western India: a single center experience. *J Postgrad Med* 2010; 56:79
16. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:3561.
17. Silverberg SJ, Clarke BL, Peacock M, et al. Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:3580.
18. Kandil E, Tufaro AP, Carson KA, et al. Correlation of plasma 25-hydroxyvitamin D levels with severity of primary hyperparathyroidism and likelihood of parathyroid adenoma localization on sestamibi scan. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 134:1071.
19. Seo D, Rhee Y. Osteitis fibrosa cystica in primary hyperparathyroidism. *QJM*. 2015;108(12):991.

20. Silveberg SJ, Bilezikian JP. Evaluation and management of primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:2036
21. Siperstein AE, Shen W, Chan AK, et al. Normocalcemic hyperparathyroidism. Biochemical and symptom profiles before and after surgery. *Arch Surg* 1992; 127:1157
22. Gesek FA, Friedman PA. On the mechanism of parathyroid hormone stimulation of calcium uptake by mouse distal convoluted tubule cells. *J Clin Invest* 1992; 90:749.
23. Peacock M. Primary hyperparathyroidism and the kidney: biochemical and clinical spectrum. *J Bone Miner Res* 2002; 17 Suppl 2:N87.
24. Patten BM, Bilezikian JP, Mallette LE, et al. Neuromuscular disease in primary hyperparathyroidism. *Ann Intern Med* 1974; 80:182.
25. Turken SA, Cafferty M, Silverberg SJ, et al. Neuromuscular involvement in mild, asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 1989; 87:553.
26. Walker MD, McMahon DJ, Inabnet WB, et al. Neuropsychological features in primary hyperparathyroidism: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1951.
27. Coker LH, Rorie K, Cantley L, et al. Primary hyperparathyroidism, cognition, and health-related quality of life. *Ann Surg* 2005; 242:642.
28. Bollerslev J, Jansson S, Mollerup CL, et al. Medical observation, compared with parathyroidectomy, for asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1687.
29. Ambrogini E, Cetani F, Cianferotti L, et al. Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3114

30. Rao DS, Phillips ER, Divine GW, Talpos GB. Randomized controlled clinical trial of surgery versus no surgery in patients with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5415.
31. Silverberg SJ, Clarke BL, Peacock M, et al. Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperthyroidism: proceeding of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:3580
32. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3462.
33. Stein EM, Dempster DW, Udesky J, et al. Vitamin D deficiency influences histomorphometric features of bone in primary hyperparathyroidism. *Bone* 2011; 48:557.
34. De Geronimo S, Romagnoli E, Diacinti D, et al. The risk of fractures in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2006; 155:415.
35. Tassone F, Gianotti L, Emmolo I, et al. Glomerular filtration rate and parathyroid hormone secretion in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:4458.
36. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Nephrolithiasis and renal calcifications in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:2377.
37. Suh JM, Cronan JJ, Monchik JM. Primary hyperparathyroidism: is there an increased prevalence of renal stone disease? *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191:908.
38. Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease--a review. *Eur Heart J* 2004; 25:1776.
39. Hall JE, Granger JP, do Carmo JM, da Silva AA, Dubinion J, George E, et al. Hypertension: physiology and pathophysiology. *Compr Physiol* 2012;2:2393–2442.

40. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Himmelfarb CD, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(19):e127-248.
41. World Health Organization. A Global Brief on Hypertension: Silent Killer, Global Public Health Crisis 2013. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/en
42. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365(9455):217-223.
43. Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR, Bachman VF, Biryukov S, Brauer M, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;386(10010):2287-2323.
44. Dosh SA. The diagnosis of essential and secondary hypertension in adults. *J Fam Pract* 2001;50(8):707-712
45. Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA. Pathogenesis of hypertension. *Ann Intern Med* 2003;139(9):761-776
46. Hellström J, Birke G, Edvall CA. Hypertension in hyperparathyroidism. *Br J Urol* 1958;30(1):13-24.
47. Rosenthal FD, Roy S. Hypertension and hyperparathyroidism. *Br Med J* 1972;4(5837):396-397.

48. Feldstein CA, Akopian M, Pietrobelli D, Olivieri A, Garrido D. Long-term effects of parathyroidectomy on hypertension prevalence and circadian blood pressure profile in primary hyperparathyroidism. *Clin Exp Hypertens* 2010, 32(3):154–8.
49. Broulik PD, Brouliková A, Adámek S, et al. Improvement of Hypertension after Parathyroidectomy of Patients Suffering from Primary Hyperparathyroidism. *Int J Endocrinol* 2011:309068
50. Hulter HN, Melby JC, Peterson JC, Cooke CR. Chronic continuous PTH infusion results in hypertension in normal subjects. *J Clin Hypertens* 1986;2:360-70
51. Kovacs L, Goth MI, Szabolc et al. The effect of surgical treatment on secondary hyperaldosteronism and relative hyperinsulinemia in primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 1998;138:543-7.
52. Gennari C, Nami R, Gonnelli S. Hypertension and primary hyperparathyroidism: the role of adrenergic and rennin-angiotensin-aldosteron systems. *Mineral and Electrolyte Metabolism* 1995;21:77-81
53. Mazzocchi G, Aragona F, Malendowicz LK, Nussdorfer GG. PTH and PTH-related peptide enhance steroid secretion from human adrenocortical cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:E209-13
54. Kosch M, Hausberg M, Vormbrock K, Kisters K, Gabriels G, Rahn KH, Barenbrock M. Impaired flow mediated vasodilation of the brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism improves after parathyroidectomy. *Cardiovascular Research* 2000;47:813-818.
55. Nilsson IL, Rastad J, Johansson K, Lind L. Endothelial vasodilatory function and blood pressure response to local and systemic hypercalcemia. *Surgery* 2001;130:986-90.

