

УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ

Медицински Факултет

Докторске студије



**УТИЦАЈ ТРАНЕКСАМИЧНЕ КИСЕЛИНЕ НА  
КРВАРЕЊЕ У ПЕРИОПЕРАТИВНОМ  
ПЕРИОДУ КОД УГРАДЊЕ ТОТАЛНЕ ПРОТЕЗЕ  
КОЛЕНА**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ментор: Проф. др Биљана Драшковић

Кандидат: др Гордана Јовановић

Нови Сад, 2014.године

**УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ**  
**МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ НОВИ САД**

**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	Gordana Jovanović
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof.dr Biljana Drašković
Naslov rada: NR	Uticaj traneksamične kiseline na krvarenje u perioperativnom periodu kod ugradnje totalne proteze kolena
Jezik publikacije: JP	Srpski(ćirilica)
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2014.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 1-9

Fizički opis rada: FO	8 poglavlja,108 stranica,22 tabele, 37 grafikona,115 referenci, 4 priloga.
Naučna oblast: NO	medicina
Naučna disciplina: ND	Hirurgija, anesteziologija

Predmetna odrednica, ključne reči: PO	<b>Ključne reči:</b> Traneksamična kiselina; Proteza kolena; Artroplastika kolena; Anestezija; Perioperativni gubitak krvi; Postoperativno krvarenje
UDK	616.728.3-089.28-005.1:615.273
Čuva se: ČU	Biblioteka Medicinskog Fakulteta u Novom Sadu, Univerzitet u Novom Sadu
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	<p><b>Uvod</b> Napredak hirurških i anestezioloških tehnika učinio je hiruršku intervenciju ugradnje totalne proteze kolena uspešnom i bezbednom. Međutim, pošto spada u opsežne ortopedske intervencije, praćena je značajnim gubicima krvnog volumena, kao i značajnom potrošnjom krvi i krvnih derivata. Trendovi u savremenoj medicini idu u pravcu restrikcije upotrebe krvi i krvnih derivata i čine se veliki naponi u istraživanju i razvijanju metoda i tehnika koje mogu biti alternative alogenoj transfuziji krvi. Traneksamična kiselina koja ima antifibrinolitičko dejstvo, može dovesti do značajnog smanjenja perioperativnog krvarenja. <b>Ciljevi istraživanja</b> su bili utvrđivanje uticaja traneksamične kiseline na perioperativno krvarenje kod operacija ugradnje totalne proteze kolena, kao i utvrđivanje postojanja uticaja traneksamične kiseline na perioperativnu upotrebu alogene krvi kod operacija ugradnje totalne proteze kolena.</p> <p><b>Matrijal i metode u studiju</b> je bilo uključeno 96 bolesnika oba pola, starijih od 18 godina, kojima je bila ugrađivana primarna elektivna totalna proteza kolena. Oni su bili podeljeni u dve grupe, 48 u ispitivanoj grupi kod kojih je primenjivana traneksamična kiselina i 48 bolesnika koji su bili kontrolna grupa. Svi bolesnici su bili u spinalnoj anesteziji i primenjivana je pneumatska poveska na ekstremitetu koji se operisao. Ispitivana grupa je dobijala traneksamičnu kiselinu u dva navrata u dozi od 15 mg /kg i 10 mg/kg u vidu kontinuirane i.v. infuzije u trajanju od 15 minuta. Prvo davanje leka je bilo neposredno nakon uvoda u anesteziju. Drugo davanje leka je bilo 15 minuta pre otpuštanja pneumatske poveske. Kontrolna grupa je dobijala istu količinu 0.9% fiziološkog rastvora koji je primenjivan na isti način. Intraoperativni gubitak krvi je beležen i meren kao gubitak u aspiratoru i gubitak na gazama. Postoperativni</p>

gubitak krvi se merio nakon 6, 12 sati i nakon 24 sata, kao gubitak na drenove. Beležio se i broj primenjenih jedinica krvi i broj ukupno dobijenih mililitara krvi i ostalih krvnih produkata, kao i vreme njihove primene.

