



UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET
DOKTORSKE STUDIJE KLINIČKE MEDICINE

**Postoperativni oporavak pacijenata sa prekidom prednjeg
ukrštenog ligamenta kolena nakon lokalno primenjene
traneksamične kiseline**

Doktorska disertacija

Mentori:

Prof. dr Miroslav Milankov

Prof. dr Dragana Milutinović

Kandidat:

Milena Mikić

Novi Sad, 2020. godine

... pre svega...

... zahvaljujem se mentorima, Prof. dr Miroslavu Milankovu i Prof. dr Dragani Milutinović na izuzetnoj pomoći i podršci, velikom razumevanju i neumornom bodrenju da završim ovaj rad.

Veliku zahvalnost dugujem svojim prijateljima, kolegama i saradnicima koji su na bilo koji način doprineli da rad na ovom istraživanju privedem kraju, kao i svim ispitanicima što su pristali da budu deo ovog istraživanja.

Posebno se zahvaljujem dr Slađani Anučin na nesebičnoj pomoći.

A beskrajnu zahvalnost dugujem mojim najmilijima Zoranu, Milici i Mii na iskrenoj podršci i ogromnom strpljenju...

Milena

UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET

**Asocijacija centara za interdisciplinarne i multidisciplinarne studije i
istraživanja – ACIMSI**

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Milena Mikić
Mentori (titula, ime, prezime, zvanje): MN	1. Prof. dr Miroslav Milankov, redovni profesor, Medicinski fakultet Novi Sad 2. Prof. dr Dragana Milutinović, redovni profesor, Medicinski fakultet Novi Sad
Naslov rada: NR	Postoperativni oporavak pacijenata sa prekidom prednjeg ukrštenog ligamenta kolena nakon lokalno primenjene traneksamične kiseline
Jezik publikacije: JP	srpski
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2020.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Novi Sad, Hajduk Veljka 3., Srbija

Fizički opis rada: FO	(broj poglavlja 9 / stranica 128 / slika 6 / grafikona 6 / tabela 40 / referenci 287 / priloga 5)
-----------------------	---

Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Hirurgija, zdravstvena nega
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	traneksamična kiselina; lokalna primena; rekonstrukcija prednjeg ukrštenog ligamenta; postoperativno krvarenje; ishod terapije; postoperativna bol; pacijentova procena ishoda
UDK	617.728.3-085.273:616-089.168
Čuva se: ČU	U biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, Hajduk Veljka 3., Srbija
Važna napomena: VN	nema
Izvod: IZ	<p>U savremenoj hirurgiji imperativ je da hirurška procedura bude efikasna, ali i da obezbedi kvalitetan i brz oporavak. Najbitniji segment operativnog lečenja je obezbediti maksimalan učinak kako bi se osobi omogućio brz i potpun povratak aktivnostima dnevnog života. Posebno je pojačano interesovanje za rekonstrukciju prednjeg ukrštenog ligamenta kod mlađe i sporsko aktivne populacije. Trendovi u medicini kao i u ortopedskoj hirurgiji idu u pravcu smanjenja postoperativnog krvarenja, bola i skraćanja postoperativnog oporavka. Supstancija sa antifibrinolitičkim delovanjem, kao što je traneksamična kiselina, svakako je našla svoje mesto u smanjenju postoperativnog krvarenja.</p> <p>Ciljevi istraživanja su se odnosili na utvrđivanje uticaja lokalno aplikovane traneksamične kiseline tokom rekonstrukcije prednjeg ukrštenog ligamenta kolena na postoperativno krvarenje, posmatrane laboratorijske parametre, mere obima kolena, učestalosti postoperativnih komplikacija i kvaliteta postoperativnog oporavka između dve grupe ispitanika (ispitivana i kontrolna grupa).</p> <p>Studija je bila eksperimentalnog karaktera i sprovedena je u Kliničkom centru Vojvodine u Novom Sadu uz odobrenje etičke komisije. U istraživanje, metodom slučajnog izbora, bila su uključena 124 ispitanika oba pola raspoređena u dve grupe (ispitivana i kontrolna), a kod kojih je indikovana operativno zbrinjavanje prekida prednjeg ukrštenog ligamenta kolena i koji su dali pristanak da budu uključeni u studiju. Svi prikupljeni podaci su beleženi u protokol, koji je za ovo istraživanje posebno dizajniran. Ispitanici su bili podvrgnuti operativnom zahvatu, uz primenu opšte ili spinalne</p>

	<p>anestezije, sa postavljenom pneumatskom poveskom na operisanom ekstremitetu. Ispitivanoj grupi bilo je lokalno aplikovano 20 ml traneksamične kiseline, dok je u kontrolnoj grupi na isti način aplikovano 20 ml NaCl 0,9 % rastvora. Postoperativni gubici krvi su praćeni i beleženi tokom 24 h od operacije, dok su laboratorijski nalazi uzorkovani preoperativno i sedmog postoperativnog dana. U posmatranom periodu (preoperativno, sedmog postoperativnog dana, treće i šeste postoperativne nedelje) kod ispitanika je praćen obim kolena i pojava komplikacija (hematom, hemartroza).</p> <p>Nakon sprovedenog istraživanje, prikupljeni podaci su dokumentovani i statistički obrađeni. Rezultati istraživanja jasno ukazuju da postoji statistički značajna razlika ($t=7.181$, $p<0.001$) u količini postoperativnog krvarenja između grupa. Prosečno postoperativno krvarenje u ispitivanoj grupi je bilo 71.29 ± 40.76 ml, u odnosu na kontrolnu grupu gde je postoperativno krvarenje iznosilo 154.35 ± 81.45 ml. U kontrolnoj grupi, postoperativno se beleže niže vrednosti hemoglobina ($t=9.608$, $p<0.001$) i hematokrita ($t=8.325$, $p<0.001$), i više vrednosti trombocita ($t=2.201$, $p=0.032$) nego u ispitivanoj grupi. Podaci o postoperativnom bolu ispitanika govore u prilog statistički značajnoj razlici u jačini bola prve nedelje nakon operacije između ispitivane i kontrolne grupe ($t=2.405$, $p=0.018$) i treće nedelje nakon operacije ($t=3.700$, $p<0.001$). U ispitivanoj grupi zabeležena je ređa pojava hematoma 6.45% ($n=4$), dok je u kontrolnoj grupi 19.35% ($n=12$). Svi pacijenti u uzorku su popunili upitnik o postoperativnom kvalitetu oporavka. Nije zabeležena statistički značajna razlika u kvalitetu postoperativnog oporavka nakon operacije između dve analizirane grupe ispitanika.</p> <p>Dobijeni rezultati o postoperativnom krvarenju, nakon aplikovane traneksamične kiseline, ukazuju na efikasnost leka i pri lokalnoj primeni tokom rekonstrukcije prednjeg ukrštenog ligamenta kolena. S obzirom na insuficijentnost podataka, ovo ispitivanje stvara širu osnovu za dalja istraživanja.</p>
Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP	21.06.2018.

Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	predsednik: član: član: član: član:

University of Novi Sad
ACIMSI
Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Ph. D.
Author: AU	Milena Mikić
Mentor: MN	1. PhD Miroslav Milankov, full professor 2. PhD Dragana Milutinović, full professor
Title: TI	Postoperative recovery of patients with anterior cruciate ligament rupture after topically applied tranexamic acid
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2020.
Publisher: PU	Author reprint
Publication place: PP	Novi Sad, Hajduk Veljka 3., Serbia

Physical description: PD	(number of chapters 9 / pages 128 / pictures 6 / graphs 6 / tables 40 / citations 287 / supplements 5)
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Orthopaedic surgery, nursing
Subject, Key words SKW	Tranexamic Acid; Administration, Topical; Anterior Cruciate Ligament Reconstruction; Postoperative Hemorrhage; Treatment Outcome; Pain, Postoperative; Patient Outcome Assessment
UC	617.728.3-085.273:616-089.168
Holding data: HD	Library of Medical Faculty of Novi Sad, Hajduk Veljka 3., Serbia
Note: N	none
Abstract: AB	<p>In modern surgery, we need an effective surgical procedure, which provides quality and rapid recovery. The most important segment of surgical treatment is to provide maximum impact to allow a person to return quickly and fully to the activities of daily living. There has been particular interest in the reconstruction of the anterior cruciate ligament in the younger and sport active population. Trends in medicine, as well as in orthopedic surgery, are heading towards reducing postoperative bleeding, pain, and postoperative recovery. A substance with antifibrinolytic activity, such as tranexamic acid, has certainly found its place in reducing postoperative bleeding.</p> <p>The objectives of the study were to determine the effect of locally applied tranexamic acid during the reconstruction of the anterior cruciate knee ligament on postoperative bleeding, observed laboratory parameters, measures of knee circumference, frequency of postoperative complications, and quality of postoperative recovery between the two groups of subjects (study and control group).</p> <p>The study was prospective, conducted at the Clinical Center of Vojvodina in Novi Sad with the approval of the ethics committee. The study, by random selection method, included 124 subjects of both sexes, divided into two groups (tested and control), which indicated operative management of the anterior cruciate</p>

ligament rupture and gave informed consent for inclusion in the study. All data collected were recorded in a protocol, which was specifically designed for this research. Subjects underwent surgery, with general or spinal anesthesia, with pneumatic attachment placed on the extremity undergoing surgery. The test group was given topically 20 ml of tranexamic acid, while the control group was administered 20 ml in the same way. NaCl 0.9% solution. Postoperative blood losses were monitored and recorded within 24 h of surgery, while laboratory findings were sampled preoperatively and on the seventh postoperative day. During the observed period (preoperatively, on the seventh postoperative day, on the third and sixth postoperative weeks), the knee volume and the occurrence of complications (hematoma, hemarthrosis) were monitored in the subjects.

Following the survey, the data collected were documented and statistically processed. The study results indicate that there was a statistically significant difference ($t = 7.181$, $p < 0.001$) in the amount of postoperative bleeding between groups. The mean postoperative bleeding in the study group was 71.29 ± 40.76 ml, compared to the control group where postoperative bleeding was 154.35 ± 81.45 ml. In the control group, lower hemoglobin values ($t = 9.608$, $p < 0.001$) and hematocrit ($t = 8.325$, $p < 0.001$) were observed postoperatively, and higher platelet counts ($t = 2.201$, $p = 0.032$) than in the study group. The data on the postoperative pain of the respondents support a statistically significant difference in the severity of pain on the first week after surgery between the study and the control group ($t = 2.405$, $p = 0.018$) and the third week after surgery ($t = 3.700$, $p < 0.001$). In the study group, the incidence of hematoma was less than 6.45% ($n = 4$), while in the control group it was 19.35% ($n = 12$). All patients in the sample completed a questionnaire on postoperative quality of recovery. There was no statistically significant difference in the quality of postoperative recovery after surgery between the two analyzed groups of subjects.

The results of post-operative bleeding, after administrated tranexamic acid, indicate the efficacy of the drug and at a local application during the

	reconstruction of the anterior cruciate ligament. Due to the insufficiency of data, this study creates a broad basis for further research.
Accepted on Senate on: AS	21.06.2018.
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	President: Member: Member: Member: Member:

Sadržaj

1. UVOD	1
1.1. Istorijat	2
1.2. Anatomske karakteristike ukrštenih ligamenata kolena.....	4
1.3. Mehanizam povređivanja prednjeg ukrštenog ligamenta kolena.....	5
1.4. Dijagnostika povrede prednjeg ukrštenog ligamenta kolena	6
1.5. Tretman i lečenje povrede prednjeg ukrštenog ligamenta kolena.....	7
1.6. Hemostaza.....	9
1.7. Traneksamična kiselina.....	14
1.8. Komplikacije nakon rekonstrukcije prednjeg ukrštenog ligamenta kolena	17
1.9. Zadovoljstvo pacijenta i postoperativni oporavak	18
1.9.1. Opravdanost istraživanja.....	21
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	22
3. HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA	23
4. MATERIJAL I METODE ISTRAŽIVANJA	24
4.1. Uzorak, konstrukcija i način izbora uzorka	24
4.2. Metodologija istraživanja	25
4.2.1. Podaci o ispitaniku, preoperativni podaci i mere.....	25
4.2.2. Podaci o anesteziji i intraoperativnom toku.....	28
4.2.3. Operativni zahvat.....	28
4.2.4. Postoperativni podaci.....	29
4.2.5. Upitnik o postoperativnom oporavku	30
4.3. Statistička obrada podataka	31
4.3.1. Način izbora, veličina i konstrukcija uzorka.....	32
4.4. Etička razmatranja.....	34
5. REZULTATI	35
5.1. Podaci o pacijenata	35
5.1.1. Demografski podaci pacijenata.....	35
5.1.2. Antropometrijske mere pacijenata	36
5.1.3. Prisustvo alergije i pridruženih oboljenja	38
5.1.4. Distribucija ispitanika u odnosu na ASA status.....	39
5.2. Podaci o operativnom zahvatu	40

5.2.1. Vrsta anestezije primenjene u toku operacije	40
5.2.2. Analiza vremenskog trajanja operativnog zahvata	41
5.3. Analiza postoperativnih gubitaka krvi kod pacijenata	41
5.4. Analiza laboratorijskih nalaza krvi pacijenata	44
5.4.1. Hematološke analize krvi	44
5.4.2. Analiza serumske koncentracija uree i kreatinina pacijenata	53
5.4.3. Analiza hemostaznih parametara u krvi	54
5.5. Analiza jačine bola	56
5.6. Analiza mera obima kolena	62
5.7. Postoperativne komplikacije	66
5.8. Kvalitet postoperativnog oporavka	67
6. DISKUSIJA	73
7. ZAKLJUČAK	89
8. LITERATURA	91
9. PRILOZI	117

Lista skraćenica

LCA	<i>Ligamentum Cruciatum Anterius</i>	Prednji ukršteni ligament
ADP	Adenozin difosfat	
A2	Tromboksan	
FBG	Fibrinogen	
F	Aktivni faktor	
TF	Tktivni faktor	
TAFI	<i>Thrombin –activatable fibrinolysis activator-</i>	Trombin - aktivator fibrinolize
TXA	Traneksamična kiselina	
aPTT	Aktivisano parcijalno tromboplastinsko vreme	
PT	Protombinsko vreme	
INR	<i>Internationl normalized ratio</i>	Internacionalni normalizovan odnos
LMH	Nisko molekularni heparin	
ASA	<i>American Socieety of Anesthesiologists</i>	Američko udruženje anesteziologa
BMI	Indeks telesne mase	
KKS	Kompletna krvna slika	
HgB	Hemoglobin	
Hct	Hematokrit	
PLT	Trombociti	
QoR-40	<i>Postoperative quality of recovery score</i>	Postoperativni kvalitet oporavka
VAS	Numerička skala za procenu bola	
SD	Standardna devijacija	
ANOVA	Analiza varijanse	
PONV	Postoperativna mučnina i povraćanje	
DVT	Duboka venska tromboza	
PTE	Plućna tromboembolija	
KVS	Kardiovaskularni sistem	
NSAIL	Nesteroidni antiinflamatorni lekovi	

1. UVOD

Koleno je jedan od najkompleksnijih zglobova u ljudskom telu, sa velikim kliničkim značajem, a zbog svoje specifičnosti često je izloženo povredama. Najčešće povređivan ligament kolena je prednji ukršteni ligament (*Ligamentum Cruciatum Anterius* – LCA). Ovo je ujedno jedna od najčešće proučavanih mišićno-skeletnih povreda u ortopedskoj praksi (1).

Ligamentum Cruciatum Anterius je jedan od četiri ligamenta kolena koji su u najvećoj meri odgovorni za stabilnost ovog zgloba. Njegova funkcija je sprečavanje pomeranja golenjače put napred u odnosu na butnu kost, ali je značajan i u obezbeđivanju bočne i rotatorne stabilnosti kolena. On daje doprinos i normalnoj kinematici zgloba kolena koja se ne odnosi samo na dva osnovna pokreta savijanje (*flexio*) i opružanje (*extensio*), već i za pokrete privođenja (*adductio*) tj. odvođenja (*abductio*), ali i spoljašnje i unutrašnje rotacije (*rotacio*). Gubitkom funkcije prednjeg ukrštenog ligamenta kolena i ostalih zglobnih struktura (meniskus, zglobne površine, bočni ligamenti itd.), podleže se većem riziku od povrede kolena zbog nestabilnosti zgloba (2,3).

Učestalost povrede prednjeg ukrštenog ligamenta kolena je dramatično porasla u posljednjih nekoliko godina, povećavajući se od 86.687 u 1994. na 129.836 u 2006. u Sjedinjenim Američkim Državama SAD, što je u proseku jedna povreda ligamenta kolena na 3.000 ljudi u opštoj populaciji (4,5). U Francuskoj je tokom 2013. godine izvršeno približno 42.000 rekonstrukcija prednjeg ukrštenog ligamenta kolena. U Australija se ovoj operaciji podvrgne više od 10.000 ljudi svake godine, što je povećanje od 14% za period od 2003. do 2008. godine (6,7). Brazil takođe beleži rekordno povećanje rekonstrukcija prednjeg ukrštenog ligamenta kolena od 64% o periodu od 2008. do 2014. godine (8). Na osnovu objavljenih istraživanja, u populaciji Danske, dese se tri povrede na 10.000 stanovnika (9). Na teritoriji Vojvodine koja broji približno dva miliona ljudi (po popisu iz 2018 1.861,863), godišnje se obavi 400 rekonstrukcija prednjeg ukrštenog ligamenta kolena (2 operacije na 10.000 stanovnika) (10,11). Učestalost povreda ligamenta kolena verovatno leži u činjenici da je broj učesnika u sportu, ili nekom vidu rekreacije na globalnom nivou, sve veći. Ujedno je primećeno da su ove povrede učestalije među ženama koje se bave sportom, što je proporcionalno njihovom povećanom učešću u različitim fizičkim aktivnostima (5,9). S obzirom da je najveći procenat populacije kod koje je neophodno sprovesti rekonstrukciju prednjeg ukrštenog ligamenta kolena populacija adolescenata i radno sposobnog stanovništva, celokupni je interes

da operativni zahvat bude efikasan, što ujedno čini ovo istraživanje društveno opravdanim. Sadašnji koncepti povreda i operacija oblikovani su tehnološkim napretkom, drugačijem konceptu života i svakodnevnih aktivnosti, proširenjem osnovnih naučnih istraživanja, oživljavanjem interesa za očuvanje ligamenta i širenjem napora u vezi sa sprečavanjem povreda. Kako se u ovoj oblasti razvijaju nove metode, primarni cilj bezbednog poboljšanja ishoda za pacijenata je sveujedinjujući princip.

1.1. Istorijat

Prva poznata interesovanja za anatomiju i funkciju prednjeg ukrštenog ligamenta kolena počinju 1836. godine u Nemačkoj kada su Veber i Veber (*Weber & Weber*) (12) napravili disekciju kolena kadavera i tom prilikom ustanovili da vlakna prednjeg ukrštenog ligamenta imaju dva odvojena snopa čija se zategnutost menja u zavisnosti od ugla pod kojim je koleno savijeno. Već 1845. godine objavljena je studija o stanjima koja su praćena prisustvom krvi unutar zglobova, i pri tome su posebno analizirane povrede zgloba kolena, čiji je autor *Bonnet* (13) iz Lionske škole. U svom istraživanju je uočio i opisao je tri osnovna znaka indikativna za akutnu povredu prednjeg ukrštenog ligamenta kolena: “*Kod pacijenata kod kojih nije došlo do preloma, škljocanje, prisustvo krvi i gubitak funkcije ukazuju na povredu ligamenata kolena.*” Zaključak je bio baziran ne samo na kliničkom iskustvu, već i na ispitivanjima na kadaverima (14).

U drugoj polovini XIX veka, tačnije 1875. godine, u Parizu, je objavljena disertaciju pod naslovom „Uganuća kolena” autora Nulis (*Noulis*) (15), a u kojoj se vrlo precizno opisuje uloga prednjeg ukrštenog ligamenta kolena, ali se takođe opisuje test za pregled integriteta ovog ligamenta. Detaljan opis testa ispitivanja prednje nestabilnosti kolena pri skoro punoj ekstenziji kolena dao je 1960. godine Riči (*Ritchey*) (16), ali je tek šesnaest godina kasnije ova dijagnostička procedura postala zvanična. Danas nam je ovaj test poznat pod nazivom Lahmanov (*Lachman*) test.

Časopis *Progrès médical* 1879. godine objavio je rad pariskog hirurga Segonde (*Segonda*) (17) – *Kliničko i eksperimentalno istraživanje prisustva krvnog izliva u zglobu kolena posle uganuća*. Tip povrede koji je opisao u svom radu i danas nosi njegovo ime i smatra se patognomoničnim znakom prekida prednjeg ukrštenog ligamenta kolena.

Sva ova istraživanja dovela su do toga da prvu rekonstrukciju prednjeg ukrštenog ligamenta uradi 1895. godine, Mejo Robson (*Mayo Robson*) (18) u Lidsu, Velika Britanija, ali je u literaturi ovaj operativni zahvat objavljen tek 1903. godine.

Prvu rekonstrukciju prednjeg ukrštenog ligamenta kolena, po mišljenju anglosaksonskih autora, izveo je 1917. godine Hej Grouvs (*Hey Groves*) (19) koristeći kao kalem bedreno-golenjačnu traku.

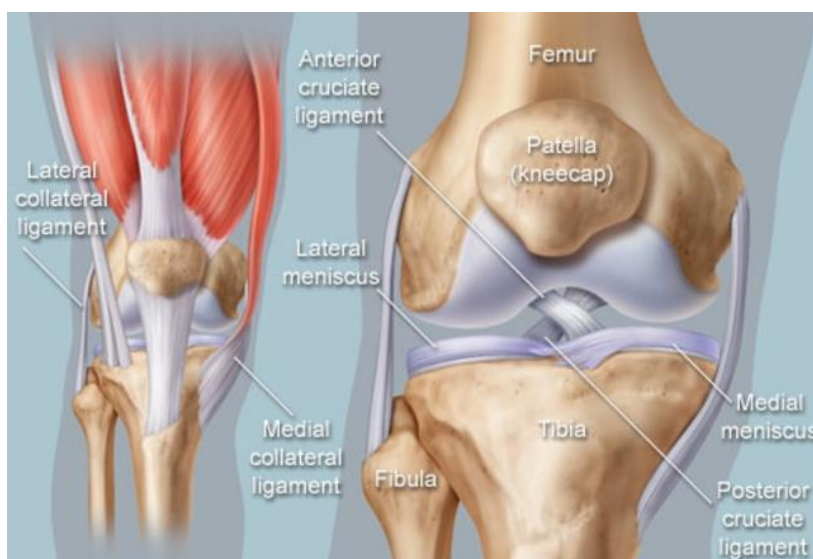
Već nakon godinu dana ova tehnika je kritikovana. Petnaest godina kasnije prvi put je objavljeno korišćenje kalema od srednje trećine ligamenta čašice, prepatelarnog retinakuluma i dela tetive četvoroglavog mišića buta (*m.quadriceps*) sa bazom na tibiji. Pacijenti su postoperativno nosili imobilizaciju kolena u trajanju od tri nedelje (20).

Kako će se kasnije ispostaviti, 1938.godina bila je veoma značajna. Objavljena je doktorska teza u kojoj je autor Palmer (*Palmer*) (21) izneo ideju o rekonstrukciji prednjeg ukrštenog ligamenta kolena dvostrukim kalemom. Ovo nije izazvalo posebno interesovanje, ali je značajnu pažnju privuklo mnogo godina kasnije. U tezi je iznet stav da pokidani prednji ukršteni ligamenti kolena ne mogu samostalno da zarastu i da je neophodno izvesti njihovu rekonstrukciju u što kraćem roku kako bi se očuvala dalja stabilnost kolena. On detaljno opisuje funkciju prednjeg ukrštenog ligamenta kolena i navodi četiri osnovna mehanizma odgovorna za kidanje ligamenata: 1.odvođenje, savijanje i unutrašnja rotacija butne kosti u odnosu na golenjaču; 2. primicanje, savijanje i spoljašnja rotacija butne kosti u odnosu na golenjaču; 3. prekomerno i forsirano opružanje kolena; 4. prednje-zadnje iščašenje kolena (21).

Počevši od osamdesetih godina prošlog veka, u Novom Sadu na Klinici za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju, urađene su mnoga eksperimentalna istraživanja i objavljeni mnogobrojni radovi vezani za povredu ukrštenih ligamenata kolena i meniskusa. Rad o rekonstrukciji ligamenata kolena objavili su *Kraičinović* i saradnici (22) 1980. godine, a nakon sedam godina rad je objavio *Mikić* i saradnici (23) koja je bila eksperimentalna studija vezana za vaskularizaciju ukrštenih veza i povrede meniskusa u psa. Dve doktorske teze su napisane na ovu temu. U jednoj *Vukadinović* (24) 1984. godine sprovodi eksperimentalno istraživanje o kvalitetu ligamenata, tetiva i fascija u rekonstrukciji prednjeg ukrštenog ligamenta u psa, dok je drugu tezu pod naslovom „Transplantacija ukrštenih ligamenata kolena u eksperimentalnim uslovima“ odbranio *D. Savić* (25) 1999. godine. Za prve začetke artroskopske hirurgije zgloba kolena značajna je 1992. godina kada je načinjena prva parcijalna meniscektomija. Prekretnicu u rekonstrukciji ligamenta kolena i začetak sportske ortopedske hirurgije u Novom Sadu započinje 1998. godine kada je *Milankov* (26) uradio prvu artroskopski asistiranu ligamentoplastiku prednjeg ukrštenog ligamenta kolena, a nakon samo sedam godina implantiran je prvi alograft u okviru transplatacionog programa KCV.

1.2. Anatomske karakteristike ukrštenih ligamenata kolena

Dve kratke, snažne i međusobno ukrštene strukture koji ispunjavaju prostor između kondila butne kosti čine ukrštene ligamente kolena (*Ligamenta Cruciata Genus*). Ovi ligamenti, prednji i zadnji, daju najveći doprinos stabilnosti kolena. Višegodišnjim istraživanjima je utvrđeno da nema razlike u stabilnosti desnog i levog kolena u odnosu na pol i uzrast (22,24,27,28,29). Prednji ukršteni ligament je u obliku vrpce, pripaja se gornjim krajem na zadnjem delu unutrašnje strane spoljašnjeg kondila butne kosti, a donjim krajem na prednjem međukondilnom polju golenjače (*area intercondylaris anterior*), tako da mu je pravac pružanja: od gore, ka napred, na dole i ka unutra (Slika 1).



Slika 1. Anatomija kolena (preuzeto sa: <https://www.webmd.com/pain-management/knee-pain/picture-of-the-knee#1>)

Ovakav pravac prostiranja ligamenta, prednje-unutrašnji (anteromedijalni) i zadnje-spoljašnji (posterolateralni), obezbeđuje značajno mesto u funkcionalnoj i patološkoj anatomiji. Dužina prednjeg ukrštenog ligament je od 22 do 41 mm (prosečno 32mm), prečnika 7-12mm (prosečno 11mm). Oblik je nepravilan a površina se kreće od 34 mm² na gornjem hvatištu, preko 35 mm² u srednjem delu do 42 mm² u blizini donjeg hvatišta. Treba napomenuti da postoji i nestalni, treći, intermedijerni snop, koji nije prisutan uvek, a koji se nalazi između prednje-unutrašnjeg

i zadnje-spoljašnjeg snopa. Vaskularizacija ligamenata omogućava srednja arterija kolena (*a. genus media*) i od završna grana unutrašnje i spoljašnje donje arterije kolena (*a. genus inferioris medialis et lateralis*). Ovo su sve grana poplitealne arterije (*a. poplitealis*) od koje se srednja odvaja u nivou zglobne pukotine, a donje ispod nivoa samog zgloba (28,30). Ishrana prednjeg ukrštenog ligamenata delimično se odvija iz sinovijalne tečnosti, i delom preko krvnih sudova koji dolaze preko podčastičnog masnog jastučeta (31). Mestu pripoja prednjeg ukrštenog ligamenta u predelu butne kosti i golenjače prokrvljeno je mrežom krvnih sudova koji se pruža subsinovijalno niz ukrštene veze gradeći periligamentarni splet. Manje grane koje se poprečno odvajaju od ovog spleta ublikuju uzdužnu interligamentarnu mrežu, koja je slabije vaskularizovana od periligamentarne. Zbog specifičnosti građe prednjeg ukrštenog ligamenta tj. uvijenosti samih ligamenata oko svoje uzdužne osovine dolazi do izvesne kompresije krvnih sudova u srednjem delu ovog ligamenta i do pojave manje vaskularizovane zone (28,32,33). Ovakva mreža krvnih sudova onemogućava spontano zarastanje prednjeg ukrštenog ligamenta, a vrlo brzo nakon povrede dolazi do atrofije patljaka (28,34). Istraživanja koja su se upoređivala vaskularizaciju prednjeg u odnosu na zadnjeg ligamenta utvrdila su slabiju vaskularizaciju prednjeg ligamenta. Ovakva anatomija ligamenta je presudna za odluku o operativnom lečenju i samom izboru operativne tehnike (35,36).

1.3. Mehanizam povređivanja prednjeg ukrštenog ligamenta kolena

Ortopedski hirur *Palmer* (21) navodi da su četiri mehanizma su odgovorna za kidanje prednjeg ukrštenog ligamenta kolena. Najčešći mehanizam povređivanja je odvođenje, savijanje i unutrašnja rotacija (spoljašnja rotacija kolena), koja dovodi do povrede unutrašnjeg kompartmenta zgloba kolena tj. unutrašnjeg bočnog ligamenta, prednjeg ukrštenog ligamenta i unutrašnjeg meniskusa. Da li će doći do povrede jedne, dve ili sve tri nabrojane strukture zavisi od jačine sile koja deluje na koleno.

Mehanizam nastanka povrede prednjeg ukrštenog ligamenta kolena, podelio je naučnu javnost. Izvestan broj autora smatra da prekid prednjeg ukrštenog ligamenta ne može biti izolovana povreda, što su zaključili na osnovu eksperimenata u kojima su uvek dobijali i manja ili veća oštećenja drugih menisko-ligamentarnih struktura (37,38). Do suprotnih zaključaka su došli autori koji su opisali izolovan prekid prednjeg ukrštenog ligamenta i utvrdili da nastaje u položaju hiperekstenzije kolena sa unutrašnjom rotacijom potkolenice uz fiksirano stopalo i nagli jak udarac u koleno sa prednje-spoljašnje strane (39,40). Utvrđeno je da tip izolovane

povrede nastaje i kada je potkolenica u unutrašnjoj rotaciji, a kolenom u opruženom položaju. Ovakav tip povreda se viđa još i u doskoku, prilikom igranja košarke, odbojke ili rukometa. Opisani su slučajevi prekida prednjeg ukrštenog ligamenta pri doskoku na savijeno koleno posle odskoka ili pada sa visine, što je slučaj kod padobranaca (40,41,42,43,44). Celokupni mehanizam povrede ligament možemo podeliti na tri velike grupe: direktnim kontaktom, indirektnim kontaktom i beskontaktno. Bez obzira na mehanizam povrede prednjeg ukrštenog ligamenta, česta je pojava velikog, bolnog otoka u toku nekoliko sati, a najdalje u prva 24 sata. Prilikom "manjih" povreda, krv se zadržava u kolenu, prilikom čega se zglobna kapsula isteže i izaziva bol. Kod većih raskida ligamenta i kapsule, krv se razliva u okolinu, najvećim delom u potkolenicu (21,45).

1.4. Dijagnostika povrede prednjeg ukrštenog ligamenta kolena

Detaljna anamneza, sa naglaskom na tačnom mehanizmu povređivanja i utvrđivanjem aktuelno prisutnim subjektivnim tegobama, ukazuje na povredu prednjeg ukrštenog ligamenta kolena. Klinički pregled, inspekcija, palpacija i specijalni dijagnostičko-klinički testovi za ispitivanje stanja meniskusa i ligamenata sprovode se prvo na zdravom kolenu, a potom na povređenom. Najprecizniji dijagnostičko-klinički testovi prednje nestabilnosti kolena su Lahmanov test i Pivot šift (*Pivot shift*) test (46,47,48).

Lahmanov test se izvodi tako što bolesnik leži na leđima, sa kolenom savijenim pod uglom od 30°, iako je originalni opis testa podrazumevao savijanje kolena od 15°. Stopalo je petom oslonjeno na podlogu, a potkolenica je u položaju neutralne rotacije (izbegavamo uticaj sekundarnih stabilizatora kolena). Jedna ruka stabilizuje butnu kost hvatanjem natkolenice u suprakondilarnom predelu sa spoljašnje strane, a druga ruka hvata gornji okrajak golenjače sa zadnje-unutrašnje strane i povlači ga put napred. Pomeranje golenjače put napred bez jasne tačke zaustavljanja (eng. „*end point*“) jeste pozitivan Lahmanov test (Lahmanov test sa „mekim“ zaustavljanjem). Ukoliko se izgubi normalan konkavan oblika ligamenta čašice smatra se da je Lahmanov test, takođe, pozitivan. Ovaj test je negativan ukoliko postoji jasna tačka zaustavljanja (48,49).

Pivot šift test ili test subluksacionog preskoka se izvodi tako što pacijent leži na leđima. Početna pozicija kolena i kuka je savijanje pod 90°, a rotacija potkolenice ka unutra. Odvođenje ispitivane noge u kuku značajno pojačava izražajnost testa, dok pregled u anesteziji čini ovaj

test visoko specifičnim za prekid prednjeg ukrštenog ligamenta. Pošto se koleno orijentiše u valgus, snažnim potiskom druge ruke u gornje–spoljašnji predeo potkolenice, započinje se ekstenzija kolena i kuka uz istovremenu spoljašnju rotaciju potkolenice. Ako pri uglu od oko 30° nastaje preskok u zglobu uzrokovan prednjom sublukacijom golenjače zbog insuficijencije prednjeg ukrštenog ligamenta test je pozitivan. U slučaju da je prednji ukršteni ligament očuvan, test je negativan. Ovaj složeni test najlakše se izvodi kada je pacijent maksimalno relaksiran ili u anesteziji (49,50,51).

Kao pomoćne dijagnostičke procedure, kod svežih povreda, koristi se radiografsko ispitivanje u dva osnovna pravca (prednje-zadnja i profilna projekcija) kako bi isključili eventualno postojanje avulzionog preloma koštanih pripoja ligamenata ili udružene povrede. Artrografija kolena kao dijagnostička procedura, izbačena iz kliničke upotrebe i ne primenjuje se u rutinskoj praksi. Sada ima samo istorijski značaj (52,53).

Nuklearna magnetna rezonanca (NMR) je pouzdana metoda u dijagnostici povrede prednjeg ukrštenog ligamenta. Prema različitim autorima preciznosti iznosi između 95-98,8%, kako za dijagnostikovanje, tako i za evaluaciju postoperativnih rezultata (54). Postoje tri stepena lezije ligamenta. Prvi stepen povrede predstavlja kidanje samo malog broja niti ligamenta, pri kojima koleno ostaje stabilno, a manifestuje se samo osetljivošću u predelu kolena. Povrede drugog stepena podrazumevaju oštećenje većeg broja vlakana ligamenta, gde je funkcija kolena oštećena, ali je stabilnost očuvana, dok treći stepen podrazumeva potpun gubitak kontinuiteta ligamenta koji rezultuje potpunim gubitkom funkcije kolena, ali i nestabilnosti zgloba (55).

1.5. Tretman i lečenje povrede prednjeg ukrštenog ligamenta kolena

Lečenje i tretman prekida prednjeg ukrštenog ligamenta kolena je i istorijski gledano, ali i u današnjoj literaturi, uzrok mnogih diskusija i neslaganja (56,57,58,59). Korišćene su različite hirurške tehnike sa različitim hirurškim pristupima i različitim materijalima kako bi se dobilo najoptimalnije rešenje i dobio željeni rezultat (60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70). Kako bi se došlo do adekvatnog tretmana treba imati na umu osnovnu ulogu prednjeg ukrštenog ligamenta kolena (3,71). Cilj operativnog zahvata rekonstrukcije prednjeg ukrštenog ligamenta jeste povratiti stabilnost kolena, održati obim pokreta i samim tim odložiti pojavu degenerativne promena, te zaštititi koleno od nastajanja dodatnih povreda (72). Operativnim

zahvatom omogućava se normalno i nesmetano obavljanje aktivnosti dnevnog života i vraćanje najvišem nivou bavljenja sportskim aktivnostima, što je posebno značajno ako govorimo o profesionalnim sportistima. Prilikom donošenja odluke o lečenju trebalo bi uzeti u obzir sledeće faktore: starosnu dob pacijenta, stepen eventualno prisutnih degenerativnih promena, nivo fizičkih i sportskih aktivnosti, aktivnost u svakodnevnom životu, prisustvo udruženih povreda, zahtevi profesionalne aktivnosti i motivacija pacijenta. Dilema, za ili protiv operacije, ne postoji samo u slučaju koštanog otrgnuća ligamentarnog pripoja. Ne bi trebalo smetnuti sa uma činjenicu da ligamenti imaju veoma malu moć spontanog zarastanja, i da od ove njihove osobenosti zavisi i odluka o operativnom zahvatu (73,74). Ipak, ako se pacijent odluči za neoperativni tretman, mora mu biti predočeno postojanje umerenog rizika za nastanak naknadne lezije meniskusa, pojavu nestabilnosti i ubrzane degenerativne promene (75,76).