56. Schiffli H, Lang SM. Hypertension secondary to PHPT: cause or coincidence?. *Int J Endocrinol* 2011;2011:974647
57. Luigi P, Chiara FM, Laura Z, Cristiano M, Giuseppina C, Luciano C, et al. Arterial hypertension, metabolic syndrome and subclinical cardiovascular organ damage in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy: preliminary results. *Int J Endocrinol* 2012;1–10
58. Kalla A, Krishnamoorthy P, Gopalakrishnan A, Garg J, Patel NC, Figueredo VM. Primary hyperparathyroidism predicts hypertension: Results from the National Inpatient Sample. *Int J Cardiol* 2017;15;227:335-337
59. Ishay A, Herer P, Luboshitzky R. Effects of successful parathyroidectomy on metabolic cardiovascular risk factors in patients with severe primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract* 2011;17:584-590.
60. Rydberg E, Birgander M, Bondeson A, Bondeson L, Willenheimer R. Effect of successful parathyroidectomy on 24-h ambulatory blood pressure in patients with primary hyperparathyroidism. *International Journal of Cardiology* 2010;142:15–21.
61. Karakose M, Caliskan M, Arslan MS, Demirci T, Karakose S, Cakal E. The impact of parathyroidectomy on serum ADAMTS1, ADAMTS4 levels, insulin resistance, and subclinical cardiovascular disease in primary hyperparathyroidism. *Endocrine* 2017;55:283-288.
62. Nilsson IL, Aberg J, Rastad J, Lind L. Maintained normalization of cardiovascular dysfunction 5 years after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2005;137:632-638.
63. van Ballegooijen AJ, Reinders I, Visser M, Dekker JM, Nijpels G, et al. Serum parathyroid hormone in relation to all-cause and cardiovascular mortality: the Hoorn study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E638–645.

64. Osler W: The principle and practice of medicine. Appleton D and Company, New York, 1892, pp:628-635.
65. Gradman AH, Alfayoumi F. From left ventricular hypertrophy to congestive heart failure: management of hypertensive heart disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2006;1;48(5):326-341.
66. Dalberg K, Brodin LA, Julin-Dannfelt A, Farnebo LO. Cardiac function in primary hyperparathyroidism before and after operation. An echocardiographic study. *Eur J Surg* 1996;162:171–176.
67. Stefenelli T, Abela C, Frank H, Koeller-Strametz J, Globitis S, Bergler-Klein J, et al. Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: implications for followup. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:106–112.
68. Delistathi T, Markogiannakis H, Tsamis D, Manouras A, Giotakis I, Zografos G. Primary hyperparathyroidism and cardiovascular risk. Is there a connection?. *NJMBS* 2015;4(2):1-5.
69. Schluter KD, Piper HM. Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Cardiovascular Research* 1998;37:34-41.
70. Nilsson IL, Yin L, Lundgren E, Rastad J, Ekbom A. Clinical presentation of primary hyperparathyroidism in Europe--nationwide cohort analysis on mortality from nonmalignant causes. *J Bone Miner Res* 2002;17:68-74.
71. McMahon DJ, Carrelli A, Palmeri N, Zhang C, Di Tullio M, Silverberg SJ, et al. Effect of parathyroidectomy upon left ventricular mass in primary hyperparathyroidism: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:4399-4407.
72. Drüeke TB. Arterial intima and media calcification: distinct entities with different pathogenesis or all the same? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(6):1583–1584.
73. Holmgren A, Rumsby G, Gustafsson S, Näslund U, Henein MY. The nature of cardiac calcification in aortic stenosis. *Int J Cardiol* 2012;158(2):319–321.