**Rezultati** Postoji statistički značajna razlika u prosečnom intraoperativnom krvarenju između grupa ( $Z = -7,281$ ;  $p = 0,000$ ). Prosečno intraoperativno krvarenje u ispitivanoj grupi je bilo  $100 \pm 92,690$  ml, a u kontrolnoj  $447 \pm 299,282$  ml. U kontrolnoj grupi bolesnici imaju statistički značajno veće ukupno postoperativno krvarenje od bolesnika iz ispitivane grupe (T test,  $t=4,024$ ,  $p<0,01$ ) (ispitivana grupa  $309,78 \pm 143,612$  ml, kontrolna grupa  $455,42 \pm 201,177$  ml). Razlika je bila statistički značajna nakon 6 sati ( $p < 0,001$ ) i nakon 12 sati u korist ispitivane grupe ( $p < 0,05$ ). Postoji statistički značajna razlika u ukupnom perioperativnom krvarenju među grupama i traneksamična kiselina je statistički značajno ( $p < 0,000$ ) smanjila ukupno krvarenje od  $919,36$  ml (95%IP 822,083-1016,640) na  $405,32$  ml (95% IP 353, 407-457, 231). Ukupno perioperativno krvarenje je u proseku iznosilo  $662,34$  ml i kretalo se u intervalu od 100 do 1700 ml. U ispitivanoj grupi je samo 5 (10,4%) ispitanika primilo transfuziju, dok je u kontrolnoj grupi 39 (81,3%), što je statistički značajna razlika ( $\chi^2=45,692$ ;  $p=0,000$ ). Prosečna količina date alogene krvi u ispitivanoj grupi je  $33,33 \pm 99,2$  ml, dok je prosečna količina date alogene krvi u kontrolnoj grupi bila skoro deset puta veća i iznosila je  $319,2 \pm 230$  ml, što je statistički značajno veće ( $Z = -6,625$ ;  $p = 0,000$ ). Postoperativne vrednosti hemoglobina, hematokrita i trombocita bile su statistički značajno veće u ispitivanoj grupi. Bolesnici iz ispitivane grupe su statistički značajno ranije postoperativno uzimali prvi obrok, sedeli i ustajali od bolesnika u kontrolnoj grupi.

**Zaključci** Iz dobijenih rezultata o intraoperativnom, postoperativnom i ukupnom perioperativnom krvarenju može se zaključiti da je traneksamična kiselina veoma efikasan lek i da statistički značajno smanjuje krvarenje vezano za ugradnju totalne proteze kolena i da smanjuje upotrebu transfuzije alogene krvi za 66,7%. Traneksamična kiselina je uticajem na smanjenje perioperativnog krvarenja dovela do očuvanja vrednosti hemoglobina, hematokrita i trombocita. Bolesnici koji su dobijali traneksamičnu kiselinu

---

	su takođe imali brži i kvalitetniji neposredni postoperativni oporavak.
Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP	30.09.2011.godine
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	predsednik: član: član:

University of Novi Sad

ACI

MSI

Key word  
documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	
Author: AU	Gordana Jovanovic
Mentor: MN	Prof.dr Biljana Draskovic
Title: TI	Tranexamic acid effect on perioperative bleeding in total knee arthroplasty
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2014
Publisher: PU	Author reprint
Publication place: PP	Novi Sad, Hajduk veljkova street 1-9.