Operativna tehnika rekonstrukcije prednjeg ukrštenog ligamenta kolena, godinama se usavršavala u smislu operativnih pristupa, izbora različitih kalema kao i načina njihove fiksacije što je dovelo do toga da se danas ova operativna procedura izvodi u vidu artroskopski asistiranе rekonstrukcije (64).

Rekonstrukcija prednjeg ukrštenog ligamenta kolena jedna je od najčešće izvođenih hirurških procedura u sportskoj medicini i ortopediji. Ova procedura se podjednako izvodi i kod profesionalnih sportista i kod osoba koji se rekreativno bave sportom. Gubitkom funkcije prednjeg ukrštenog ligamenta kolena i ostalih zglobnih struktura (meniskus, zglobne površine, bočni ligamenti itd.), podleže se većem riziku od povrede kolena zbog nestabilnosti zgloba, ali i bržem razvijanju sekundarnih degenerativnih promena koje neumitno utiču na svakodnevni život pojedinca. Povreda prednjeg ukrštenog ligamenta kolena ozbiljno ograničava kretanje i utiče na kvalitet života koji u savremenoj kliničkoj praksi dobija veliki značaj (77,78,79,80).

Operativni zahvat rekonstrukcije prednjeg ukrštenog ligamenta kolena se izvodi u opštoj ili regionalnoj anesteziji, po odgovarajućem hirurškom protokolu. U poslednje dve decenije izdvojile dve operativne tehnike: modifikovana Klansijeva (*Clancy*) tehnika, gde se kao kalem koristi srednja trećina ligamenta čašice kao kost-tetiva-kost (*Bone-Tendon-Bone-BTB*) kalem i operativna tehnika gde se kao kalem koriste četvorostruko presavijene tetive unutrašnjeg pravog mišića i polutetivnog mišića buta (*m. gracilis* i *m. semitendinosus*, anglosasonski-hamstring) i to kao auto ili alokalemi. Modifikovana Klansijeva tehnika je pokazala svoju pravu vrednost uvođenjem artroskopa u operativno lečenje prekida prednjeg ukrštenog ligamenta (81).

Kao i kod većine ortopedskih hirurških zahvata, i prilikom ove operacije, dolazi do krvarenja (intraoperativnog i postoperativnog). Koliko će biti izraženo intraoperativno krvarenje, zavisi od hirurškog pristupa i od toga da li se u toku operacije koristi pneumatska poveska ili ne (82). Ukoliko se postavi pneumatska poveska na ekstremitet koji se operiše, ne postoji intraoperativno krvarenje, i intervencija se izvodi u beskrvnom operativnom polju (83). Ovo omogućava bolju vizuelizaciju, a time i potencijalno skraćenje vremena trajanja operativnog zahvata. Kod rekonstrukcije prednjeg ukrštenog ligamenta postoje dva izvora krvarenja: unutar zgloba kolena (intraartikularno) i izvan zgloba. Otpuštanjem poveske na kraju intervencije, izaziva povećano postoperativno krvarenje (84,85). Evakuacija tog sadržaja je omogućena postavljanjem odvodnog drena, koji predstavlja temu spora ortopedskih hirurga (86,87,88).

Usavršavanjem operativnih tehnika u ortopedskoj hirurgiji i sportskoj hirurgiji, postavljeni su i novi zahtevi: smanjiti postoperativno krvarenje, ubrzati postoperativni oporavak i skratiti vreme hospitalizacije uz maksimalni učinak (89,90). Trendovi savremene medicine idu u pravcu pronalaženja najboljeg ishoda za pacijenta.

Upravo iz tog razloga sprovedena su istraživanja u cilju da se pronade supstancija koja bi mogla da odgovori na postavljene zahteve. Pronalazak supstancije koja bi na najbezbedniji način smanjila krvarenje, bez generalizovanog efekta, postao je imperativ. Traneksamična kiselina je otkrivena 1957. godine kada je grupa japanskih istraživača na čelu sa *Utako Okomoto* vršila istraživanja, sistematski tražeći supstanciju sa antifibrinolitičkim svojstvima koja bi se mogla klinički upotrebljavati u zaustavljanju krvarenja (91).

1.6. Hemostaza

Pionir u istraživanju koagulacije bio je Pol Oskar Moravic (*Paul Oskar Morawitz*), koji je sva svoja saznanja o mehanizmu koagulacije pretočio u „klasičnu teoriju” koagulacije, publikujući je 1905. godine u radu pod nazivom *Die Chemie der Blutge-rinnung*¹ (92). Njegova teorija preživela je četiri decenije, sve do 1964. godine, kada su Ratnof i Dejvi (*Ratnoff-a* i *Davie*) u časopisu *Science* objavili novu teoriju koagulacije, koju su nazvali „vodopadna hipoteza mehanizma koagulacije“. Iste godine, iznenađujuće sličnu publikaciju teorije koagulacije u časopisu *Nature* objavljuje Makfarlan (*Mekfarlane*), koju je nazvao „kaskadna teorija“. Razlika između ove dve teorije bila je jedino u nomenklaturi (93).

¹ Hemija zgrušavanja krvi

Sposobnost tela da kontroliše protok krvi i nakon vaskularne povrede najvažnija je osobenost za nastavak preživljavanja. Hemostaza (*haemostasis*) označava mehanizme kojima se zaustavlja krvarenje iz povređenog krvnog suda, a zatim, naknadno razgrađuje stvoren ugrušak. Hemostaza je brz zaštitni fiziološki odgovor na povredu, lokalizovan samo na mestu oštećenja, bez izazivanja nekontrolisane sistemske tromboze (94,95).

Hemostaza obuhvata četiri glavna nadovezujuća procesa koji se javljaju određenim redom nakon gubitka vaskularnog integriteta.

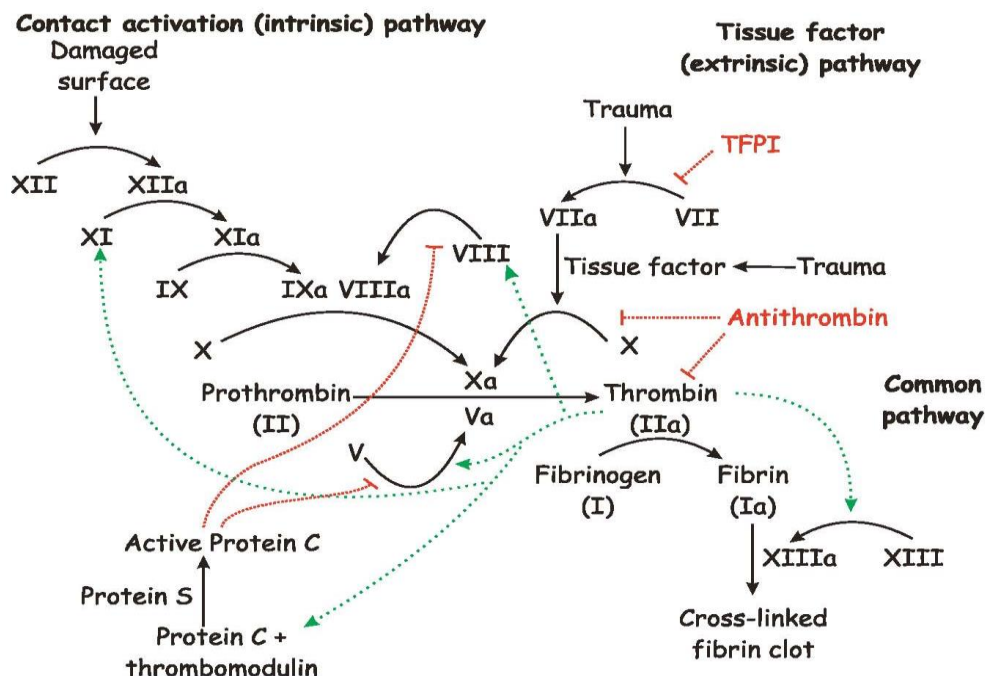
Početna faza procesa je vaskularna konstrikcija, odnosno sužavanje krvnog suda kao odgovor na oštećenje. Sužavanje krvnog suda je posledica udruženog delovanja nervnih refleksa simpatičkog dela nervnog sistema, lokalne kontrakcije mišića krvnog suda, i vazokonstriktornih supstanci iz povređenog tkiva i trombocita (tromboksan, serotonin). Ovo ograničava protok krvi u područje povrede (94).

Trombociti (krvne pločice) su ćelije krvi odgovorne za proces zaustavljanja krvarenja iz oštećenog krvnog suda. Kod malih povreda dolazi samo do akumulacije trombocita na mestu povrede i njihovog povezivanja. Kod velikih oštećenja neophodna je aktivacija mehanizma koagulacije. Trombociti se aktiviraju u kontaktu sa oštećenim zidom krvnog suda, kolagenom, trombinom i agregiraju na mestu povrede formirajući privremeni, labav, trombocitni čep. Vezivanje trombocita sa kolagenom izloženim nakon rupture endotela krvnog suda, omogućeno je von Willebrandovim faktorom. Nakon aktivacije, trombociti oslobađaju adenzin difosfat (ADP) i tromboksan A2 (TXA2), što aktivira dodatne trombocite, ali i druge proteine važne za koagulacionu kaskadu. Aktivirani trombociti menjaju svoj oblik da bi se prilagodili formiranju čepa, poprimajući nepravilan oblik, sa nastavcima na svojoj površini i postaju lepljivi (94,95).

Protein krvne plazme, fibrinogen (FBG), takođe učestvuje u povezivanju trombocita u trombocitni čep. On se konvertuje trombinom u fibrin. Da bi se osigurala stabilnost početno labavog čepa trombocita, formira se fibrinska mreža i zatvara čep (94,95). U fiziološkim uslovima, krvni sudovi imaju mehanizme za održavanje krvi u tečnom stanju. Za ovu ulogu ključan je endotel krvnog suda, koji luči supstance, antikoagulate, koji u fiziološkom stanju preovladavaju, sprečavajući agregaciju i aktivaciju trombocita (96).

U krvi se nalazi i veliki broj supstanci koje utiču na zgrušavanje krvi (prokoagulansi). Gotovo sve ove supstance normalno se nalaze u neaktivnom stanju. Neka istraživanja ukazuju na to da se mikroaktivacija koagulacije stalno dešava. To na neki način ima ulogu u pripremi

koagulacionog sistema za brz odgovor u slučaju povrede krvnog suda – stanje pripravnosti (96).



Slika 2. Shematski prikaz mehanizma koagulacije (preuzeto sa:

<https://ittakes30.files.wordpress.com/2010/10/clotting-cascade.jpg>)

Veća povreda krvnog suda aktivira fazu koagulacije (zgrušavanje krvi). Proces koagulacije je serija međusobno povezanih kaskadnih reakcija, koje aktiviraju inaktivne supstance u aktivne faktore (F), po principu pozitivne povratne sprege (Slika 2). Kaskadni model koagulacije, koji je bio prihvaćen sve do početka devedesetih godina XX veka, prema tradicionalnoj teoriji može se podeliti na dva puta koagulacije: unutrašnji i spoljašnji.

Unutrašnji put koagulacije se aktivira faktorima i enzimima koji potiču iz krvi, dok su za aktivaciju spoljašnjeg puta koagulacije zaduženi faktori i enzimi iz ekstravaskularnog tkiva. Iako su inicirani odvojenim mehanizmima, oni konvergiraju na zajedničkom putu koagulacije koji dovodi do stvaranja ugruška. Oba puta su kompleksna i uključuju brojne i različite protein – faktore koagulacije i enzime (97). Ovakav model najbolje oslikava hemostazu *in vitro*. Teorija kaskadnog puta koagulacije, iako revidirana i prečišćena u proteklih nekoliko decenija, pokazuje nedostatak kada je u pitanju hemostaza *in vivo*. Naime, novije teorije dokazuju da se koagulacija odvija kroz tri različite faze, na tri različite ćelijske površine: faza inicijacije, faza

amplifikacije i faza propagacije. Ovako modifikovani kaskadni model koagulacije nazvan je *ćelijski koncept koagulacije* (98).

Teorija kaskadnog puta koagulacije

Spoljašni put koagulacije aktivira se povredom zida krvnog suda iz kojeg se oslobađa tkivni faktor (TF), odnosno tkivni tromboplastin (FIII). On se sastoji od fosfolipida tkivnih membrana i lipoproteinskog kompleksa. Lipoproteinski kompleks TF vezuje se sa FVII, koji se u cirkulaciji nalazi u malim količinama. Vezani lipoproteinski kompleks tkivnog faktora i aktivirani faktor VII (FVIIa) u prisustvu jonizovanog kalcijuma Ca^{++} (FIV) aktiviraju faktor X koagulacije (FXa), ključnog za stvaranje trombina, a potom i faktor IX koagulacije (FIXa), koji je takođe i faktor unutrašnjeg puta koagulacije.

Nakon vezivanja FXa za protrombin (FII) produkuju se male količine trombina (99,100). Ovo je ujedno i faza inicijacije.

S obzirom na to da je količina ovako stvorenog trombina mala, proces se mora ponoviti da bi se generisala dovoljna količina trombina da aktivira FBG u fibrin. Ova mala količina trombina dalje će aktivirati trombocite i faktore koagulacije V, VIII i XI. Ovo je faza amplifikacije. Formiranje fibrinskog ugruška, kao odgovor na povredu, klinički je najznačajniji događaj hemostaze u normalnim fiziološkim uslovima (101,102).

Unutrašnji put koagulacije aktivira se kontaktom krvi sa kolagenom iz oštećenog endotela krvnog suda. Pri tom kontaktu aktivira se FXII - Hagemanov faktor (FXIIa) i oslobađaju se fosfolipidi iz oštećenih trombocita. FXIIa deluje enzimski na FXI koagulacije, aktivirajući ga. FXIa potom aktivira FIX koagulacije (FIXa), koji zajedno sa FVIIIa i oslobođenim fosfolipidima iz trombocita deluju na FX i aktiviraju ga (FXa) – faza propagacije.

Aktivacijom FX koagulacije ova dva puta se udružuju i postaju zajednički put koagulacije.

FXa zajedno sa fosfolipidima iz TF i FVa, gradi kompleks koji aktivira neaktivni protrombin u trombin. Trombin zauzima centralnu ulogu u procesu koagulacije krvi jer pretvara rastvorljivi FBG u nerastvorljivi fibrin. Naime, trombin deluje kao enzim koji razlaže FBG na monomere i na taj način ga aktivira. Monomeri fibrina se međusobno povezuju gradeći fibrinsku mrežu. U ranoj fazi povezivanja (polimerizacije) monomeri fibrina su povezani samo slabim vodoničnim vezama, te je zato i krvni ugrušak u početku slab. Pod uticajem FXIII koagulacije (faktor stabilizacije fibrina) dolazi do stvaranja jakih kovalentnih veza i do faze stabilizacije fibrinske mreže (krvnog ugruška) (101,102).

Ćelijski koncept koagulacije

Ćelijski model koagulacije predložili su Hofman i Monro (*Hoffmana i Monroa*) (98) i sastoji se od tri međusobno povezane faze.

Faza inicijacije – započinje eksprimiranjem TF koji se vezuje za FVII. Komplex FVIIa/TF aktivira FX i FIX, koji se konvertuju u FXa i FIXa. Nakon toga FXa aktivira plazmatski FV. Komplex FXa/FVa pretvara protrombin u trombin, što je važno za aktivaciju trombocita i FVIII za vreme naredne faze.

U fazi amplifikacije – dolazi do aktivacije trombocita i faktora koagulacije, kako bi se generisala dovoljna količina trombina za dalju aktivaciju trombocita i FV, FVIII, FXI. Kada imamo FVa i FVIIIa, započinje aktivnost brojnih prokoagulanih kompleksa koji dovode do stvaranja trombina (103).

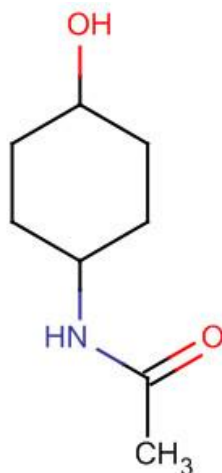
Faza propagacije – na površini aktiviranih trombocita, i uz pomoć aktiviranih faktora koagulacije, kompleks FVIIIa/FIXa koji aktivira FX, vezuje se za svoj kofaktor Va. Komplex FXa/FVa na površini trombocita konvertuje protrombin u trombin, koji svojim dejstvom FBG pretvara u fibrin. Stabilizacija fibrinskog ugruška nastaje dejstvom FXIIIa na fibrin, čiju konverziju iz FXIII u FXIIIa vrši upravo trombin i na taj način stabilizuje fibrinsku mrežu. U tom momentu trombin aktivira TAFI (*thrombin –activatable fibrinolysis activator*) koji sprečava razgrađivanje koaguluma od strane fibrinolitika (104,105).

Ujedno, dok je proces koagulacije u toku, aktivira se i proces inhibicije koagulacije jer krvni ugrušak mora biti rastvoren da bi se normalni protok krvi nastavio nakon reparacije krvnog suda i tkiva. Kada ćelije popune defekt krvnog suda počinje razgradnja krvnog ugruška (106). Sam ugrušak stimuliše sekreciju tkivnog aktivatora plazminogena (tPA), a ovaj enzim katalizuje reakciju aktivacije plazminogena u plazmin. Plazmin je enzim koji pripada grupi enzima serinskih proteaza, koji razlaže fibrinsku mrežu, odnosno razgrađuje fibrin (fibrinoliza).

Supstancije koje pripadaju inhibitorima serinskih proteaza su antifibrinolitici. Oni se vezuju za plazmin i inaktiviraju ga, i na taj način sprečavaju proces fibrinolize (107,108). U ovu grupu spada aprotinin, prirodna supstanca, i tri sintetske supstance: nafamostat i analozi lizina – epsilon-aminokapronska i traneksamična kiselina (109,110,111,112,113).

1.7. Traneksamična kiselina

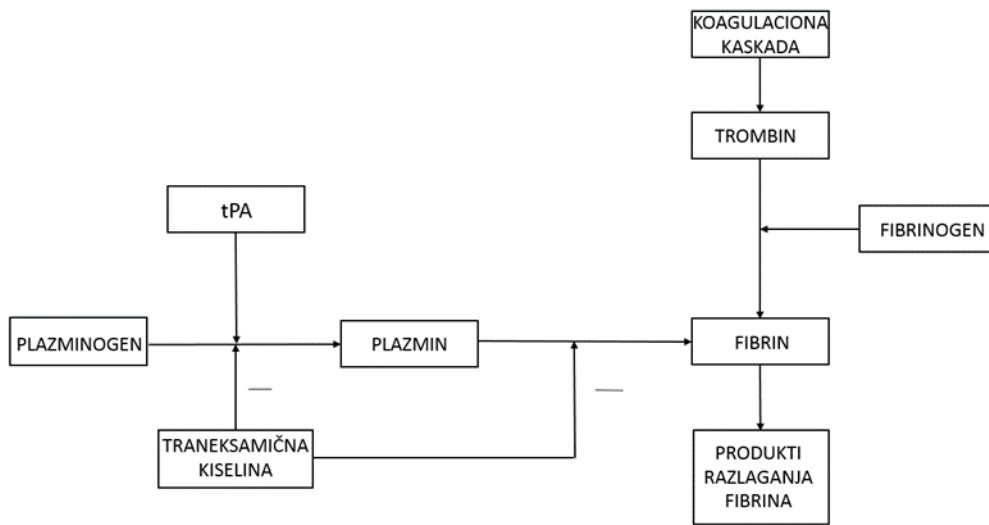
Traneksamična kiselina je sintetički derivat aminokiseline lizin ($C_8H_{15}NO_2$) (Slika 3.) i standardno se koristi u ortopedskoj hirurgiji prilikom ugradnje totalne proteze kolena i kuka (114,115).



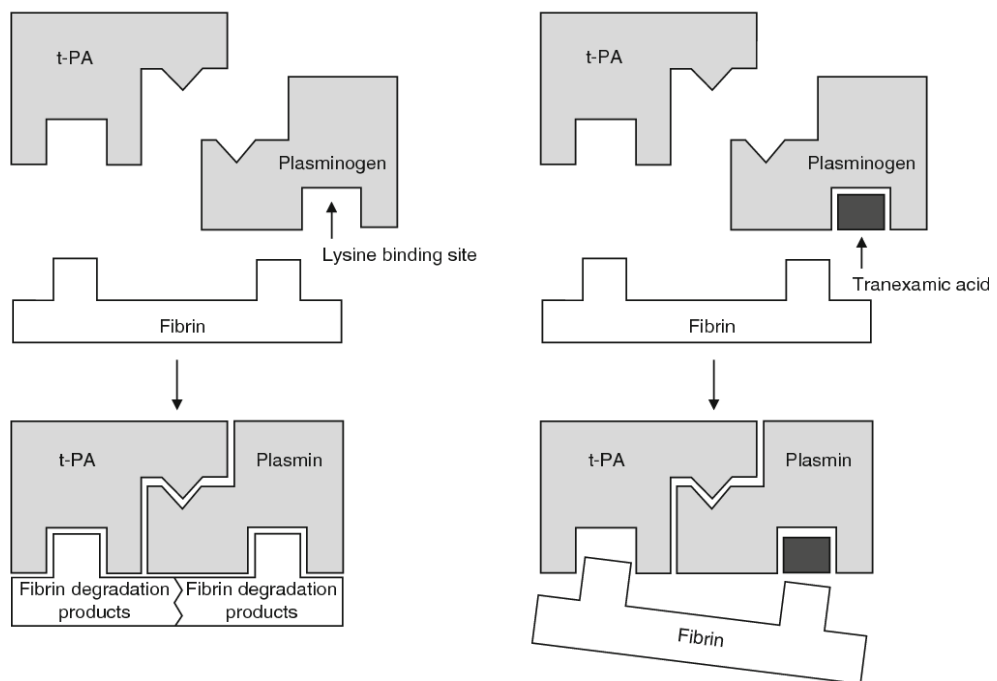
Slika 3. Shematski prikaz hemijske formule TXA (preuzeto sa:

<https://img.guidechem.com/pic/image/27489-61-8.gif>)

Traneksamična kiselina se reverzibilno vezuje za molekule plazminogena na mestu gde se inače vezuje lizin i na ovaj način se formira reverzibilni kompleks leka i plazminogena. Na taj način inhibiše reakciju plazminogena i teškog lanca plazmina sa lizinskim partikulama na površini fibrina. Iako plazminogen još uvek može biti formiran pod ovim okolnostima, on ne može vezati i razgraditi fibrin. Ovaj proces usporava fibrinolizu (Slika 4). Traneksamična kiselina ne deluje sistemski na koagulaciju, ne menja broj i funkciju trombocita, kao ni aktivisano parcijalno tromboplastinsko vreme i protrombinsko vreme (*activated partial thromboplastin time- aPTT, prothrombin time- PT*). Ukoliko bi bilo neophodno da se, zbog određenih indikacija kod pacijenta, uz traneksamičnu kiselinu primeni i nisko molekularni heparin (*LMH*), on neće remetiti njenu funkciju (116,117). Utvrđeno je da se najbolji efekti primene traneksamične kiseline postižu neposredno po početku hirurške intervencije i neposredno pre otpuštanja pneumatske poveske. Traneksamična kiselina u ortopedskoj hirurgiji se može aplikovati oralno, intraartikularno i intravenski (117,118,119,120,121,122,123).



Slika 4. Shematski prikaz vezivanja TXA



Slika 5. Shematski prikaz vezivanja TXA (preuzeto iz rada McCormack PL, Tranexamic acid: a review of its use in the treatment of hyperfibrinolysis, 2012.)⁽¹²²⁾

Vezivanje traneksaminske kiseline za proteine u plazmi je oko 3% na terapijskom nivou. Biološki poluživot u zglobnoj tečnosti je oko 3 sata, a apsorpcija traneksaminske kiseline nakon oralnog davanja predstavlja približno 30 do 50% unete doze, a bioraspoloživost ne utiče na unos hrane. Nakon intravenske aplikacije maksimalni nivo u plazmi se postiže za 5-15 minuta. Više od 90% leka se izluči putem urina u toku 24 h, što je i glavni put eliminacije. Samo mali deo leka se metaboliše (manje od 5%) (122,123).

Već više od pedeset godina unazad traneksamična kiselina se koristi u različitim oblastima medicine (124). Prva iskustva sa traneksamičnom kiselinom i njenim efektima su imale žene sa teškim menstrualnim i postporođajnim gubitkom krvi ili naslednim poremećajima krvarenja (125,126,127,128,129). Uskoro su se indikacije proširile na elektivne operacije, zbog efekata uštede krvi i krvnih derivata, a shodno tome smanjeni su materijalni troškovi (130,131,132). Kontraindikacije su malobrojne, a doze se moraju smanjiti kod bubrežne insuficijencije. Intravenska primena traneksamične kiseline zavisi od opšteg stanja pacijenta, pridruženih oboljenja i telesne mase, a vreme same administracije je sporo i iziskuje stalnu kontrolu, usklađenost anesteziologa i hirurga, kao i postoperativni nadzor od strane zdravstvenih radnika na odeljenju (133). Kod intraartikularne primene traneksamične kiseline doza ne zavisi od telesne mase, primena je jednostavna i pod kontrolom, a šanse za sistemsku absorpciju je svedena na minimum (133,134).

Kasnija istraživanja su bila usmerena na različite dozne režime i puteve aplikacije. Generalno, preoperativna doza je bila 10-15 mg / kg i.v. (ili 1 g), u jednoj ili dve doze, kao kontinuirana intravenska infuzija (135). Lokalna upotreba je zastupljena u stomatologiji i oralnoj hirurgiji, posebno kod pacijenata sa hemofilijom, pri čemu se maksimalna koncentracija dostiže tri sata nakon unošenja (136,137,138). Sistemska upotreba traneksamične kiseline je zabeležena u kardiohirurgiji, transplantacionoj hirurgiji, urologiji, ginekologiji i drugim hirurškim disciplinama (139,140,141). Doza od jednog grama traneksamične kiseline, aplikovana intravenski, dostiže maksimalnu plazma koncentraciju nakon 15 minuta, pri čemu brzo difunduje u sinovijalnu tečnost i sinovijalne membrane (141). Biološki poluživot u zglobnoj tečnosti je oko 3 sata. Apsorpcija traneksaminske kiseline nakon oralnog davanja predstavlja približno 30 do 50% unesene doze (142,143,144). Pribavljajući značajno mesto u hirurškom tretmanima, traneksamična kiselina je svoju primenu našla i u ortopedskoj hirurgiji i to kod operativne zamena zamene zgloba kuka i kolena (145,146). Istraživanja u ovoj oblasti vršena su devedesetih godina prošlog veka (140). Pioniri u primeni tranexamične kiseline tokom operacija zamene zgloba kuka i kolena su bili

Jansens i Benoni (*Janssens i Benoni*) (147,148). Studije koje su ispitivale uticaj traneksamične kiseline na postoperativno krvarenje nakon ortopedskih operacija totalne zamene zgloba kolena, objedinjene su u meta analizu Haoran Džan (*Haoran Zhang*) i saradnika (149). Ovim istraživanjem je uključeno 15 randomizovanih kontrolisanih studija sa 842 pacijenta. Utvrđeno je da je upotreba traneksamične kiseline smanjila ukupni gubitak krvi u proseku za 487 ml. Druge značajne razlike (duboke venske tromboze, plućne embolije) među studijskim grupama nisu zabeležene. Većina radova ukazuje na opravdanost upotrebe traneksamične kiseline u različitim doznim režimima i načinima upotrebe (oralno, intravenski, intraartikularno, lokalno), ali ne postoji konsenzus o količini i načinu aplikacije kod različitih ortopedskih operacija (150,151).

Prvo do sada objavljeno istraživanje o upotrebi traneksamične kiseline u toku rekonstrukcije prednjeg ukrštenog ligamenta objavili su Karaaslan (*Karaaslan*) i saradnici (152) 2015. godine. U ovoj prospektivnoj randomizovanoj kontrolisanom istraživanju pacijenti su bili podeljeni u dve grupe. Prvoj grupi je sistemski aplikovana traneksamična kiselina po određenom protokolu, dok je kontrolnoj grupi aplikovan NaCl 0,9% rastvor. Rezultati ove studije ukazuju na smanjenje postoperativnog krvarenja, kao i stope hematoma u grupi kojoj je intravenski aplikovana traneksamična kiselina. U skladu sa tim, smanjena je bolnost kod pacijenta i poboljšana funkcionalnost kolena u ranom postoperativnom periodu, bez neželjenih efekata, a samim tim je ubrzan i postoperativni oporavak (152).

1.8. Komplikacije nakon rekonstrukcije prednjeg ukrštenog ligamenta kolena

Artroskopska rekonstrukcija prednjeg ukrštenog ligamenta kolena smatra se sigurnim endoskopskim postupkom sa niskim procentom komplikacija, bilo da su u pitanju rane postoperativne ili kasne komplikacije u vidu ponovne nestabilnosti, deficita pokreta (pretežno ekstenzije), bol i kiklop sindrom (engl. *cyclops syndrome*) (153,154). Prvi nezavisni, sveobuhvatni izveštaj, iz baze podataka u engleskoj populaciji, na ovu temu objavili su 2012. godine Džejmson (*Jameson*) i saradnici (155). Prema tim podacima stopa bakterijskih infekcija, nakon rekonstrukcije prednjeg ukrštenog ligamenta kolena, bila je niska i kretala se od 0,3% do 1,7%. Tri godine kasnije, Andres Kano (*Andrés-Cano*) i saradnici (156) su u svom istraživanju, objavili da je infekcija prisutna od 2% do 4% artroskopskih rekonstrukcija prednjeg ukrštenog ligamenta kolena (157,158,159,160). Još uvek ne postoji jasan stav o

korišćenju drena prilikom rekonstrukcije LCA (86,87,161,162,163). S jedne strane, smatra se da postavljanje odvodnog drena može biti okidač za razvoj infekcije, za koju, s druge strane, takođe postoji rizik, ukoliko se sve intraartikularne šupljine ne isprazne i dovedu do nastanka hemartroze (lat. *haemarthrosis*) (164,165,166). Pored bakterijske infekcije, moguće su i druge komplikacije nakon ovog ortopedskog operativnog zahvata. Duboka venska tromboza je ozbiljna komplikacija, koja može biti udružena sa plućnom embolijom i posttrombotičkim sindromom (167). Pojava duboke venske tromboze, posle artroskopske rekonstrukcije prednjeg ukrštenog ligamenta kolena, pokazala je ukupnu stopu od 9,9% (168). U studiji koju su sprovedi Salcer (*Salzler*) i saradnici (169) su koristili podatke iz američke baze podataka o hirurškim operacijama u ortopediji, a koji ukazuju da je ukupna stopa plućne embolije, kao komplikacije duboke venske tromboze, bila 0,11%, a sve druge hirurške komplikacije su ukupno bile prisutne u 3,68% slučajeva (170).

Još jedna od čestih komplikacija je pojava krvnog podliva (lat. *haematoma*), koji nastaje kao posledica oštećenja integriteta krvnog suda prilikom traume, pri čemu krv ističe iz krvnog suda i nakuplja se u okolnom tkivu. S obzirom na to da je krv tkivo bogato hranljivim materijama, nakupljena u hematoma predstavlja svojevrsan medijum za kolonizaciju i razvoj mikroorganizama, što, u zavisnosti od uzročnika, može da izazove infekciju (171). Hematom može biti vidljiv pod kožom, ali se može pojaviti i u zglobnim šupljinama - hemartroza (172). Lokalno hematom je obično evidentan zbog promene boje kože. Nega i definitivno zbrinjavanje hematoma zavisi od lokalizacije, veličine i prisutnih kliničkih znakova i simptoma. Većina hematoma se spontano resorbuje i nije potrebna dalja klinička procena, ali neki mogu zahtevati hirurški tretman jer ugrožavaju vitalnost okolnog tkiva. Zbog toga je važno da se kod pojedinih pacijenata prate klinički znaci i simptomi. Pacijenti mogu da se žale na bolnost, a evidentni su i klinički znaci: otok, crvenilo i povišena temperatura. Nastanak hematoma i hemartroze, nakon rekonstrukcija prednje ukrštene veze kolena, ograničava pokrete u zglobu kolena. Ograničena pokretljivost smanjuje sposobnost brige o sebi, produžava postoperativni oporavak i definitivno smanjuje kvalitet života pacijenta (173,174).

1.9. Zadovoljstvo pacijenta i postoperativni oporavak

Zadovoljstvo je vrlo apstraktan pojam, koji je pod uticajem kulturnih, sociodemografskih, bihevioralnih, kognitivnih, afektivnih i mnogih drugih faktora. Koliki je uticaj na oporavak pacijenta, proučavali su devedesetih godina Aharoni i Strazer (*Aharony i Strasser*) (175). Zadovoljstvo, u velikoj meri, zavisi od usaglašenosti između onoga što se

očekuje i onoga šta se dešava u životu svakog pojedinca. Mnogobrojna istraživanja nisu pronašla univerzalne determinante za zadovoljstvo pacijenata. Koliko je bitno zadovoljstvo pacijenta govori i činjenica da je 1998. godine Institut za medicinu, formirao Komitet za kvalitet zdravstvene zaštite u Americi da bi razvio strategiju za poboljšanje kvaliteta zdravstvene zaštite u Sjedinjenim Državama do 2008. godine (176).

Oporavak i kvalitet života pacijenta je umnogome određen vrstom hirurške intervencije, ali i karakteristikama svakog pojedinaca. Kvalitet života je procenjivan sa više različitih skala. Neke osobenosti su specifične za određenu hiruršku proceduru ili vrstu anestezije, s razlikuju se u ranom i u kasnom postoperativnom toku (177,178). Nakon povrede prednjeg ukrštenog ligamenta kolena teško je proceniti, koji pacijent će imati ozbiljnih problema u svakodnevnom funkcionisanju, a koji tek pri zahtevnim fizičkim aktivnostima (179). "Pravilo trećine" je teorija koju su 1983. godine predstavili Nojz (*Noyes*) i saradnici (180). Teorija kaže da jedna trećina povređenih može nastaviti na istom nivou svojih fizičkih aktivnosti kao i pre povrede, jedna trećina će biti zadovoljna sa nešto manje zahtevnim oblikom fizičke aktivnosti nakon perioda nošenja ortoze i lečenja fizikalnim procedurama, dok će jedna trećina i dalje nakon takvog lečenja osećati funkcionalnu nestabilnost i zapravo biti populacija kojoj se predlaže operativno lečenje rekonstrukcije prednjeg ukrštenog ligamenta. Znajući ovo teško je proceniti kakvo će biti zadovoljstvo pacijenta nakon donešene odluke i kakav će biti kvalitet života nakon par godina. Najčešći simptomi, na koje se pacijenti žale, nakon ortopedskih hirurških inetrvcija su bol, mučnina i povraćanje, uspavanost i vrtoglavica. U studiji koju su sproveli Gramke (*Gramke*) i saradnici (181) upoređujući različite tipove hirurgije i intezitet bola, procedure u ortopedskoj hirurgiji svrstane se u četvrtu po redu hirurške procedure s jakim postoperativnim bolom, od ukupno četrnaest ispitivanih hirurških grana. Naravno i u okviru iste hirurške grane postoje različiti nivoi bola. Kako smatra Majls (*Myles*) i saradnici (182) kvalitet oporavka nakon operacije i anestezije moguće je oceniti jedino sa tačke gledišta pacijenta, jer oporavak podrazumeva sklop fizičkog i mentalnog zdravlja. Način na koji osoba doživljava određenu situaciju ili sopstveno stanje relevantnije je nego percepcija drugih. Međutim, nema jednostavnog instrumenta, niti „zlatnog standarda“ za procenu oporavka pacijenta u kliničkoj upotrebi. Kvalitet oporavka je kompleksna mera koju definiše više različitih varijabli. Mnogobrojana istraživanja su najčešće koristila upitnik o postoperativnom oporavku (*Postoperative quality of recovery score - QoR-40*), koji podrazumeva nekoliko dimenzija oporavka: fizička, psihička, emotivna, mogućnost samozbrinjavanja i prisustvo bola (183).

U prospektivnoj studiji Berninga (*Berning*) i saradnika (184) koja je ispitivala oporavak pacijenta i u kojoj meri kvalitet oporavka utiče na ukupno zadovoljstvo pacijenta nakon operacije, iznet je zaključak da je kvalitet oporavka samo marginalni dodatni efekat na zadovoljstvo pacijenta. Oni takođe smatraju, da buduća istraživanja o zadovoljstvu pacijenta ne treba da uključuju ankete u kojima postoje pitanja u vezi sa anestezijom i hirurškom intervencijom. Tradicionalno, ishod oporavka nakon operativne rekonstrukcija prednje ukrštene veze kolena se ocenjuju na osnovu objektivnog merenja i fizičkog pregleda. Tanner (*Tanner*) i saradnici (185) su izabrali 11 skala koje najbolje procenjuju kvalitet oporavka pacijenata u odnosu na postavljenu dijagnozu. Studija je dizajnirana da proceni fizička ograničenja pacijenta u odnosu na pridružena oboljenja, ali i u odnosu na subjektivne kategorije kao što su strahovi i očekivanja. Zaključak ovog istraživanja ide u prilog činjenici da je kvalitet oporavka neophodno posmatrati, na osnovu objektivnog merenja, ali u većoj meri na osnovu subjektivne perspektive pacijenta.