74. Demer L, Tintut Y. Vascular calcification: pathobiology of a multifaceted disease. *Circulation* 2008;117:2938–2948.
75. Iwata S, Walker MD, Di Tullio MR, Hyodo E, Jin Z, Liu R, et al. Aortic valve calcification in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(1):132-137.
76. Wu GY, Xu BD, Wu T, Wang XY, Wang TX, Zhang X, et al. Correlation between serum parathyroid hormone levels and coronary artery calcification in patients without renal failure. *Biomed Rep* 2016;5(5):601-606.
77. Pepe J, Diacinti D, Fratini E, Nofroni I, D'Angelo A, Pilotto R, et al. High prevalence of abdominal aortic calcification in patients with primary hyperparathyroidism as evaluated by Kauppila score. *Eur J Endocrinol* 2016;175(2):95-100.
78. Luigi P, Chiara FM, Laura Z, Cristiano M, Giuseppina C, Luciano C, et al. Arterial hypertension, metabolic syndrome and subclinical cardiovascular organ damage in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy: preliminary results. *Int J Endocrinol* 2012;1–10.
79. Kim ED, Kim JS, Kim SS, Jung JG, Yun SJ, Kim JY, Ryu JS. Association of abdominal aortic calcification with lifestyle and risk factors of cardiovascular disease. *Korean J Fam Med* 2013;34:213-220.
80. Bastos Goncalves F, Voute MT, Hoeks SE, Chonchol MB, Boersma EE, Stolker RJ, et al. Calcification of the abdominal aorta as an independent predictor of cardiovascular events: a meta-analysis. *Heart* 2012;98:988–994.
81. Procopio M, Magro G, Cesario F, et al. The oral glucose tolerance test reveals a high frequency of both impaired glucose tolerance and undiagnosed Type 2 diabetes mellitus in primary hyperparathyroidism. *Diabet Med* 2002; 19:958.

82. Valdemarsson S, Lindblom P, Bergenfelz A. Metabolic abnormalities related to cardiovascular risk in primary hyperparathyroidism: effects of surgical treatment. *J Intern Med* 1998; 244:241.
83. Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR. Association between primary hyperparathyroidism and increased body weight: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1525.
84. Rubin MR, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism: Rheumatologic manifestations and bone disease. In: *Bone Disease in Rheumatology*, Maricic M, Gluck OS (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005. p.190.
85. Alexander GM, Dieppe PA, Doherty M, Scott DG. Pyrophosphate arthropathy: a study of metabolic associations and laboratory data. *Ann Rheum Dis* 1982; 41:377.
86. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, et al. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med* 1999; 341:1249.
87. Hulter HN, Peterson JC. Acid-base homeostasis during chronic PTH excess in humans. *Kidney Int* 1985; 28:187.
88. Meytes D, Bogin E, Ma A, et al. Effect of parathyroid hormone on erythropoiesis. *J Clin Invest* 1981; 67:1263.
89. Rao DS, Antonelli R, Kane KR, et al. Primary hyperparathyroidism and monoclonal gammopathy. *Henry Ford Hosp Med J* 1991; 39:41.
90. Arnulf B, Bengoufa D, Sarfati E, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy in patients with primary hyperparathyroidism: a prospective study. *Arch Intern Med* 2002; 162:464.
91. Michels KB, Xue F, Brandt L, Ekblom A. Hyperparathyroidism and subsequent incidence of breast cancer. *Int J Cancer* 2004; 110:449. Tanaka Y. Primary hyperparathyroidism with breast carcinoma. *Breast Cancer* 2010; 17:265.

92. Palmér M, Adami HO, Krusemo UB, Ljunghall S. Increased risk of malignant diseases after surgery for primary hyperparathyroidism. A nationwide cohort study. *Am J Epidemiol* 1988; 127:1031.
93. Pickard AL, Gridley G, Mellekjæ L, et al. Hyperparathyroidism and subsequent cancer risk in Denmark. *Cancer* 2002; 95:1611.
94. Palmer M, Adami HO, Bergström R, et al. Survival and renal function in untreated hypercalcaemia. Population-based cohort study with 14 years of follow-up. *Lancet* 1987; 1:59.
95. Palmér M, Adami HO, Bergström R, et al. Mortality after surgery for primary hyperparathyroidism: a follow-up of 441 patients operated on from 1956 to 1979. *Surgery* 1987; 102:1.
96. Leifsson BG, Ahrén B. Serum calcium and survival in a large health screening program. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:2149.
97. Lundgren E, Lind L, Palmér M, et al. Increased cardiovascular mortality and normalized serum calcium in patients with mild hypercalcemia followed up for 25 years. *Surgery* 2001; 130:978.
98. Clifton-Bligh PB, Nery ML, Supramaniam R, et al. Mortality associated with primary hyperparathyroidism. *Bone* 2015; 74:121.
99. Nilsson IL, Yin L, Lundgren E, et al. Clinical presentation of primary hyperparathyroidism in Europe--nationwide cohort analysis on mortality from nonmalignant causes. *J Bone Miner Res* 2002; 17 Suppl 2:N68.
100. Hedbäck G, Odén A. Increased risk of death from primary hyperparathyroidism--an update. *Eur J Clin Invest* 1998; 28:271.
101. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Clinical practice. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 2004;350:1746