Physical description: PD	8 chapters,108 pages, 22 tables,37 graphs,7 pictures,115 references, 4 appendages
Scientific field SF	medicine
Scientific discipline SD	Surgery, anaesthesia
Subject, Key words SKW	Tranexamic Acid; Knee Prosthesis; Arthroplasty, Replacement, Knee; Anesthesia; Blood Loss, Surgical; Postoperative Hemorrhage

UC	616.728.3-089.28-005.1:615.273
Holding data: HD	Medical Faculty library, University of Novi Sad
Note: N	
Abstract: AB	<p><b>Introduction:</b> Total knee arthroplasty today is efficient and safe surgical procedure. Being extensive orthopaedic surgical procedure poses a risk from substantial perioperative bleeding and consecutive usage of blood products. Trends in modern medicine and surgery are in favor of restrictive usage of blood products and there are paramount efforts in researching and developing new techniques and methods of allogenic blood transfusion alternatives. Tranexamic acid as fibrinolytic agent is good example of substance that can be used to reduce preoperative bleeding in orthopaedic surgery.</p> <p><b>Aims of the study:</b> We wanted to explore effects of tranexamic acid on perioperative bleeding reduction in total knee arthroplasty, and it's effect on reduction of blood product usage in this surgical population.</p> <p><b>Material and methods:</b> We conducted double blind, randomized controlled trial with 96 adult patient (older than 18 years) in the study, 48 in two groups. All patients had elective, unilateral total knee arthroplasty. First group got tranexamic acid(TA), and second (control) group got normal saline. Surgery was performed in spinal anaesthesia with usage of pneumatic tourniquet in all patients. First group got tranexamic acid 15mg/kg/ bw и 10 mg/kg/bw as continuous intravenous infusion in duration of 15 min. Control group got same amount of normal saline. First dose of TA</p>

---

was given at the beginning of the operation and second dose 15 min before release of the tourniquet. Control group got normal saline at the same way. Intraoperative blood loss was measured as blood loss in suction bottle and blood loss on the surgical sponges. Postoperative blood loss was measured as blood loss in surgical wound drains after 6, 12, and 24 hours. Number of blood units and total amount of blood and blood products in milliliters were also recorded.

### **Results**

There are statistically significant difference in average intraoperative bleeding between groups in favor tranexamic acid group ( $Z = -7,281$ ;  $p = 000$ ). Average intraoperative bleeding in TA group is  $100 \pm 92,690$  mil, vs  $447 \pm 299,282$  mil in control group. Patient in TA group has statistically significant less total postoperative bleeding (T test,  $t=4,024$ ,  $p<0,01$ ) (TA group  $309,78 \pm 143,612$  mil vs,  $420 \pm 201,177$  mil). Blood loss was statistically significant less after 6 ( $p < 001$ ) and 12 hrs ( $p < 0,05$ ). in TA group. Total perioperative bleeding was statistically significant less ( $p < 0,000$ ) in TA group and TA decreased total blood loss from  $919,36$  ml (95%IP  $822,083-1016,640$ ) to  $405,32$  ml (95%IP  $353,407-457,231$ ). Average total blood loss was  $662,34$  ml with interval from 100 to 1700 ml. In TA group only 5 (10,4%) patients received vs control group where 39 (81,3%) patients received allogenic blood transfusion and that is statistically significant ( $\chi^2=45,692$ ;  $p=0,000$ ). Average blood usage in TA group was  $33,33 \pm 99,2$  ml vs  $319,2 \pm 230$  ml in the control group ( $Z = -6,625$ ;  $p = 000$ ).



	<p>Postoperative hemoglobin, haematocrit and platelets count values were statistically significant less in control group. Patient in TA group had earlier first postoperative meal, sitting and standing earlier than patient in the control group.</p> <p><b>Conclusions</b></p> <p>Data from this study clearly shows that intraoperative, postoperative and total perioperative blood loss in total knee arthroplasty are reduced with usage of tranexamic acid. Tranexamic acid is effective in reducing perioperative blood loss and usage of allogenic blood transfusion, which dropped for 66,7%. This reduced blood loss led to higher postoperative hemoglobin levels. Patients from TA group showed faster postoperative functional recovery.</p>
Accepted on Scientific Board on: AS	30.09.2011.
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	president: member: member:

## САДРЖАЈ

<b>1.УВОД.....</b>	<b>1</b>
1.1. Крварење у ортопедској хирургији.....	3
1.1.1. Акутно крварење.....	4
1.1.2. Нежељени ефекти трансфузије алогене крви.....	4
1.1.2.1 Непосредне имунолошке реакције.....	5
1.1.2.2 Одложене имунолошке реакције.....	5
1.1.2.3 Непосредне неимунолошке реакције.....	5
1.1.2.4 Одложене неимунолошке реакције.....	5
1.2. Методе за смањење крварења у ортопедској хирургији.....	5
1.2.1. Хируршка техника.....	5
1.2.2. Контролисана интраоперативна хипотензија.....	7
1.2.3. Интраоперативно коришћење пнеуматске повеске код тоталне артропластике колена.....	8
1.3. Механизам хемостазе.....	8
1.3.1. Дефиниције.....	8
1.3.2. Ткивни тромбопластин.....	9
1.3.3. Микропартикуле.....	9
1.3.4. Фазе механизма хемостазе.....	9
1.3.5. Тромбоцити.....	10
1.3.6. Процес коагулације крви.....	10
1.3.6.1 Историјат.....	10
1.3.6.2. Целуларни модел коагулације.....	12
1.3.6.3. Регулација коагулације.....	14
1.3.7. Процес фибринолизе.....	14
1.3.8. Антифибринолитици .....	15
1.3.8.1 Транексамична киселина.....	15
1.3.8.1.1. Фармакокинетика.....	16
1.3.8.1.2 Фармакодинамика.....	16
1.3.8.1.3. Нежељени ефекти.....	18
1.3.8.1.4. Употреба транексамичне киселине код примарних артропластика колена.....	18
<b>2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА И РАДНЕ ХИПОТЕЗЕ .....</b>	<b>19</b>
2.1. Циљеви.....	20
2.2. Основне хипотезе.....	20
<b>3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ .....</b>	<b>21</b>
3.1. Критеријуми за укључивљење у студију .....	22
3.2. Критеријуми за не укључивљење у студију.....	22
3.3. Спинална анестезија.....	24
3.4. Тотална артропластика колена.....	24
3.5 Начин давања испитиваног лека.....	25
3.5.1. Испитивана група.....	25

3.5.2.	Контролна група.....	25
3.6	Мониторинг интраоперативних губитака крви.....	25
3.7.	Мониторинг постоперативних губитака крви.....	26
3.8.	Периоперативна употреба алогене крви.....	26
3.9.	Постоперативни лабораторијски мониторинг.....	26
3.10.	Постоперативни мониторинг постојања дубоке венске тромбозе.....	26
3.11.	Статистичка обрада података.....	26
<b>4.</b>	<b>РЕЗУЛТАТИ.....</b>	<b>28</b>
4.1.	Демографски подаци испитаника у испитиваној и контролној групи.....	29
4.1.1.	Удео болесника старијих од 65 година.....	30
4.1.2.	Степен ухрањености болесника.....	30
4.2.3.	АСА статус болесника.....	31
4.2.	Придружене болести.....	32
4.3.	Преоперативне вредности хемоглобина, хематокрита и тромбоцита.....	32
4.3.1.	Преоперативне вредности хемоглобина, хематокрита и тромбоцита по групама.....	32
4.4.	Дужина трајања операције, исхемије екстремитета и притисак у пнеуматској повесци.....	35
4.5.	Губици крви.....	37
4.5.1.	Интраоперативни губици крви.....	38
4.6.	Интраоперативна употреба кристалоидних и колоидних раствора.....	39
4.7.	Постоперативно крварење.....	42
4.7.1.	Постоперативно крварење након 6,12,24 сата.....	42
4.7.2.	Укупно постоперативно крварење.....	44
4.7.3.	Укупно периоперативно крварење.....	46
4.8.	Употреба крви и крвних деривата .....	47
4.8.1	Употреба алогене крви.....	48
4.8.2.	Утицај различитих фактора на вероватноћу добијања трансфузије алогене крви.....	48
4.8.3.	Укупна количина дате алогене крви.....	50
4.8.4.	Број датих јединица алогене крви.....	51
4.8.5.	Укупан број датих јединица алогене крви у узорку.....	52
4.8.6.	Укупан број датих јединица свеже смрзнуте плазме.....	52
4.8.7.	Време примене алогене крви.....	53
4.9.	Постоперативне вредности хемоглобина, хематокрита, тромбоцита.....	54
4.9.1	Постоперативне вредности хемоглобина.....	54
4.9.2	Постоперативне вредности хематокрита.....	56
4.9.3.	Постоперативне вредности тромбоцита.....	57
4.10.	Вредности АптТ и ПТ.....	59
4.10.1	Вредности АптТ.....	59
4.10.2.	Вредности ПТ.....	61