Ipak, sveobuhvatnost QoR- 40 skora, njegova validnost koja je nedvosmisleno potvrđena nizom kliničkih studija, bilo je više nego dovoljno da koristimo ovaj skor i u našem istraživanju (186,187,188). Ocenu kvaliteta oporavka (QoR) osmislili su 1999. godine Majls i saradnici (189) koji su prvobitno razvili upitnik od 61 stavke koji su dali na uvid i ocenu medicinskom osoblju (medicinskim sestrama, specijalistima hirurgije i anestezije, pacijentima i rodbini pacijenta). Nakon pregleda i konsultacija, zamolili su svakog učesnika da doda još neke informacije za koje je smatrao da su važne. Zatim je sprovedena kohortna studija sa dve grupe ispitanika (n=449), koristeći QoR i VAS skor. Utvrdili su da je QoR rezultat validan i pouzdan alat za analizu grupnih studija i kliničke provere validnosti i da je prihvatljive pouzdanosti. Ponovljenim anketiranjem upitnik je oformljen iz domena koji su pokazali dobru korelaciju sa kvalitetom oporavak, od ukupno 40 pojedinačnih tvrdnji koje opisuju trenutno dobro ili loše stanje pacijenta. Upitnik je postigao maksimalnih 200, a procenjuje 5 faktora oporavka pacijenta: fizička udobnost, bol, psihološka podrška, fizička nezavisnost i emocionalno stanje. Meta analiza Gornala (*Gornalla*) i saradnika (186) u ukupnom uzorku od 3.459 ispitanika iz 17 istraživanja u multikulturalnim grupama, dokazuje da upitnik ima odličnu validnost, pouzdanost i kliničku osetljivost. Preveden je na više jezika i primenljiv je za procenu kvaliteta oporavka nakon različitih hirurških intervencija, različitih tipova anestezije i različitih postoperativnih analgezija.

1.9.1. Opravdanost istraživanja

Istraživanje kvaliteta postoperativnog oporavaka pacijenta nakon hirurške rekonstrukcije prednjeg ukrštenog ligamenta kolena uz lokalnu primenu traneksamične kiseline, je značajno kako zbog incidencije povrede, tako i zbog ozbiljnosti postoperativnih komplikacija. Rezultati ove studije bi obezbedili osnovu za dalja istraživanja u cilju pronalaska algoritma, koji će dovesti do smanjenja krvarenja i komplikacija tokom i nakon rekonstrukcije prednjeg ukrštenog ligamenta kolena. Rezultati bi utvrdili da li i koliko rutinska primena traneksamična kiselina ima svoje mesto u rekonstrukcije prednjeg ukrštenog ligamenta kolena, kako utiče na postoperativni oporavak, a samim tim i na dalji kvalitet života.

Dobijeni rezultati ovog istraživanja bi omogućiti ne samo izradu i implementaciju algoritma za primenu traneksamične kiseline tokom operativnog zahvata rekonstrukcije prednjeg ukrštenog ligamenta kolena, nego bi obezbedili i nove informacije o efektima lokalno aplikovane traneksamične kiseline. Time se, s obzirom na insuficijentnost podataka, stvara šira osnova za dalja istraživanja.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Utvrditi količinu postoperativnog krvarenja u zglobu kolena nakon rekonstrukcije prednjeg ukrštenog ligamenta kolena uz lokalno aplikovanu traneksamičnu kiselinu/ ispitivana grupa, odnosno primenjen NaCl 0,9% rastvor/ kontrolna grupa.
2. Utvrditi učestalost postoperativnih komplikacija nakon rekonstrukcije prednjeg ukrštenog ligamenta kolena u ispitivanoj i kontrolnoj grupi pacijenata.
3. Utvrditi stepen promene hematoloških i koagulacionih laboratorijskih parametara, preoperativno u odnosu na sedmi postoperativni dan, između ispitivane i kontrolne grupe.
4. Utvrditi stepen promene u merama obima kolena (sredina čašice kolena i 10 cm iznad gornje ivice čašice kolena) tokom posmatranog perioda (preoperativno, prve, treće i šeste postoperativne nedelje), između ispitivane i kontrolne grupe.
5. Utvrditi razliku u kvalitetu oporavka nakon prve i šeste postoperativne nedelje između ispitivane i kontrolne grupe.

3. HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

1. Postoperativno krvarenje u zglobu kolena posle rekonstrukcije prednjeg ukrštenog ligamenta kolena je značajno manje kod pacijenata ispitivane u odnosu na kontrolnu grupu.
2. Postoperativne komplikacije se ređe javljaju u ispitivanoj grupi pacijenata.
3. U ispitivanoj grupi ne postoje značajne promene hematoloških i koagulacionih laboratorijskih parametara preoperativno u odnosu na sedmi postoperativni dan.
4. Obim kolena tokom posmatranog perioda (preoperativno, prve, treće i šeste postoperativne nedelje) je manji u ispitivanoj grupi u odnosu na kontrolnu grupu.
5. Kvalitet oporavka nakon prve i šeste postoperativne nedelje posle rekonstrukcije prednjeg ukrštenog ligamenta kolena je značajno bolji kod pacijenata ispitivane u odnosu na kontrolnu grupu.

4. MATERIJAL I METODE ISTRAŽIVANJA

4.1. Uzorak, konstrukcija i način izbora uzorka

Kliničkim istraživanjem obuhvaćena su 124 pacijenta sa prekidom prednjeg ukrštenog ligamenta kolena (dg: *Ruptura LCA genus*) sa indikacijom za operativno lečenje. Eksperimentalnu grupu i kontrolnu grupu su činila 62 ispitanika, izabrana metodom slučajnog izbora pomoću za ovu svrhu kreiranog randomizatora. Svi pacijenti uključeni u istraživanja su detaljno informisani o svrsi i načinu sprovođenja ispitivanja, o operativnom zahvatu i merenjima koja će biti vršena (Prilog 1). U ispitivanje su uključeni samo oni pacijenti koji su dali potpisani informisani pristanak da učestvuju u ispitivanju i koji su zadovoljni sve kriterijume za uključivanje (Prilog 2).

Kriterijumi za uključivanje u studiju podrazumevali su sledeće:

- pacijenti sa postavljenom dijagnozom prekida prednjih ukrštenih ligamenata kolena i indikacijom za operativni zahvat;
- pacijenti koji su primljeni na Kliniku za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu;
- pacijenti kojima se prvi put radi ova vrsta operativnog zahvata;
- pacijenti stariji od 18 godina;
- pacijenti oba pola;
- pacijenti kod kojih će biti korišćena opšta i/ ili regionalna anestezija;
- preoperativni skor pacijenta ASA od 1 do 3;
- pacijenti koji sa dali pismeni pristanak za učešće u istraživanju (Prilog 1 i Prilog 2).

Kriterijumi za isključivanje iz istraživanja:

- pacijenti koji imaju poznatu alergiju na traneksamičnu kiselinu;
- pacijenti sa poremećajem koagulacije (*aPTT*, *PT* izvan referentnog opsega);
- pacijenti sa predhodnom anamnezom tromboembolijskih događaja bilo koje vrste (akutni infarkt miokarda, cerebrovaskularni inzult, tromboembolija, duboka venska tromboza i dr.);

- pacijenti koji su 24 sata preoperativno primali svežu smrznutu plazmu i druge produkte krvi ili lekove koji utiču na mehanizme koagulacije;
- pacijenti sa teškim srčanim oboljenjima;
- pacijenti sa vrednostima kreatinina iznad 115 $\mu\text{mol/l}$ za muškarce i 100 $\mu\text{mol/l}$ za žene;
- pacijenti sa jetrenom insuficijencijom;
- pacijenti sa urođenom trombofilijom;
- pacijenti kod kojih je neophodna revizija prednjeg ukrštenog ligamenta kolena;
- pacijenti na terapiji oralnim kontraceptivima, aspirinom, ili drugim nesteroidnim antiinflamacionim lekovima;
- pacijenti sa diseiminovanom intravaskularnom koagulacijom;
- pacijenti na antikoagulantnoj terapiji;
- trudnoća;
- želja pacijenta da bude isključen iz daljeg ispitivanja, bez obaveze da tu svoju odluku obrazloži;

4.2. Metodologija istraživanja

Nakon dijagnostikovane rupture prednjeg ukrštenog ligamenta kolena i indikovanog operativnog zahvata, pacijent je dobio na uvid obaveštenje o istraživanju (Prilog br. 1), nakon čega je odlučio da li daje pismeni pristanak za učešće u istraživanju (Prilog br. 2). Podaci su prikupljeni direktno od pacijenta (anamneza) i indirektno (podaci iz istorije bolesti, bolnički izveštaji, terapijske liste). Prikupljeni podaci su se unosili u individualni protokol bolesnika (Prilog br. 3).

Individualni protokol bolesnika sadrži sledeće navedene podatke: demografske podatke o ispitaniku, preoperativne podatke i mere, podatke o anesteziji i intraoperativnom toku, postoperativne podatke i mere, skalu bola i podatke o perioperativnim i postoperativnim komplikacijama.

4.2.1. Podaci o ispitaniku, preoperativni podaci i mere

Uzimanjem anamneze prikupljeni su podaci o: polu, godinama života, pridruženim oboljenjima, alergijama. Vrednosti antropometrijskih parametara telesna masa (TM) i telesna visina (TV) su određeni standardnim procedurama koje se koriste u Kliničkom centru

Vojvodine. Telesna visina je određivana antropometrom po Martinu (*Martin*) i izražena je u centimetrima (*cm*) sa preciznošću od 0,1 cm, dok su se vrednosti telesne mase određivale pomoću medicinske decimalne vage i izražene su u kilogramima (*kg*) Indeks telesne mase (BMI) smo koristili za procenu stepena uhranjenosti, čije su se vrednosti određivale prema formuli $BMI = TM (kg) : TV (m^2)$. Podaci za izračunavanje vrednosti ovog antropometrijskog indeksa dobijeni su merenjem telesne visine i telesne mase tokom procedure prijema bolesnika u zdravstvenu ustanovu. Stepenu uhranjenosti definisan je prema preporukama Svetske zdravstvene organizacije (SZO) na normalnu uhranjenost (ITM 18.5-24.9), prekomernu uhranjenost (ITM 25.0-29.9) i gojaznost (ITM ≥ 30.0) (190). Vrednosti obima kolena (sredina čašice kolena i 10 cm iznad gornje ivice čašice kolena) je bio meren centimetar trakom i izražen u centrimetrima (*cm*) preoperativno.

Visina preoperativnog skora pacijenta (ASA skor - *American Society of Anesthesiologists*) je određivana od strane nadležnog anesteziologa. Američko društvo anesteziologa (*American society of anesthesiologists, ASA*) je 1963. godine usvojilo klasifikacije rizičnih bolesnika pred anesteziju. Ova klasifikacija omogućava numeričku ocenu bolesnikovog zdravlja (od I do VI) i procenu mogućih faktora rizika u anesteziji. ASA I - normalan zdrav pacijent, nepušač, bez ili minimalna upotreba alkohola; ASA II - pacijent sa blagom sistemskom bolešću bez značajnih funkcionalnih ograničenja, trenutno pušač, konzumira alkohol, trudnoća, gojaznosti ($30 < BMI < 40$), kontrolisana šećerna bolesti (DM). ASA III - pacijent sa teškom sistemskom bolešću, funkcionalna ograničenja; jedna ili više umerenih do teških bolesti. Primeri uključuju (ali nisu ograničeni na): loše kontrolisanu DM, morbidnu gojaznost ($BMI > 40$), aktivni hepatitis, zavisnost od alkohola, implantirani pejsmejker, umereno smanjenje ejekcione frakcije, ESRD podvrgnut redovnoj dijalizi, nedonoščad PCA <60 nedelja, istorija (> 3 meseca) MI, CVA, TIA ili CAD/ stent. ASA IV - pacijent sa teškom sistemskom bolešću koja je konstantna pretnja životu. Primeri uključuju (ali nisu ograničeni na): nedavni (<3 meseca) MI, CVA, TIA, ili CAD/ stent, stalna ishemijska srca ili teška disfunkcija ventila, teška smanjenje ejekcione frakcije, sepsa, DIC, ARD ili ESRD ne prolazi redovno zakazana dijaliza ASA V - umirući pacijent koji se ne očekuje da preživi bez operacije. Primeri uključuju, ali nisu ograničeni samo na to: rupturiranu abdominalnu / torakalnu aneurizmu, masivnu traumu, intrakranijalno krvarenje. ASA VI - konstatovana moguća smrt pacijenta, čiji se organi uklanjaju u donatorske svrhe (191).

U sklopu preoperativne pripreme pacijentima je bila uzorkovana krv za:

- hematološke analize krvi, kompletna krvna slika (KKS) vrednosti hemoglobina; hematokrita i trombocita;
- biohemijske analize krvi: serumska koncentracija uree i kreatinina;
- hemostazni parametri krvi: aktivisano parcijalno tromboplastinsko vreme (*aPTT*) i protrombinsko vreme (*PT*).

Određivanje parametara je vršeno u laboratorijama Centra za laboratorijsku medicinu Kliničkog centra Vojvodine prema standardnom protokolu.

Uzorci krvi za ispitivanje su dobijeni punkcijom kubitalne vene, uz korišćenje vakum epruveta sa odgovarajućim aditivima.

Kompletna krvna slika je određivana kvantitativno pomoću automatizovanog hematološkog brojača.

- Referentne vrednosti za hemoglobin (Hgb): 130-170 g/L
- Referentne vrednosti za hematokrit (Hct): 0,400- 0,540 L/L
- Referentne vrednosti za trombocite (Plt): 140-400 x10⁹/L
- Referentne vrednosti za serumsku koncentraciju uree 2.5- 7.5 mmol/L
- Referentne vrednosti za serumsku koncentraciju kreatinina 44- 98 mmol/L

Rezultati *aPTT*-a, *PT* i *TT* izražavani su kao odnos (*R*- ratio), dobijen deljenjem rezultata ispitivanog uzorka plazme izraženog u sekundama sa rezultatom komercijalne kontrolne plazme takođe izraženom u sekundama.

- Referentne vrednosti za *aPTT*: *R*=0.83-1.3
- Referentne vrednosti za *PT*: *R*=0.83-1.3

U neposrednoj preoperativnoj pripremi pacijenta (nulti dan), primenjena je dvojna antibiotska zaštita koja je uključivala amp. *Cefazolin*[®] 2 gr i amp. *Garamicina*[®] 240 mg. i to u vremenu od trideset minuta pre početka operacije. Dvanaest sati nakon operacije pacijentu je aplikovana još jedna doza amp. *Cefazolin*[®] 2 gr. U slučajevima gde je bila prijavljena alergija na penicilinske preparate primenjivane je amp. *Longaceph*[®] 2gr. Prvog postoperativnog dana pacijent je dobio dozu istog antibiotika u razmaku od 12 sati. Tokom postoperativnog perioda pacijentima je analgetika aplikovana amp. *Zodol*[®] rastvor za injekciju, 30 mg/ml i/ili *Paracetamol*[®] rastvor za infuziju, 10 mg/ml, po standardnom protokolu i preporuci proizvođača. Ampule *Zodol*[®] rastvor za injekciju su preporučene u početnoj dozi od 10 mg.

Ukoliko je bilo potrebe, doza od 10 do 30 mg se ponavljala sa doznim intervalom od 4 do 6 sati. Maksimalna dnevna doza iznosi 90 mg. Ovaj analgetik se koristio tokom najviše dva uzastopna dana, jer kod produžene primene raste rizik od pojave neželjenih dejstava. Za *Paracetamol*[®] rastvor za infuziju minimalni interval između dve primene leka je bio najmanje četiri sata.

4.2.2. Podaci o anesteziji i intraoperativnom toku

Svi podaci o anesteziji i intraoperativnom toku su preuzeti iz medicinske dokumentacije i karte anestezije, a sadrže sledeće: podaci o tipu anestezije, količini i vrsti aplikovanih lekova u toku anestezije, vreme kada je pacijent uveden u anesteziju, početak operativnog zahvata, vreme postavljanja *Esmarhove* pneumatske poveske na operisan ekstremitet i vreme uklanjanja, količinu lokalno primenjene traneksamične kiseline, odnosno rastvora NaCl 0,9%, vrstu i količinu lekova koji su aplikovani u toku anestezije, kraj operativnog zahvata, kraj anestezije.

4.2.3. Operativni zahvat

Operativni zahvat rekonstrukcije prednjeg ukrštenog ligamenta kolena je izvođen u opštoj ili regionalnoj anesteziji, po odgovarajućem hirurškom protokolu (modifikovana Klansijeva tehnika). Pacijent se postavlja u položaj na leđima, sa nogom koja se operiše na artroskopskom nosaču te se lako mogao proveriti Lahmanov test. Nakon preoperativne pripreme i izolacije operativnog polja, postavljena je pneumatske poveske na gornju trećinu nadkolenice pod pritiskom od 350 mmHg. Načini se rez kože i to anteromedijalno paraligamentarno, te se isprepariše kalem koji se obradi. Za rekonstrukciju "zlatan standard" je srednja trećina ligamenta čašice. Ligament čašice po svojim biomehaničkim karakteristikama poseduje najbolje osobine u poređenju sa drugim biološkim materijalima u rekonstrukciji ukrštenih ligamenata kolena. Potom se anterolateralno uvodi optički aparat, a anteromedijalno probna kukica. Tada je moguće potvrditi dijagnozu i proveriti ostale strukture kolena. Nakon toga se načine koštani tuneli u kondilima butne kosti i golenjače te se plasira kalem koji se fiksira proksimalno i distalno pomoću dva zavrtnja. Potom se proverava stabilnost kolena, operativno polje se ispira i postavlja šav rane po slojevima. Operativni zahvat je

sproveden od strane istog ortopedskog hirurga identičnom tehnikom za obe grupe pacijenta. Po završenoj rekonstrukciji prednjeg ukrštenog ligamenta kolena, a nakon dobijanja pune pokretljivosti, stabilnosti u zglobu kolena, kao i provere njegove izometrije, postavlja se vakum dren (*Redon-Vacuum Aspirator Safe 500ml OP-system*) koji je ostaje klemovan još pola sata nakon završene operacije. Pre popuštanja pneumatske poveske, intraartikularno se aplikuje rastvor traneksamične kiseline od 20 ml, dok je pacijentima u kontrolnoj grupi na isti način bilo aplikovano 20 ml sterilnog NaCl 0,9% rastvora. Nakon toga se otpušta pneumatska poveska, a na operisan ekstremitet postavlja elastični zavoj. Sam operativni zahvat traje u proseku 45 minuta, dok od momenta ulaska u salu, neposredne hirurške pripreme pa sve do završetka operacije i kraja anestezije u proseku je prolazilo 90 minuta. Nakon provedenog vremena u sobi za oporavak, po individualnoj odluci anesteziologa, pacijent se premešta na odeljenje, gde je vršen monitoring pacijenta u naredna dvadesetčetiri sata.

Rastvor traneksamične kiseline i NaCl 0,9% rastvora pripremao je asistent u operacionoj sali koji nije učesnik istraživanja. Na taj način ni hirurg koji je vršio operaciju, ni bolesnik, niti sam istraživač nisu znali da li je upotrebljen ispitivani lek ili NaCl 0,9% rastvor. Na osnovu spoljašnjeg izgleda rastvora se ne može zaključiti da li se radi o ispitivanom leku ili NaCl 0,9% rastvoru.

Prvog postoperativnog dana pacijentima je deplasiran dren pri čemu je beležena količina sadržaja u vakum boci. Od prvog postoperativnog dana svi pacijenti su podvrgnuti vežbama koje podrazumevaju pasivno savijanje operisanog kolena, uz pomoć aparata za kontinuiranu pasivnu mobilizaciju (*Kinetec- aparat*) i to u trajanju od sedam dana koliko je trajalo hospitalno lečenje. Delimičan oslonac na operisanu ekstremitet se dozvoljava posle dve nedelje od operacije, a pun oslonac nakon šest nedelja. Svi pacijenti su sledili isti program rehabilitacije sa setom kinetičkih vežbi za jačanje i za vraćanje snage mišića prednje i zadnje lože natkolenice.

4.2.4. Postoperativni podaci

Ispitanicima su praćeni postoperativni gubici krvi tokom prva 24 sata i beleženi su u mililitrima (ml). Procena jačine bola (numerička skala) je vršena u doslednom vremenu: tri, šest, dvanaest i dvadeset četiri sata postoperativno, a nakon toga od drugog do sedmog dana postoperativno, kao i nakon treće postoperativne nedelje. Mere obima kolena (sredina čašice

kolena i 10 cm iznad gornje ivice čašice kolena) su bile merene centimetar trakom i izražen u centrimetrima (cm) sedmog postoperativnog dana, treće i šeste nedelje nakon operacije.

Ispitanicima je sedmog postoperativnog dana bila uzorkovana krv za sledeće analize:

- hematološke analize krvi, kompletna krvna slika (*KKS*) vrednosti hemoglobina; hematokrita i trombocita;
- biohemijske analize krvi: serumska koncentracija uree i kreatinina;
- hemostazni parametri krvi: aktivisano parcijalno tromboplastinsko vreme (*aPTT*) i protrombinsko vreme (*PT*).

Svi ispitanici su u hospitalnim uslovima previjani na drugi dan, u cilju praćenja lokalnog nalaza na operativnoj rani i okolini.

Kod ispitanika su praćena pojava postoperativnih komplikacija tokom cele hospitalizacije, kao i nakon treće i šeste postoperativne nedelje.

Postoperativne komplikacije koje smo pratili su: duboka venska tromboza, embolija, respiratorne smetnje, infekcija, glavobolja, povraćanje i hemartroza. Kod pojave hematoma beležena je anatomsko pozicija, opis i dimenzije (dimenzija je bila merena lenjirom i izražena u milimetrima (mm) i evidentirana u tabelu (Prilog br. 3). Takođe, ispitanici su bili anketirani upitnikom o postoperativnom oporavku (*Postoperative quality of recovery score - QoR-40*) na otpustu, sedmog postoperativnog dana i šeste nedelje nakon operacije (Prilog br. 4).

- ❖ Sve aktivnosti u vezi sa preoperativnom pripremom, postoperativnim tokom, uzorkovanjem krvi za laboratorijske analize, merenjem obima kolena, praćenjem komplikacija i anketiranje pacijenata sproveo je isti istraživač.
- ❖ Sve operativne zahvate izveo je isti hirur po standardnom hirurškom protokolu.
- ❖ Ostali relevantni podaci o operaciji i anesteziji preuzeti su iz medicinske dokumentacije (karta anestezije i operativna lista).
- ❖ Procenu hematoma, osim istraživača, radio je i konsultat koji nije učestvovao u istraživanju.

4.2.5. Upitnik o postoperativnom oporavku

Kao instrument istraživanja korišćen je Upitnik o proceni postoperativnog oporavka *Postoperative quality of recovery score - QoR-40* (prilog 4), autora Majlsa i saradnika. Upitnik

je sastavljen od 40 pojedinačnih tvrdnji raspoređenih u pet dimenzija (domena) oporavka: fizička udobnost (12 tvrdnji), emotivno stanje (9 tvrdnji), psihološka podrška (7 tvrdnji), bol (7 tvrdnji), fizička nezavisnost (5 tvrdnji). Ispitanici biraju jedan od najprikladnijih ponuđenih odgovora na skali. Odgovori na svaku tvrdnju su rangirani na petostepenoj Likertovoj skali od 1= nikada, do 5= sve vreme, u prvom delu upitnika. U drugom delu upitnika odgovori na svaku tvrdnju su rangirani od 5= nikada, do 1= sve vreme. Minimalni i maksimalni skor na upitniku je u rasponu od 40 do 200, pri čemu vrednost skora 40 ukazuje na izuzetno loš kvalitet oporavka, dok vrednost skora 200 ukazuje na odličan kvalitet oporavka. Upitnik je dizajniran za merenje pacijentovog zdravstvenog stanje nakon operacije i anestezije i predložen je kao merilo ishoda u kliničkim ispitivanjima.

Pitanja u upitniku su raspoređena u dva dela. U prvom delu pacijenti ocenjuju nivo udobnosti u odnosu na disanje, spavanje, ishranu i odmor. Ocenjuje svoje emocije, fizičku nezavisnost i podršku koju su dobili od bolničkog i zdravstvenog osoblja, prijatelja i porodice. U drugom delu procenjuju svoju udobnost u odnosu na postojanja subjektivnih i fizičkih manifestacija: mučnina, povraćanje, nagon na povraćanje, drhtavica, osećaj hladnoće, osećaj nemira, noćne more, vrtoglavica. Takođe, pacijent u drugom delu upitnika ocenjuje svoja osećanja, podršku koju su dobili i jačinu bola koju su osetili.

Originalni upitnik, kao i kultruloški prilagođene verzije upitnika imaju odlične psihometrijske karakteristike. Kronbah alfa (*Cronbach's alpha* - α) kao mera interne konsistentnosti skale iznosi od 0,85 do 0,93. Potvrđena je i njihova sadržajna, kriterijumska i konstruktivna validnost (186,192).

Saglasnost za korišćenje upitnika u svrhu ovog istraživanja je obezbeđena elektronskom komunikacijom sa autorom (u prilogu).

4.3. Statistička obrada podataka

Analiza podataka je obuhvatila metode deskriptivne i inferencijalne statistike. Numerička obeležja su prikazana putem srednjih vrednosti (aritmetička sredina, medijana) i mera varijabiliteta (opseg vrednosti, standardna devijacija), a atributivna obeležja korišćenjem frekvencija i procenata. Testiranje razlika u distribuciji frekvencija za atributivna obeležja je vršena primenom χ^2 testa. Poređenje prosečnih vrednosti numeričkih obeležja između dve grupe podataka je vršena primenom Studentovog t-testa za parametarske podatke, odnosno Man-Vitnijevim (*Mann-Whitney*) testa za neparametarske podatke. Poređenje vrednosti za tri

ili više zavisnih uzoraka sa skalom merenja je vršena primenom ANOVA testa za ponovljena merenja. Poređenje vrednosti tri ili više zavisnih uzoraka sa ordinalnom skalom merenja je vršena primenom Fridmanove (*Friedman*) dvosmerne analize varijanse, a dalja međusobna komparacija primenom Vilkoksonovog (*Wilcoxon*) testa ekvivalentnih parova. Analiza varijanse za ponovljena merenja je korišćena za testiranje razlika u prosečnim vrednostima parametara tokom posmatranog perioda, a dalja testiranje je vršeno primenom studentovog t-testa za vezane uzorke. Kohranov (*Cochran*) *Q* test je korišćen za testiranje razlika tri ili više zavisnih uzoraka sa dihotomnim podacima, a dalja međusobna komparacija primenom Maknemarovog (*McNemar*). Veličina efekta (*size effect*) je intepretirana korišćenjem Koenovog (*Cohen*) *d* za numerička obeležja, pri čemu je korišćena sledeća klasifikacija:

- mali efekat 0.21 do 0.50;
- srednji efekat 0.51 do 0.80;
- veliki efekat $d > 0.80$.

Svi testovi su dvostrani, a statistički značajnim se smatra vrednost nivoa značajnosti $p < 0,05$. Statistička analiza podataka je vršena korišćenjem statističkog paketa IBM *SPSS Statistics* 21.0.

4.3.1. Način izbora, veličina i konstrukcija uzorka

Za određivanje obima uzorka korišćen je nivo značajnosti $\alpha = 0,05$, moć testa $1 - \beta = 0,80$ i veličina efekta $d = 0,62$. U definisanju veličine efekta koristili smo procenjenu značajnu razliku između prosečne količine drenirane krvi u ispitivanoj i kontrolnoj grupi, a koja iznosi 50 ml (SD=80 ml). Na osnovu navedenih podataka, obim uzorka minimalan za ispitivanu i kontrolnu grupu iznosi 40. Za izbor uzorka i razvrstavanje u grupa korišćen je, za potrebe ovog istraživanja, kreiran randomizator (slika 6).

Ime grupe: _____
Velicina grupe: _____

Grupa	Velicina
Kontrolna grupa	52
Ispitvana grupa	52

Randomizacija

Pacijent ID	Ide u grupu
1	Kontrolna grupa
2	Kontrolna grupa
3	Kontrolna grupa
4	Ispitvana grupa
5	Kontrolna grupa
6	Ispitvana grupa
7	Ispitvana grupa
8	Ispitvana grupa
9	Kontrolna grupa
10	Ispitvana grupa
11	Ispitvana grupa
12	Ispitvana grupa
13	Kontrolna grupa
14	Kontrolna grupa
15	Kontrolna grupa
16	Ispitvana grupa
17	Ispitvana grupa
18	Ispitvana grupa
19	Ispitvana grupa
20	Kontrolna grupa
21	Kontrolna grupa
22	Ispitvana grupa
23	Ispitvana grupa
24	Ispitvana grupa
25	Kontrolna grupa
26	Ispitvana grupa
27	Kontrolna grupa
28	Ispitvana grupa
29	Ispitvana grupa
30	Kontrolna grupa
31	Kontrolna grupa
32	Ispitvana grupa
33	Ispitvana grupa
34	Ispitvana grupa
35	Kontrolna grupa
36	Kontrolna grupa
37	Ispitvana grupa
38	Ispitvana grupa
39	Kontrolna grupa
40	Kontrolna grupa
41	Kontrolna grupa
42	Kontrolna grupa
43	Kontrolna grupa
44	Kontrolna grupa
45	Kontrolna grupa
46	Kontrolna grupa

Slika 6. Randomizator

4.4 Etička razmatranja

Istraživanje je sprovedeno na Klinici za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu, uz saglasnost Etičke komisije Kliničkog centra Vojvodine (broj 00-15/1183; dana 04.12.2017. godine), Etičkog odbora Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu i Senata Univerziteta u Novom Sadu (Rešenje br. 05-14/36-2018/7(54-2018/4-4.12); dana 21.06.2018.godine), kao kontrolisana, prospektivna, randomizovana, duplo slepa studija u periodu od godinu dana.

5. REZULTATI

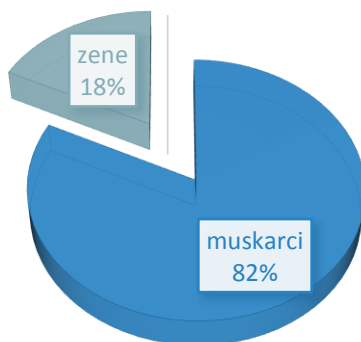
Kompletno istraživanje je sprovedeno na Klinici za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu.

Sprovedenim eksperimentalnim i kliničkim istraživanjem dobijeni su rezultati koji su prikazani numerički, tabelarno i grafički.

5.1. Podaci o pacijenata

5.1.1. Demografski podaci pacijenata

U istraživanje je bilo uključeno ukupno 124 pacijenata, oba pola. Pacijenti su bili raspoređeni u dve grupe: ispitivana grupa (n=62) i kontrolna (n=62), korišćenjem randomizatora. U ukupnom uzorku pacijenata bilo je više muškaraca 82.3% što čini četiri petine ispitanika, dok su žene činile 17.7% (Grafikon 1). U obe grupe pacijenata distribucija po polu je bila ujednačena, pacijenta ženskog pola je bilo 11, dok je ispitanika muškog pola bilo 51 (Ž=11, M =51).



Grafikon 1. Distribucija pacijenata po polu

Prosečna starost pacijenata u ispitivanju je bila 28 godina (SD=8), pri čemu je najmlađi pacijent imao 18 godina, a najstariji 53 godine (Tabela 1).

Tabela 1. Starost pacijenata ispitivane i kontrolne grupe

	\bar{X}	Medijana	SD	Min	Max	
Ispitivana grupa	29.37	30.50	7.93	18.00	46.00	p=0.069
Kontrolna grupa	26.76	25.00	7.93	18.00	53.00	
Ceo uzorak	28.06	26.00	8.01	18.00	53.00	

Prosečna starost pacijenata u ispitivanoj grupi pacijenata bila je 29.4 godina, a u kontrolnoj grupi pacijenata 26.8 godina. Nije utvrđena značajna razlika u prosečnoj starosti pacijenata ispitivane (29.37 ± 7.93) i kontrolne grupe (26.76 ± 7.93) ($p=0.069$). Distribuciju starosne strukture pacijenata prikazuje tabela 1.

5.1.2. Antropometrijske mere pacijenata

Analizirajući vrednosti antropometrijskih merenja pacijenata, utvrdili smo da je najviši pacijent u ispitivanoj grupi je imao 199.0 cm, dok je najniži pacijent imao 160.0 cm. U kontrolnoj grupi najveća visina pacijenta je iznosila 194.0 cm, dok je najniži pacijent imao 164.0 cm.

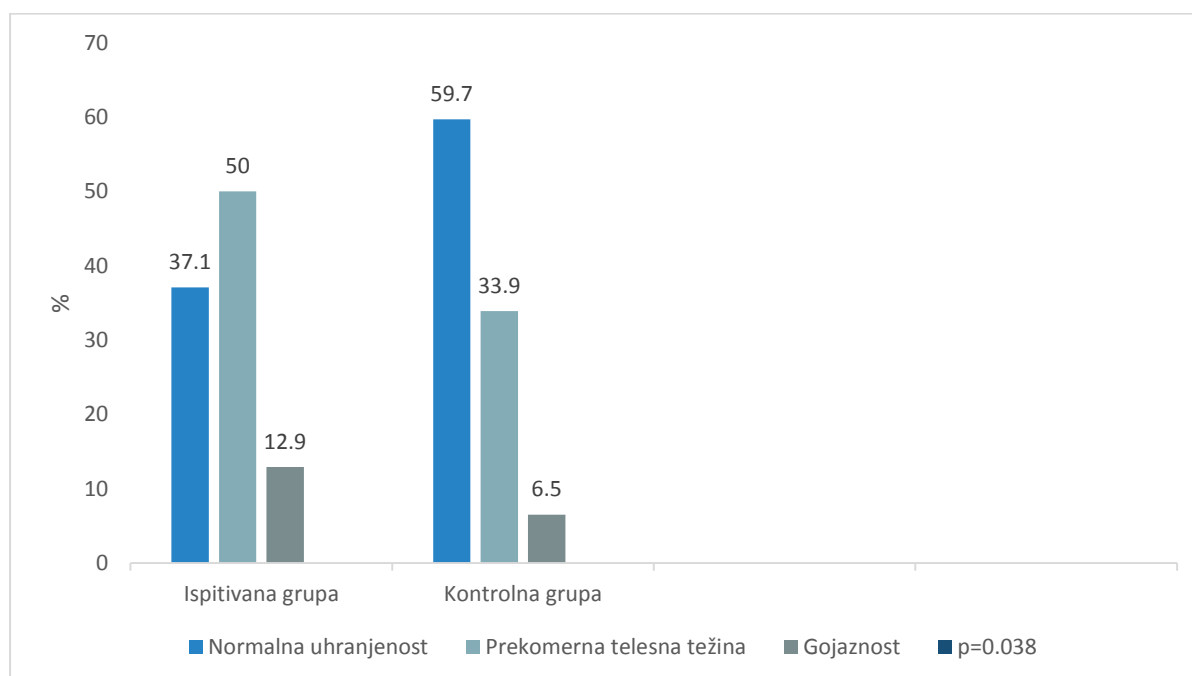
Posmatrajući vrednosti telesne mase u uzorku, najveća telesna masa u ispitivanoj grupi je bila 115.0 kg, dok je u kontrolnoj grupi iznosila 117.0 kg. Najnižu telesnu masu je imala pacijentkinja u ispitivanoj grupi 54.0 kg, dok je u kontrolnoj grupi najniža težina iznosila 60.0 kg.

Na osnovu dobijenih vrednosti telesne visine i telesne mase određene su vrednosti BMI u ispitivanoj i kontrolnoj grupi pacijenata (Tabela 2).

Tabela 2. Indeks telesne mase (BMI) pacijenata ispitivane i kontrolne grupe

	\bar{X}	Medijana	SD	Min	Max	p=0.064
Ispitivana grupa	25.80	25.80	3.48	19.00	34.30	
Kontrolna grupa	24.68	24.35	3.21	18.50	32.10	
Ceo uzorak	25.24	25.20	3.38	18.50	34.30	

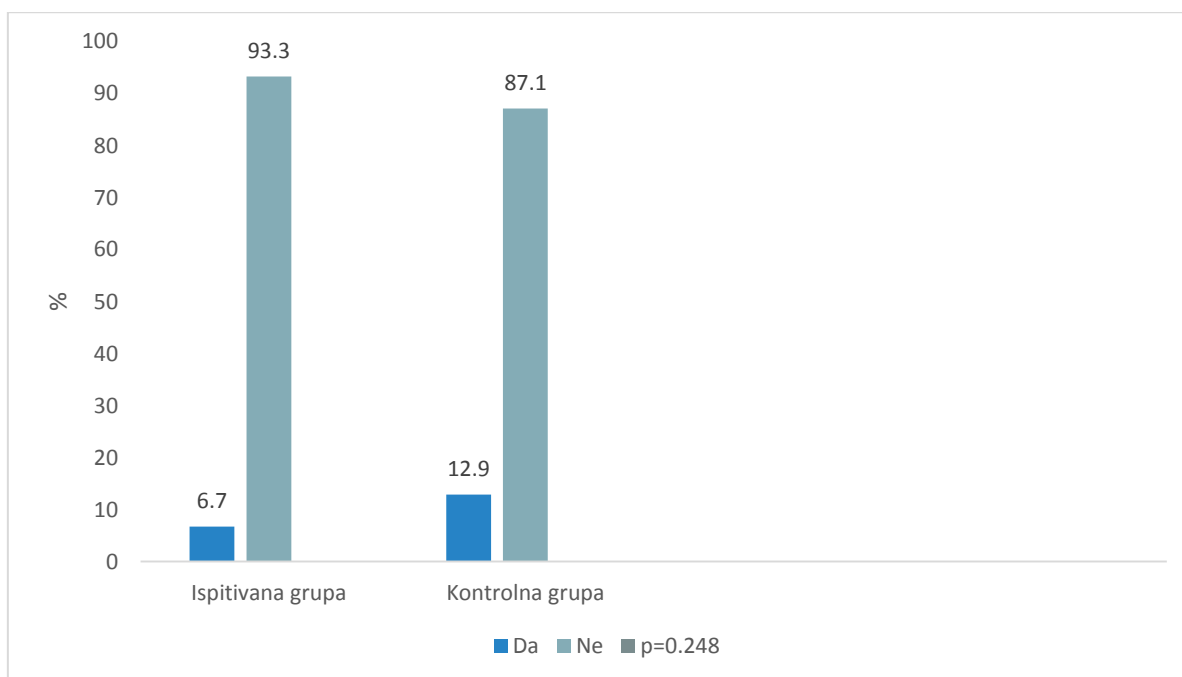
Indeks telesne mase pacijenata se kretao od 34.30 do 18.50. Prosečna vrednost indeksa telesne mase (BMI) iznosi 25.24 kg/m² (SD=3.38). Nije utvrđena značajna razlika (p=0.064) u prosečnoj vrednosti BMI ispitivane (25.8) i kontrolne grupe (24.68). Podaci su prikazani u tabeli 2. Na osnovu vrednosti BMI izvršena je klasifikacija nivoa uhranjenosti u obe grupe pacijenata (Grafikon 2).