102. Siperstein AE, Shen W, Chan AK, et al. Normocalcemic hyperparathyroidism. Biochemical and symptom profiles before and after surgery . Arch Surg 1992; 127:1157
103. Yu N, Leese GP, Smith D, Donnan PT. The natural history of treated and untreated primary hyperparathyroidism: the parathyroid epidemiology and adult research study. QJM 2011; 104:513
104. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93:3462
105. Udelsman R, Pasiaka JL, Sturgeon C, et al. Surgery for asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94:366
106. Perrier ND. Asymptomatic . Asymptomatic hyperparathyroidism : a medical misnomer? Surgery 2005; 137:127
107. Pawlowska M, Cusano NE. An overview of normocalcemic primary hyperparathyroidism. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2015;22(6):413-21
108. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, et al. Presentation asymptomatic hyperparathyroidism :proceedings of the third international workshop. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94:351
109. Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92:3001
110. Beck W, Lew JI, Solórzano CC. Hypercalcemic crisis in the era of targeted parathyroidectomy. J Surg Res 2011, 171: 404-408.

111. Kebebew E, Clark OH. Parathyroid adenoma, hyperplasia, and carcinoma: localization, technical details of primary neck exploration, and treatment of hypercalcemic crisis. *Surg Oncol Clin N Am* 1998, 7: 721-748.
112. Lew JI, Solorzano CC, Irvi GL 3rd. Long-term results of parathyroidectomy for hypercalcemic crisis. *Arch Surg* 2006; 141:696.
113. Glendenning P, Gutteridge DH, Retallack RW, et al. High prevalence of normal total calcium and intact PTH in 60 patients with proven primary hyperparathyroidism: a challenge to current diagnostic criteria. *Aust N Z J Med* 1998; 28:173.
114. Eastell R, Brandi ML, Costa AG, et al. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:3570
115. Silverberg SJ, Gao P, Brown I, et al. Clinical utility of an immunoradiometric assay for parathyroid hormone (1-84) in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4725
116. Boudou P, Ibrahim F, Cormier C, et al. Third- or second-generation parathyroid hormone assays: a remaining debate in the diagnosis of primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:6370.
117. Carnevale V, Dionisi S, Nofroni I, et al. Potential clinical utility of a new IRMA for parathyroid hormone in postmenopausal patients with primary hyperparathyroidism. *Clin Chem* 2004; 50:626.
118. Camozzi V, Luisetto G, Basso SM, Cappelletti P, Tozzoli R, Lumachi F. Treatment of chronic hypercalcemia. *Med Chem* 2012, 8: 556-563.

119. El-Hajj Fuleihan G, Brown EM. Familial Hypocalciuric Hypercalcemia and Neonatal Severe Hyperparathyroidism. In: *The Parathyroids*, 3rd ed, Bilezikian JP, Marcus R, Levine MA, et al (Eds), Elsevier, London 2014. p.365
120. De Mowbray RR, Smith SH, Symonds WJ. Hypoparathyroidism and pseudo-hypoparathyroidism. *Br Med J*. 1954;1(4867):903-9.
121. Roof BS, Carpenter B, Fink DJ, Gordan GS. Some thoughts on the nature of ectopic parathyroid hormones. *Am J Med*. 1971;50(5):686-91.
122. Skrabanek P, McPartlin J, Powell D. Tumor hypercalcemia and "ectopic hyperparathyroidism". *Medicine (Baltimore)*. 1980;59(4):262-82.
123. Nissen PH, Christensen SE, Heickendorff L, et al. Molecular genetic analysis of the calcium sensing receptor gene in patients clinically suspected to have familial hypocalciuric hypercalcemia: phenotypic variation and mutation spectrum in a Danish population. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:4373.
124. De Francisco AL. Secondary hyperparathyroidism: review of the disease and its treatment. *Clin Ther* 2004, 26: 1976-1993.
125. Jovanovic DB, Pejanovic S, Vukovic L, Djukanovic L, Jankovic R, Kalezic N, Paunovic I, Zivaljevic V. Ten years' experience in subtotal parathyroidectomy of hemodialysis patients. *Ren Fail* 2005, 27: 19-24.
126. Wermers RA, Kearns AE, Jenkins GD, Melton LJ 3rd. Incidence and clinical spectrum of thiazide-associated hypercalcemia. *Am J Med* 2007; 120:911.e9.
127. McKnight RF, Adida M, Budge K, et al. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 3 McKnight 79:721.
128. Mallette LE, Eichhorn E. Effects of lithium carbonate on human calcium metabolism. *Arch Intern Med* 1986; 146:770.