## Садржај

---

4.11.	Функционални опоравак болесника након операције.....	62
4.11.1.	Дужина боравка у болници.....	63
4.11.2.	Први оброк након операције.....	64
4.11.3.	Постоперативно седење.....	64
4.11.3.	Постоперативно стајање.....	64
4.11.4.	Постоперативно ходање.....	65
4.12.	Процена ризика од дубоке венске тромбозе.....	66
4.13.	Корелације.....	67
4.13.1.	Корелација укупног постоперативног крварења и дужине трајања операције.....	67
4.13.2.	Корелација укупног постоперативног крварења и дужине трајања повеске .....	68
4.13.3.	Корелација укупног постоперативног крварења и притиска у повесци.....	69
4.13.4.	Корелација интраоперативног крварења и укупног постоперативног крварења.....	70
<b>5.</b>	<b>ДИСКУСИЈА .....</b>	<b>71</b>
5.1.	Демографски подаци.....	72
5.2.	Старосна структура.....	72
5.3.	Полна структура.....	72
5.4.	Телесна маса болесника.....	73
5.5.	Индекс телесне масе.....	73
5.6.	АСА статус болесника.....	73
5.7.	Придружене болести.....	74
5.8.	Преоперативне вредности хемоглобина, хематокрита и тромбоцита.....	74
5.9.	Дужина трајања операције, дужина трајања исхемије и притисак у пнеуматској повесци .....	75
5.10.	Губици крви.....	76
5.10.1.	Интраоперативни губици крви.....	76
5.10.2.	Интраоперативна употреба кристалоидних и колоидних раствора.....	79
5.10.3.	Постоперативно крварење.....	80
5.11.	Употреба крви и крвних деривата.....	81
5.12.	Постоперативне вредности хемоглобина, хематокрита и тромбоцита.....	83
5.12.1.	Постоперативне вредности хемоглобина.....	83
5.12.2.	Постоперативне вредности хематокрита.....	84
5.12.3.	Постоперативне вредности тромбоцита.....	84
5.13.	Функционални опоравак након операције.....	86
5.14.	Ризик од дубоке венске тромбозе.....	86

## Садржај

---

<b>6. ЗАКЉУЧЦИ .....</b>	<b>89</b>
<b>7. ЛИТЕРАТУРА .....</b>	<b>91</b>
<b>8. ПРИЛОЗИ .....</b>	<b>102</b>

### ЛИСТА СКРАЋЕНИЦА

ADP	аденозин дифосфат
t-PA	ткивни плазмин активатор
ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i> - Америчко удружење анестезиолога
aPTT	активисано парцијално тромбопластинско време
PT	протромбинско време
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
i.v.	интра- венски
INR	<i>International normalized ratio</i> - Интернационални нормализовани однос
BMI	индекс телесне масе
ПОД	постоперативни дан
HgB	хемоглобин
Hct	хематокрит
Trci	тромбоцити
SD	стандардна девијација
95% IP	95% интервал поверења
r	Пирснор корелациони коефицијент
p	статистичка значајност
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences computer software</i>
TK	транексамична киселина
ТАК	тотална артропластика колена
ПОД	постоперативни дан
NATA	<i>Network for Advanced Transfusion Alternatives</i>
HES 6%	хидроксиетил скроб
ДВТ	дубока венска тромбоза
ПТЕ	плућна тромбоемболија

***ПОГЛАВЉЕ бр. 1***

**УВОД**

### 1.УВОД

У медицини, хируршке процедуре најчешће представљају узрок масивном крварењу. Кардиоваскуларне процедуре, трансплантација јетре као и опсежне ортопедске хируршке интервенције често су праћене значајним губицима крвног волумена (1).