**Grafikon 2.** Distribucija pacijenata prema nivou uhranjenosti

Posmatrajući ceo uzorak utvrdili smo na osnovu BMI da postoji značajna razlika u nivou uhranjenosti između ispitivane i kontrolne grupe ($\chi^2=6.523$, $p=0.038$). Više od polovine ispitanika kontrolne grupe (59.7%) je normalno uhranjeno, a nešto više od trećine pacijenata ispitivane grupe (37.1%). Svaki drugi pacijent ispitivane grupe ima prekomernu telesnu masu, a svaki treći pacijent u kontrolnoj grupi (Grafikon 2).

5.1.3. Prisustvo alergije i pridruženih oboljenja

Analizom prisustva alergija i pridruženih oboljenja dobijen je podatak da je svaki petnaesti pacijent ispitivane grupe ima alergiju na neke lekove, a skoro dva puta više pacijenata u kontrolnoj grupi (ispitivana grupa $n=4$, kontrolna $n=7$). U odnosu na pomenute alergije nije bilo statistički značajne razlike među grupama ($p=0.248$). Najčešći su pacijenti dali podatak o alergiji na penicilinske preparate ($n=4$ ispitivana grupa, $n=5$ kontrolna grupa). Samo dva pacijenta iz ukupnog uzorka su dali podatak da su pušači, i oba pacijenta su bila u ispitivanoj grupi. Nijedan pacijent nije dao podatak o postojanju pridruženih oboljenja, niti da konzumira alkohol ili opojne droge (Grafikon 3).



Grafikon 3. Distribucija ispitanika u odnosu na prisustvo alergija

5.1.4. Distribucija ispitanika u odnosu na ASA status

Procena preoperativnog rizika od strane ordinirajućeg anesteziologa kod svih pacijenata vršena je u sklopu standardne preoperativne pripreme putem ASA klasifikacije.

Analizom podataka iz celog uzorka je utvrđeno da je većina pacijenata $n=84$ (67.7%) pripadala ASA 1 grupi, trećina $n=39$ (31.5%) ASA 2, dok je samo jedan pacijent bio u ASA 3 grupi.

U ispitivanoj grupi ASA 1 skor je imalo $n=38$ (61.3 %), dok je ASA 2 skor imalo je 24 ispitanika (38.7%).

Kontrolna grupa je imala veći procenat ispitanika sa ASA 1 skorom (74,2%), nešto manji procenat ASA 2 skora $N=15$ (24.2%), dok je ASA 3 skor imao jedan pacijent. Ipak, nije utvrđena značajna statistička razlika ($p=0.147$) u vrednostima ASA skora između dve posmatrane grupe pacijenata (Tabela 3).

Tabela 3. Preoperativni ASA skor u ispitivanoj i kontrolnoj grupi

ASA skor	Ispitivana grupa		Kontrolna grupa		Ukupno		p=0.147
	n	%	n	%	n	%	
1	38	61.3	46	74.2	84	67.7	
2	24	38.7	15	24.2	39	31.5	
3	0	0.0	1	1.6	1	0.8	
Ukupno	62	100	62	100	124	100	

5.2. Podaci o operativnom zahvatu

5.2.1. Vrsta anestezije primenjene u toku operacije

Analizom podataka iz celog uzorka utvrđeno je da je većina pacijenata $n=68$ (54.8%) operisano primenom spinalne anestezije, nešto manje primenom opšte anestezije (40.3%), dok je kod kombinovanu primenu opšte i spinalne anestezije imalo pet ispitanika (4%).

U ispitivanoj grupi pacijenata 43.5% je operisano primenom opšte anestezije, 54.8% pacijenata primenom spinalne anestezije, dok su kod jednog pacijenta kombinovane obe vrste anestezije (1.6%). U kontrolnoj grupi 37.1% pacijenta je bilo operisano primenom opšte anesteziju, 54.8% primenom spinalne anestezije, dok su kod četiri pacijenta (6.5%) kombinovane opšta i spinalna anestezija. Kod jednog pacijenta (1.6%) je korišćen blok femoralnog nerva (Tabela 4).

Tabela 4. Vrsta anestezije primenjene u toku operacije

Vrsta anestezije	Ispitivana grupa		Kontrolna grupa		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Opšta	27	43.5	23	37.1	50	40.3
Spinalna	34	54.8	34	54.8	68	54.8
Kombinovano	1	1.6	4	6.5	5	4.0
Blok femoralnog nerva	0	0.0	1	1.6	1	0.8
Ukupno	62	100	62	100	124	100

Rezultati ukazuju da je više od polovine pacijenata ispitivane i kontrolne grupe (54.8%) je operisano korišćenjem spinalne anestezije. Opšta anestezija je prisutna kod više od dve petine pacijenata u ispitivanoj grupi (43.5%) i kod više od trećine pacijenata kontrolne grupe (37.1%). Podaci su prikazani u tabeli 4.

5.2.2. Analiza vremenskog trajanja operativnog zahvata

Analizom vremena trajanja operativnog zahvata utvrđeno da je prosečno trajanje operacije značajno kraće ($t=2.009$, $p=0.047$) u ispitivanoj grupi (79.35 ± 20.56) u odnosu na kontrolnu grupu (86.94 ± 21.45) (Tabela 5).

Tabela 5. Trajanje operacije [min] u ispitivanoj i kontrolnoj grupi pacijenata

Grupa	\bar{X}	Medijana	SD	Min	Max	t	p
Ispitivana	79.35	77.50	20.56	40.00	135.00	2.009	0.047
Kontrolna	86.94	90.00	21.45	60.00	150.00		
Ukupno	83.15	87.50	21.27	40.00	150.00		

Vreme, od momenta neposredne hirurške pripreme i početka anestezije, pa sve do završetka operacije i kraja anestezije nije se statistički razlikovalo u posmatranim grupama. U proseku je iznosilo između 79,35 minuta u ispitivanoj grupi, odnosno 86,94 minuta u kontrolnoj grupi.

5.3. Analiza postoperativnih gubitaka krvi kod pacijenata

Tokom istraživanja, gubici krvi su mereni kao ukupni postoperativni gubici u toku 24 sata od operacije.

Postoperativni krvni gubici u toku dvadeset četiri sata u ispitivanoj grupi su se kretali od minimalnih 5 do maksimalnih 200 ml, dok su se u kontrolnoj grupi kretali od minimalnih 50 ml do maksimalnih 370 ml.

Prosečna količina izmerenog postoperativnog krvarenja u zglobu kolena nakon operacije u ispitivanoj grupi je iznosila 71.29 ± 40.76 , dok je u kontrolnoj grupi iznosila 154.35 ± 81.45 .

Utvrđena je statistički značajna razlika u količini postoperativnog krvarenja između grupa. Znatno manji postoperativni gubici krvi su bili u ispitivanoj grupi pacijenata ($t=7.181$, $p<0.001$). Podaci su prikazani u tabeli 6.

Tabela 6. Količina postoperativnog krvarenja [ml] u zglobu kolena nakon operacije u ispitivanoj i kontrolnoj grupi pacijenata

	\bar{X}	Medijana	SD	Min	Max	t	p
Ispitivana grupa	71.29	50.00	40.76	5.00	200.00	7.181	p<0.001
Kontrolna grupa	154.35	140.00	81.45	50.00	370.00		
Ceo uzorak	112.82	100.00	76.51	5.00	370.00		

Prosečna količina postoperativnog krvarenja u ispitivanoj grupi pacijenata u odnosu na pol je iznosila 73.82 ml za muškarce i 59.54 ml za žene. Nije utvrđena značajna statistička razlika ($p=0.296$) u postoperativnom krvarenju kod pacijenata ispitivane grupe u odnosu na pol. Podaci su prikazani u tabeli 7.

Tabela 7. Postoperativno krvarenje (ml) u ispitivanoj grupi pacijenata u odnosu na pol

Pol	\bar{X}	Medijana	SD	Min	Max	p
Muški	73.82	50.00	41.49	5	200	0.296
Ženski	59.54	50.00	36.64	30	150	
Ukupno	71.29	50.00	40.76	5	200	

Prosečna vrednost postoperativnog krvarenja u kontrolnoj grupi pacijenata u odnosu na pol je bila viša za muškarce (167.06 ± 80.28 ml), nego za žene (95.46 ± 60.06 ml). Postoji značajna statistička razlika ($t=2.79$, $p=0.007$) u količini postoperativnog krvarenja kod pacijenata kontrolne grupe u odnosu na pol (Tabela 8).

Tabela 8. Postoperativno krvarenje (ml) u kontrolnoj grupi pacijenata u odnosu na pol

Pol	\bar{X}	Medijana	SD	Min	Max	t	p
Muški	167.06	150.00	80.28	50	370	2.79	0.007
Ženski	95.46	100.00	60.06	50	250		
Ukupno	154.36	140.00	81.45	50	370		

Minimalna količina postoperativnog krvarenja kod oba pola je bila 50 ml, dok je maksimalna bila različita i kretala se od 250 ml kod žena, do 370 ml kod muškaraca.

Prosečan postoperativni gubitak krvi, u ispitivanoj grupi pacijenata, bez obzira na vrstu anestezije iznosio je 70.00 ± 39.80 ml. Postoperativni gubitak krvi kod pacijenata se razlikovao u odnosu na vrstu anestezije. Najveći gubitak krvi imali su pacijenti operisani u spinalnoj anesteziji (78.09 ± 42.78 ml), dok je za opštu anesteziju on iznosio 59.82 ± 33.75 ml. Međutim, utvrđena razlika nije statistički značajna ($p=0.075$) (Tabela 9).

Tabela 9. Postoperativno krvarenje (ml) u ispitivanoj grupi pacijenata u odnosu na vrstu anestezije

Vrsta anestezije	\bar{X}	Medijana	SD	Min	Max	p=0.075
Opšta	59.82	50.00	33.75	30	150	
Spinalna	78.09	65.00	42.78	5	200	
Ukupno	70.00	50.00	39.80	5	200	

Prosečan postoperativni gubitak krvi, u kontrolnoj grupi pacijenata, bez obzira na vrstu anestezije iznosio je 150.36 ± 78.88 ml. Postoperativni gubitak krvi kod pacijenata se razlikovao u odnosu na vrstu anestezije, a iznosio je za spinalnu anesteziju 148.24 ± 83.57 ml, dok je za opštu anesteziju bio nešto veći i iznosio je 153.48 ± 73.09 ml. Međutim, utvrđena razlika nije statistički značajna ($p=0.808$) (Tabela 10).

Tabela 10. Postoperativno krvarenje u kontrolnoj grupi pacijenata u odnosu na vrstu anestezije

Vrsta anestezije	\bar{X}	Medijana	SD	Min	Max	p=0.808
Opšta	153.48	150.00	73.09	50	370	
Spinalna	148.24	120.00	83.57	50	370	
Ukupno	150.36	130.00	78.88	50	370	

5.4. Analiza laboratorijskih nalaza krvi pacijenata

U sklopu preoperativne pripreme i sedmog dan postoperativno, svim pacijentima koji su učestvovali u istraživanju, su praćene vrednosti hematoloških i biohemijskih analiza krvi, kao i hemostazni parametri. Analiza podataka je pokazala da su prosečne vrednosti hemoglobina, hematokrita i trombocita, kao i biohemijske analize i hemostazni parametri kod svih pacijenata pre operacije bile u granicama referentnih vrednosti.

5.4.1. Hematološke analize krvi

Studentovim T- testom uparenih uzoraka procenjen je uticaj operativnog zahvata sa primenjenom traneksamičnom kiselinom na vrednosti hemoglobina, hematokrita i trombocita u ispitivanoj grupi. Utvrđena je statistički značajno smanjenje vrednosti hemoglobina nakon operativnog zahvata (131.65 ± 12.75) u odnosu na vrednost pre operativnog zahvata (150.77 ± 13.19), $t=16.369$, $p<0.001$. I vrednosti hematokrita su bile niže nakon operacije (0.39 ± 0.04) u odnosu na vrednosti pre operacije (0.44 ± 0.04), $t=14.671$, $p<0.001$. Prosečno smanjenje vrednosti hemoglobina bilo je 19.12 ± 0.44 , dok je prosečno smanjenje vrednosti hematokrita bilo 0.05 ± 0.03 .

Vrednost d (Cohen's ²) govori o velikom uticaju operativnog zahvata sa primenjenom traneksamičnom kiselinom na vrednost hemoglobina i hematokrita. Operativni zahvat nije imao uticaj na vrednost trombocita (Tabela 11).

² Veličina efekta

Tabela 11. Hematološke analize (pre i sedam dana nakon operativnog zahvata) u ispitivanoj grupi pacijenata

Parametri	Pre operativnog zahvata		Nakon operativnog zahvata		t	p	d
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD			
Hemoglobin	150.77	13.19	131.65	12.75	16.369	<0.001	2.076***
Hematokrit	0.44	0.04	0.39	0.04	14.671	<0.001	1.606***
Trombociti	231.68	53.73	235.53	45.28	0.748	0.457	0.095 ^{ns}

² Veličina efekta Cohen d

^{ns} ispod prihvatljivog nivoa; * slab efekat; ** srednji efekat; *** jak efekat

Analizom vrednosti parametara hematoloških analiza krvi prikazanih u tabeli 12, u kontrolnoj grupi pacijenata kod kojih je primenjen rastvor NaCl 0,9%, utvrđena je značajna razlika u vrednostima pre i nakon operacije za sve analizirane parametre. U kontrolnoj grupi, postoperativno se beleže niže vrednosti hemoglobina i hematokrita, i više vrednosti trombocita nego u ispitivanoj grupi. Vrednosti hemoglobina su značajno niže nakon operacije u odnosu na vrednosti pre operacije (t=9.608, p<0.001), kao i vrednosti hematokrita (t=8.325, p<0.001). Vrednosti trombocita su značajno više nakon operacije (t=2.201, p=0.032). Prosečno smanjenje vrednosti hemoglobina bilo je 23.04±8.22, dok je prosečno smanjenje vrednosti hematokrita bilo 0.06±0.02. Prosečno povećanje vrednosti trombocita 11.97±14.11 (Tabela 12).

Tabela 12. Hematološke analize (pre i sedam dana nakon operativnog zahvata) u kontrolnoj grupi pacijenata

Parametri	Pre operativnog zahvata		Nakon operativnog zahvata		t	p	d
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD			
Hemoglobin	152.15	12.39	129.11	20.61	9.608	<0.001	1.596***
Hematokrit	0.44	0.04	0.38	0.06	8.325	<0.001	1.320***
Trombociti	234.92	45.94	246.89	60.05	2.201	0.032	0.295*

² Veličina efekta Cohen d

^{ns} ispod prihvatljivog nivoa; * slab efekat; ** srednji efekat; *** jak efekat

Analizom podataka celog uzorka u odnosu na hematološke analize pre i nakon operativnog zahvata, nije utvrđena značajna razlika za navedene hematološke parametre (hemoglobin, hematokrit, trombociti) između dve grupe pacijenata, posmatrano posebno pre operacije, kao i posle operacije (Tabela 13).

Tabela 13. Analiza parametara hematoloških analiza krvi ispitivane i kontrolne grupe pre i nakon operativnog zahvat

Parametri	Vreme	Ispitivana grupa		Kontrolna grupa		t	p	d
		\bar{X}	SD	\bar{X}	SD			
Hemoglobin	pre operativnog zahvata	150.80	13.19	152.11	12.29	0.585	0.560	0.103 ^{ns}
	nakon operativnog zahvata	131.65	12.75	129.11	20.61	0.820	0.414	0.148 ^{ns}
Hematokrit	pre operativnog zahvata	0.44	0.04	0.44	0.04	0.115	0.909	0.000 ^{ns}
	posle op nakon operativnog zahvata	0.39	0.04	0.38	0.06	0.737	0.463	0.196 ^{ns}
Trombociti	pre operativnog zahvata	231.68	53.73	236.74	47.78	0.555	0.580	0.100 ^{ns}
	nakon operativnog zahvata	235.53	45.28	246.89	60.05	1.185	0.238	0.214 [*]

² Veličina efekta Cohen d

^{ns} ispod prihvatljivog nivoa; * slab efekat; ** srednji efekat; *** jak efekat

Analizom vrednosti parametara hematoloških analiza krvi kod muškaraca ispitivane grupe pre i nakon operacije, utvrđeno je da je prosečna vrednost hemoglobina bila viša pre operacije (155.02 ± 8.81) u odnosu na sedmi dan nakon operacije (135.14 ± 10.12) $p < 0.001$. Prosečna vrednost hematokrita pre operativnog zahvata je iznosila (0.46 ± 0.03), sa značajno nižim vrednostima nakon operacije (0.40 ± 0.03) $p < 0.001$. Nije utvrđena značajna razlika u vrednostima trombocita pre i nakon operacije ($p = 0.457$) (Tabela 14).

Tabela 14. Hematološke analize (pre i nakon operativnog zahvata) kod muškaraca u ispitivanoj grupi pacijenata

Parametri	Pre operativnog zahvata		Nakon operativnog zahvata		t	p	d
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD			
Hemoglobin	155.02	8.81	135.14	10.12	16.037	<0.001	2.245***
Hematokrit	0.46	0.03	0.40	0.03	14.883	<0.001	2.083***
Trombociti	226.18	51.74	232.26	44.97	0.748	0.457	0.163 ^{ns}

² Veličina efekta Cohen d

^{ns} ispod prihvatljivog nivoa; * slab efekat; ** srednji efekat; *** jak efekat

Analizom vrednosti parametara hematoloških analiza krvi kod žena ispitivane grupe pre i nakon operacije, utvrđena je značajna razlika u vrednostima hemoglobina ($p=0.001$) i hematokrita ($p=0.002$) sa značajno nižim vrednostima nakon operacije. Nije utvrđena značajna razlika u vrednostima hematokrita i trombocita kod žena ispitivane grupe i nakon operacije (Tabela 15).

Tabela 15. Hematološke analize (pre i nakon operativnog zahvata) kod žena u ispitivanoj grupi pacijenata

Parametri	Pre operativnog zahvata		Nakon operativnog zahvata		t	p	d
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD			
Hemoglobin	131.09	12.43	115.46	11.36	4.984	0.001	1.503***
Hematokrit	0.39	0.03	0.35	0.04	4.264	0.002	1.361***
Trombociti	257.18	57.89	250.73	45.67	0.393	0.702	1.119 ^{ns}

² Veličina efekta Cohen d

^{ns} ispod prihvatljivog nivoa; * slab efekat; ** srednji efekat; *** jak efekat

Analizom vrednosti parametara hematoloških analiza krvi, u ispitivanoj grupi pacijenata u odnosu na pol, utvrđena je značajna razlika u vrednostima hemoglobina pre operacije ($p < 0.001$), kao i nakon operacije ($p < 0.001$), sa značajno nižim vrednostima kod žena.

Vrednosti hematokrita pre operacije se značajno razlikuju u odnosu na pol ($p < 0.001$), kao i vrednosti hematokrita nakon operacije ($p < 0.001$), sa značajno nižim vrednostima kod žena. Podaci su prikazani u tabeli 16.

Tabela 16. Hematološke analize (pre i nakon operativnog zahvata) u ispitivanoj grupi pacijenata u odnosu na pol

Parametri	Vreme	Muškarci		Žene		t	p	d
		\bar{X}	SD	\bar{X}	SD			
Hemoglobin	pre operativnog zahvata	155.02	8.81	131.09	12.43	7.571	<0.001	2.221***
	nakon operativnog zahvata	135.14	10.12	115.46	11.36	5.727	<0.001	1.829***
Hematokrit	pre operativnog zahvata	0.46	0.03	0.39	0.03	7.168	<0.001	2.333***
	nakon operativnog zahvata	0.40	0.03	0.35	0.04	4.337	<0.001	1.414***
Trombociti	pre operativnog zahvata	226.18	51.74	257.18	57.89	1.766	0.083	0.565**
	nakon operativnog zahvata	232.26	44.97	250.73	45.67	1.232	0.223	0.408*

² Veličina efekta Cohen d

^{ns} ispod prihvatljivog nivoa; * slab efekat; ** srednji efekat; *** jak efekat

Analizom vrednosti parametara u krvi kod muškaraca kontrolne grupe pre i nakon operacije, utvrđena je značajna razlika u vrednostima hemoglobina ($p < 0.001$) i hematokrita ($p < 0.001$) sa značajno nižim vrednostima nakon operacije. Utvrđena je i značajna razlika u vrednostima

trombocita pre i nakon operacije, sa značajno višim vrednostima nakon operacije ($p=0.043$). Podaci su prikazani u tabeli 17.

Tabela 17. Hematološke analize (pre i nakon operativnog zahvata) kod muškaraca u kontrolnoj grupi pacijenata

Parametri	Pre operativnog zahvata		Nakon operativnog zahvata		t	p	d
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD			
Hemoglobin	156.08	9.68	132.60	20.86	8.206	<0.001	1.301***
Hematokrit	0.46	0.03	0.39	0.06	7.345	<0.001	1.304***
Trombociti	232.26	40.77	245.30	59.14	2.079	0.043	0.301*

² Veličina efekta Cohen d

^{ns} ispod prihvatljivog nivoa; * slab efekat; ** srednji efekat; *** jak efekat

Analizom vrednosti parametara u krvi kod žena kontrolne grupe pre i nakon operacije, utvrđena je značajna razlika u vrednostima hemoglobina ($p<0.001$) i hematokrita ($p=0.001$) sa značajno nižim vrednostima nakon operacije (Tabela 18).

Tabela 18. Hematološke analize (pre i nakon operativnog zahvata) kod žena u kontrolnoj grupi pacijenata

Parametri	Pre operativnog zahvata		Nakon operativnog zahvata		t	p	d
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD			
Hemoglobin	134.27	5.73	113.27	8.97	7.269	<0.001	2.192***
Hematokrit	0.39	0.03	0.34	0.02	4.800	0.001	1.612***
Trombociti	247.00	65.75	254.09	66.54	0.692	0.505	0.209*

² Veličina efekta Cohen d

^{ns} ispod prihvatljivog nivoa; * slab efekat; ** srednji efekat; *** jak efekat

Analizom razlika u vrednostima hematoloških parametara u kontrolnoj grupi pacijenata u odnosu na pol, utvrđena je značajna razlika u vrednostima hemoglobina pre operacije ($p<0.001$), kao i nakon operacije ($p=0.004$), sa značajno nižim vrednostima kod žena. Vrednosti hematokrita pre operacije se značajno razlikuju u odnosu na pol ($p<0.001$), kao i vrednosti

hematokrita nakon operacije ($p=0.013$), sa značajno nižim vrednostima kod žena. Podaci su prikazani u tabeli 19.

Tabela 19. Hematološke analize (pre i nakon operativnog zahvata) u kontrolnoj grupi pacijenata u odnosu na pol

Parametri	Vreme	Muškarci		Žene		t	p	d
		\bar{X}	SD	\bar{X}	SD			
Hemoglobi n	pre operativnog zahvata	155.96	9.62	134.27	5.73	7.180	<0.001	2.739***
	nakon operativnog zahvata	132.60	20.86	113.27	8.97	2.997	0.004	1.204***
Hematokrit	pre operativnog zahvata	0.46	0.03	0.39	0.03	6.005	<0.001	2.333***
	nakon operativnog zahvata	0.39	0.06	0.34	0.02	2.571	0.013	1.118***
Trombociti	pre operativnog zahvata	234.53	43.47	247.00	65.75	0.783	0.437	0.224*
	nakon operativnog zahvata	245.30	59.14	254.09	66.54	0.437	0.664	0.140 ^{ns}

² Veličina efekta Cohen d

^{ns} ispod prihvatljivog nivoa; * slab efekat; ** srednji efekat; *** jak efekat

Analizom razlika u vrednostima hematoloških parametara pre i nakon operativnog zahvata kod muškaraca u odnosu na grupu, nije utvrđena značajna razlika u vrednostima hematoloških analiza između muškaraca ispitivane i kontrolne grupe (Tabela 20).

Tabela 20. Hematološke analize (pre i nakon operativnog zahvata) kod muškaraca u odnosu na grupu

Parametri	Vreme	Ispitivana grupa		Kontrolna grupa		t	p	d
		\bar{X}	SD	\bar{X}	SD			
Hemoglobin	pre operativnog zahvata	155.02	8.81	155.96	9.62	0.515	0.607	0.102 ^{ns}
	nakon operativnog zahvata	135.14	10.12	132.60	20.86	0.780	0.437	0.155 ^{ns}
Hematokrit	pre operativnog zahvata	0.46	0.03	0.46	0.03	0.083	0.934	<0.001 ^{ns}
	nakon operativnog zahvata	0.40	0.03	0.39	0.06	0.610	0.543	0.211*
Trombociti	pre operativnog zahvata	226.18	51.74	234.53	43.47	0.882	0.380	0.175 ^{ns}
	nakon operativnog zahvata	232.26	44.97	245.30	59.14	1.250	0.214	0.248*

² Veličina efekta Cohen d

^{ns} ispod prihvatljivog nivoa; * slab efekat; ** srednji efekat; *** jak efekat

Analizom razlika u vrednostima hematoloških parametara pre i nakon operativnog zahvata kod žena u odnosu na grupu, nije utvrđena značajna razlika u vrednostima hematoloških analiza između žena ispitivane i kontrolne grupe (Tabela 21).

Tabela 21. Hematološke analize (pre i nakon operativnog zahvata) kod žena u odnosu na grupu

Parametri	Vreme	Ispitivana grupa		Kontrolna grupa		t	p	d
		\bar{X}	SD	\bar{X}	SD			
Hemoglobin	pre operativnog zahvata	131.09	12.43	134.27	5.73	0.771	0.450	0.329*
	nakon operativnog zahvata	115.46	11.36	113.27	8.97	0.500	0.623	0.214*
Hematokrit	pre operativnog zahvata	0.39	0.03	0.39	0.03	0.481	0.636	<0.001 ^{ns}
	nakon operativnog zahvata	0.35	0.04	0.34	0.02	0.667	0.513	0.316*
Trombociti	pre operativnog zahvata	257.18	57.89	247.00	65.75	0.385	0.704	0.164 ^{ns}
	nakon operativnog zahvata	250.73	45.67	254.09	66.54	0.138	0.891	0.059 ^{ns}

² Veličina efekta Cohen d

^{ns} ispod prihvatljivog nivoa; * slab efekat; ** srednji efekat; *** jak efekat

5.4.2. Analiza serumske koncentracija uree i kreatinina pacijenata

Analiza podataka je pokazala da su prosečne vrednosti serumske koncentracija uree i kreatinina celog uzorka pre operacije bile u granicama referentnih vrednosti.

Analizom koncentracije uree u serumu, u celom uzorku, utvrđena je prosečna vrednost od 5.34 ± 1.40 (SD). Pacijenti ispitivane i kontrolne grupe se nisu statistički razlikovali u odnosu na vrednost koncentracije uree u serumu ($p=0.821$), koja je za ispitivanu grupu iznosila 5.37 ± 1.36 , a za kontrolnu grupu 5.31 ± 1.44 . Podaci su prikazani u tabeli 22.

Tabela 22. Biohemijske analize serumske koncentracije uree u krvi u ispitivanoj i kontrolnoj grupi pacijenata.

	\bar{X}	Medijana	SD	Min	Max	
Ispitivana grupa	5.37	5.40	1.36	3.00	9.60	p=0.821
Kontrolna grupa	5.31	5.20	1.44	2.90	9.40	
Ukupno	5.34	5.35	1.40	2.90	9.60	

Analizom serumske koncentracije kreatinina u krvi, u celom uzorku, utvrđena je prosečna vrednost od 87.64 ± 14.40 (SD). Pacijenti ispitivane i kontrolne grupe se nisu statistički razlikovali u odnosu na vrednost serumske koncentracije kreatinina ($p=0.152$) koja je za ispitivanu grupu iznosila 87.45 ± 14.04 , a za kontrolnu grupu 87.84 ± 14.86). Podaci su prikazani u tabeli 23.

Tabela 23. Biohemijske analize serumske koncentracije kreatinina u krvi u ispitivanoj i kontrolnoj grupi pacijenata.

	\bar{X}	Medijana	SD	Min	Max	p=0.152
Ispitivana grupa	87.45	85.00	14.04	53.40	120.00	
Kontrolna grupa	87.84	88.00	14.86	49.00	116.00	
Ukupno	87.64	87.00	14.40	49.00	120.00	

5.4.3. Analiza hemostaznih parametara u krvi

Analiza podataka je pokazala da su prosečne vrednosti hemostaznih parametara u krvi kod svih pacijenata pre operacije bile u granicama referentnih vrednosti.

Analizom vrednosti hemostaznih parametara u krvi, u ispitivanoj grupi pacijenata, nije utvrđena značajna razlika u vrednostima pre i nakon operacije niti za ijedan od parametara (aPTTR, aPTTsec, PTR, PTsec). Podaci su prikazani u tabeli 24.

Tabela 24. Vrednosti hemostaznih parametara (pre i sedam dana nakon operativnog zahvata) u ispitivanoj grupi pacijenata

Parametri	Pre operativnog zahvata		Nakon operativnog zahvata		t	p	d
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD			
aPTTR	0.99	0.08	0.97	0.08	1.454	0.151	0.285*
aPTTsec	24.30	1.64	24.01	1.74	1.633	0.108	0.213*
PTR	1.06	0.07	1.08	0.08	1.186	0.240	0.209*
PTsec	10.55	1.48	10.77	1.66	0.628	0.533	0.143 ^{ns}

² Veličina efekta Cohen d

^{ns} ispod prihvatljivog nivoa; * slab efekat; ** srednji efekat; *** jak efekat

Analizom vrednosti hemostaznih parametara u krvi, u kontrolnoj grupi pacijenata, utvrđena je značajna razlika u vrednostima PTR pre i nakon operacije (t=2.26, p=0.027) sa značajno višim

vrednostima posle operacije. Nije utvrđena značajna razlika u vrednostima ostalih parametara (aPTTR, aPTTsec, PTsec) pre i nakon operacije. Podaci su prikazani u tabeli 25.

Tabela 25. Vrednosti hemostaznih parametara (pre i nakon operativnog zahvata) u kontrolnoj grupi pacijenata

Parametri	Pre operativnog zahvata		Nakon operativnog zahvata		t	p	d
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD			
aPTTR	1.02	0.17	1.00	0.08	1.05	0.297	0.506**
aPTTsec	24.92	2.46	23.98	4.04	1.74	0.087	0.226*
PTR	1.07	0.07	1.09	0.09	2.26	0.027	0.297*
PTsec	10.71	0.75	11.21	4.20	0.94	0.351	0.120 ^{ns}

² Veličina efekta Cohen d

^{ns} ispod prihvatljivog nivoa; * slab efekat; ** srednji efekat, *** jak efekat

Analizom podataka celog uzorka u odnosu na hemostazne parametre pre i nakon operativnog zahvata, nije utvrđena značajna razlika za vrednosti aPTT-a pre operacije, kao i za PT pre i nakon operacije. Podaci su prikazani u tabeli 26.

Tabela 26. Analiza hemostaznih parametara krvi ispitivane i kontrolne grupe (pre i nakon operativnog zahvata)

Parametri	Vreme	Ispitivana grupa		Kontrolna grupa		t	p	d
		\bar{X}	SD	\bar{X}	SD			
aPTT	pre operativnog zahvata	24.30	1.64	24.92	2.46	1.648	0.102	0.297*
	nakon operativnog zahvata	24.01	1.74	23.98	4.04	0.058	0.954	0.010 ^{ns}
PT	pre operativnog zahvata	10.55	1.48	10.71	0.75	0.760	0.449	0.136 ^{ns}
	nakon operativnog zahvata	10.77	1.66	11.21	4.20	0.776	0.439	0.138 ^{ns}

² Veličina efekta Cohen d

^{ns} ispod prihvatljivog nivoa; * slab efekat; ** srednji efekat; *** jak efekat

5.5. Analiza jačine bola

Kod svih pacijenata u uzorku praćena je jačina bola na osnovu numeričke skale od 0 do 10, pri čemu 10 označava najjači bol koji je pacijent osetio. Prosečna vrednost jačine bola u ispitivanoj grupi 3h nakon operacije je iznosila 3.98 (SD=3.31), povećavajući se u šestom postoperativnom satu. Nakon dvanaest sati postoperativno bol se smanjuje da bi sedmog dana od operacije bila u proseku 0.53 (SD=1.02). Tokom treće i šeste nedelje pacijenti nisu osećali bol.

Primenom analize ponovljenih merenja utvrđena je značajna razlika u oceni jačine bola tokom perioda 1-7. dan nakon operacije, u ispitivanoj grupi pacijenata ($F=53.255$, $p<0.001$). Daljom analizom utvrđena je značajno niža ocena jačine bola 2. dana u odnosu na 1. dan nakon operacije ($t=5.024$, $p<0.001$), 3. dana u odnosu na 2. dan ($t=3.311$, $p=0.002$), 4. dana u odnosu na 3. dan ($t=5.263$, $p<0.001$), 5. dana u odnosu na 4. dan ($t=3.384$, $p=0.001$), 6. dana u odnosu na 5. dan ($t=2.878$, $p=0.006$) i 7. dana u odnosu na 6. dan nakon operacije ($t=9.751$, $p<0.001$). Značajno su niže ocene jačine bola 7. dana u odnosu na 1. dan nakon operacije u ispitivanoj grupi pacijenata ($t=9.751$, $p<0.001$). Podaci su prikazani u tabeli 27.

Analizom podataka ponovljenih merenja jačine bola prvih šest nedelja nakon operacije u ispitivanoj grupi pacijenata utvrđena je značajna razlika u vrednostima jačine bola tokom posmatranog perioda ($F=5.855$, $p<0.001$). Utvrđena je značajno niža ocena jačine bola 3. nedelje u odnosu na 1. nedelju nakon operacije ($t=4.110$, $p<0.001$) i 6. nedelje u odnosu na 1. nedelju ($t=5.263$, $p<0.001$), dok nije utvrđena značajna razlika u jačini bola 6. nedeđe u odnosu na 3. nedelju nakon operacije (Tabela 27).

Tabela 27. Procena jačine bola (VAS) u ispitivanoj grupi pacijenata tokom posmatranog perioda

Proteklo vreme nakon operacije	\bar{X}	Medijana	SD	Min	Max
3h	3.98	4.00	3.31	0.00	10.00
6h	4.81	5.00	2.91	0.00	10.00
12h	4.71	5.00	3.25	0.00	10.00
1 dan	3.73	3.00	2.66	0.00	10.00
2 dana	2.60	2.00	2.28	0.00	10.00
3 dana	1.97	2.00	1.67	0.00	7.00
4 dana	1.26	1.00	1.35	0.00	6.00
5 dana	0.92	0.50	1.25	0.00	6.00
6 dana	0.81	0.00	1.21	0.00	5.00
7 dana	0.53	0.00	1.02	0.00	5.00
3 nedelje	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
6 nedelja	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

Analizom podataka o prosečnoj vrednosti bola u kontrolnoj grupi, utvrđeno je da se nivo jačine bola značajno povećavala od trećeg do dvanaestog sata posmatranog perioda.

Analizom podataka ponovljenih merenja jačine bola prvih sedam dana nakon operacije u kontrolnoj grupi pacijenata utvrđena je značajna razlika u vrednostima ovog parametra tokom posmatranog perioda ($F=91.477$, $p<0.001$). Daljom analizom podataka utvrđena je značajno niža ocena jačine bola 2. dana u odnosu na 1. dan nakon operacije ($t=4.675$, $p<0.001$), 3. dana u odnosu na 2. dan ($t=5.336$, $p<0.001$), 4. dana u odnosu na 3. dan ($t=3.960$, $p<0.001$), 5. dana u odnosu na 4. dan ($t=3.618$, $p=0.001$), 6. dana u odnosu na 5. dan ($t=3.690$, $p<0.001$) i 7. dana

u odnosu na 6. dan nakon operacije ($t=3.693$, $p<0.001$). Značajno su niže ocene jačine bola 7. dana u odnosu na 1. dan nakon operacije u kontrolnoj grupi pacijenata ($t=13.223$, $p<0.001$). Primenom analize ponovljenih merenja utvrđena je značajna razlika u oceni jačine bola tokom perioda 1-6. nedelja nakon operacije u kontrolnoj grupi pacijenata ($F=56.486$, $p<0.001$). Daljom analizom utvrđena je značajno niža ocena jačine bola 3. nedelje u odnosu na 1. nedelju nakon operacije ($t=7.748$, $p<0.001$), 6. nedelje u odnosu na 3. nedelju ($t=2.657$, $p=0.010$) kao i 6. nedelje u odnosu na 1. nedelju ($t=7.893$, $p<0.001$) (Tabela 28).