129. Lehmann SW, Lee J. Lithium-associated hypercalcemia and hyperparathyroidism in the elderly: what do we know? *J Affect Disord* 2013; 146:151
130. Järhult J, Ander S, Asking B, et al. Long-term results of surgery for lithium-associated hyperparathyroidism. *Br J Surg* 2010; 97:1680.
131. Yip L, Pryma DA, Yim JH, et al. Can a lightbulb sestamibi SPECT accurately predict single-gland disease in sporadic primary hyperparathyroidism? *World J Surg* 2008; 32:784.
132. Arici C, Cheah WK, Ituarte PH, et al. Can localization studies be used to direct focused parathyroid operations? *Surgery* 2001; 129:720.
133. Udelsman R. Six hundred fifty-six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2002; 235:665.
134. Smith, SL, Van, Heerden, J. Conventional parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. In: *Mastery of Surgery, I*, Fischer, JE (Eds), Lippincott, Philadelphia 2007. p.430.
135. Eslamy HK, Ziessman HA. Parathyroid scintigraphy in patients with primary hyperparathyroidism: 99mTc sestamibi SPECT and SPECT/CT. *Radiographics* 2008; 28:1461.
136. Lew JI, Solorzano CC. Surgical management of primary hyperparathyroidism: state of the art. *Surg Clin North Am* 2009; 89:1205.
137. Mihai R, Simon D, Hellman P. Imaging for primary hyperparathyroidism--an evidence-based analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2009; 394:765.
138. Lavelly WC, Goetze S, Friedman KP, et al. Comparison of SPECT/CT, SPECT, and planar imaging with single- and dual-phase (99m)Tc-sestamibi parathyroid scintigraphy. *J Nucl Med* 2007; 48:1084.
139. Prommegger R, Wimmer G, Profanter C, et al. Virtual neck exploration: a new method for localizing abnormal parathyroid glands. *Ann Surg* 2009; 250:761.

140. Moure D, Larrañaga E, Domínguez-Gadea L, et al. ^{99m}Tc-sestamibi as sole technique in selection of primary hyperparathyroidism patients for unilateral neck exploration. *Surgery* 2008; 144:454.
141. Lindqvist V, Jacobsson H, Chandanos E, et al. Preoperative ^{99m}Tc(m)-sestamibi scintigraphy with SPECT localizes most pathologic parathyroid glands. *Langenbecks Arch Surg* 2009; 394:811.
142. Gilat H, Cohen M, Feinmesser R, et al. Minimally invasive procedure for resection of a parathyroid adenoma: the role of preoperative high-resolution ultrasonography. *J Clin Ultrasound* 2005; 33:283.
143. Rodgers SE, Hunter GJ, Hamberg LM, et al. Improved preoperative planning for directed parathyroidectomy with 4-dimensional computed tomography. *Surgery* 2006; 140:932.
144. Marcocci C, Bollerslev J, Khan AA, Shoback DM. Medical management of primary hyperparathyroidism :proceedings of the fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:3607.
145. Sankaran S, Gamble G, Bolland M, et al. Skeletal effects of interventions in mild primary hyperparathyroidism: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:1653.
146. Rossini M, Gatti D, Isaia G, et al. Effects of oral alendronate in elderly patients with osteoporosis and mild primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2001; 16:113.
147. Parker CR, Blackwell PJ, Fairbairn KJ, Hosking DJ. Alendronate in the treatment of primary hyperparathyroid-related osteoporosis: a 2-year study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4482.
148. Chow CC, Chan WB, Li JK, et al. Oral alendronate increases bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:581.

149. Khan AA, Bilezikian JP, Kung AW, et al. Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3319.
150. Messa P, Como G, Brezzi B. Calcimimetics. *G Ital Nefrol* 2006, 23: 12-21.
151. Shoback DM, Bilezikian JP, Turner SA, et al. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in subjects with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5644.
152. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, et al. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:135.
153. Marcocci C, Chanson P, Shoback D, et al. Cinacalcet reduces serum calcium concentrations in patients with intractable primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:2766.
154. Khan A, Bilezikian J, Bone H, et al. Cinacalcet normalizes serum calcium in a double-blind randomized, placebo-controlled study in patients with primary hyperparathyroidism with contraindications to surgery. *Eur J Endocrinol* 2015; 172:527.
155. Faggiano A, Di Somma C, Ramundo V, et al. Cinacalcet hydrochloride in combination with alendronate normalizes hypercalcemia and improves bone mineral density in patients with primary hyperparathyroidism. *Endocrine* 2011; 39:283.
156. Keutgen XM, Buitrago D, Filicori F, et al. Calcimimetics versus parathyroidectomy for treatment of primary hyperparathyroidism: retrospective chart analysis of a prospective database. *Ann Surg* 2012; 255:981.
157. Rubin MR, Lee KH, McMahon DJ, Silverberg SJ. Raloxifene lowers serum calcium and markers of bone turnover in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1174.

158. Grey A, Lucas J, Horne A, et al. Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2122.
159. Tucci JR. Vitamin D therapy in patients with primary hyperparathyroidism and hypovitaminosis D. *Eur J Endocrinol* 2009; 161:189.
160. Grubbs EG, Rafeeq S, Jimenez C, et al. Preoperative vitamin D replacement therapy in primary hyperparathyroidism: safe and beneficial? *Surgery* 2008; 144:852.
161. Shah VN, Shah CS, Bhadada SK, Rao DS. Effect of 25 (OH) D replacements in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) and coexistent vitamin D deficiency on serum 25(OH) D, calcium and PTH levels: a meta-analysis and review of literature. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 80:797.
162. Stang MT, Yim JH, Challinor SM, et al. Hyperthyroidism after parathyroid exploration. *Surgery* 2005; 138:1058
163. Yip L, Ogilvie JB, Challinor SM, et al. Identification of multiple endocrine neoplasia type 1 in patients with apparent sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2008; 144:1002.
164. Bartsch DK, Rothmund M. Reoperative surgery for primary hyperparathyroidism. *Br J Surg* 2009; 96:699.
165. Silberfein EJ, Bao R, Lopez A, et al. Reoperative parathyroidectomy: location of missed glands based on a contemporary nomenclature system. *Arch Surg* 2010; 145:1065.
166. Shane, E, Dinaz, I. Hypercalcemia: Pathogenesis, clinical manifestations, differential diagnosis, and management. In: Favus, MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Sixth ed. Philadelphia: Lippincott, Williams, and Wilkins. 2006; 26:176.

167. Inzucchi SE. Understanding hypercalcemia. Its metabolic basis, signs, and symptoms. *Postgrad Med* 2004; 115:69.
168. Gardner EC Jr, Hersh T. Primary hyperparathyroidism and the gastrointestinal tract. *South Med J* 1981; 74:197. Wynn D, Everett GD, Boothby RA. Small cell carcinoma of the ovary with hypercalcemia causes severe pancreatitis and altered mental status. *Gynecol Oncol* 2004; 95:716.
169. Bourgain A, Acker O, Lambaudie E, et al. [Small cell carcinoma of the ovary of the hypercalcemic type revealed by a severe acute pancreatitis: about one case]. *Gynecol Obstet Fertil* 2005; 33:35.
170. Ward JB, Petersen OH, Jenkins SA, Sutton R. Is an elevated concentration of acinar cytosolic free ionised calcium the trigger for acute pancreatitis? *Lancet* 1995; 346:1016.
171. Norton JA, Cornelius MJ, Doppman JL, et al. Effect of parathyroidectomy in patients with hyperparathyroidism, Zollinger-Ellison syndrome, and multiple endocrine neoplasia type I: a prospective study. *Surgery* 1987; 102:958.
172. Caruana RJ, Buckalew VM Jr. The syndrome of distal (type 1) renal tubular acidosis. Clinical and laboratory findings in 58 cases. *Medicine (Baltimore)* 1988; 67:84.
173. Peacock M. Primary hyperparathyroidism and the kidney: biochemical and clinical spectrum. *J Bone Miner Res* 2002; 17 Suppl 2:N87.
174. Winter A, Spence AA. An International Concesus on monitoring. *Brit J Anaesth.* 2004; 64:263-6
175. Wemers RA et al. Survival after the diagnosis of hyperparathyroidism. *Ani J Med.* 1998; 104:115

176. Zhang P, Jobert AS, Couvineau A, Silve C. A homozygous inactivating mutation in the parathyroid hormone/parathyroid hormone-related peptide receptor causing Blomstrand chondrodysplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(9):3365-8.
177. Rosato L, Avenia N, Bernante P, et al. Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. *World J Surg* 2004; 28:271.
178. Black MJ, Ruscher AE, Lederman J, Chen H. Local/cervical block anesthesia versus general anesthesia for minimally invasive parathyroidectomy: what are the advantages? *Ann Surg Oncol* 2007; 14:744.
179. Shindo ML, Rosenthal JM, Lee T. Minimally invasive parathyroidectomy using local anesthesia with intravenous sedation and targeted approaches. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 138:381.
180. Carling T, Donovan P, Rinder C, Udelsman R. Minimally invasive parathyroidectomy using cervical block: reasons for conversion to general anesthesia. *Arch Surg* 2006; 141:401.
181. Sebel PS, Lowdon JD. Propofol: A New intravenous anesthetic. *Anesthesiology.* 1999; 71:260-277.
182. Lippman M, Mok MS. Propofol Causes Cardiovascular Depression. *Anesthesiology.* 2000; 72: 395-396
183. Hebener J et al. Hyperparathyroidism. In *Endocrinology*, 4th ed. DeGroot et al (eds). Philadelphia. Saunders. 2000
184. Nussbaum SR. Potts JT. Medical management of hyperparathyroidism and hypercalcemia. In *Endocrinology*, 4th ed. DeGroot et al (eds). Philadelphia. Saunders. 2000