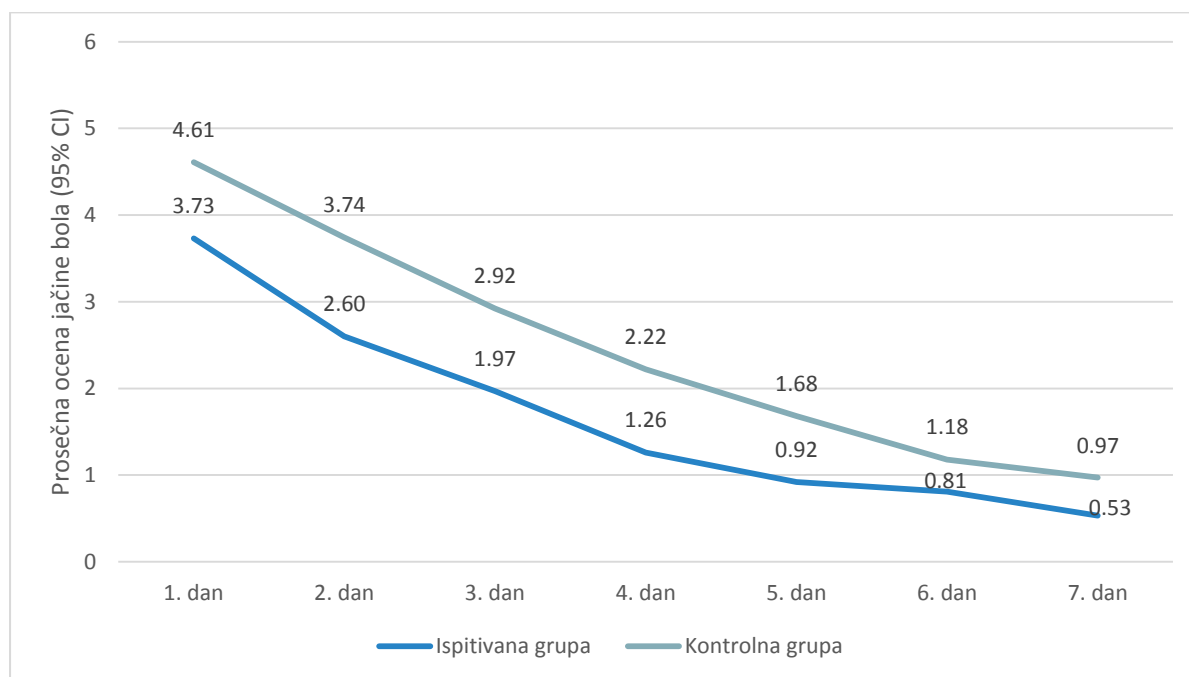
Tabela 28. Procena jačine bola (VAS) u kontrolnoj grupi pacijenata tokom posmatranog perioda

Proteklo vreme nakon operacije	\bar{X}	Medijana	SD	Min	Max
<i>3h</i>	5.26	6.00	3.15	0.00	10.00
<i>6h</i>	5.65	5.00	2.58	1.00	10.00
<i>12h</i>	5.92	5.50	3.22	0.00	10.00
<i>1 dan</i>	4.61	5.00	2.36	0.00	10.00
<i>2 dana</i>	3.74	4.00	1.85	0.00	8.00
<i>3 dana</i>	2.92	3.00	1.82	0.00	7.00
<i>4 dana</i>	2.22	2.00	1.56	0.00	6.00
<i>5 dana</i>	1.68	2.00	1.31	0.00	6.00
<i>6 dana</i>	1.18	1.00	1.05	0.00	5.00
<i>7 dana</i>	0.97	1.00	0.97	0.00	5.00
<i>3 nedelje</i>	0.18	0.00	0.39	0.00	1.00
<i>6 nedelja</i>	0.05	0.00	0.22	0.00	1.00

Poređenjem ispitivane i kontrolne grupe pacijenata utvrđena je značajano niža ocena intenziteta bola kod pacijenata ispitivane grupe 3h nakon operacije ($t=2.196$, $p=0.030$), 12 h nakon operacije ($t=2.085$, $p=0.039$), a nije utvrđena značajna razlika 6h nakon operacije ($p=0.092$).

Utvrđena je značajna razlika u jačini bola 2. dana nakon operacije ($t=3.044$, $p=0.003$), 3. dana nakon operacije ($t=2.974$, $p=0.003$), 4. dana nakon operacije ($t=3.624$, $p<0.001$), 5. dana nakon operacije ($t=3.304$, $p=0.001$) i 7. dana nakon operacije ($t=3.624$, $p<0.001$).

Nije utvrđena značajna razlika 1. dan nakon operacije ($p=0.051$) i 6. dan nakon operacije ($p=0.069$) između ispitivane i kontrolne grupe (Grafikon 4).



Grafikon 4. Ocena jačine bola (VAS skala) za period 1 - 7. dana nakon operacije u ispitivanoj i kontrolnoj grupi

Utvrđena je značajna razlika u jačini bola 1 nedelju nakon operacije između ispitivane i kontrolne grupe ($t=2.405$, $p=0.018$) i 3. nedelje nakon operacije ($t=3.700$, $p<0.001$), a nije utvrđena značajna razlika 6. nedelja nakon operacije ($p=0.073$) između dve grupe pacijenata.

Analizom prosečnih vrednosti jačine bola, u ispitivanoj grupi pacijenata kod kojih je primenjena traneksamična kiselina, u odnosu na vrstu anestezije, utvrđena je značajna razlika u vrednostima 3h nakon operacije ($p=0.004$), kao i 12h nakon operacije ($p=0.048$), sa značajno nižim vrednostima jačine bola kod pacijenata sa spinalnom anestezijom (Tabela 29).

Tabela 29. Procena jačine bola (VAS) u ispitivanoj grupi u odnosu na vrstu anestezije

Protoklo vreme nakon operacije	Opšta anestezija		Spinalna anestezija		t	p
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD		
3h	5.33	2.96	2.88	3.26	3.039	0.004
6h	5.48	2.59	4.32	3.11	1.552	0.126
12h	5.63	3.00	3.97	3.33	2.016	0.048
1 dan	3.37	2.50	4.06	2.80	1.000	0.321
2 dana	2.67	2.43	2.62	2.17	0.083	0.934
3 dana	1.89	1.76	2.09	1.66	0.454	0.652
4 dana	1.18	1.39	1.35	1.35	0.477	0.635
5 dana	0.96	1.51	0.91	1.03	0.158	0.875
6 dana	0.96	1.34	0.71	1.12	0.817	0.417
7 dana	0.67	1.11	0.44	0.96	0.851	0.398
3 nedelje	0.00	0.00	0.00	0.00	-	-
6 nedelja	0.00	0.00	0.00	0.00	-	-

Analizom prosečnih vrednosti jačine bola, u kontrolnoj grupi pacijenata kod kojih je primenjen rastvor NaCl 0,9%, u odnosu na vrstu anestezije, utvrđena je značajna razlika u vrednostima 3h nakon operacije ($p=0.036$), sa značajno nižim vrednostima jačine bola kod pacijenata sa spinalnom anestezijom. Podaci su prikazani u tabeli 30.

Tabela 30. Procena jačine bola (VAS) u kontrolnoj grupi u odnosu na vrstu anestezije

Protoklo vreme nakon operacije	Opšta anestezija		Spinalna anestezija		t	p
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD		
<i>3h</i>	6.13	2.49	4.38	3.30	2.155	0.036
<i>6h</i>	5.61	2.50	5.74	2.63	0.182	0.856
<i>12h</i>	5.30	2.36	6.03	2.66	1.06	0.296
<i>1 dan</i>	4.22	2.00	5.00	2.43	1.28	0.206
<i>2 dana</i>	3.59	1.89	3.91	1.85	0.628	0.532
<i>3 dana</i>	2.77	1.57	3.15	2.00	0.747	0.459
<i>4 dana</i>	2.09	1.34	2.42	1.70	0.774	0.443
<i>5 dana</i>	1.59	1.01	1.85	1.50	0.704	0.484
<i>6 dana</i>	1.14	1.83	1.27	1.18	0.469	0.641
<i>7 dana</i>	0.86	0.71	1.09	1.13	0.839	0.405
<i>3 nedelje</i>	0.23	0.43	0.18	0.39	0.406	0.686
<i>6 nedelja</i>	0.00	0.00	0.91	0.29	1.460	0.151

5.6. Analiza mera obima kolena

Analizom utvrđenih mera obima kolena 10cm iznad gornje ivice čašice kolena u ispitivanoj grupi pacijenata utvrđena je značajna razlika u vrednostima tokom perioda 1-6 nedelja nakon operacije ($F=13.072$, $p<0.001$). Daljom analizom utvrđene su značajno manje vrednosti 3 nedelje u odnosu na 1 nedelju nakon operacije ($t=3.668$, $p=0.001$) kao i 6 nedelja u odnosu na 1 nedelju ($F=3.230$, $p<0.001$). Nije utvrđena značajna razlika u vrednostima 3 i 6 nedelja nakon operacije u ispitivanoj grupi ($p=0.759$). Podaci su prikazani u tabeli 31.

Tabela 31. Mere obima kolena 10cm iznad gornje ivice čašice kolena u ispitivanoj grupi pacijenata tokom posmatranog perioda

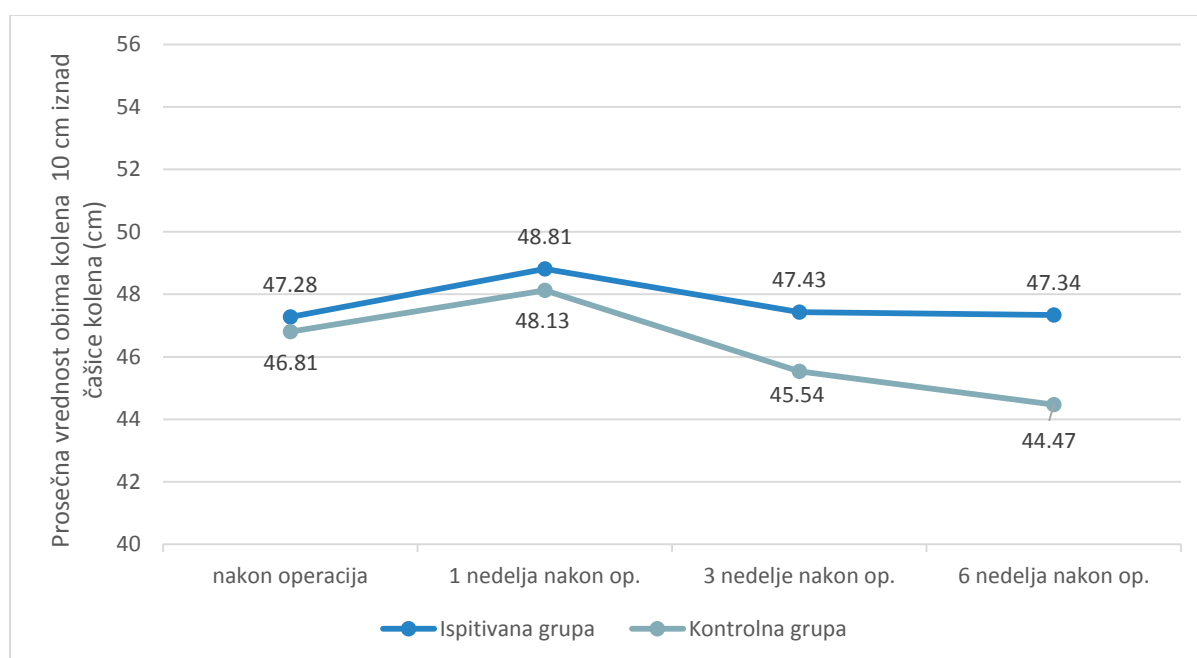
Vreme proteklo nakon operacije	\bar{X}	Medijana	SD	Min	Max	F	p
0	47.28	47.00	4.34	39.00	62.00	13.072	<0.001
I nedelja	48.81	49.00	4.53	35.50	59.00		
III nedelja	47.43	48.00	4.28	39.00	57.00		
VI nedelja	47.34	48.00	4.18	40.00	56.00		

Analizom vrednosti obima kolena 10cm iznad gornje ivice čašice kolena u kontrolnoj grupi pacijenata utvrđena je značajna razlika u vrednostima ovog parametra tokom perioda 1-6 nedelja nakon operacije ($F=5.164$, $p=0.008$). Daljom analizom utvrđene su značajno manje vrednosti 3 nedelje u odnosu na 1 nedelju nakon operacije ($t=2.420$, $p=0.019$) kao i 6 nedelja u odnosu na 1 nedelju ($t=2.572$, $p=0.013$). Nije utvrđena značajna razlika u vrednostima posmatranog parametra 3 i 6 nedelja nakon operacije u kontrolnoj grupi ($p=0.186$). Podaci su prikazani u tabeli 32.

Tabela 32. Mere obima kolena 10cm iznad gornje ivice čašice kolena u kontrolnoj grupi pacijenata tokom posmatranog perioda

Vreme proteklo nakon operacije	\bar{X}	Medijana	SD	Min	Max	F	p
0	46.81	46.00	8.28	35.00	100.00	5.164	0.008
I nedelja	48.13	47.50	10.57	0.00	105.00		
III nedelja	45.54	47.00	8.06	0.00	60.00		
VI nedelja	44.47	46.50	10.44	0.00	59.00		

Poređenjem ispitivane i kontrolne grupe pacijenata nije utvrđena značajna razlika u merama obima kolena 10cm iznad gornje ivice čašice nakon operacije ($p=0.689$), 1 nedelju nakon operacije ($p=0.642$), 3 nedelje nakon operacije ($p=0.164$), kao ni 6 nedelja nakon operacije ($p=0.089$) (Grafikon 5).



Grafikon 5. Mere obima kolena -10 cm iznad čašice kolena za period 1-6 nedelja nakon operacije u ispitivanoj i kontrolnoj grupi

Analizom vrednosti mera obima kolena – sredine čašice kolena, u ispitivanoj grupi utvrđena je značajna razlika u vrednostima ovog parametra tokom perioda 1-6 nedelja nakon operacije ($F=79.588$, $p<0.001$). Daljom analizom utvrđene su značajno manje vrednosti 3 nedelje u odnosu na 1 nedelju nakon operacije ($t=6.959$, $p<0.001$), 6 nedelje u odnosu na 3. nedelju ($t=5.541$, $p<0.001$), kao i 6 nedelje u odnosu na 1 nedelju ($t=12.177$, $p<0.001$). Podaci su prikazani u tabeli 33.

Tabela 33. Mere obima kolena-sredina čašice kolena u ispitivanoj grupi pacijenata tokom posmatranog perioda

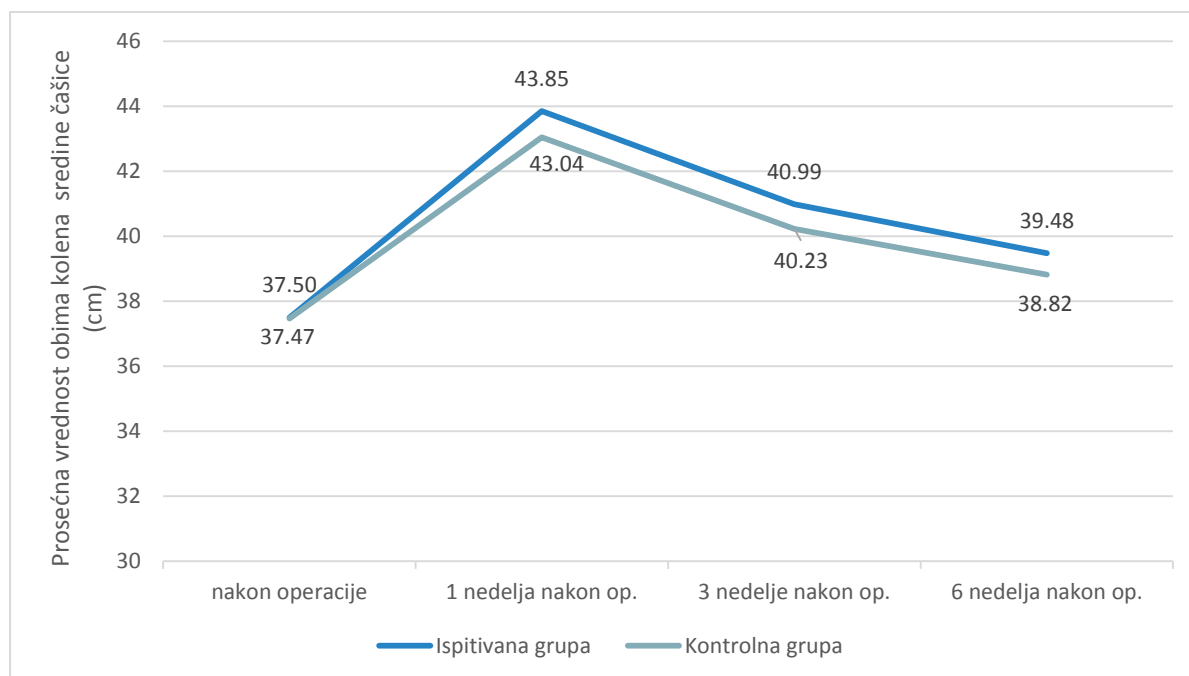
Vreme proteklo nakon operacije	\bar{X}	Medijana	SD	Min	Max	F	p
0	37.47	37.00	2.93	31.00	48.00	79.588	<0.001
I nedelja	43.85	44.00	2.96	38.00	57.00		
III nedelja	40.99	41.00	2.56	36.00	46.00		
VI nedelja	39.48	40.00	2.66	33.00	46.00		

Analizom vrednosti mera obima kolena – sredine čašice kolena u kontrolnoj grupi utvrđena je značajna razlika u vrednostima ovog parametra tokom perioda 1-6 nedelja nakon operacije ($F=82.829$, $p<0.001$). Daljom analizom utvrđene su značajno manje vrednosti 3 nedelje u odnosu na 1 nedelju nakon operacije ($t=7.469$, $p<0.001$), 6 nedelje u odnosu na 3. nedelju nakon operacije ($t=6.458$, $p<0.001$), kao i 6 nedelja u odnosu na 1 nedelju nakon operacije ($t=12.153$, $p<0.001$) (Tabela 34).

Tabela 34. Mere obima kolena-sredina čašice kolena u kontrolnoj grupi pacijenata tokom posmatranog perioda

Vreme proteklo nakon operacije	\bar{X}	Medijana	SD	Min	Max	F	p
0	37.50	37.00	2.35	32.00	43.00	82.829	<0.001
I nedelja	43.04	43.00	6.36	0.00	51.00		
III nedelja	40.23	40.50	6.51	0.00	48.00		
VI nedelja	38.82	39.75	6.33	0.00	45.00		

Poređenjem ispitivane i kontrolne grupe pacijenata nije utvrđena značajna razlika u merama obima kolena – sredina čašice kolena nakon operacije ($p=0.946$), 1 nedelju nakon operacije ($p=0.363$), 3 nedelje nakon operacije ($p=0.469$) kao ni 6 nedelja nakon operacije ($p=0.5818$) (Grafikon 6).



Grafikon 6. Mere obima kolena-sredina čašice za period 1-6 nedelja nakon operacije u ispitivanoj i kontrolnoj grupi

5.7. Postoperativne komplikacije

U ukupnom uzorku (n=124) nisu zabeležene perioperativne tromboembolijske komplikacije, smetnje od strane respiratornog i kardiovaskularnog sistema. Kod jednog pacijenta iz kontrolne grupe se razvila duboka venska tromboza.

U toku hospitalizacije, u ispitivanoj grupi zabeležena je pojava hematoma u predelu gornje trećine potkolenice kod četiri pacijenta (n=4), kod jednog ispitanika ženskog (9.09%) i tri ispitanika muškog pola (5.88%) u toku hospitalizacije. Na kontrolnom pregledu treće postoperativne nedelje hematom nije bio prisutan kod ispitanika.

Zbog prisutne hemartroze kod dva ispitanika iz ispitivane grupe iz zgloba kolena aspirirano je 40 ml krvi treće nedelje postoperativno, odnosno 60 ml krvi nakon šeste nedelje od operacije. Nakon šest nedelja od operacije ostali pacijenti ispitivane grupe bili su bez objektivnih znakova i subjektivnih tegoba.

U kontrolnoj grupi pacijenata hematom u predelu potkolenice je bio evidentiran kod dvanaest pacijenata (n=12), od kojih je bilo tri ispitanika ženskog pola (27,27%) i devet ispitanika muškog pola (4.59%). Otok kolena je bio prisutan kod pet ispitanika muškog pola (9.8%), dok je samo kod jednog ispitanika ženskog pola uz hematom i otok bilo prisutno lokalno crvenilo kože u predelu kolena. Dva pacijenta su na kontrolnom pregledu, nakon 6 nedelja od operacije, bila podvrgnuta puktiranju kolena zbog prisutne hemartroze, prilikom čega je aspirirano ~ 60 ml krvnog sadržaja kod svakog ispitanika.

5.8. Kvalitet postoperativnog oporavka

Svi pacijenti u uzorku (n=124) su samostalno popunili QoR- 40 upitnik, nakon 24 h od operacije i nakon šest nedelja. Vrednost skora u upitniku se kretala od minimalnih 40 do maksimalnih 200, pri čemu vrednost skora 40 ukazuje na izuzetno loš kvalitet oporavka, dok vrednost skora 200 ukazuje na odličan kvalitet oporavka

Analizom vrednosti skora utvrđena je značajna razlika u vrednostima 24 h nakon operacije i 6-nedelje nakon operacije ($\chi^2 = 11.018$, $p < 0.001$) kod pacijenata ispitivane grupe, sa značajno višim vrednostima skora 6 nedelja nakon operacije (Tabela 35).

Tabela 35. Vrednosti skora u ispitivanoj grupi pacijenata

Posmatrani period	\bar{X}	Medijana	SD	Min	Max	$\chi^2 = 11.018$ $p < 0.001$
24 h nakon operacije	177.18	179.50	14.87	124	197	
6 nedelja nakon operacije	198.76	200.00	5.49	157	200	

Analizom vrednosti skora utvrđena je značajna razlika u vrednostima skora 24 h nakon operacije i 6 nedelja nakon operacije kod pacijenata kontrolne grupe ($\chi^2 = 12.204$, $p < 0.001$), sa značajno višim vrednostima skora 6 nedelja nakon operacije. Podaci su prikazani u tabeli 36.

Tabela 36. Vrednosti skora QoR-40 u kontrolnoj grupi pacijenata

Posmatrani period	\bar{X}	Medijana	SD	Min	Max	$\chi^2 = 12.204$ $p < 0.001$
24 h nakon operacije	178.89	181.00	12.67	147	199	
6 nedelja nakon opeacije	198.98	200.00	1.70	192	200	

Analizom vrednosti domena skora utvrđena je značajna razlika u vrednostima skora 24 h nakon operacije i 6-nedelja nakon operacije kod pacijenata ispitivane grupe za sve domene (Udobnost, Emocije, Podrška pacijentu, Fizička nezavisnost, Bol), kao i ukupan skor QoR, sa značajno

višim vrednostima skora 6 nedelja nakon operacije. Vrednosti testiranja su prikazani u poslednje dve kolone tabele 37.

Analizom vrednosti domena skora utvrđena je značajna razlika u vrednostima skora 24 h nakon operacije i 6-nedelja nakon operacije kod pacijenata kontrolne grupe za sve domene (Udobnost, Emocije, Podrška pacijentu, Fizička nezavisnost, Bol), kao i ukupan skor QoR, sa značajno višim vrednostima skora 6 nedelja nakon operacije. Vrednosti testiranja su prikazani u poslednje dve kolone tabele 38.

Tabela 37. Vrednosti domena skora QoR-40 u ispitivanoj grupi pacijenata

Domen	Maksimalna vrednost	24 h nakon operacije		6 nedelja nakon operacije		Prosečna razlika (95%CI)	t	p
		\bar{X}	SD	\bar{X}	SD			
UDOBNOST	60	53.31	5.15	59.94	0.51	-6.63 (-7.92 -5.34)	10.30	<0.001
EMOCIJE	45	39.97	4.70	44.71	2.29	-4.74 (-6.06 -3.43)	7.22	<0.001
PODRŠKA PACIJENTU	35	34.13	1.69	34.89	0.45	-0.76 (-1.21 -0.30)	3.34	<0.001
FIZIČKA NEZAVISNOST	25	19.40	4.11	24.55	1.22	-5.15 (-6.26 -4.03)	9.26	<0.001
BOL	35	30.37	3.98	34.68	1.54	-4.31 (-5.31 -3.30)	8.56	<0.001
Skor QoR (Ukupno)	200	177.18	14.87	198.76	5.49	-21.58 (-25.50 -17.66)	11.02	<0.001

Tabela 38. Vrednosti domena skora QoR-40 u kontrolnoj grupi pacijenata

Domen	Maksimalna vrednost	24 h nakon operacije		6 nedelja nakon operacije		Prosečna razlika (95%CI)	t	p
		\bar{X}	SD	\bar{X}	SD			
UDOBNOST	60	53.44	4.40	60.00	0.00	-6.56 (-7.68 -5.45)	11.746	<0.001
EMOCIJE	45	39.92	4.25	44.68	0.81	-4.76 (-5.88 -3.64)	8.485	<0.001
PODRŠKA PACIJENTU	35	33.92	1.89	35.00	0.00	-1.08 (-1.56 -0.60)	4.495	<0.001
FIZIČKA NEZAVISNOST	25	20.27	3.68	24.74	0.72	-4.47 (-5.38 -3.55)	9.767	<0.001
BOL	35	31.34	2.05	34.56	0.62	-3.23 (-3.80 -2.65)	11.216	<0.001
Skor QoR (Ukupno)	200	178.89	12.67	198.98	1.70	-20.10 (-23.39 -16.80)	12.204	<0.001

Analizom vrednosti domena skora nije utvrđena značajna razlika u prosečnim vrednostima domena skora QoR, kao i ukupnog skora između pacijenata ispitivane i kontrolne grupe, 24 h nakon operacije (Tabela 39).

Tabela 39. Vrednosti domena skora QoR-40 24 h nakon operacije u ispitivanoj i kontrolnoj grupi pacijenata

Domen	Maksimalna vrednost	Ispitivana grupa		Kontrolna grupa		p
		\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	
UDOBNOST	60	53.31	5.15	53.44	4.40	0.881
EMOCIJE	45	39.97	4.70	39.92	4.25	0.952
PODRŠKA PACIJENTU	35	34.13	1.69	33.92	1.89	0.517
FIZIČKA NEZAVISNOST	25	19.40	4.11	20.27	3.68	0.216
BOL	35	30.37	3.98	31.34	2.05	0.091
Skor QoR (Ukupno)	200	177.18	14.87	178.89	12.67	0.492

Analizom vrednosti domena skora utvrđena je značajna razlika u prosečnim vrednostima domena Podrška pacijentu između pacijenata ispitivane i kontrolne grupe, 6 nedelja nakon operacije ($t=1.978$, $p=0.049$), dok za ostale domene, kao i za ukupan skor nije utvrđena značajna razlika između ispitivane i kontrolne grupe. Podaci su prikazani u tabeli 40.

Tabela 40. Vrednosti domena skora QoR-40 6 nedelja nakon operacije u ispitivanoj i kontrolnoj grupi pacijenata

Domen	Maksimalna vrednost	Ispitivana grupa		Kontrolna grupa		p
		\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	
UDOBNOST	60	59.94	0.51	60.00	0.00	0.319
EMOCIJE	45	44.71	2.29	44.68	0.81	0.917
PODRŠKA PACIJENTU	35	34.89	0.45	35.00	0.00	0.049
FIZIČKA NEZAVISNOST	25	24.55	1.22	24.74	0.72	0.286
BOL	35	34.68	1.54	34.56	0.62	0.594
Skor QoR (Ukupno)	200	198.76	5.49	198.98	1.70	0.758

6. DISKUSIJA

Prošlo je više od 180 godina, od kada je utvrđena anatomija i uloga prednjeg ukrštenog ligamenta kolena, i više od 120 godina od kada je urađena prva rekonstrukcija ukrštenih ligamenta kolena (9,15). Operativna tehnika rekonstrukcije ligamenata decenijama se usavršavala, postoperativni oporavak poboljšavao, a vreme do ponovnog vraćanja u svakodnevne i redovne aktivnosti svelo na minimum. Istraživanja u kliničkoj medicini su usmerena u pronalaženje najboljeg učinka iz perspektive pacijenta. Svi naponi u ortopedskoj hirurgiji idu u pravcu maksimalno dobrog funkcionalnog oporavka, ali i većeg nivoa zadovoljstva pacijenta neposrednim postoperativnim tokom i krajnjim ishodom.

Možda najveće do sada istraživanje u ovoj oblasti ortopedske hirurgije urađeno je u Engleskoj i obuhvatilo je 133270 ispitanika sa povredom prednjeg ukrštenog ligamenta u periodu od 20 godina. Žene su činile 17.2% (21373) ukupne grupe. Prosečna starost pacijenata je bila 29.5 (SD 9.89) godina (193). Ista studija je zabeležila da se stopa rekonstrukcija prednjeg ukrštenog ligamenta kolena, u starosnoj grupi populacije do 20 godina, povećala dvadeset dva puta. Studija Korija (*Corey*) i saradnika (194) obuhvatila je 74 pacijenta, od kojih je bilo 20 ispitanika ženskog pola. Prosečna starost ove grupe je bila 24.6 godina. Prac (*Praz*) i saradnici (195) su u periodu od januara 2011 do aprila 2018 ispitivali uzorak od 3956 ispitanika. Ispitanika muškog pola je bilo 2880 (72.8), a ženskog pola 1076 (27.2%). Za 681 pacijenta u istraživanju Sadeki (*Sadeqi*) i saradnici (196) prosečna starost bila je 30.2 ± 9.5 godina. U svom istraživanju Ristić i saradnici (197), u uzorku od 451 ispitanika, muškarci su činili 71,0% , a žene 29,0%. U pilot studiji Jasuda (*Yasuda*) i saradnici (198) sa izolovanom povredom prednjeg ukrštenog, od 44 ispitanika prosečne starosti 29 godina, 27 su bili muškarci.

Uzorak za naše istraživanje, u okviru doktorske disertacije, činila su 124 ispitanika, podeljena u dve grupe metodom slučajnog izbora. Svaku grupu sačinjavalo je 62 ispitanika oba pola, što na ukupnom uzorku iznosi 102 muškarca (82.3%) i 22 žene (17.7%), prosečne starosti 28 godina (od 18 do 53 godine), jednako distribuiranih u obe grupe, zbog čega se grupe u odnosu na prosečnu starost i pol bile homogene. U dosadašnjoj literaturi veći procenat ispitanika sa povredom prednjeg ukrštenog ligamenta kolena su bili muškarci. Ovaj podatak je verovatno vezan za činjenicu da muškarci više učestvuju u sportovima koji češće koreliraju sa povredom LCA, ali

moguće, i sa većom pristrasnošću istraživača. Međutim, kako u istraživanju iznosi Buler (*Buller*) i saradnici (199) ta razlika je smanjena, s obzirom da je učešće žena u sportu dostiglo vrhunac, a shodno tome se i broj povreda povećao. Istraživanje koje su sproveli *Renstrom* i saradnici (200) izneli su podatke o mnogobrojnim faktorima koji utiču na nastanak ove povrede kod žena. Ovaj autor takođe ističe da je učestalost povrede prednjeg ukrštenog ligamenta kolena i dalje visoka, uprkos činjenici da postoje razvijeni i implementirani programi prevencije nastanka ove vrste povreda. Slično mišljenje je izneo i *Krosshaug* (*Krosshaug*) sa saradnicima 2016. godine (201). Njihovo istraživanje došlo je do rezultata da se 50% do 65% nekontaktnih LCA povreda kod žena, može sprečiti kroz programe vežbanja usmerenih na neuromišićnu kontrolu, ravnotežu, mišićnu snagu i odgovarajuće tehnike (201,202). Prema mišljenju *Papasa* (*Pappas*) i saradnika (203) predisponirajući faktori za povredu LCA kod sportistkinja i dalje su nepoznati.

Struktura pacijenata po starosti i polu u dosadašnjim objavljenim istraživanjima neznatno varira. Ispitanici naše grupe se uklapaju u rezultate dosadašnje dostupne literature koje imaju sličnu raspodelu.

Antropometrijska merenja se u manjoj meri navode u radovima vezanim za temu rekonstrukcije prednjeg ukrštenog ligamenta kolena. Najviše ispitanika iz uzorka koji su obradili *Ristić* i saradnici (197) bilo je normalno uhranjeno 59%, procenat gojaznih 32%, dok je pothranjenih bilo 9%. Prosečna visina pacijenata u njihovoj seriji je bila 181 cm, a prosečna težina 80,23 kg. Prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji BMI nutritivni status, za odrasle starije od 20 godina se deli u pet kategorija : <18.5 pothranjenost, 18.5-24.9 normalna telesna masa, 25.0-29.9 pre-gojaznost, 30.0-34.9 klasa gojaznosti I, 35.0-39.9 klasa gojaznosti II , >40 klasa gojaznosti III (204).

Među pacijentima koji su uključeni u istraživanje za potrebe ove doktorske disertacije, u ispitivanoj grupi je bilo 37.1% normalno uhranjenih, dok je u kontrolnoj grupi taj procenat bio veći (59.7%). Prekomernu telesnu masu je imalo 50% pacijenta u ispitivanoj grupi, odnosno 33,9 u kontrolnoj grupi. Dva puta više bilo je gojaznih u ispitivanoj grupi. Indeksa telesne mase (BMI) se kretao od 34.30 do 18.50 , a prosečna vrednost iznosila je 25.24 kg/m². Nije utvrđena značajna razlika (p=0.064) u prosečnoj vrednosti BMI ispitivane (25.8) i kontrolne grupe (24.68). Slične rezultate u svom istraživanju iznosi i *Kori* (*Corey*) i saradnici (205) gde se navodi da je prosečan BMI za njihove ispitanike bio 26.6 kg/m². U objavljenom radu *Wei Sju Sjia* (*Wei-Hsiu Hsu*) i

saradnika (206) u grupi od 30 pacijenata, starosti od 18 do 60 godina, normalan BMI je iznosio 18.5-24.9 kg/m². Navodi u dostupnoj literaturi dovode u vezu povećan BMI sa produženim operativnim vremenom, i sa tri puta većim rizikom za ponovnu operaciju, prema istraživanju Kupera (*Cooper*) i saradnika (207). Rezultate studije o uticaj nivoa indeksa telesne mase (BMI) na kvadriceps, jačinu ligamenta kolena i funkcionalne ishode do 6 meseci nakon rekonstrukcije prednjeg ukrštenog ligamenta objavili su *Harput* i saradnici (208) 2018. godine. I oni su zaključili da veći stepen BMI negativno utiču na kapacitet i performanse kvadricepsa. Prema njihovom mišljenju, kliničari bi trebali da razmotre nivo BMI pacijenata pre odluke o operaciji, jer povećane vrednosti su u direktnoj korelaciji sa češćim povredama LCA (209). Ispitanici naše ispitivane i kontrolne grupe su imali sličnu prosečnu vrednost BMI sa dostupnim istraživanjima.

Iz anamnestičkih podataka naših ispitanika utvrdili smo da je u ispitivanoj grupi 6.7 % pacijenata je imalo alergiju, dok je u kontrolnoj bilo skoro dva puta više (12.9%). Najčešće prijavljena alergija je alergija na penicilinske preparate. Samo jedan pacijent je prijavio alergiju na orašaste plodove. U dosadašnjoj dostupnoj literaturi nije bilo radova koji su analizirali alergije na antibiotske preparate i njihov uticaj na postoperativni oporavak.

U našem uzorku od 124 pacijenta, vrednost ASA I imalo je 84 ispitanika, ASA II 39 ispitanika, dok je samo jedan pacijent u kontrolnoj grupi imao ASA III status. Istraživanje koje su sprovedi *Karns* i saradnici (210) na uzorku od 434 ispitanika, distribucija je bila sledeća: ASA I - 310, ASA II - 122, dok je ASA III imalo 2 ispitanika. Dostupno istraživanje *Kontreras-Domingeza* (*Contreras-Domínguez*) i saradnika (211) ukazuje na slične rezultate. S obzirom na starosnu dob i fizičku aktivnosti pacijenata, naši rezultati nisu iznenađujući.