185. Potts JT et al. Proceedings of the NIH Consensus Development Conference on diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. Bethesda, Maryland, October 29-31, 1990. *J Bone Miner Res. Suppl 2*:S1-166. 1991.
186. White PF, Eng MR. Intravenous anesthetics. In: Barash PG et al. (eds). *Clinical Anesthesia*, 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2013; 478-500
187. Dahan A. et al. Opioids. In: Barash PG et al. (eds). *Clinical Anesthesia*, 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2013; 501-522
188. Ebert TJ, Lindenbaum L. Inhaled anesthetics. In: Barash PG et al. (eds). *Clinical Anesthesia*, 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2013; 447-477
189. Donati F. Neuromuscular Blocking Agents. In: Barash PG et al. (eds). *Clinical Anesthesia*, 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2013; 523-560
190. Corneci M, Stanescu B, Trifanescu R, et al: Perioperative management difficulties in parathyroidectomy for primary versus secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Mædica (Buchar)* 2012; 7: 117–124
191. Hulter HN, Melby JC, Peterson JC, et al: Chronic continuous PTH infusion results in hypertension in normal subjects. *J Clin Hypertens* 1986; 2: 360–370
192. Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R: Primary hyperparathyroidism and heart disease – a review. *Eur Heart J* 2004; 25: 1776–1787.
193. Fitzpatrick LA, Bilezikian JP, Silverberg SJ: Parathyroid hormone and the cardiovascular system. *Curr Osteoporos Rep* 2008; 6: 77–83.
194. Kovacs L, Goth MI, Szabolc, et al: The effect of surgical treatment on secondary hyperaldosteronism and relative hyperinsulinemia in primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 543–547.

195. Gennari C, Nami R, Gonnelli S: Hypertension and primary hyperparathyroidism: the role of adrenergic and rennin-angiotensin-aldosterone systems. *Miner Electrolyte Metab* 1995; 21: 77–81.
196. Mazzocchi G, Aragona F, Malendowicz LK, et al: PTH and PTH-related peptide enhance steroid secretion from human adrenocortical cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280:E209–E213.
197. Nilsson IL, Rastad J, Johansson K, et al: Endothelial vasodilatory function and blood pressure response to local and systemic hypercalcemia. *Surgery* 2001; 130: 986–990.
198. McCarron DA, Morris CD, Bukoski R. The calcium paradox of essential hypertension. *Am J Med* 1987;82:27-33
199. Broulík P, Adámek S, Libánský P, et al: Changes in the pattern of primary hyperparathyroidism in Czech Republic. *Prague Med Rep* 2015; 116: 112–121.
200. Feldstein CA, Akopian M, Pietrobelli D, et al: Long-term effects of parathyroidectomy on hypertension prevalence and circadian blood pressure profile in primary hyperparathyroidism. *Clin Exp Hypertens* 2010; 32: 154–158.
201. Broulik PD, Brouliková A, Adámek S, et al: Improvement of Hypertension after Parathyroidectomy of Patients Suffering from Primary Hyperparathyroidism. *Int J Endocrinol* 2011; 2011: 309068.
202. Reich DL, Bennett-Guerrero E, Bodian CA, et al: Intraoperative tachycardia and hypertension are independently associated with adverse outcome in noncardiac surgery of longduration. *Anesth Analg* 2002; 95: 273–277.
203. Abbott TEF, Pearse RM, Archbold RA, Ahmad T, Niebrzegowska E, Wragg A, Rodseth RN, Devereaux PJ, Ackland GL. A Prospective International Multicentre Cohort Study of

Intraoperative Heart Rate and Systolic Blood Pressure and Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Results of the VISION Study. *Anesth Analg*. 2018;126(6):1936-1945.

204. Clough RA, Leavitt BJ, Morton JR, et al: The effect of comorbid illness on mortality outcomes in cardiac surgery. *Arch Surg* 2002; 137: 428–433.

205. Vasani RS, Beiser A, Seshadri S, et al: Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: the Framingham Heart Study. *JAMA* 2002; 287: 1003–1010.

206. Vasani RS, Beiser A, Seshadri S, et al: Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: the Framingham Heart Study. *JAMA* 2002; 287: 1003–1010

207. Prys-Roberts C: Hypertension and anaesthesia – fifty years on. *Anaesthesiology* 1979; 50: 281–284.

208. Paix AD, Runciman WB, Horan BF, Chapman MJ, Currie M. Crisis management during anaesthesia: hypertension. *Qual Saf Health Care*. 2005;14(3):e12.

209. Howell SJ, Sear JW, Foëx P: Hypertension, hypertensive heart disease and perioperative cardiac risk. *Br J Anaesth* 2004; 92: 570–583.

210. Hanada S, Kawakami H, Goto T, Morita S. Hypertension and anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006;19(3):315-9.

211. Koyuncu A, Dokmetaş HS, Aydın C, et al: Surgical management strategies in patients with primary hyperparathyroidism: which technique in which patients? *Med Princ Pract* 2005; 14: 194–198.

212. Kalezić N, Stojanović M, Milčić B, et al: The incidence of intraoperative hypertension and risk factors for its development during thyroid surgery. *Clin Exp Hypertens* 2013; 35: 523–527.