Rekonstrukcija prednjeg unutrašnjeg ligamenta kolena može se izvršiti korišćenjem opšte, spinalne anestezije ili blokom femoralnog nerva. Mnogobrojna istraživanja dala su rezultate koji ne govore u prilog ni jedne vrste anestezije. Ova hirurška intervencija se može izvoditi podjednako dobro bez obzira na tip anestezije (212). Prvu prospektivnu analizu primenjene anestezije tokom rekonstrukcije prednjeg ukrštenog ligamenta kolena objavili su *Nakamura* i saradnici (213) 1997. godine, a rezultati studije ukazuju da nema statistički značajnih razlika, niti u srednjem vremenu anestezije, niti u operativnom vremenu između opšte anestezije i regionalnih anestezijskih grupa. U svom istraživanju 2016. *Baverel* i saradnici (214) poredili su tri tipa anestezije (opštu, regionalnu i femoralni blok) u grupi od 680 ispitanika i nisu dobili rezultat koji bi dao primat i jednoj vrsti

anestezije tokom operacije LCA. Jedino su pacijenti koji su primali regionalnu anesteziju zahtevali duži boravak u sobi za oporavak u odnosu na one koji su primali opštu anesteziju. Van der Brah (*Van der Brach*) i saradnici (215) navode da 87,8% ortopedskih hirurga izvodi rekonstrukciju prednjeg ukrštenog ligamenta kolena pod opštom anestezijom, a 12,2% u regionalnoj anesteziji. U našem istraživanju isti broj pacijenata (N=34) iz obe grupe je operisan primenom spinalne anestezije. Nešto drugačija raspodela je bila kod operacija gde je korišćena opšta anestezija. Iz ispitivane grupe 27 pacijenata, odnosno 23 pacijenta iz kontrolne grupe je bilo operisano primenom opšte anestezije. Samo kod jednog pacijenta je korišćen blok femoralnog živca. Kod četiri pacijenta iz kontrolne grupe nakon pokušaja da se aplikuje spinalna anestezija, primenjena je opšta anestezija. Na postoperativnu bol u leđima, na mestu punktiranja nakon spinalne anestezije, prijavio se po jedan pacijent iz obe grupe. Niže vrednosti arterijskog krvnog pritiska, nakon spinalne anestezije, u postoperativnom toku izmerene su kod 9 pacijenata iz kontrolne grupe ispitanika i 13 ispitanika iz ispitivane grupe. Zbog hipotenzije, ovim je pacijentima primenjena intravenska infuzija Tetraspan[®] 6% 500 ml. Infuzija Tetraspan[®] 6 % je zamena za plazmu koja se koristi za nadoknadu krvnog volumena, u slučajevima kada primena kristaloidnih rastvora nije dovoljna. Posle primenjene infuzije arterijski krvni pritisak je dostigao referentnu vrednost, koja je ostala stabilna tokom svih sedam postoperativnih dana. Na postoperativnu glavobolju se žalilo šest pacijenata iz kontrolne grupe i jedan pacijent iz ispitivane grupe koji se ujedno žalio i na bol u leđima. Ispitanici kod kojih su zabeležene navedene tegobe su operisani primenom spinalne anestezije. Dva pacijenta iz obe grupe pacijenata su prijavila postoperativnu mučninu, zbog čega im je aplikovana amp. Klometola[®] 10mg/2ml intravenski. Postoperativna mučnina i povraćanje (PONV) je odavno nazvana "veliki mali problem" u anesteziji (216,217). Istraživanje Vilijamsa (*Williams*) i saradnika (218) u uzorku od 347 ispitanika, u spinalnoj anesteziji je operisano 308 ispitanika, od kojih se 71 žalio na mučninu i povraćanje, tegobe koje mogu biti uzrokovane hipotenzijom nakon ove vrste anestezije. Ovo iziskuje češću observaciju i monitoring pacijenata od strane zdravstvenog osoblja. Takođe, ovo subjektivno usporava oporavak pacijenta i neznatno odlaže postoperativnu rehabilitaciju.

Razlog zbog koga se već duži niz godina traneksamična kiselina koristi u ortopedskoj hirurgiji, prilikom ugradnje totalne proteze kuka i kolena jesu značajno manji gubici krvi intraoperativno i postoperativno (115,116, 219, 220). Ugradnja totalne proteze kolena i kuka je uobičajena hirurška procedura za lečenje degenerativnih promena na zglobov kuka i kolena, kao i

reumatskog artritisa. Ovi zahvati spadaju u uspešne i bezbedne hirurške intervencije. Međutim, pošto spadaju i u opsežne ortopedske intervencije, praćene su značajnim gubicima krvnog volumena, kao i značajnom potrošnjom krvi i krvnih derivata. Ova činjenica izaziva zabrinutost i kod pacijenata i kod medicinskog osoblja zbog potencijalno ozbiljnih komplikacija transfuzije krvi, ali i zbog troškova koje sa sobom nosi (221). Veliki broj objavljenih istraživanja o uticaju traneksamične kiseline na intraoperativno i postoperativno krvarenje upravo je u vezi sa ovim ortopedskim operacijama (114,115,116,120,222). Put aplikacije, dozni režim i vrsta operativnog zahvata kod koga se može koristiti traneksamična kiselina, bili su predmet razmatranja mnogobrojnih studija (223,224,225,226). Izvestan broj istraživanja je bio usmeren na definisanje kriterijuma za korišćenje TXA. Alšrida (*Alshryda*) i saradnici (115) su 2014. godine objavili meta-analizu o uticaju intraartikularno primenjene TXA tokom operacije kuka i kolena na gubitak krvi i procenat potrebe za transfuzijom krvi. Zaključili su da je intraartikularna primena efikasna i sigurna metoda, koja ujedno smanjuje postoperativno krvarenje i potrebu za transfuzijom krvi. I drugi trenutni dokazi sugerišu da je topikalno primenjena TXA jednako važna, efikasna i sigurna u poređenju sa intravenskom primenom TXA u smanjenju gubitka krvi (227,228,229). Ovo se možda opravdava i sa činjenicom da je kod intravenske administracije leka manja količina koja će završiti na željenom mestu (zglob kuka, zglob kolena), dok je kod lokalne primene moguće kontrolisati mesto aplikacije (116). Argument za ovo je daje i Čen (*Chen*) sa saradnicima (230). Ali, optimalan dozni režim za bilo koji vid aplikacije je još uvek tema razmatranja (231).

Rezultate o efektu oralno administrirane TXA u odnosu na intravenski put administracije, objavili su Sjaodžen Han (*Xiaozhen Han*) i saradnici (232) 2018. godine. Što se tiče krvnih gubitaka, efekat je bio isti kod obe grupe. Međutim, ograničeno istraživanje o korišćenju oralne TXA u totalnoj zglobnoj artroplastici i optimalan dozni režim još uvek je neizvestan.

Pregledana dostupna literatura govori u prilog velikim krvnim gubicima tokom i nakon ugradnje totalne proteze kolena. Istraživanja u svetu pokazuju da količina izgubljene krvi varira od 340 do 1800 ml. (krvni gubici izmereni putem drenažne boce i prikriveni krvni gubici), ali se mora uzeti u obzir da su korišćene različite metode hemostaze, različite vrste anestezije i različite operativne tehnike (233,234). Upotreba traneksamične kiseline, prvo sistemski, nešto kasnije artikularno, u današnje vreme i oralnim putem, značajno je smanjila krvne gubitke i ujedno smanjila potrošnju krvnih derivata, a samimi tim su redukovane i komplikacije vezane za

transfuziju krvi (135,235, 236,237,238). U dosadašnjim istraživanjima efikasnost primene TXA tokom ugradnje totalne proteze kuka i kolena poredila se sa grupom koja je primala placebo. Među prvim komparativnim studijama između intravenske primena traneksamične kiseline i artikularne primene, objavljena je studija Gomez-Barena (*Gomez-Barrena*) i saradnika (239) na uzorku od 78 ispitanika i istraživanje Agilera (*Aguilera*) i saradnika (240) na uzorku od 150 ispitanika tokom zamene zgloba kolena. Kao pretpostavku u svom istraživanju Agilera i saradnici uzeli su da će efikasnost TXA biti zadovoljavajuća ako se primeni 1 g topikalno (grupa 1) ili 2 g intravenski (grupa 2), u odnosu na grupu ispitanika kod kojih se koristila isključivo rutinska hemostaza (grupa 3) tokom operacije. Rezultati njihovog istraživanja daju značajnu prednost intravenskoj primeni. Nakon godinu dana na istu temu Čen (*Chen*) i saradnici (241) objavili su svoje istraživanje. Oni su poredili efekte intravenske i topikalne primene TXA i utvrdili da ne postoje značajne razlika u stopi gubitka krvi i potrebe za transfuzijom između ove dve grupe (236,242). Meta analiza Kua (*Kuo*) i saradnika (242) dolazi do podatka da gubitak krvi tokom rekonstrukcije prednjeg ukrštenog ligamenta kolena može iznositi od 94.40 do 185 ml. Prospektivnu studiju na 210 ispitanika sproveli su Gupta i saradnici (243) pri čemu su tokom 24 sata merili gubitak krvi. U njihovom istraživanju prosečan gubitak krvi iznosio je 157.7 ml (raspon od 50 do 350 ml). U našem istraživanju najmanji gubitak krvi je bio 50 ml dok je maksimalno iznosio 370 ml, prosečan gubitak krvi je iznosio 154.35 ml. što je u skladu sa dosadašnjim istraživanjima.

U dosadašnjim objavljenim istraživanjima, nije bilo radova koji su analizirali put administracije, dozu i uticaj traneksamične kiseline tokom rekonstrukcije prednjih ukrštenih ligamenata. Jedino, metodološki slično, istraživanje objavili su 2015. godine Karaaslan i saradnici (152). U ovoj prospektivnoj randomizovanoj kontrolisanom istraživanju 105 ispitanika je bilo podeljeno u dve grupe. Prvoj grupi sistemski je aplikovana traneksamična kiselina po određenom protokolu kao bolus doza od 15 mg/ kg 10 minuta pre postavljanja pneumatske poveske, i kao intravenska infuzija od 10 mg/ kg/ h koja je nastavljena 3 sata nakon završetka operacije, dok je kontrolnoj grupi aplikovan NaCl 0,9% rastvor na isti način. Rezultati ove studije ukazuju na smanjenje postoperativnog krvarenja (prosečno 60 ml. u grupi TXA), kao i stope hematoma u grupi kojoj je intravenski aplikovana traneksamična kiselina. U skladu sa tim, kako navode, smanjena je bolnost kod pacijenta i poboljšana funkcionalnost kolena u ranom postoperativnom periodu, bez neželjenih efekata, a samim tim je ubrzan i postoperativni oporavak.

U našem istraživanju, u ispitivanoj grupi pacijenata minimalni postoperativni gubici su bili 5 ml, dok su maksimalni uznosili 200 ml, za razliku od kontrolne grupe gde je minimalno postoperativno krvarenje iznosilo 50 ml, a maksimalno 370 ml. Prosečna količina postoperativnog krvarenja u zglobu kolena nakon operacije značajno je manja ($t=7.181$, $p<0.001$) u ispitivanoj grupi (71.29 ± 40.76) u odnosu na kontrolnu grupu (154.35 ± 81.45).

Prosečna količina postoperativnog krvarenja u zglobu kolena nakon operacije u ispitivanoj grupi kod žena bila je 59 ml, a kod muškaraca 73 ml. Prosečna vrednost postoperativnog krvarenja u kontrolnoj grupi pacijenata u odnosu na pol bila je, takođe, viša za muškarce (167.06 ± 80.28), nego za žene (95.46 ± 60.06). Minimalna količina postoperativnog krvarenja kod oba pola je bila 50 ml, dok je maksimalna bila različita i kretala se od 250 ml kod žena, do 370 ml kod muškaraca.

Posmatrajući razliku u količini krvarenja u odnosu na pol, u ispitivanoj grupi nije utvrđena značajna statistička razlika, za razliku od kontrolne gde je postojala značajna razlika ($t=2.79$, $p=0.007$). Rezultati naše studije ukazuju da nema razlike u količini krvarenja među grupama, u odnosu na vrstu anestezije.

Analizom određenih hematoloških analiza - kompletna krvna slika (hemoglobin, hematokrit, trombociti) u ispitivanoj grupi pacijenata, utvrđena je značajna statistička razlika u vrednostima pre i nakon operacije za hemoglobin ($p<0.001$), dok je analizom istih parametara u kontrolnoj grupi ispitanika utvrđena značajna razlika u vrednostima za sve analizirane parametre: vrednosti hemoglobin ($p<0.001$) i vrednost hematokrita ($p<0.001$) su značajno niže nakon operacije, dok su vrednosti trombocita značajno veće nakon operacije ($p = 0.032$). U kontrolnoj grupi, postoperativno se beleže niže vrednosti hemoglobina i hematokrita, i više vrednosti trombocita nego u ispitivanoj grupi. Istraživanje *Pape* i saradnika (244) došlo je do rezultata sličnih našoj kontrolnoj grupi. Kod njihovih ispitanika vrednost hemoglobina i hematokrita su postoperativno bile značajno niže, dok vrednosti trombocita nisu uzete u razmatranje. Analizom vrednosti parametara u krvi kod muškaraca ispitivane grupe pre i nakon operacije, utvrđena je značajna razlika u vrednostima hemoglobina ($p<0.001$), kao i vrednostima hematokrita ($p<0.001$). Prosečna vrednost hemoglobina pre operacije je iznosila 155 g/L, dok je postoperativno iznosila 135 g/L. U istoj grupi ispitanika, kod ženskog pola vrednost hemoglobina pre operacije je iznosila 131 g/l, a nakon operacije 115 g/l, što predstavlja statistički značajnu razliku. Nije utvrđena

značajna razlika u vrednostima hematokrita i trombocita kod žena ispitivane grupe i nakon operacije. Druge metodološki slične studije nisu obrađivale ove podatke.

U kontrolnoj grupi pacijenata, kod muškaraca utvrđena je značajna razlika u vrednostima hemoglobina 156 g/L ($p < 0.001$) i hematokrita 0,46 L/L ($p < 0.001$) sa značajno nižim vrednostima nakon operacije, hemoglobin 132,6 g/L, hematokrit 0,39 L/L. Takođe, utvrđena je i značajna razlika u vrednostima trombocita pre i nakon operacije, sa značajno višim vrednostima nakon operacije ($p = 0.043$). U istoj grupi pacijenta, kod osoba ženskog pola, utvrđena je značajna razlika u vrednostima hemoglobina 134 g/L ($p < 0.001$) i hematokrita 0,39 L/L ($p = 0.001$) sa značajno nižim vrednostima nakon operacije (hemoglobin 113 g/L, hematokrit 0,34 L/L).

Kod obe grupe ispitanika zabeležena je značajna statistička razlika u hematološkim parametrima hemoglobina u odnosu na pol pre i nakon operacije, sa značajno nižim vrednostima kod žena.

Upoređujući biohemijske analize krvi (urea, kreatinin) nismo utvrdili značajne statističke razlike niti unutar grupe, niti između grupa. Slična istraživanja nismo pronašli u dostupnoj literaturi.

Analizom vrednosti hemostaznih parametara u krvi u ispitivanoj grupi pacijenata, nije utvrđena značajna razlika u vrednostima pre i nakon operacije ni za jedan od parametara (aPTTR, aPTTsec, PTR, PTsec), za razliku od kontrolne grupe gde je utvrđena značajna razlika u vrednostima PTR pre i nakon operacije ($t = 2.26$, $p = 0.027$) sa značajno nižim vrednostima pre operacije. Druge metodološki slične studije nisu uzimale u obzir navedene hemostazne parametre.

Veoma važna komponenta u postoperativnom oporavku je efikasno upravljanje postoperativnim bolom što nadalje omogućava efikasnu rehabilitaciju pacijenta i povećava njegovo zadovoljstvo kompletnim ishodom operacije. Upotreba odgovarajućih skala za procenu bola omogućava blagovremenu primenu analgetske terapije (245).

U svom istraživanju *Baverel* i saradnici (214) su u postoperativnom toku pratili intezitet bola svojih ispitanika na osnovu numeričke skale (VAS). Skala je jedna od najstarijih, najlakših i najbolje validiranih mere za procenu bola (246). Vrednosti ove skale se kreću od 0 do 10, pri čemu 10 označava najveći bol koji je pacijent osetio. U njihovom istraživanju nije bilo značajne korelacije između vrste anestezije i bola. Upoređujući grupe po vrsti operativne tehnike i

anestezije *Macdonald* i saradnici (247) su došli do zaključka da su pacijenti operisani u spinalnoj anesteziji statistički imali niži nivo bola ne samo u toku prvog operativnog dana, nego i nakon dve nedelje praćenja. Pacijenti u studiji Behel (*Bahl*) i saradnika (248) su beležili bol na osnovu iste skale u konstantnom vremenu: 1, 2, 3 postoperativni dan na klinici, kao i nakon sedmog dana, u četvrtoj nedelje, a zatim posle 8 nedelje. Poređenje postoperativnog bola u različitim istraživanju je vršeno u odnosu na različite operativne tehnike rekonstrukcije prednjeg ukrštenog ligamenta (*bone-patellar tendon-bone BTB* i *hamstring tendon HS*) (249,250,251).

Ispitanicima našeg istraživanja, procena nivoa bola je vršena VAS skalom, u doslednom vremenu: 3, 6, 12 sata postoperativno, a nakon toga 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 dana postoperativno, kao i nakon treće i šeste postoperativne nedelje. Analgetska terapijska šema je ordinirana svim ispitanicima tokom postoperativnog perioda prema standardnom protokolu Klinike, kombinacijom dva ili više analgetika iz grupe NSAIL u skladu sa dosadašnjim stavovima u literaturi i nije bilo značajnih izmena u doznom režimu (252,253). Najčešće aplikovan analgetici su bili iz grupe nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) - amp. *Zodol*[®] rastvor za injekciju, 30 mg/ ml i/ili *Paracetamol*[®] rastvor za infuziju, 10 mg/ ml. (254). Ampule *Zodol*[®] rastvor za injekciju su preporučene u početnoj doza od 10 mg, a maksimalna dnevna doza je iznosila 90 mg. Ovaj analgetik se koristio tokom najviše dva uzastopna dana, jer kod produžene primene raste rizik od pojave neželjenih dejstava. *Paracetamol*[®] rastvor za infuziju je analgetik i antipiretik sa centralnim dejstvom bez antiinflamatornog i antiagregacionog dejstva. Minimalni interval između dve primene ovog leka bio je najmanje četiri sata, a aplikovan je tri puta u toku dana. Srazmerno tome kako se, u postoperativnom periodu, smanjivao osećaj bola kod ispitanika, na osnovu korišćene VAS skale, tako su se smanjivale i doze primenjenih analgetika.

Upoređujući vrednosti VAS skale, utvrđena je značajna razlika u oceni jačine bola tokom perioda 1-7. dan nakon operacije, u ispitivanoj grupi pacijenata. Prosečna jačina bola nakon 3 sata je iznosila 3.98, u toku 6 sata 4.81, sa vrlo sličnom vrednosti nakon 12 sati- 4.71. Značajno su niže ocene jačine bola 7. dana u odnosu na 1. dan nakon operacije u ispitivanoj grupi pacijenata ($t = 9.751$, $p < 0.001$). Nešto više prosečne vrednosti jačine bola su zabeležene u kontrolnoj grupi: u trećem satu 5.26, u šestom satu 5.65, u dvanaestom satu 5.92. Daljom analizom utvrđena su značajno niže vrednost četvrtog sata i jačine bola svakog narednog dana u ispitivanoj grupi. Prema istraživanju *Valkeringa* i saradnika (255) prva dva postoperativna dana nakon rekonstrukcije

prednjeg ukrštenog ligamenta su najbolnija, što je potvrdila i naše istraživanje. Utvrđena je i niža ocena jačine bola treće nedelje u odnosu na prvu nedelju nakon operacije. Nakon treće i šeste nedelje pacijenti ispitivane grupe se nisu žalili na prisustvo boli. Komparacijom dobijenih vrednosti VAS skale za ove dve grupe utvrđena je značajano niža ocena intenziteta bola kod pacijenata ispitivane grupe tri sata nakon operacije i 12 sati nakon operacije, kao i 2, 3, 4, 5, 7 dana posle operacije. Takođe, utvrđena je značajna razlika u jačini bola 1 nedelju nakon operacije između ispitivane i kontrolne grupe ($t=2.405$, $p=0.018$) i u trećoj nedelji nakon operacije. U obe grupe zabeležene su niže ocene jačine bola nakon tri sata, u ispitivanoj grupi i nakon 12 sati. U pitanju su bili ispitanici koji su operisani u spinalnoj anesteziji što je u skladu sa dosadašnjim istraživanjima koja su procenjivala bol VAS skalom nakon primene ove vrste anestezija (152). Međutim, mi nismo potvrdili navode *Macdonald* i saradnika (247) da pri korišćenju spinalne anestezije pacijenti beleže niže ocene jačine bola i nakon dve nedelje. Svi naši ispitanici su operisani istom modifikovanom Klansijevom tehnikom zbog čega poređenja sa sličnim studijama nisu bila moguća.

Pretraživanjem dostupne literature nismo pronašli radove koji su analizirali obim kolena (sredina čašice kolena i 10 cm iznad gornje ivice čašice kolena) preoperativno, sedmog postoperativnog dana, treće i šeste nedelje nakon operacije. Našim istraživanjem utvrđene su značajne statističke razlike u obimu kolena - sredina čašice, za obe grupe pacijenata tokom perioda između prve i šeste nedelje nakon operacije - ispitivana grupa ($F=79.588$, $p<0.001$), kontrolna grupa ($F=82.829$, $p<0.001$). Ovakav rezultat je očekivan, s obzirom da zbog same povrede već postoji otok navedene regije. Veoma slične rezultate smo dobili kod merenja obima kolena 10 cm iznad gornje ivice čašice. I u ispitivanoj grupi pacijenata i u kontrolnoj grupi utvrđena je značajna razlika u vrednostima ovog parametra tokom perioda prve nedelje u odnosu na šestu nedelju nakon operacije. Tokom postoperativnog oporavka obe merene vrednosti su se menjale u odnosu na postoperativni period. U ispitivanoj grupi i u kontrolnoj grupi zabeleženo smanjenje vrednosti oba praćena parametra (obim čašice kolena i obim kolena 10 cm iznad gornje ivice čašice) u odnosu na praćen period, pri čemu su se vrednosti linearno smanjivale kako se povećavao postoperativni period. Poređenjem ispitivane i kontrolne grupe pacijenata nije utvrđena značajna razlika u merama obima kolena - sredina čašice kolena, i u merama obima kolena 10 cm iznad gornje ivice čašice nakon operacije u celokupnom posmatranom periodu od šest nedelja. Ovo bi se moglo objasniti ranim rehabilitacionim tretmanom koji započinje odmah nakon operacije - vežbe

kontrakcije četvoroglavog mišića femura (lat. *musculus quadriceps femoris*), pasivnim savijanjem kolena na kinetickom aparatu, ali u vremenskim periodom koji je zaista neophodno da prođe kako bi se omogućio celokupni oporavak ligamenta (biološki period).

S obzirom na broj operacija prednjeg ukrštenog ligamenta koji se obavi u svetu, ne iznenađuju mnogobrojna istraživanja o postoperativnim komplikacijama. Svakako treba istaći da je veći broj obavljenih operacija, ove vrste, po principu jednodnevne hospitalizacije, ali da, po mišljenju nekih autora, nedostaje kontinuirano praćenje i nadzor pacijenta. U pravo zbog toga je i sprovedeno istraživanje Lua (*Liu*) i saradnika (256) na uzorku od 26873 ispitanika koji su se javili u periodu do 30 dana nakon operacije, istakli su neke najznačajnije: muskuloskeletni bol 349 (28,9%), infekcija bilo kog uzroka 122 (10,1%), zloupotreba droga 98 (8,1%), infekcija rana 87 (7,2%), duboka venska tromboza 77 (6,4%) i psihotični događaji 54 (4,5%). Postoje oprečna mišljenja po pitanju primene antibiotske profilakse prilikom hirurških operacija i nastanka infekcije (257,258,259). Kako navodi Či (*Qi*) sa saradnici (260) na uzorku od 1326 pacijenata, 614 (46,3%) je primilo profilaktičke antibiotike, dok 712 (53,7%) nije. Statistički gledano, nije bilo razlike između ove dve grupe. Pet pacijenata je imalo površne infekcije, dva su bila u profilaktičkoj antibiotskoj grupi, a tri u drugoj grupi. Duboke infekcije su se javile kod dva pacijenta (0,15%), jednog (0,16%) u profilaktičkoj antibiotskoj grupi i jednog (0,14%) u drugoj grupi. U svom istraživanju Vajat (*Wyatt*) i saradnici (261) na uzorku od 40810 nisu pronašli značajnu razliku u slučajevima duboke infekcije između pacijenata koji su primali profilaktički antibiotik pre rekonstrukcije ligamenta kolena i onih koji nisu. U zavisnosti od procedure, pojedine studije govore u prilog preoperativne antibiotske profilakse, u doznom režimu od 2 gr pre hirurške incizije, i pre puštanja pneumatske poveske. Pri izboru antibiotika treba se rukovoditi vrstom i dužinom trajanja operacije, ali i najčešćim patogenima za tu vrstu hirurške intervencije (262,263,264,265).

U našem istraživanju u neposrednoj preoperativnoj pripremi pacijenta (nulti dan), primenjena je dvojna antibiotska zaštita koja je uključivala amp. Cefazolin® 2 gr i amp. Garamicin® 240 mg i to u vremenu od trideset minuta pre operativno. Dvanaest sati nakon operacije pacijentu je aplikovana još jedna doza amp. Cefazolin® 2 gr. U slučajevima gde je bila prijavljena alergija na penicilinske preparate koristili smo amp. Longaceph®. Prvog

postoperativnog dana pacijent je dobio dozu istog antibiotika u razmaku od 12 sati. Nije bilo potvrđenih infekcija na ovom uzorku našeg istraživanja.

Zastupljenost intraoperativne primene TXA, kao jeftine i efikasne metode smanjenja perioperativnog i postoperativnog krvarenja, u ortopedskoj hirurgiji, doživela je ekspanziju u proteklih petnaest godina (116,219,266,267). Značajno smanjenje potreba za krvnim derivatima, shodno tome i smanjene posttransfuzionih komplikacija, je učinilo TXA primamljivom za upotrebu (266,267,268).

Intravenska primena TXA dovodi se u vezu sa tromboembolijskim epizodama, intraoperativnom hipotenzijom. Iako studije govore u prilog da nema razlike u između intravenske i intrartikularne primene TXA tokom ortopedskih operacija, oprečni su dokazi o ekvivalentnosti ova dva puta (133,269). Stopa tromboembolijskih događaja kod ispitanika sa intraartikularnom primenom TXA bila je slična kao kod grupe sa placebo. U sličnim istraživanju takođe je utvrđeno da korišćenje TXA intravenski ili intrartikularno ne korelira sa stopom duboke venske tromboze DVT (115,116,241,270,271). Ukupni procenat tromboembolijskih komplikacija je bilo 1,0% kod intravenske primene i 0,3% kod primene intraartikularno (115,236,241,272). Tokom našeg istraživanja samo se kod jednog pacijenta (18 godina, normalne uhranjenosti, nepušač), iz kontrolne grupe, razvila se DVT. Broj prijavljenih slučajeva DVT varira u postojećoj literaturi, a kod hirurških bolesnika dovodi se u vezu sa godinama starosti (≥ 35 godina), pušačkim stažom, upotrebom NSAIL i visokim BMI (272). Iako se trombopofilaksa koristi standardno kod zamene zgloba kolena i kuka, smernice ne podržavaju korišćenje antitrombotičkih sredstava za primarnu profilaksu duboke venske tromboze nakon artroskopske rekonstrukcije prednjeg ukrštenog ligamenta kolena (273,274).

U toku našeg istraživanja, u ispitivanoj grupi hematom gornje trećine potkolenice bio je prisutan kod četiri pacijenta (N=4), jedan ispitanik ženskog i tri ispitanika muškog pola. Kod jednog pacijenta ispitivane grupe, na prvoj kontroli izvršena je punkcija kolena pri čemu je aspirirano 40 ml krvi., a kod drugog ispitanika 60 ml krvi na kontroli nakon šest nedelja. Nakon toga, na sledećoj kontroli lokalni nalaz na kolenu kod ova dva pacijenta je bio uredan, a ispitanici bez subjektivnih tegoba. Nakon šest nedelja od operacije svi ostali pacijenti ispitivane grupe bili su bez objektivnih znakova i subjektivnih tegoba.

U kontrolnoj grupi ispitanika detektovali smo kod tri ispitanika ženskog pola i devet ispitanika muškog pola (N=12) hematom gornje trećine potkolenice, a otok potkolenice je bio prisutan kod pet pacijenta (N=5), dok je samo kod jednog ispitanika ženskog pola uz hematom i otok bilo prisutno crvenilo u predelu kolena. U kontrolnoj grupi pacijenata, punkcija kolena je bila neophodna kod dva ispitanika, pri čemu je aspirirano iz kolena, kod svakog ispitanika, ~ 60 ml krvi nakon šeste nedelje. Nakon toga, na sledećoj kontroli lokalni nalaz na kolenu kod ova dva pacijenta je bio uredan, a ispitanici bez subjektivnih tegoba. Nakon šest nedelja od operacije svi ostali pacijenti kontrolne grupe bili su bez objektivnih znakova i subjektivnih tegoba.

Koncept kvaliteta postoperativnog oporavka veoma je važna mera u proceni kvaliteta pružene zdravstvene usluge (275). Možda danas, više nego ranije, potreba da se identifikuju potencijalni prediktivni faktori za loš kvalitet oporavka i pruži visokokvalitetan oporavak u više domena, izazvalo brojna istraživanja na ovu temu (276,277,278,279). Procena postoperativnog oporavka je bitna za unapređenje svih segmenata pružene zdravstvene zaštite. Tehnološki razvoj, razvoj anestezije, unapređen hirurški pristup i rani rehabilitacioni tretman su umnogome umanjili postoperacione komplikacije i ubrzali oporavak pacijenta. Ipak, i dalje veoma bitan faktor je kvalitetan oporavak. Često korišćen skor, zbog svojih dobrih karakteristika, i koji smo upravo iz tog razloga izabrali za izradu ove doktorske disertacije, je QoR- 40 skor za procenu kvaliteta oporavka, a koji se u postojećim studijama pokazao kao validan i pouzdan (280,281,282). S obzirom da upitnik zadovoljava osam kriterijuma (prikadnost, pouzdanost, validnost, sposobnost reagovanja, preciznost, interpretabilnost, prihvatljivost, izvodljivost) i minimalna promena u rezultatu ukazuje na značajnu promenu zdravstvenog statusa. Upitnik je moguće podeliti u domene fizičkog komfora tj. udobnosti (dvanaest tvrdnji), emocionalnog stanja (devet tvrdnji), fizičke nezavisnosti (pet tvrdnji), psihološke podrške (sedam tvrdnji), bola (sedam tvrdnji). Svako pitanje se odnosi na njegovu učestalost pojavljivanja, prema Likertovoj skali: "nijedno vreme", "ponekad", "često", "većinu vremena", "sve vreme". Svaki od indikativnih termina učestalosti dodjeljuje se broju od jedan do pet.

Vrednosti Kronbahove alfa skale, kao mere interne konzistentnosti, u navedenim istraživanjima su bile vrlo visoke na ukupnom nivou i kretale su se od 0,89 do 0,967, dok su se na subskalama kretale od 0,89 i 0,93 (280,281,282). Takođe, i u našem istraživanju upitnik je pokazao dobru pouzdanost sa vrednostima Kronbah alfa 0,85 do 0,93.

Svi učesnici ovog istraživanja samostalno su popunili upitnik nedelju dana nakon operacije, dok smo nakon šeste postoperativne nedelje pojedine pacijente kontaktirali telefonski putem i na taj način obavili anketu. U periodu nedelju dana nakon operacije prosečna vrednost skora u ispitivanoj grupi pacijenata je iznosila 177.18 i nije se statistički razlikovala od vrednosti u kontrolnoj grupi (178.89). Vrednosti skora nakon 6 nedelja od operacije između grupa je bila gotovo ujednačena i iznosila je 198.76 za ispitivanu grupu, i 198.98 za kontrolnu grupu. Ovako visok ukupni skor ukazuje na kvalitetan oporavak.

Mnogobrojne studije su pratile postoperativni oporavak pacijenata nakon hirurških procedura i ukazuju da upotreba skora omogućava realniji pristup faktorima koji utiču na percepciju pacijenata tokom perioda nakon operativnog perioda (283,284,285,286). U svom istraživanju *Moro* i saradnici (283) na uzorku od 172 ispitanika, starosti od 18 do 65 godina (srednja vrednost 35 godina), od čega su 77% muškarci, uzeli u obzir samo pacijente ortopedske klinike, koji su operisali donje ekstermitete, u regionalnoj (spinalnoj anesteziji). U njihovom istraživanju QoR-40 je pokazao adekvatne psihometrijske karakteristike i smatraju ga najboljim sredstvom razvijenim za ovu svrhu. Takođe, navode da skor umnogome zavisi i od lekova koji se koriste pri anesteziji, post operativne retencije urina, kao i predhodnih hospitalnih iskustava. Nedostatak literature o istraživanjima u kojima je korišćen QoR- 40 skor, a nakon operacije prednjeg ukrštenog ligamenta kolena, nas je uslovio da isključivo analiziramo sopstvene rezultate.

Upoređujući prosečne vrednosti domena skora obe grupe, za prvi posmatrani period, nije utvrđena značajna statistička razlika. U domenu udobnosti, ispitivana grupa je dala usklađene odgovore. Ipak, dvadeset pacijenta se u ovom domenu žalilo da nema, ili ponekad ima dobar san, a u skladu sa tim sedamnaest ispitanika je dalo odgovor da se nikada nisu osećali odmorno. Dva ispitanika (jedan je imao operaciju u opštoj, a jedan u spinalnoj anesteziji) su se žalila na drhtavicu i osećaj hladnoće, a samo jedan ispitanik, operisan u opštoj anesteziji, na mučninu i povraćanje. Za isti domen u kontrolnoj grupi, 24 ispitanika su u anketi dali podatak da nikada ili ponekad imaju dobar san, od toga se 19 žalilo da se zbog toga ne oseća odmorno, dva ispitanika da nisu uživali u hrani nakon opšte anestezije, a samo jedan na osećaj hladnoće.

Kada su u pitanju emocionalni status ispitivane grupe, 11 ispitanika se nije osećalo opušteno nikad ili ponekad, od kojih je 9 osećalo nervozu sve vreme. U kontrolnoj grupi, devet ispitanika se nije osećalo opušteno, a nervozu su osećala tri ispitanika sve vreme.

Domen fizičke nezavisnosti u ispitivanoj grupi izdvojio je 12 ispitanika koji su se najviše žalili što ne mogu nesmetano da obave ličnu higijenu, a duplo manje u kontrolnoj grupi; 21 pacijent ispitivane grupe što ne može samostalno da se obuče i obuče, a 17 iz kontrolne. Čak 30 anketiranih pacijenta obe grupe navodi da im smeta što su na neki način sputani u obavljanju svakodnevnih rutinskih aktivnosti.

U kontrolnoj grupi je, u domenu podrške pacijentu, kod jednog pacijenta evidentiran podatak da je ponekad dobio podršku lekara i medicinskih sestara, a samo jedan ispitanik nije mogao da razume savete i instrukcije koje je dobijao.

Ipak, i nakon otpusta na kućno lečenje i nastavak rehabilitacionog tretmana, prosečne vrednosti domena skora obe grupe, za drugi posmatrani period, nisu pokazale značajnu statističku razliku, izuzev u domenu *podrška pacijentu* čija je prosečna vrednost bila veća u kontrolnoj grupi. Nije bilo moguće utvrditi moguće objašnjenje za ovaj rezultat. Kako smatra *Majls* (287) statistički značajna promena u skali (npr. domen bola) ne može predstavljati i klinički značajnu promenu. S druge strane on iznosi zaključak da je promena QoR-40 od 5 do 7 bodova na ukupnom nivou ukazuje na klinički značajnu razliku. Treba napomenuti da se razlike u rezultatima QoR-40 u studijama sa sličnim uzorkom (tip i vrsta operacija) pojavljuju zbog različitog vremena procene i upotrebe adjuvantnih analgetika. Stoga je upitno da li se mogu napraviti poređenja sa više studija, ali su relativne razlike unutar randomiziranog ispitivanja validne. Međutim, kako navodi *Majls* (287) možemo zaključiti da razlika od 180 prema 175 odražava stepen razlike u kvalitetu oporavka kada se uporede manji ili srednji zahvati ili pacijenti sa ili bez postoperativnih komplikacija.

Ograničenja istraživanja

Jedan od mogućih uticaja na nivo bola, a samim tim i na rezultate VAS skale, jesu različite vrste anestezije kojima su pacijenti bili podvrgnuti tokom operativnog zahvata. Ovaj podatak ističemo zbog činjenice da je poređenje postoperativnog bola i postoperativnih tegoba direktno uslovljeno vrstom primenjene anestezije. Upravo zbog toga ne bismo smeli da zanemarimo uticaj anestezije na postoperativni oporavak, a koji se direktno dovodi u vezu i sa vrednostima QoR- 40 skora.

U našem istraživanju bi takođe trebalo istaći i činjenicu da je u ispitivanom uzorku bilo profesionalnih sportista čija se predhodna fizička spremnost i samo/disciplina razlikovala od pojedinaca koji se sportom bave samo rekreativno ili se ne bave uopšte, a što je moglo imati uticaj na rani postoperativni oporavak.

S obzirom na to da je u uzorku bilo manja zastupljenost ispitanika ženskog pola, nismo u mogućnosti da sa sigurnošću potvrdimo da li je istovetni uticaj traneksamične kiseline na postoperativno krvarenje i vrednosti ostalih praćenih parametara na oba pola.

Ovo ujedno otvara mogućnost za buduća istraživanja.

7. ZAKLJUČAK

Na osnovu rezultata istraživanja uticaja lokalno primenjene traneksamične kiseline na postoperativni oporavak pacijenata sa prekidom prednjeg ukrštenog ligamenta kolena, mogu se izvesti sledeći zaključci.

1. Klinički rezultati i statistička analiza podataka pokazuju da je količina izmerenog postoperativnog krvarenja, u ispitivanoj grupi pacijenata, uz lokalno aplikovanu traneksamičnu kiselinu, značajno manja u odnosu na količinu izmerenog postoperativnog krvarenja u kontrolnoj grupi pacijenata. Ovo dokazuje neosporan uticaj leka na smanjenje postoperativnog krvarenja.
2. Učestalost i stepen hemartroza u ranom postoperativnom periodu nakon rekonstrukcije prednjeg ukrštenog ligamenta kolena značajno je manja u ispitivanoj grupi pacijenata nego u kontrolnoj grupi pacijenata, što govori u prilog pozitivnom efektu lokalne primene traneksamične kiseline.
3. Postoperativne komplikacije duboke venske tromboze bile su prisutne samo kod jednog ispitanika kontrolne grupe, a broj pacijenta sa prisutnim hematoma je bio tri puta manji u ispitivanoj grupi.
4. Utvrđene razlike u hematološkim i koagulacionim laboratorijskim parametrima preoperativno u odnosu na sedmi postoperativni dan između ispitivane i kontrolne grupe pacijenata ne pokazuju značajan stepen promena.
5. Ne postoji razlika u stepenu promena u merama obima kolena (sredina čašice i 10 cm iznad gornje ivice čašice kolena) tokom posmatranog perioda između ispitivane i kontrolne grupe pacijenata.

6. Kvalitet oporavka pacijenata nakon prve i šeste postoperativne nedelje je bio ujednačen u obe grupe ispitanika, izuzev za domen *podrška pacijentu* gde rezultati ukazuju da postoji značajna razlika nakon perioda od šest nedelja u kontrolnoj grupi pacijenata.

7. Procena jačine bola govori u prilog nižeg inteziteta bola u grupi pacijenata sa lokalno aplikovanom traneksamičnom kiselinom u toku tri i 12 sati, 2, 3, 4, 5, 7 dana kao i I i III nedelje, što ukazuje na još jedan pozitivan efekat traneksamične kiseline na postoperativni oporavak.

8. LITERATURA

1. Christensen JE, Miller MD. Knee Anterior Cruciate Ligament Injuries: Common Problems and Solutions. *Clin Sports Med.* 2018;37(2):265–80.
2. Woo SL, Wu C, Dede O, Vercillo F, Noorani S. Biomechanics and anterior cruciate ligament reconstruction. *J Orthop Surg.* 2006;1:2.
3. Markatos K, Kaseta MK, Lалlos SN, Korres DS, Efstathopoulos N. The anatomy of the ACL and its importance in ACL reconstruction. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2013;23(7):747–52.
4. Mall NA, Chalmers PN, Moric M, Tanaka MJ, Cole BJ, Bach BR, Palleta GA . Incidence and trends of anterior cruciate ligament reconstruction in the United States. *Am J Sports Med.* 2014;42(10):2363–70.
5. Silvers HJ, Mandelbaum BR. Prevention of anterior cruciate ligament injury in the female athlete. *Br J Sports Med.* 2007;41 Suppl 1:S52-9.
6. Baverel L, Demey G, Odri GA, Leroy P, Saffarini M, Dejour D. Do outcomes of outpatient ACL reconstruction vary with graft type? *Orthop Traumatol Surg Res.* 2015;101:803–6.
7. Janssen KW, Orchard JW, Driscoll TR, van Mechelen W. High incidence and costs for anterior cruciate ligament reconstructions performed in Australia from 2003- 2004 to 2007–2008: time for an anterior cruciate ligament register by Scandinavian model? *Scand J Med Sci Sports.* 2012;22:495–501.
8. Lopes TJA, Simic M, Pappas E. Epidemiology of anterior cruciate ligament reconstruction in Brazil's public health system. *Rev Bras Med Esporte.* 2016;22:297–301.
9. Kvist J. Rehabilitation following anterior cruciate ligament injury: current recommendations for sports participations. *Sports Med.* 2004;34(4):269–80.
10. Republički zavod za statistiku. Preuzeto sa: <https://www.stat.gov.rs/sr-Latn/oblasti/stanovnistvo/procene-stanovnistva>.
11. Vranješ M, Vukašinović I, Obradović M, Bjelobrč M, Budinski Z, Milankov M. Morphometric characteristics of the patellar tendon. *Med Pregl.* 2016;19 Suppl 1:S53–8.
12. Weber W, Weber E. *Mechanik der menschlichen Gehwerkzeuge*, Goettingen 1836.

13. Bonnet A. Traite des maladies articulaires 2eme edition Bailliere, Paris. 1853;354–7.
14. Bonnet A. Traite des maladies des articulations, vol I & II avec atlas. Bailliere, Paris. 1845;234–7.
15. Noulis G. Entorse du genou. These No 142. Fac Med. Paris. 1875;1–53.
16. Ritchey SJ. Ligamentous disruption of the knee. A review with analysis of 28 cases. Armed Forces Med J. 1960;11:167–76.
17. Segond PF. Resherches cliniques et experimentales sur les epachements sanguins du genou par entorse. Prog med. 1879;16:297–421.
18. Mayo Robson AW. Ruptured cruciate ligaments and their repair by operation. Ann. Surg. 1903;37:716–8.
19. Hey Groves EW. Operation for the repair of cruciate ligament. Lancet. 1917;2:674–5.
20. Campbell WC. Repair of the ligaments of the knee: Report of a new operation for the repair of the anterior cruciate ligaments. Surg Gynecol Obstet. 1936;62:964–8.
21. Palmer I. On the injuries on the ligaments to the knee joint. A clinical study. Acta Chir Scand. 1938;81:282.
22. Krajčinović J, Janjić Đ, Tubić M. Rekonstrukcija prednjeg ukrštenog ligamenta Kennet-Jones-ovom operacijom. VI kongres ortopeda i traumatologa Mediterana i Bliskog istoka; Split; 1980.p.79–80.
23. Mikić T, Vukadinović S, Somer T, Ercegan G. Vaskularizacija ukrštenih ligamenata kolena u psa. In: Mikić T, editor. Eksperimentalna hirurgija kolena u psa. Novi Sad: Društvo lekara Vojvodine; 1987.p.66–77.
24. Vukadinović S. Eksperimentalna istraživanja kvaliteta tetiva, ligamenata, fascija i meniskusa u rekonstrukciji ukrštenih ligamenata kolena u psa. Medicinski fakultet, Novi Sad: Univezitet u Novom Sadu; 1984. Disertacija.
25. Savić D. Transplantacija ukrštenih ligamenata kolena u eksperimentalnim uslovima. Medicinski fakultet. Novi Sad. Univerzitet u Novom Sadu; 1999. Disertacija.
26. Milankov M, Savić D, Stanković M, Kecojević V, Zabunov S, Ninković S. Artroskopski asistirana ligamentoplastika prednjeg ukrštenog ligamenta (LCA) kolena. XIII Kongres reumatologa Jugoslavije, Acta rheumatologica. Belgrad, 2002;139.

27. Merida-Velasco JA, Sánchez-Montesinos I, Espín-Ferra J, Rodríguez-Vázquez JF, Mérida-Velasco JR, Jiménez-Collado J. Development of the Human Knee Joint. *Anat Rec.* 1997;248(2):269–78.
28. Merida-Velasco JA, Sanchez-Montesinos I, Espin-Ferra J, Merida-Velasco JR, Rodrigues Vasquez JF, Jimenez-Collado J. Development of the human knee ligaments. *Anat Rec.* 1997;248(2):259-68.
29. Ruszkowski I, Pećina M. Biomehanika u gonologiji. U Pećina M. *Koljeno*, Jumena, Zagreb. 1982;13-17.
30. Adamczyk G. ACL – deficient knee. *Acta Clinica.* 2002;2(1):11-16.
31. Murakami Y, Ochi M, Ikuta Y, Higashi Y. Permeation from the synovial fluid as nutritional pathway for the anterior cruciate ligament in rabbits. *Acta Physiol Scand.* 1996;158(2):181-7.
32. Amiel D, Abel MF, Kleiner JB, Lieter RL, Akeson WH. Synovial fluid nutrient delivery in the diarthrial joint: analysis of rabbit knee ligaments. *J Orthop Res.* 1986;4(1):90-5.
33. Amiel D, Billings Jr E, Harwood FL. Collagenase activity in anterior cruciate ligament: protective role of the synovial sheath. *J Appl Physiol.* 1990;69:902-6.
34. Hart RA, Wco SL, Newton PO. Ultrastructural morphometry of anerior crutate and medial collateral ligaments: an expermental study in rabbits. *J Orthop Res.* 1992;10:96-103.
35. Hunziker EB, Staubli HU, Jakob RP. Surgical anatomy of the Knee Joint. In: Jakob RP. and Staubli HU. *The Knee and the Crutate Ligaments.* Berlin-Haideberg-New York 1992;31-47.
36. Bray RC, Fischer AW, Frank CB. Fine vascular anatomy of adult rabbit knee ligaments. *J Anatom.* 1990;172:69-79.
37. Kennedy JC, Weinberg HW, Wilson AS. The anatomy and function of the anterior cruciate ligament. As determined by clinical and morphological studies. *J Bone Joint Surg Am.* 1974;56:223-35.
38. Slocum DB, Larson RL. Rotatory instability of the knee. Its pathogenesis and clinical sign to demonstrate its presence. *J Bone Joint Surg Am.* 1968;50:211-25.

39. Noesberger B. Diagnosis of Acute Tears of the Anterior Cruciate ligament, and the Clinical Features of Chronic Anterior Instability. In: Jakob RP, Stäubli H. *The Knee and the Cruciate Ligaments*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 1992.p.143-56.
40. Wang JB, Rubin RM, Marshall JL. A mechanism of isolated anterior cruciate ligament rupture. Case report. *J Bone Joint Surg Am*. 1975;57:411-3.
41. Jones KG. Results of use of the central one-third of the patellar ligament to compensate for anterior cruciate ligament deficiency. *Clin Orthop*. 1980;147:39-44.
42. Feagin AJ. The syndrom of the torn anterior cruciate ligament. *Orthop Clinic North Am*. 1979;10:81-90.
43. McMaster JH, Weinert CR, Jr, Scranton P. Diagnosis and management of isolated anterior cruciate ligament tears: a preliminary report on reconstruction with the gracilis tendon. *J Trauma*. 1974;14:230–5.
44. Ristić V, Ninković S, Harhaji V, Milankov M. Causes of anterior cruciate ligament injuries. *Med Pregl*. 2010;63(7-8):541.
45. Frank CB, Jackson DW. The science of reconstruction of the anterior cruciate ligament. *J Bone Joint Surg Am*. 1997;79(10):1556-76.
46. Micheo W, Hernández L, Seda C. Evaluation, management, rehabilitation and prevention of anterior cruciate ligament injury: current concepts. *PMR*. 2010;2(10):935-44.
47. Hendrich V. Diagnosis of fresh combined injuries of the knee ligaments (clinical and technical diagnosis). *Langenbecks Arch Chir Suppl II Verch Dtsch Ges Chir*. 1989;415-9.
48. Zhai GH. Diagnosis of anterior cruciate ligament injury of the knee joint. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 1992;30(1):10-3.
49. Rosenberg TD, Rasmussen GL. The function of the anterior cruciate ligament during anterior drawer and Lachman's testing. An in vivo analysis in normal knees. *Am J Sports Med*. 1984;12(4):318-22.
50. Ristić V, Ninković S, Harhaji V, Milankov M. Causes of anterior cruciate ligament injuries. *Med Pregl*. 2010;63(7-8):541-5.
51. Galway RD, Beaupre A, MacIntosh DL. Pivot shift: a clinical sign of symptomatic anterior cruciate insufficiency. *J Bone Joint Surg Br*. 1972;54:763-4.

52. Benjaminse A, Gokeler A, van der Schans CP. Clinical Diagnosis of an Anterior Cruciate Ligament Rupture: A Meta-analysis. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2006;36(5):267–88.
53. Biedert RM, Stauffer E, Friederich NF. Occurrence of free nerve endings in the soft tissue of the knee joint. A histologic investigation. *Am J Sports Med.* 1992;20:430-3.
54. Frank C, Woo SL-Y, Amiel D, Harwood F, Gomez M, Akeson WAJ. Medial collateral ligament healing: a multidisciplinary assessment in rabbits. *Am J Sports Med.* 1983;11:379-89.
55. Falchok FS, Tigges S, Carpenter WA, Branch TP, Stiles RG. Accuracy of direct signs of tears of the anterior cruciate ligament. *Can Assoc Radiol J.* 1996;47:114-20.
56. Le Vay D. The history of orthopaedics: An account of the study and practice of orthopaedics from the earliest times to the modern era. New York: The Parthenon Publishing Group;1990.p.151-3.
57. Casteleyn PP, Handelberg F. Non-operative management of anterior cruciate ligament injuries in the general population. *J Bone Joint Surg.* 1996;78B:446–51.
58. Grontvedt T, Engebretsen L, Benum P, Engebretsen L, Benum P, Fasting O, Molster A, Strand T. A prospective, randomized study of three operations for acute rupture of the anterior cruciate ligament. Five-year follow-up of one hundred and thirty-one patients. *J Bone Joint Surg.* 1996;78A:159 –68.
59. Amirault JD, Cameron JC, MacIntosh DL, Marks P. Chronic anterior cruciate ligament deficiency. Long-term results of MacIntosh's lateral substitution reconstruction. *J Bone Joint Surg.* 1988;70B:622– 4.
60. Fu FH, van Eck CF, Tashman S, Irrgang JJ, Moreland MS. Anatomic anterior cruciate ligament reconstruction: a changing paradigm. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2015;23:640–8.
61. O'Neill DB. Arthroscopically assisted reconstruction of the anterior cruciate ligament. A prospective randomized analysis of three techniques. *J Bone Joint Surg Am.* 1996;78(6):803-13.
62. Hamner DL, Brown CH, Steiner ME, Hecker AT, Hayes WC. Hamstring tendon grafts for reconstruction of the anterior cruciate ligament: biomechanical evaluation of the use of multiple strands and tensioning techniques. *J Bone Joint Surg Am.* 1999;81(4):549-57.

63. Bedi A, Musahl V, Steuber V, Kendoff D, Choi D, Allen AA, Pearle AD, Altchek DW. Transtibial versus anteromedial portal reaming in anterior cruciate ligament reconstruction: an anatomic and biomechanical evaluation of surgical technique. *Arthroscopy*. 2011;27(3):380-90.
64. Van Eck CF, Schreiber VM, Mejia HA, Samuelsson K, van Dijk CN, Karlsson J, Fu FH. "Anatomic" anterior cruciate ligament reconstruction: a systematic review of surgical techniques and reporting of surgical data. *Arthroscopy*. 2010;26(9 Suppl):S2-12.
65. Webster KE, Feller JA, Hartnett N, Leigh WB, Richmond A. Comparison of Patellar Tendon and Hamstring Tendon Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A 15-Year Follow-up of a Randomized Controlled Trial. *Am J Sports Med*. 2016;44(1):83-90.
66. Fu FH, Shen W, Starman JS, Okeke N, Irrgang JJ. Primary anatomic double-bundle anterior cruciate ligament reconstruction: a preliminary 2-year prospective study. *Am J Sports Med*. 2008;36:1263-74.
67. Kannus P, Jarvinen M. Long-term prognosis of conservatively treated acute knee ligament injuries in competitive and spare time sportsmen. *Int J Sports Med*. 1987;8:348-51.
68. Poehling GG, Curl WW, Lee CA, Ginn TA, Rushing JT, Naughton MJ, Holden MB, Martin DF, Smith BP. Analysis of Outcomes of Anterior Cruciate Ligament Repair With 5-Year Follow-up : Allograft Versus Autograft. *Arthroscopy*. 2005;21:774-85.
69. Duffee A, Magnussen RA, Pedroza AD, Flanigan DC, Kaeding CC.. Transtibial ACL femoral tunnel preparation increases odds of repeat ipsilateral knee surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 2013;95(22):2035-42.
70. Okafor EC, Utturkar GM, Widmyer MR, Abebe ES, Collins AT , Taylor DC, Spritzer CE, Moorman CT, Garrett WE , DeFrate LE. The effects of femoral graft placement on cartilage thickness after anterior cruciate ligament reconstruction. *J Biomech*. 2014;47(1):96–101.
71. Lubowitz JH. Anatomic ACL reconstruction produces greater graft length change during knee range-of-motion than transtibial technique. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2014;22:1190–5.
72. Tashman S, Araki D. Effects of anterior cruciate ligament reconstruction on in vivo, dynamic knee function. *Clin Sports Med*. 2013;32:47–59.

73. Wright RW, Dunn WR, Amendola A, Andrish JT, J Bergfeld J, Kaeding CC, Marx RG, McCarty EC, Parker RD, Wolcott M, Wolf BR, Spindler KP. Risk of tearing the intact anterior cruciate ligament in the contralateral knee and rupturing the anterior cruciate ligament graft during the first 2 years after anterior cruciate ligament reconstruction: a prospective MOON cohort study. *Am J Sports Med.* 2007;35(7):1131–4.
74. Scapinelli R. Vascular anatomy of the human cruciate ligaments and surrounding structures. *Clin Anat.* 1997;10(3):151-62.
75. Laurencin CT, Freeman JW. Ligament tissue engineering: an evolutionary materials science approach. *Biomaterials.* 2005;26(36):7530-6.
76. Lohmander LS, Roos H. Knee ligament injury, surgery and osteoarthritis. Truth or conswebsterequences? *Acta Orthop Scand* 1994;65:605-9.
77. Friederich NF, O' Brien WR. Gonarthrosis after injury of the anterior cruciate ligament: a multicenter, long-term study. *Z Unfallchir Versicherungmed.* 1993;86:81-9.
78. Raines BT, Naclerio E, Sherman S. Management of anterior cruciate ligament injury. What's in and what's out? *Indian J Orthop.* 2017;51(5):563-75.
79. Kiapour AM, Murray MM. Basic science of anterior cruciate ligament injury and repair. *Bone Joint Res.* 2014;3(2):20-31.
80. Aglietti P, Buzzi R, Zaccherotti G, De Biase P. Patellar tendon versus doubled semitendinosus and gracilis tendons for LCA reconstruction. *Am J Sports Med.* 1994;22(2):83-94.
81. Clancy WG Jr, Rajesh GN, Rosenberg TD, Gmeiner JG, Wisnefske DD, Lange TA. Anterior et posterior cruciate ligament reconstruction in rhesus monkeys. *J Bone Joint Surg.* 1981;63(8):1270-84.
82. Pape D, Seil R, Adam F, Göttsche S, Georg T, Rupp S, Kohn D. Blood loss in anterior cruciate ligament (ACL) reconstruction with and without intercondylar notchplasty: does it affect the clinical outcome? *Arch Orthop Trauma Surg.* 2001;121(10):574-7.
83. Nicholas SJ, Tyler TF, McHugh MP, Gleim GW. The effect on leg strength of tourniquet use during anterior cruciate ligament reconstruction: A prospective randomized study. *Arthroscopy.* 2001;17(6):603-7.
84. Forcht D. The Management of Postoperative Bleeding. *Surg Clin N Am.* 2005;85:1191-213.

85. Moonen M, Neal D, Pilot P. Perioperative blood management in elective orthopaedic surgery. A critical review of the literature. *Injury*. 2006;375:11-6.
86. Clifton R, Haleem S, McKee A, Parker MJ. Closed suction surgical wound drainage after anterior cruciate ligament reconstruction: a systematic review of randomised controlled trials. *Knee*. 2007;14(5):348-51.
87. McCormack RG, Greenhow RJ, Fogagnolo F, Shrier I. Intra-articular drain versus no drain after arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction: a randomized, prospective clinical trial. *Arthroscopy*. 2006;22(8):889-93.
88. Straw R, Colclough K, Geutjens GG. Arthroscopically assisted ACL reconstruction. Is a drain necessary? *Knee*. 2003;10:283-5.
89. Harris K, Driban JB, Sitler MR, Cattano NM, Hootman JM. Five-year clinical outcomes of a randomized trial of anterior cruciate ligament treatment strategies: an evidence-based practice paper. *J Athl Train*. 2015;50(1):110-2.
90. Shea KG, Carey JL. Management of anterior cruciate ligament injuries: evidence-based guideline. *J Am Acad Orthop Surg*. 2015;23(5):e1-5.
91. Watts G. Utako Okamoto. *Lancet*. 2016;387(10035):2286.
92. Boulton F. A hundred years of cascading - started by Paul Morawitz (1879-1936), a pioneer of haemostasis and of transfusion. *Transfus Med*. 2006;16(1):1-10.
93. Roberts HR: Oscar Ratnoff: his contributions to the golden era of coagulation research. *Br J Haematol*. 2003;122:180-98.
94. Guyton AC, Hall JE. *Textbook Of Medical Physiology*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2006.
95. Mujović VM. *Medicinska Fiziologija*. 1th ed. Textbook: Agencija za marketing i zeppelin reklame DON VAS; 2012.
96. O'Shaughnessy D, Makris M, Lillicrap D, editors. *Practical Hemostasis and Thrombosis*. Wiley-Blackwell Publishing Ltd; 2005.
97. Dahback B. Blood coagulation ad its regulation by anticoagulant pathways: Genetic pathogenesis of bleeding and thrombotic diseases. *Journal of Internal Medicine*. 2005;257:209-23.
98. Hoffman M, Monroe DM. A Cell-based Model of Hemostasis. *Tromb Haemost*. 2001;85:958-65.

99. Morrissey JH and Mutch NJ. Tissue factor structure and function. in Hemostasis and Thrombosis, 5th ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. 2006.91–106.
100. Mackman N, Tilley RE and Key NS. Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007;27(8):1687–93.
101. Hoffman M. A Cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood Rev.* 2003;17 Suppl 1:S1-5.
102. Smith SA. The cell-based model of coagulation. *J Vet Emerg Crit Care.* 2009;19(1):3–10.
103. Hultin MB: Modulation of thrombin-mediated activation of factor VIII:C by Calcium Ions, Phospholipid and Platelets. *Blood.* 1985;66:53-8.
104. Roberts HR, Monroe DM, Oliver JA, Chang JY, Hoffman M. Newer concepts of blood coagulation. *Haemophilia.* 1998;4:331-4.
105. Butenas S, Mann KG. Blood Coagulation. *Biochemistry.* 2002;67(1):3-12.
106. Vossen CY, Callas PW, Hasstedt SJ, Long GL and Rosendaal FR. A genetic basis for the interrelation of coagulation factors. *J Thromb Haemost.* 2007;5(9):1930-5.
107. Cesarman-Maus G, Hajjar AK. Molecular mechanisms of fibrinolysis. *Br J Haematol.* 2005;129(3):307-21.
108. Nesheim M. Thrombin and Fibrinolysis. *Chest.* 2003;124(3):33-9. Supplement.
109. Ozier Y, Schlumberger S. Pharmacological approaches to reducing blood loss and transfusions in the surgical patient. *Can J Anesth.* 2006;53(6):S21-S29.
110. Mahdy AM, Webster NR. Perioperative systemic haemostatic agents. *BJA.* 2004;93(6):842-8.
111. Tanaka K, Key N, Levy J. Blood Coagulation: Hemostasis and Thrombin Regulation. *Anesth Analg.* 2009;108(5):1433-46.
112. Andrew J. G. Current Understanding of Hemostasis. *Toxicol Pathol.* 2011;39(1):273–280.
113. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med.* 2008;359:938 – 49.
114. Lin SY, Chen CH, Fu YC, Huang PJ, Chang JK, Huang HT. The Efficacy of Combined Use of Intraarticular and Intravenous Tranexamic Acid on Reducing Blood Loss and Transfusion Rate in Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2015;30(5):776-80.

115. Alshryda S, Sukeik S, Sarda P, Blenkinsopp J, Haddad FS, Mason JM. A systematic review and meta-analysis of the topical administration of tranexamic acid in total hip and knee replacement. *Bone Joint J.* 2014;96:1005–15.
116. Lin ZX, Woolf SK. Safety, Efficacy, and Cost-effectiveness of Tranexamic Acid in Orthopedic Surgery. *Orthopedics.* 2016;39(2):119-30.
117. Tzatzairis TK, Drosos GI, Kotsios SE, Ververidis AN, Vogiatzaki TD, Kazakos KI. Topical Tranexamic Acid in Total Knee Arthroplasty Without Tourniquet Application: A Randomized Controlled Study. *J Arthroplasty.* 2016;31(11):2465-70.
118. Zhang LK, Ma JX, Kuang MJ, Zhao J, Lu B, Wang J, Ma XL, Fan ZR. The efficacy of tranexamic acid using oral administration in total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2017;12(1):159.
119. Wang Z, Shen X. The efficacy of combined intra-articular and intravenous tranexamic acid for blood loss in primary total knee arthroplasty: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(42):e8123.
120. Wu J, Feng S, Chen X, Lv Z, Qu Z, Chen H, Xue C, Zhu M, Guo K, Wu P. Intra-Articular Injection of Tranexamic Acid on Perioperative Blood Loss During Unicompartamental Knee Arthroplasty. *Med Sci Monit.* 2019;9(25):5068-74.
121. Iseki T, Tsukada S, Wakui M, Yoshiya S. Intravenous tranexamic acid only versus combined intravenous and intra-articular tranexamic acid for perioperative blood loss in patients undergoing total knee arthroplasty. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2018;28(7):1397-402.
122. McCormack PL. Tranexamic acid: a review of its use in the treatment of hyperfibrinolysis. *Drugs.* 2012;72(5):585-617.
123. Sadigurski D, Andion D, Boureau P, Ferreira MC, Carneiro RJF, Colavolpe PO. Effect of tranexamic acid on bleeding control in total knee arthroplasty. *Acta Ortop Bras.* 2016;24(3):131–6.
124. Ker K, Edwards P, Perel P, Shakur H, Robertset I. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ.* 2012;344:e3054.
125. WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage

- (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10084):2105-16.
126. Sentilhes L, Winer N, Azria E, Sénat MV, Le Ray C, Vardon D, Perrotin F, Desbrière R, Fuchs F, Kayem G, Ducarme G, Doret-Dion M, Huissoud C, Bohec C, Deruelle P, Darsonval A, Chrétien JM, Seco A, Daniel V, Deneux-Tharoux C. Tranexamic Acid for the Prevention of Blood Loss after Vaginal Delivery. *N Engl J Med*. 2018;379(8):731-42.
 127. Sudhof LS, Shainker SA, Einerson BD. Tranexamic Acid in the Routine Treatment of Post-Partum Hemorrhage in the United States: A Cost-Effectiveness Analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(3):275.e1-275.e12.
 128. Hibbs SP, Roberts I, Shakur-Still H, Hunt BJ. Post-partum haemorrhage and tranexamic acid: a global issue. *Br J Haematol*. 2018;180(6):799-807.
 129. Watterson C, Beacher N. Preventing perioperative bleeding in patients with inherited bleeding disorders. *Evid Based Dent*. 2017;18(1):28-9.
 130. Custe B. The cost of blood: did you pay too much or did you get a good deal? *Transfusion*. 2010;50:742-4.
 131. Shander A, Hofman A, Gombotz H, Theusinger O, Spahn D. Estimating the cost of blood : past, present, and future directions. *Anaesthesiology*. 2007;21(2):271-89.
 132. Blanchette CM, Wang PF, Joshi AV, Kruse P, Asmussen M, Saunders W. Resource utilization and cost of blood management services associated with knee and hip surgeries in US hospitals. *Adv Ther*. 2006;23(1):54-67.
 133. Subramanyam KN, Khanchandani P, Tulajaprasad PV, Jaipuria J, Mundargi AV. Efficacy and safety of intra-articular versus intravenous tranexamic acid in reducing perioperative blood loss in total knee arthroplasty: a prospective randomized double-blind equivalence trial. *Bone Joint J*. 2018;100-B(2):152-60.
 134. Zhao-Yu C, Yan G, Wei C, Yuejv L, Ying-Ze Z. Reduced blood loss after intra-articular tranexamic acid injection during total knee arthroplasty: a meta-analysis of the literature. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2014;22(12):3181-90.
 135. Tengborn L, Blombäck M, Berntorp E. Tranexamic acid--an old drug still going strong and making a revival. *Thromb Res*. 2015;135(2):231-42.

136. de Vasconcellos SJ, de Santana Santos T, Reinheimer DM, Faria-E-Silva AL, de Melo MF, Martins-Filho PR. Topical application of tranexamic acid in anticoagulated patients undergoing minor oral surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Craniomaxillofac Surg.* 2017;45(1):20-6.
137. Ambrogio RI, Levine MH. Tranexamic Acid as a Hemostatic Adjunct in Dentistry. *Compend Contin Educ Dent.* 2018;39(6):392-401.
138. Ghavimi MA, Taheri Talesh K, Ghoreishizadeh A, Chavoshzadeh MA, Zarandi A. Efficacy of tranexamic acid on side effects of rhinoplasty: A randomized double-blind study. *J Craniomaxillofac Surg.* 2017;45(6):897-902.
139. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic Acid. A Review of its Use in Surgery and Other indications. *Drugs.* 1999;57(6):1005-32.
140. Bobin M, Guohui L, Wu Z, Huijuan L, Yi L, Kun Z, Qipeng W, Jing L. Intra-articular versus intravenous tranexamic acid application in total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2017;137:997-1009.
141. Nilsson IM. Clinical pharmacology of aminocaproic and tranexamic acids. *J Clin Pathol.* 1980;33(14):41-7.
142. Castillo B, Dasgupta A, Klein K, Hlaintg T, Wahed A. Pharmacologic agents in transfusion medicine. In: Castillo B, Dasgupta A, Klein K, Hlaintg T, Wahed A. *Transfusion Medicine for Pathologists.* Elsevier Inc; 2018. p.177-93.
143. Hunt BJ. The current place of tranexamic acid in the management of bleeding. *Anaesthesia.* 2015;70(Suppl.1):50-3.
144. Cap AP, Baer DG, Orman JA, Aden J, et al. Tranexamic acid for trauma patients: a critical review of the literature. *J Trauma.* 2011;71(Suppl):S9-14.
145. Poeran J, Rasul R, Suzuki S, Danninger T, Mazumdar M, Opperer M, Boettner F, Memtsoudis SG. Tranexamic acid use and postoperative outcomes in patients undergoing total hip or knee arthroplasty in the United States: retrospective analysis of effectiveness and safety. *BMJ.* 2014;349:g4829.
146. Huang F, Wu D, Ma G, Yin Z, Wang Q. The use of tranexamic acid to reduce blood loss and transfusion in major orthopedic surgery: a meta-analysis. *J Surg Res.* 2014;186:318-27.

147. Janssens M, Joris J, David JL, Lemaire R, Lamy M. High-dose aprotinin reduces blood loss in patients undergoing total hip replacement surgery. *Anesthesiology*. 1994;80(1):23-9.
148. Benoni G, Fredin H. Fibrinolytic inhibition with tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusion after knee arthroplasty: a prospective, randomised, double-blind study of 86 patients. *J Bone Joint Surg Br*. 1996;78(3):434-40.
149. Zhang H, Chen J, Chen F, Que W. The effect of tranexamic acid on blood loss and use of blood products in total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Knee Surg Sport Tr A*. 2012;20(9):1742–52.
150. Wong J, Abrishami A, El Beheiry H, Mahomed NN, DaveyJR, Gandhi R, Syed KA, Hasan SMO, De Silva Y, Chung F.. Topical application of tranexamic acid reduces postoperative blood loss in total knee arthroplasty: a randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92:2503-13.
151. Gandhi R, Evans HM, Mahomed SR, Mahomed NN. Tranexamic acid and the reduction of blood loss in total knee and hip arthroplasty: a meta-analysis. *BMC Res Notes*. 2013;6:184.
152. Karaaslan F, Karaoğlu S, Yurdakul E. Reducing Intra-articular Hemarthrosis After Arthroscopic Anterior Cruciate Ligament Reconstruction by the Administration of Intravenous Tranexamic Acid: A Prospective, Randomized Controlled Trial. *Am J Sports Med*. 2015;43(11):2720-6.
153. Binnet MS, Başarir K. Risk and outcome of infection after different arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction techniques. *Arthroscopy*. 2007;23:862-8.
154. Samitier G, Marcano IA, Alentorn-Geli E, Cugat R, Farmer WK, Moser WM. Failure of Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Arch Bone Jt Surg*. 2015;3(4):220–40.
155. Jameson S, Downen D, James P, Serrano-Pedraza I, Reed M, Deehan D. Complications following anterior cruciate ligament reconstruction in the English. *Knee*. 2012;19(1):14-9.
156. Andrés-Cano P, Godino M, Vides M, Guerado E. Postoperative complications of anterior cruciate ligament reconstruction after ambulatory surgery. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2015;59(3):157-64.

157. Kubiak G, Fabiś J. Evaluation of treatment strategy of acute knee infection after ACL reconstruction with hamstring. *Pol Orthop Traumatol.* 2013;15;78:235-8.
158. Wei M, Liu YJ, Li ZL, Wang ZG, Zhu JL. Clinical effect of arthroscopic debridement and infusion-drainage on septic arthritis after arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction. *Zhongguo Gu Shang.* 2015;28(3):279-81.
159. Ristić V, Vranješ M, Obradović M, Bjelobrk M, Harhaji V, Milankov M. Komplikacije rekonstrukcije prednje ukrštene veze. *Med pregl.* 2017;70(11-12):449-58.
160. Gobbi A, Karnatzikos G, Chaurasia S, Abhishek M, Bulgheroni E, Lane J. Postoperative Infection After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Sports Health.* 2016;8(2):187-9.
161. Grassi A, Carulli C, Innocenti M, Mosca M, Zaffagnini S, Bait C. New Trends in Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Systematic Review of National Surveys of the Last 5 Years. *Joints.* 2018;6(3):177-87.
162. Karahan M1, Erol B, Bekiroğlu N, Uyan D. Effect of drain placed in the donor site in the early postoperative period after arthroscopically assisted anterior cruciate ligament reconstruction with quadrupled hamstring tendons. *Am J Sports Med.* 2005;33(6):900-6.
163. Straw R, Colclough K, Geutjens GG. Arthroscopically assisted ACL reconstruction. Is a drain necessary? *Knee.* 2003;10:283-5.
164. McCormack RG, Greenhow RJ, Fogagnolo F, Shrier I. Intra-articular drain versus no drain after arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction: a randomized, prospective clinical trial. *Arthroscopy.* 2006;22(8):889-93.
165. Wang C, Lee YH, Siebold R. Recommendations for the management of septic arthritis after ACL reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2014;22:2136-44.
166. Judd D, Bottoni C, Kim D, Burke M, Hooker S. Infections following arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthroscopy.* 2006;22:375-84.
167. Clayton R, Gaston P, Watts A, Howie CR. Thromboembolic disease after total knee replacement: Experience of 5100 cases. *The Knee.* 2009;16:18-21.
168. Janssen R, Sala H. Fatal Pulmonary Embolism After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Am J Sport Med.* 2007;35(6):1000-2.
169. Salzler MJ, Lin A, Miller CD, Herold S, Irrgang JJ, Harner CD. Complications after arthroscopic knee surgery. *Am J Sports Med.* 2014;42(2):292-6.

170. Anand A, Adala R, Kodikal G. Deep vein thrombosis and thromboprophylaxis in arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction. *Indian Journal of Orthopaedics*. 2011;45(5):450.
171. Cheung EV, Sperling JW, Cofield RH. Infection Associated With Hematoma Formation After Shoulder Arthroplasty. *Clin Orthop Relat R*. 2008;466(6):1363-7.
172. Holm B, Kristensen MT, Bencke J, Husted H, Kehlet H, Bandholm T. Loss of knee-extension strength is related to knee swelling after total knee arthroplasty. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010;91:1770-6.
173. Galat DD, McGovern SC, Hanssen AD, Larson DR, Harrington JR, Clarke HD. Early Return to Surgery for Evacuation of a Postoperative Hematoma After Primary Total Knee Arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2008;90:2331-6.
174. Hoenecke HR, Pulido PA, Morris BA, Fronek J. The efficacy of continuous bupivacaine infiltration following anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthroscopy*. 2002;18:854-8.
175. Aharony L, Strasser S. Patient satisfaction: what we know about and what we still need to explore. *Medical Care Review*. 1993;50:49-79.
176. Kohn LT, Corrigan J, Donaldson MS, eds. *To Err Is Human: Building A Safer Health System*. Washington, DC: National Academies Press; 2000.
177. Batbaatar E, Dorjdagva J, Luvsannyam A, Savino MM, Amenta P. Determinants of patient satisfaction: a systematic review. *Perspect Public Health*. 2017;137(2):89-101.
178. Kennedy GD, Tevis SE, Kent KC. Is there a relationship between patient satisfaction and favorable outcomes? *Ann Surg*. 2014;260(4):592-8.
179. Wroble R, Brand R. Paradoxes in the history of the ACL. *Clinical Orthopaedics*. 1990;259:18.
180. Noyes F, Mathews D, Mooar P, Grood E. The symptomatic anterior cruciate-deficient knee: Part II. *J Bone Joint Surg*. 1983;65A:163-74.
181. Gramke HF, de Rijke JM, van Kleef M, Raps F, Kessels AG, Peters ML, et al. The prevalence of postoperative pain in a cross-sectional group of patients after day-case surgery in a university hospital. *Clin J Pain*. 2007;23(6):543-8.
182. Myles PS, Weitkamp B, Jones K, Melick J, Hensen S. Validity and reliability of a postoperative quality of recovery score: the QoR-40. *Brit J Anaesth*. 2000;84:11-5.