213. Cheung CC, Martyn A, Campbell N, Frost S, Gilbert K, Michota F, Seal D, Ghali W, Khan NA. Predictors of intraoperative hypotension and bradycardia. *Am J Med.* 2015;128(5):532-8
214. Ivošević T, Miličić B, Dimitrijević M, Ivanović B, Pavlović A, Stojanović M, Lakićević M, Stevanović K, Kalezić N. Risk factors for intraoperative bradycardia during ear, nose, throat and maxillofacial surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018;275(2):579-586
215. Nilsson IL, Aberg J, Rastad J, Lind L. Maintained normalization of cardiovascular dysfunction 5 years after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2005;137:632-8,
216. Vázquez-Díaz O, Castillo-Martínez L, Orea-Tejeda A, Orozco-Gutiérrez JJ, Asensio-Lafuente E, Reza-Albarrán A, Silva-Tinoco R, Rebollar-González V. Reversible changes of electrocardiographic abnormalities after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Cardiol J.* 2009;16(3):241-5.
217. Vestergaard P, Mollerup CL, Frøkjær VG, Christiansen P, Blichert-Toft M, Mosekilde L. Cardiovascular events before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2003;27(2):216-22.
218. Rydberg E, Birgander M, Bondeson AG, Bondeson L, Willenheimer R. Effect of successful parathyroidectomy on 24-hour ambulatory blood pressure in patients with primary hyperparathyroidism. *Int J Cardiol.* 2010;142(1):15-21
219. Hagström E, Hellman P, Larsson TE, Ingelsson E, Berglund L, Sundström J, Melhus H, Held C, Lind L, Michaëlsson K, Arnlöv J. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation.* 2009;119(21):2765-71

220. Hagström E, Ingelsson E, Sundström J, Hellman P, Larsson TE, Berglund L, Melhus H, Held C, Michaëlsson K, Lind L, Arnlöv J. Plasma parathyroid hormone and risk of congestive heart failure in the community. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(11):1186-92

Biografija

Vera Sabljak je rođena 14.5.1967. godine u Sofiji, Republika Bugarska. Medicinski fakultet Karlovog Univerziteta u Pragu upisala je školske 1986/87. godine, gde je završila prve dve godine. Na treću godinu studija na Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisala se školske 1989/90. godine, gde je diplomirala 2.2.1994. godine. Kumulativna ocena sa Karlovog Univerziteta u Pragu i Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu je 8.78. Diplomski rad pod nazivom "Biološke uloge interferona" odbranila je sa ocenom 10 (deset). Specijalistički ispit iz anesteziologije sa reanimatologijom položila 30.04.1999. godine sa odličnim uspehom, na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu. Magistarski rad pod nazivom: "Faktori rizika za otežanu intubaciju u tireoidnoj hirurgiji" odbranila 03.10.2012. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu. Izrada doktorske disertacije pod nazivom "Faktori rizika za pojavu intraoperativnih hemodinamskih poremećaja tokom operacije primarnog hiperparatireoidizma" odlukom Naučnog veća Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu odobrena je aprila meseca 2013. godine.

Od novembra 1994. godine volonter u službi anestezije Instituta za digestivne bolesti Kliničkog Centra Srbije u Beogradu. Od maja 1996. godine je u stalnom radnom odnosu u službi anestezije i reanimacije na Institutu za digestivne bolesti Kliničkog Centra Srbije. Od aprila 1999. do aprila 2010. godine je bila zaposlena na odeljenju anestezije Urgentnog Centra Kliničkog Centra Srbije u Beogradu. Od aprila 2010. do januara 2017. godine je zaposlena na odeljenju anestezije Centra za endokrinu hirurgiju Kliničkog Centra Srbije u Beogradu. Od januara 2017. zaposlena je na Klinici za plastičnu, estetsku i rekonstruktivnu hirurgiju Varis.

Autor je više poglavlja u knjigama i udžbenicima, kao i radova u indeksiranim časopisima.

Član je Srpskog lekarskog društva, Udruženja anesteziologa i intenzivista Srbije, Društva anesteziologa Srbije, European Society of Anesthesiologists, European Airway Management Society.

Udata je za Predraga, majka Matije i Marka.

Prilog 1.

• **Izjava o autorstvu**

Potpisani-a Vera Sabljak_____

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

FAKTORI RIZIKA ZA POJAVU INTRAOPERATIVNIH HEMODINAMSKIH POREMEĆAJA
TOKOM OPERACIJAPRIMARNOG HIPERPARATIREODIZMA

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 13.7.2018_____

Sabljak Vera

Prilog 2.

- Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada**

Ime i prezime autora Vera Sabljak _____

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada FAKTORI RIZIKA ZA POJAVU INTRAOPERATIVNIH HEMODINAMSKIH POREMEĆAJA TOKOM OPERACIJAPRIMARNOG HIPERPARATIREODIZMA

Mentor Prof. dr Nevena Kalezić

Komentor: Prof. dr Vladan Živaljević

Potpisani _____

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 13.7.2018

Sabljak Vera

Prilog 3.

- **Izjava o korišćenju**

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

FAKTORI RIZIKA ZA POJAVU INTRAOPERATIVNIH HEMODINAMSKIH POREMEĆAJA TOKOM OPERACIJAPRIMARNOG HIPERPARATIREODIZMA

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo

Autorstvo - nekomercijalno

3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade

4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima

5. Autorstvo – bez prerade

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 13.7.2018



1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.

2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.

3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.

4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.

5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.

6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.