183. Eriksson K, Wikström L, Fridlund B, Årestedt K, Broström A. Association of pain ratings with the prediction of early physical recovery after general and orthopaedic surgery - A quantitative study with repeated measures. *J Adv Nurs*. 2017;73(11):2664-75.
184. Berning V, Laupheimer M, Nübling M, Heidegger T. Influence of quality of recovery on patient satisfaction with anaesthesia and surgery: a prospective observational cohort study. *Anaesthesia*. 2017;72:1088-96.
185. Tanner SM, Dainty KN, Marx RG, Kirkley A. Knee-specific quality-of-life instruments: which ones measure symptoms and disabilities most important to patients? *Am J Sports Med*. 2007;35:1450-8.
186. Gornall BF, Myles PS, Smith CL, Burke JA, Leslie K, Pereira MJ, Bost JE, Kluivers KB, Nilsson UG, Tanaka Y, Forbes A. Measurement of quality of recovery using the QoR-40: a quantitative systematic review. *Br J Anaesth*. 2013;111(2):161-9.
187. Cengiz H, Aygin D. Validity and reliability study of the Turkish version of the Postoperative Recovery Index of patients undergoing surgical intervention. *Turk J Med Sci*. 2019;49(2):566-73.
188. Lee JH, Kim D, Seo D, Son JS, Kim DC. Validity and reliability of the Korean version of the Quality of Recovery-40 questionnaire. *Korean J Anesthesiol*. 2018;71(6):467-75.
189. Myles PS, Hunt JO, Nightingale CE, Fletcher H, Beh T, Tanil D, Nagy A, Rubinstein A, Ponsford JL. Development and psychometric testing of a quality of recovery score after general anesthesia and surgery in adults. *Anesth Analg*. 1999;88:83-90.
190. Browning LM, Hsieh SD, Ashwell M: A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0.5 could be a suitable global boundary value. *Nutr Res Rev*. 2010;23:247-69.
191. Guidelines for ASA Physical Status Classification System. Available from: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>.
192. Karaman S, Arici S, Dogru S, Karaman T, Tapar H, Kaya Z, Suren M, Balta MG. Validation of the Turkish version of the quality of recovery-40 questionnaire. *Health Qual Life Out*. 2014;12(1):1-12.

193. Abram SGF, Price AJ, Judge A, Beard DJ. Anterior cruciate ligament (ACL) reconstruction and meniscal repair rates have both increased in the past 20 years in England: hospital statistics from 1997 to 2017. *Br J Sports Med.* 2020;54(5):286-91.
194. Corey S, Mueller T, Hartness C, Prasad BM. Correlation of intra-operative hamstring autograft size with pre-operative anthropometric and MRI measurements. *J Orthop.* 2018;15(4):988-91.
195. Praz C, Vieira TD, Saithna A, Rosentiel N, Kandhari V, Nogueira H, Sonnery-Cottet B. Risk Factors for Lateral Meniscus Posterior Root Tears in the Anterior Cruciate Ligament-Injured Knee: An Epidemiological Analysis of 3956 Patients From the SANTI Study Group. *Am J Sports Med.* 2019;47(3):598-605.
196. Sadeqi M, Klouche S, Bohu Y, Herman S, Lefevre N, Gerometta A. Progression of the Psychological ACL-RSI Score and Return to Sport After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Prospective 2-Year Follow-up Study From the French Prospective Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Cohort Study (FAST). *Orthop J Sports Med.* 2018;6(12):2325967118812819.
197. Ristić V, Ninković S, Harhaji V, Milankov M. Causes of anterior cruciate ligament injuries. *Med Pregled.* 2010;63(7-8):541-41.
198. Yasuda K, Kondo E, Kitamura N, Kawaguchi Y, Kai S, Tanabe Y. A Pilot Study of Anatomic Double-Bundle Anterior Cruciate Ligament Reconstruction With Ligament Remnant Tissue Preservation. *Arthroscopy.* 2012;28(3):343–53.
199. Buller LT, Best MJ, Baraga MG, Kaplan LD. Trends in Anterior Cruciate Ligament Reconstruction in the United States. *Orthop J Sports Med.* 2014;3(1):2325967114563664.
200. Renstrom P, Ljungqvist A, Arendt E, Beynon B, Fukubayashi T, Garrett W, Georgoulis T, Hewett TE, Johnson R, Krosshaug T, Mandelbaum B, Micheli L, Myklebust G, Roos E, Roos H, Schamasch P, Shultz S, Werner S, EWOjtys E, Engebretsen L. Non-contact ACL injuries in female athletes: an International Olympic Committee current concepts statement. *Br J Sports Med.* 2008;42:394-412.
201. Krosshaug T, Steffen K, Kristianslund E, Nilstad A, Mok K, Myklebust G, Andersen TE, Holme I, Engebretsen L, Bahr R. The Vertical Drop Jump Is a Poor Screening Test

- for ACL Injuries in Female Elite Soccer and Handball Players: A Prospective Cohort Study of 710 Athletes. *Am J Sports Med.* 2016;44(4):874-83.
202. Petushek EJ, Sugimoto D, Stoolmiller M, Smith G, Myer GD. Evidence-Based Best-Practice Guidelines for Preventing Anterior Cruciate Ligament Injuries in Young Female Athletes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Sport Med.* 2019;47(7):1744–53.
203. Pappas E, Shiyko MP, Ford KR, Myer GD, Hewett TE. Biomechanical Deficit Profiles Associated with ACL Injury Risk in Female Athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2016;48(1):107–13.
204. World Health Organization. Disease prevention. Nutrition. A healthy lifestyle. Body mass index. July, 2019. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>.
205. Corey S, Mueller T, Hartness C, Prasad BM. Correlation of intra-operative hamstring autograft size with pre-operative anthropometric and MRI measurements. *J Orthop.* 2018;15(4):988-91.
206. Hsu WH, Fan CH, Yu PA, Chen CL, Kuo LT, Hsu RW. Effect of high body mass index on knee muscle strength and function after anterior cruciate ligament reconstruction using hamstring tendon autografts. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018;19(1):363.
207. Cooper JD, Lorenzana DJ, Heckmann N, McKnight B, Mostofi A, Gamradt SC, Rick Hatch GF. The Effect of Obesity on Operative Times and 30-Day Readmissions After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Arthroscopy.* 2019;35(1):121-9.
208. Harput G, Guney-Deniz H, Ozer H, Baltaci G, Mattacola C. Higher Body Mass Index Adversely Affects Knee Function After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction in Individuals Who Are Recreationally Active. *Clin J Sport Med.* 2018. Online ahead of print.
209. Ulusoy GR, Kızılgöz V, Sivrioğlu AK. Relationship between Body Mass Index and Articular Injuries Accompanying Primary Anterior Cruciate Ligament Tear in Male Knees: A Retrospective Observational Study. *J Knee Surg.* 2019. Online ahead of print.
210. Karns MR, Jones DL, Todd DC, Maak TG, Aoki SK, Burks RT, Yoo M, Nelson RE, Greis PE. Patient and Procedure-Specific Variables Driving Total Direct Costs of

- Outpatient Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Orthop J Sports Med.* 2018;6(8):2325967118788543.
211. Contreras-Domínguez VA, Carbonell-Bellolio PE, Ojeda-Greciet AC, Sanzana ES. Extended three-in-one block versus intravenous analgesia for postoperative pain management after reconstruction of anterior cruciate ligament of the knee. *Rev Bras Anesthesiol.* 2007;57(3):280-8.
212. Williams BA, Dang Q, Bost JE, Irrgang JJ, Orebaugh SL, Bottegal MT, Kentor ML. General health and knee function outcomes from 7 days to 12 weeks after spinal anesthesia and multimodal analgesia for anterior cruciate ligament reconstruction. *Anesth Analg.* 2009;108(4):1296-302.
213. Nakamura SJ, Conte-Hernandez A, Galloway MT. The efficacy of regional anesthesia for outpatient anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthroscopy.* 1997;13:699–703.
214. Baverel L, Cucurulo T, Lutz C, Colombet, Cournapeau J, Dalmay F, Lefevre N, Letarte R, Potel JF, Roussignol X1, Surdeau L, Servien E. Anesthesia and analgesia methods for outpatient anterior cruciate ligament reconstruction. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2016;102(8S):S251-S255.
215. Van der Bracht H, Goubau L, Stuyts B, Schepens A, Verdonk P, Victor J. Surgical management of anterior cruciate ligament injuries in Belgium anno 2013. *Acta Orthop Belg.* 2015;81(4):738-46.
216. Kapur PA: The big “little problem.” *Anesth Analg.* 1991;73:243–5.
217. Fisher DM: The “big little problem” of postoperative nausea and vomiting : do we know the answer yet? *Anesthesiology.* 1997;87:1271–3.
218. Williams BA, Vogt MT, Kentor ML, Figallo CM, Kelly MD, Williams JP. Nausea and vomiting after outpatient ACL reconstruction with regional anesthesia: are lumbar plexus blocks a risk factor? *J Clin Anesth.* 2004;16(4):276-81.
219. Goldstein M, Feldmann C, Wulf H, Wiesmann T. Tranexamic Acid Prophylaxis in Hip and Knee Joint Replacement. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(48):824-30.
220. Lin SY, Chen CH, Fu YC, Huang PJ, Chang JK, Huang HT. The Efficacy of Combined Use of Intraarticular and Intravenous Tranexamic Acid on Reducing Blood Loss and Transfusion Rate in Total Knee Arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty.* 2015;30(5):776-80.

221. Stokes EA, Wordsworth S, Staves J, Mundy N, Skelly J, Radford K, Stanworth SJ. Accurate costs of blood transfusion: a microcosting of administering blood products in the United Kingdom National Health Service. *Transfusion*. 2018;58(4):846-53.
222. Moskal JT, Harris RN, Capps SG. Transfusion cost savings with tranexamic acid in primary total knee arthroplasty from 2009 to 2012. *J Arthroplasty*. 2015;30(3):365-8.
223. Wang D, Zhu H, Meng WK, Wang HY, Luo ZY, Pei FX, Li Q, Zhou ZK. Comparison of oral versus intra-articular tranexamic acid in enhanced-recovery primary total knee arthroplasty without tourniquet application: a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018;19(1):85.
224. Mi B, Liu G, Zhou W, Lv H, Liu Y, Zha K, Wu Q, Liu J. Intra-articular versus intravenous tranexamic acid application in total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2017;137(7):997-1009.
225. Kim YH, Pandey K, Park JW, Kim JS. Comparative Efficacy of Intravenous With Intra-articular Versus Intravenous Only Administration of Tranexamic Acid to Reduce Blood Loss in Knee Arthroplasty. *Orthopedics*. 2018;41(6):e827-e830.
226. Wang D, Wang HY, Cao C, Li LL, Meng WK, Pei FX, Li DH, Zhou ZK, Zeng WN. Tranexamic acid in primary total knee arthroplasty without tourniquet: a randomized, controlled trial of oral versus intravenous versus topical administration. *Sci Rep*. 2018;8(1):13579.
227. Keyhani S, Esmailiejah AA, Abbasian MR, Safdari F. Which Route of Tranexamic Acid Administration is More Effective to Reduce Blood Loss Following Total Knee Arthroplasty? *Arch Bone Jt Surg*. 2016;4(1):65-9.
228. Meena S, Benazzo F, Dwivedi S, Ghiara M. Topical versus intravenous tranexamic acid in total knee arthroplasty. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2017;25(1):2309499016684300.
229. Prakash J, Seon JK, Park YJ, Jin C, Song EK. A randomized control trial to evaluate the effectiveness of intravenous, intra-articular and topical wash regimes of tranexamic acid in primary total knee arthroplasty. *J Orthop Surg*. 2017;25(1):2309499017693529.
230. Chen JY, Rikhranj IS, Zhou Z, Jin Tay DK, Chin PL, Chia S, Nung LN, Yeo SJ. Can tranexamic acid and hydrogen peroxide reduce blood loss in cemented total knee arthroplasty? *Arch Orthop Trauma Surg*. 2014;134(7):997-1002.

231. Georgiev GP, Tancheva PP, Zheleva Z, Kinov P. Comparison of topical and intravenous administration of tranexamic acid for blood loss control during total joint replacement: Review of literature. *J Orthop Translat.* 2018;13:7-12.
232. Han X, Gong G, Han N, Liu M. Efficacy and safety of oral compared with intravenous tranexamic acid in reducing blood loss after primary total knee and hip arthroplasty: a meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018;19(1):430.
233. Deirmengian CA, Lonner JH. What's new in adult reconstructive knee surgery. *J Bone Joint Surg Am.* 2008;90(11):2556-65.
234. Veien M, Sorensen JV, Madsen F, Juelsgaard P. Tranexamic acid given intraoperatively reduces blood loss after total knee replacement: a randomized, controlled study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002;46(10):1206–11.
235. Li H, Bai L, Li Y, Fang Z. Oral tranexamic acid reduces blood loss in total-knee arthroplasty: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(45):e12924.
236. Gianakos AL, Hurley ET, Haring RS, Yoon RS, Liporace FA. Reduction of Blood Loss by Tranexamic Acid Following Total Hip and Knee Arthroplasty: A Meta-Analysis. *JBJS Rev.* 2018;6(5):e1.
237. Fillingham AY, Ramkumar DB, Jevsevar DS, Yates AJ, Shores P, Mullen K, Bini SA, Clarke HD, Schemitsch E, Johnson RL, Memtsoudis SG, Sayeed SA, Sah AP, Valle Della C J. The Efficacy of Tranexamic Acid in Total Hip Arthroplasty: A Network Meta-analysis. *J of Arthroplasty.* 2018;33(10):3083–89.
238. Huerfano E, Huerfano M, Shanaghan KA, Gonzalez Della Valle A. Topical Tranexamic Acid in Revision Total Knee Arthroplasty Reduces Transfusion Rates and May Be Associated With Earlier Recovery. *J Arthroplasty.* 2018;34(7S):S249-S255.
239. Gomez-Barrena E, Ortega-Andreu M, Padilla-Eguiluz NG, Pérez-Chrzanowska H, Figueredo-Zalve R. Topical intra-articular compared with intravenous tranexamic acid to reduce blood loss in primary total knee replacement: a double-blind, randomized, controlled, noninferiority clinical trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2014;96(23):1937-44.
240. Aguilera X, Martínez-Zapata MJ, Hinarejos P, Jordán M, Leal J, González JC, Monllau JC, Celaya F, Rodríguez-Arias A, Fernández JA, Pelfort X, Puig-Verdie L. Topical and intravenous tranexamic acid reduce blood loss compared to routine hemostasis in total

- knee arthroplasty: a multicenter, randomized, controlled trial. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2015;135(7):1017-25.
241. Chen Y, Chen Z, Cui S, Li Z, Yuan Z. Topical versus systemic tranexamic acid after total knee and hip arthroplasty: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine.* 2016;95(41):e4656.
242. Kuo LT, Yu PA, Chen CL, Hsu WH, Chi CC. Tourniquet use in arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18(1):358.
243. Gupta R, Singh J, Bither N. Arthroscopic acl reconstruction: average rate blood loss in postoperative drainage in 210 patients in 24 hour duration. *International Journal of Current Advanced Research.* 2017;6(1):1696-8.
244. Pape D, Seil R, Adam F, Göttsche S, Georg T, Rupp S, Kohn D. Blood loss in anterior cruciate ligament (ACL) reconstruction with and without intercondylar notchplasty: does it affect the clinical outcome? *Arch Orthop Trauma Surg.* 2001;121(10):574-7.
245. Secrist ES, Freedman KB, Ciccotti MG, Mazur DW, Hammoud S. Pain Management After Outpatient Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Am J Sports Med.* 2016;44(9):2435-47.
246. Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet.* 1974;2:1127-31.
247. Macdonald SA, Heard SM, Hiemstra LA, Buchko GM, Kerslake S, Sasyniuk TM. A comparison of pain scores and medication use in patients undergoing single-bundle or double-bundle anterior cruciate ligament reconstruction. *Can J Surg.* 2014;57(3):98-104.
248. Bahl V, Goyal A, Jain V, Joshi D, Chaudhary D. Effect of haemarthrosis on the rehabilitation of anterior cruciate ligament reconstruction-single bundle versus double bundle. *J Orthop Surg Res.* 2013;8:5.
249. Okoroha KR, Keller RA, Jung EK, Khalil L, Marshall N, Kolowich PA, Moutzouros V. Pain Assessment After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Bone–Patellar Tendon–Bone Versus Hamstring Tendon Autograft. *Orthop J Sports Med.* 2016;4(12):2325967116674924.
250. Buescu CT, Onutu AH, Lucaciu DO, Todor A. Pain level after ACL reconstruction: A comparative study between free quadriceps tendon and hamstring tendons autografts. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2017;51(2):100-3.

251. Hajian P, Haddadzadegan N, Nikoueresht M, Seif-Rabiee MA, Yavarikia A. Comparison of analgesic effect of femoral nerve block and continuous intravenous infusion pump, after anterior cruciate ligament reconstruction in first postoperative day. *Anaesth. Pain Intensive Care*. 2014;18(3):250-5.
252. Fikentscher T, Grifka J, Benditz A. Perioperative pain therapy in orthopedics. *Orthopade*. 2015;44(9):727-40.
253. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, Carter T, Cassidy CL, Chittenden EH, Degenhardt E, Griffith S, Manworren R, McCarberg B, Montgomery R, Murphy J, Perkal MF, Suresh S, Sluka K, Strassels S, Thirlby R, Viscusi E, Walco GA, Warner L, Weisman SJ, Wu CL. Management of postoperative pain: a Clinical practice guideline from the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain*. 2016;17(2):131-57.
254. Wick CE, Grant MC, Wu CL. Postoperative Multimodal Analgesia Pain Management With Nonopioid Analgesics and Techniques. *JAMA Surg*. 2017;152(7):691-7.
255. Valkering KP, van Bergen CJ, Buijze GA, Nagel PH, Tuinebreijer WE, Breederveld RS. Pain experience and functional outcome of inpatient versus outpatient anterior cruciate ligament reconstruction, an equivalence randomized controlled trial with 12 months follow-up. *Knee*. 2015;22(2):111-6.
256. Liu J, Kim DH, Maalouf DB, Beathe JC, Allen AA, Memtsoudis SG. Thirty-Day Acute Health Care Resource Utilization Following Outpatient Anterior Cruciate Ligament Surgery. *Reg Anesth Pain Med*. 2018;43(8):849-53.
257. Bryson DJ, Morris DL, Shivji FS, Rollins KR, Snape S, Ollivere BJ. Antibiotic prophylaxis in orthopaedic surgery: difficult decisions in an era of evolving antibiotic resistance. *Bone Joint J*. 2016;98-B(8):1014-9.
258. Carney J, Heckmann N, Mayer EN, Alluri RK, Vangsness Jr CT, Hatch III GF, Weber AE. Should antibiotics be administered before arthroscopic knee surgery? A systematic review of the literature. *World J Orthop*. 2018;9(11):262-70.

259. Gupta R, Sood M, Malhotra A, Masih GD, Raghav M, Khanna T. Incidence, Risk Factors, and Management of Infection Following Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Surgery. *Indian J Orthop.* 2018;52(4):399–405.
260. Qi Y, Yang X, Pan Z, Wang H, Chen L. Value of antibiotic prophylaxis in routine knee arthroscopy : A retrospective study. *Orthopade.* 2018;47:246–53.
261. Wyatt RWB, Maletis GB, Lyon LL, Schwalbe J, Avins AL. Efficacy of Prophylactic Antibiotics in Simple Knee Arthroscopy. *Arthroscopy.* 2017;33:157–62.
262. National Healthcare Safety Network. Surgical Site Infection (SSI) Event. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2013.
263. Krutsch W, Zellner J, Zeman F, Nerlich M, Koch M, Pfeifer C, Angele P. Sports-specific differences in postsurgical infections after arthroscopically assisted anterior cruciate ligament reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2017;25(12):3878-83.
264. Westermann R, Anthony CA, Duchman KR, Gao Y, Pugely AJ, Hettrich CM, Amendola N, Wolf BR. Infection following Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: An Analysis of 6,389 Cases. *J Knee Surg.* 2017;30(6):535-43.
265. Grassi A, Carulli C, Innocenti M, Mosca M, Zaffagnini S, Bait C. New Trends in Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Systematic Review of National Surveys of the Last 5 Years. *Joints.* 2018;6(3):177-87.
266. Panteli M, Papakostidis C, Dahabreh Z, Giannoudis PV: Topical tranexamic acid in total knee replacement: a systematic review and meta-analysis. *Knee.* 2013;20:300-9.
267. Ng W, Jerath A, Wąsowicz M1. Tranexamic acid: a clinical review. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2015;47(4):339-50.
268. Danninger T, Memtsoudis SG. Tranexamic acid and orthopedic surgery-the search for the holy grail of blood conservation. *Ann Transl Med.* 2015;3(6):77.
269. Lacko M, Cellar R, Schreierova D, Vasko G. Comparison of intravenous and intra-articular tranexamic acid in reducing blood loss in primary total knee replacement. *Jt Dis Relat Surg.* 2017;28(2):64-71.
270. Zhu J, Zhu Y, Lei P, Zeng M, Su W, Hu Y. Efficacy and safety of tranexamic acid in total hip replacement: A PRISMA-compliant meta-analysis of 25 randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(52):e9552.

271. Keyhani S, Esmailiejah AA, Abbasian MR, Safdari F. Which route of tranexamic acid administration is more effective to reduce blood loss following total knee arthroplasty? *Arch Bone Jt Surg.* 2016;4:65-9.
272. Gaskill T, Pullen M, Bryant B, Sicignano N, Evans AM, DeMaio M. The Prevalence of Symptomatic Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Am J Sports Med.* 2015;43(11):2714-9.
273. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell Jr CW. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e278S–e325S.
274. Cvetanovich GL, Chalmers PN, Verma NN, Cole BJ, Bach BR Jr. Risk Factors for Short-term Complications of Anterior Cruciate Ligament Reconstruction in the United States. *Am J Sports Med.* 2016;44(3):618-24.
275. Neville A, Lee L, Antonescu I, Mayo NE, Vassiliou MC, Fried GM, Feldman LS. Systematic review of outcomes used to evaluate enhanced recovery after surgery. *British Journal of Surgery.* 2014;101:159–70.
276. Jaensson M, Dahlberg K, Eriksson M, Nilsson U. Evaluation of postoperative recovery in day surgery patients using a mobile phone application: A multicentre randomized trial. *Br J Anaesth.* 2017;119:1030-8.
277. DiSilvestro KJ, Santoro AJ, Tjoumakaris FP, Levicoff EA, Freedman KB. When Can I Drive After Orthopaedic Surgery? A Systematic Review. *Clin Orthop Relat Res.* 2016;474(12):2557-70.
278. Sibbern T, Bull Sellevold V, Steindal SA, Dale C, Watt-Watson J, Dihle A. Patients' experiences of enhanced recovery after surgery: a systematic review of qualitative studies. *J Clin Nurs.* 2017;26(9-10):1172-88.
279. Borrell-Vega J, Humeidan ML, Bergese SD. Defining quality of recovery - What is important to patients? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2018;32(3-4):259-68.
280. Yaghoobi S, Hamidfar M, Lawson DM, Fridlund B, Myles PS, Pakpour AH. Validity and Reliability of the Iranian Version of the Quality of Recovery-40 Questionnaire. *Anesth Pain Med.* 2015;5(2):e20350.

281. Cengiz H, Aygin D. Validity and reliability study of the Turkish version of the Postoperative Recovery Index of patients undergoing surgical intervention. *Turk J Med Sci.* 2019;49(2):566-73.
282. Lee JH, Kim D, Seo D, Son JS, Kim DC. Validity and reliability of the Korean version of the Quality of Recovery-40 questionnaire. *Korean J Anesthesiol.* 2018;71(6):467-75.
283. Moro ET, Silvaa MAN, Couria MG, Silva Issaa D, Barbieria JM. Quality of recovery from anesthesia in patients undergoing orthopedic surgery of the lower limbs. *Rev Bras Anesthesiol.* 2016;66(6):642-50.
284. Bowyer AJ, Royse CF. Postoperative recovery and outcomes-what are we measuring and for whom? *Anaesthesia.* 2016;71 Suppl 1:72-7.
285. Nilsson U, Jaensson M, Dahlberg K, Hugelius K. Postoperative Recovery After General and Regional Anesthesia in Patients Undergoing Day Surgery: A Mixed Methods Study. *J Perianesth Nurs* 2019;34(3):517-28.
286. Cozowicz C, Poeran J, Memtsoudis SG. Epidemiology, trends, and disparities in regional anaesthesia for orthopaedic surgery. *Br J Anaesth* 2015;115 Suppl 2:ii57-67.
287. Myles PS. Clinically Important Difference in Quality of Recovery Scores. *Anesth Analg* 2016;122(1):13-4.

9. PRILOZI

PRILOG 1

Informacija za pacijenta

Poštovani,

Pozivamo Vas da učestvujete u našoj studiji „Postoperativni oporavak pacijenata sa prekidom prednjeg ukrštenog ligamenta kolena nakon lokalno primenjene traneksamične kiseline”, koja će se sprovoditi U Kliničkom Centru Vojvodine na Klinici za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju u Novom Sadu.

Vi se podvrgavate hirurškoj intervenciji rekonstrukcije prednjeg ukrštenog ligamenta kolena, koja predstavlja vid lečenja vašeg oboljenja. Napretkom hirurške tehnike i anesteziologije ova intervencija je uspešna i bezbedna. Međutim, ono što prati svaku hiruršku intervenciju je krvarenje koje je kod različitih intervencija različito izraženo. Trendovi u modernoj medicini i hirurgiji idu u pravcu smanjivanja krvarenja. Naša studija će se baviti upravo takvom tematikom. Tokom hirurške intervencije, kod Vas bio bi lokalno primenjen lek – traneksamična kiselina koja je u upotrebi već oko 50 godina i koristi se i na našoj Klinici prilikom ugradnje totalne proteze kolena i kuka. Ovaj lek spada u grupu antifibrinolitika, a to su lekovi koji delovanjem na sistem zgrušavanja krvi, smanjuju krvarenje tokom i posle operacije. Ovaj lek može da izazove i neke neželjene efekte u okviru različitih sistema organa i oni podrazumevaju:

- gastrointestinalne poremećaje: mučnina, povraćanje, dijareja/ česte neželjene reakcije;
- kardiovaskularne poremećaje: osećaj slabosti zbog hipotenzije, sa ili bez gubitka svesti ukoliko se lek intravenski prebrzo aplikuje, arteriska ili venska tromboza na bilo kom mestu/ nepoznate učestalosti;
- poremećaje nervnog sistema: vrtoglavica, konvulzije/ nepoznate učestalosti;
- imunološke poremećaje: reakcije hipersenzibilnosti, uključujući i anafilaksu/ nepoznate učestalosti;
- poremećaje oka: vizuelne smetnje uključujući slabije raspoznavanje boja/ nepoznate učestalosti;

- poremećaje na nivou kože i potkožnog tkiva: alergijski dermatitis/ povremene neželjene reakcije.

Svrha našeg istraživanja je da utvrdimo kakva su dejstva ovog leka u ortopedskoj hirurgiji rekonstrukcije prednjeg ukrštenog ligamenta kolena. Za ovo istraživanje nisu potrebna nikakva dodatna ispitivanja sem standardne pripreme za operativni zahvat. Bila bi primenjena standardna anestezija primerena ovom hirurškom zahvatu. Podaci dobijeni od Vas, uz Vaš pristanak, bi bili upotrebljeni za kasnije istraživanje.

Vaše pravo je da zatražite sve dodatne informacije koje vas zanimaju, pre nego što donesete odluku o uključivanju u ovo istraživanje. Učestvovanje u istraživanju je dobrovoljno i besplatno. Od uključivanja u ovo istraživanje nećete imati nikakve materijalne koristi niti nadoknade, sem potencijalno boljeg kvaliteta lečenja.

Ukoliko ne želite da učestvujete u ovom istraživanju, to neće imati nikakav uticaj na Vaše lečenje i odnos zdravstvenih radnika prema Vama. Ime i prezime i svi Vaši podaci su poverljivi i ostaju medicinska tajna. Vi ste u mogućnosti da, u bilo kom momentu, odustanete od istraživanja i da povučete saglasnost, bez ikakvih negativnih posledica po Vas i po Vaše zdravlje.

Ako ste saglasni i želite da pristupite ovom istraživanju molimo Vas da potvrdite potpisivanjem ponuđenog obrazca.

Ukoliko imate bilo kakve nejasnoće, Vaše pravo je da zatražite sve informacije u vezi istraživanja od istraživača Milene Mikić.

Broj telefona: 0648059769. e- mail: milenamikic15@gmail.com.

Zahvaljujem na saradnji.

S poštovanjem,

Milena Mikić

PRILOG 2

Saglasnost za učešće u ispitivanju

Ja _____ sam saglasan/a da učestvujem u ispitivanju „Postoperativni oporavak pacijenata sa prekidom prednjeg ukrštenog ligamenta kolena nakon lokalno primenjene traneksamične kiseline“. Predloženo mi je da učestvujem u kliničkom ispitivanju koje se sprovodi na Klinici za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju, Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu, čiji je cilj bolje razumevanje delovanja leka Traneksamične kiseline na postoperativno krvarenje kod rekonstrukcije prednjeg ukrštenog ligamenta kolena.

Dato mi je do znanja da se mogu dobrovoljno uključiti u istraživanje ili da ne moram pristati na njega, kao i da u bilo kom momentu mogu povući saglasnost. Moja odluka neće imati nikakve finansijske, pravne i zdravstvene posledice, i biće mi biti pružen tretman koji mi pripada na osnovu zakona o zdravstvenoj zaštiti.

Informisan/a sam da je tajnost podataka koji će se koristiti u ispitivanju zagarantovana, i da će biti korišćena samo u svrhe ovog istraživanja.

Pročitao/la sam i u potpunosti razumeo/la predočenu informaciju i dajem svoj dobrovoljni pristanak za učešće u kliničkom ispitivanju.

POTPIS ISPITANIKA

POTPIS ISPITIVAČA

U Novom Sadu ,

Datum:

PRILOG 3**INDIVIDUALNI PROTOKOL BOLESNIKA**

Datum prijema.....

Datum otpusta.....

Broj istorije bolesti.....

Godina rođenja.....

Pol M Ž

TV.....

TM.....

BMI.....

Mere obima kolena/ preoperativno/ cm

Sredina čašice kolena	10 cm iznad gornje ivice čašice kolena

Alergije.....

Pridružena oboljenja.....

Preoperativni skor (ASA) I II III

Preoperativni laboratorijski nalazi

Hemoglobin	Hematokrit	Trombociti	Urea	Kreatinin	aPTT	PT

Tip anestezije Opšta Regionalna (Spinalna)

Lekovi u toku anestezije

1. _____ 2. _____ 3. _____ 4. _____ 5. _____ 6. _____

Traneksamična kiselina..... (ml)

Vreme trajanja operacije.....

Vreme trajanja poviske..... mmHg.....

Postoperativni gubici krvi (24 h postoperativno).....

Postoperativni laboratorijski nalazi / sedmi postoperativni dan

Hemoglobin	Hematokrit	Trombociti	aPTT	PT

Bol postoperativno (od 0 do 10)*

Vreme	Ocena bola (VAS)*
3 h	
6 h	
12 h	
1 dan	
2 dan	
3 dan	
4 dan	
5 dan	
6 dan	
7 dan	
III nedelja	
VI nedelja	

* VAS 0- nema bola 10- najjači bol

Mere obima kolena/ postoperativno/ cm

Sredina čašice kolena	10 cm iznad gornje ivice čašice kolena
7 dana	7 dana
III nedelja	III nedelja
VI nedelja	VI nedelja

Perioperativne komplikacije:

Vrsta komplikacije	Datum	Vreme
DVT		
PTE		
IVC		
Respiratorne		
KVS		
Infekcija		
Drugo		

	Opis	7 dana posle operacije	3 nedelje posle operacije	6 nedelja posle operacije
0	Ne detektuje se tečnost			
1	Postoji tečnost koja se pomera na dodir			
2	Palpira se tečnost u suprapatelarnom odeljku			
3	Balonira patela			
4	Hemartroza			

Datum	Punkcija kolena	Količina punktata (ml)

Hematom	Anatomska pozicija	Dimenzija (mm)	Opis	Datum
DA NE				

PRILOG 4

ANKETA ZA PACIJENTA (QoR – 40)

Deo I

**Kako ste se osećali u poslednja 24 sata?
(1 do 5: gde 1 = veoma loše, a 5 = odlično)**

Na primer: Ako ste mogli sve vreme da dišete normalno, trebalo bi da zaokružite 5 tj. *sve vreme*
Kao što je prikazano:

	Nikada	Ponekad	Uglavnom	Većinom vremena	Sve vreme
Mogao/la sam da dišem bez smetnji	1	2	3	4	5
UDOBNOST					
Mogao/la sam da dišem bez smetnji	1	2	3	4	5
Imao/la sam dobar san	1	2	3	4	5
Mogao/la sam da uživam u hrani	1	2	3	4	5
Osećao/la sam se odmorno	1	2	3	4	5

EMOCIJE	Nikada	Ponekad	Uglavnom	Većinom vremena	Sve vreme
Osećao/la sam se generalno dobro	1	2	3	4	5
Imao/la sam sposobnost kontrole	1	2	3	4	5
Osećao/la sam se opušteno	1	2	3	4	5

**Kako ste se osećali u poslednja 24 sata?
(1 do 5: gde 1 = veoma loše, a 5 = odlično)**

FIZIČKA NEZAVISNOST	Nikada	Ponekad	Uglavnom	Većinom vremena	Sve vreme
Mogao/la sam da govorim normalno	1	2	3	4	5
Mogao/la sam da obavim samostalno jutarnju higijenu (umivanje, pranje zuba, brijanje...)	1	2	3	4	5
Mogao/la sam da vodim računa o svom izgledu	1	2	3	4	5
Mogao/la sam da pišem	1	2	3	4	5
Mogao/la sam obavljam svoj posao ili uobičajne kućne aktivnosti	1	2	3	4	5

PODRŠKA PACIJENTU	Nikada	Ponekad	Uglavnom	Većinom vremena	Sve vreme
Mogao/la sam da razgovaram bolničkim osobljem	1	2	3	4	5
Mogao/la sam da razgovaram sa porodicom i prijateljima	1	2	3	4	5
Dobijao/la sam podršku od lekara	1	2	3	4	5
Dobijao/la sam podršku od medicinskih sestara	1	2	3	4	5
Dobijao/la sam podršku porodice i prijatelja	1	2	3	4	5
Mogao sam/la da razumem uputstva i savete koje sam dobijao	1	2	3	4	5

DEO II

**Da li ste imali neki od ponuđenih simptoma u protekla
24 h?
(5 do 1 : 5 odlično, 1 skoro nikad)**

UDOBNOST	Nikada	Ponekad	Uglavnom	Većinom vremena	Sve vreme
Mučninu	5	4	3	2	1
Povraćanje	5	4	3	2	1
Nagon na povraćanje	5	4	3	2	1
Osećaj nemira /uznemirenost	5	4	3	2	1
Tresli ste se ili trzali/nevoljne kontrakcije	5	4	3	2	1
Drhtavicu	5	4	3	2	1
Osećaj hladnoće	5	4	3	2	1
Vrtoglavicu	5	4	3	2	1

OSEĆANJA	Nikada	Ponekad	Uglavnom	Većinom vremena	Sve vreme
Imao/la sam loše snove	5	4	3	2	1
Osećao/la sam se anksiozno	5	4	3	2	1
Osećao/la sam bes	5	4	3	2	1
Osećao/la sam depresiju	5	4	3	2	1
Osećao/la sam usamljenost	5	4	3	2	1
Imao/la sam poteškoća da zaspim	5	4	3	2	1

PODRŠKA PACIJENTU	Nikada	Ponekad	Uglavnom	Većinom vremena	Sve vreme
Osećao/la sam se zbunjeno	5	4	3	2	1

BOL	Nikada	Ponekad	Uglavnom	Većinom vremena	Sve vreme
Umereni bol	5	4	3	2	1
Jak bol	5	4	3	2	1
Glavobolja	5	4	3	2	1
Bolovi u mišićima	5	4	3	2	1
Bol u leđima	5	4	3	2	1
Bol u grlu	5	4	3	2	1
Bol u ustima	5	4	3	2	1

Molimo Vas pogledajte da li ste na sva pitanja odgovorili.

Hvala Vam na saradnji!

PRILOG 5

From: Myles, Paul <P.Myles@alfred.org.au>
Sent: Tuesday, December 5, 2017 11:12 PM
To: Milena Mikić <milena.mikic@mf.uns.ac.rs>
Subject: RE: QoR40

Dear Milena

yes you are free to use this. Can you send me a copy of the final version of the Serbian translation (for my records).

Regards, Paul

Professor Paul Myles

Director, Dept of Anaesthesia and Perioperative Medicine

Alfred Hospital and Monash University, Melbourne, Australia

From: Milena Mikić [<mailto:milena.mikic@mf.uns.ac.rs>]
Sent: Wednesday, 6 December 2017 8:01 AM
To: Paul.Myles@monash.edu
Subject: QoR40

Respected Professor Myles,

My name is Milena Mikic, and I work as an assistant at the Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Serbia.

Also, I work at the Clinic for Orthopedic Surgery and Traumatology at the Clinical Center of Vojvodina, Novi Sad.

Currently, the field of my interest is the postoperative recovery of patients at our clinic.

I follow your work and published research on this topic, which led me to ask you to approve me using your QoR40 questionnaire in our patients, for research purposes.

I thank in advance.

Best regards sincerely,

Milena