Трендови у савременој медицини иду у правцу рестрикције употребе крви и крвних препарата. Чине се велики напори у истраживањима метода и техника које могу бити алтернативе за употребу крви као и самих техника за смањење периоперативног крварења. Крв је скуп биолошки материјал и као таква никада у потпуности сасвим безбедна. Иако је алогена крв данас безбеднија него икада, постоје извесни ризици повезани са њеном употребом. То су пре свега ризици од имунолошких и неимунолошких нежељених ефеката као и трансмисија одређених инфективних болести (2).

Напредак хируршких и анестезиолошких техника учинио је хируршку интервенцију уградње тоталне протезе колена успешном и безбедном. Међутим, пошто спада у опсежне ортопедске интервенције, праћена је некада значајним губицима крвног волумена.

Фармаколошки агенси за редуковање крварења у хирургији могу се сврстати у две групе: лекови који смањују интраваскуларни хидростатски притисак и друга група лекова која утиче на хемостазу, коагулацију или фибринолизу (3).

Ова докторска дисертација ће се бавити транексамичном киселином као антифибринолитиком и њеним утицајем на крварење код операција тоталне артропластике колена.



### 1.1. КРВАРЕЊЕ У ОРТОПЕДСКОЈ ХИРУРГИЈИ

Тотална артропластика колена спада у опсежне ортопедске хируршке интервенције и може бити праћена значајним губицима крви. По подацима из 2004 у Сједињеним Америчким Државама на годишњем нивоу се изведе преко 480,000 тоталних артропластика колена. Око половине њих захтева трансфузију, са просечно две јединице алогене крви. По њиховим подацима просечан губитак крви је око 1500 мл.

У Великој Британији број тоталних артропластика колена износи око 80,000 годишње. У досадашњој литератури интраоперативно и постоперативно крварење током тоталне артропластике колена варира између 340-1500 милилитара (4).

На Клиници за ортопедску хирургију и трауматологију, Клиничког центра Војводине у Новом Саду број елективних ортопедских операција је око 2000 за годину дана и изведе се око 300 примарних артропластика колена. Из претходних истраживања спроведених на нашој клиници просечно крварење код примарних артропластика колена је 1279 милилитара, 12.5% болесника добије једну јединицу алогене крви, 57.1% добије 2 јединице крви а чак 30.4 % је добијало 3 јединице крви.

Интраоперативно крварење зависи од тога да ли се користи пнеуматска повеска или не. Ако се користи пнеуматска повеска на екстремитету који се оперише, интраоперативно крварење је углавном минимално, јер се сама интервенција изводи у бескрвном оперативном пољу, док постоперативни губитак крви може бити значајан. Сама хируршка траума стимулише фибринолизу, а отпуштање пнеуматске повеске које се дешава на крају интервенције, доводи до поремећаја равнотеже између прокоагулантног и фибринолитичког система што додатно повећава постоперативно крварење (6, 7).

Хиперфибринолиза се дешава током и непосредно након саме интервенције и последица је васкуларне хипоксије, хипотензије, цитокина у циркулацији који сви доводе до ослобађања ткивног активатора плазминогена. Плазминоген се конвертује у плазмин који разграђује фибрин и изазива фибринолизу. Ова фибринолиза је интензивнија ако се користи пнеуматска повеска. Пик фибринолизе је 6 сати након хируршке интервенције и траје до 18 сати након операције.

Крварење тј. акутан губитак крви такође утиче на метаболизам фибриногена и након умереног крварења процес фибринолизе се убрзава. Код израженог крварења

овим ефектима се придружују поремећаји ацидо-базног статуса (ацидоза) и хипотермија, што даље ремети метаболизам фибрина.

Из свега наведеног се види да је ортопедска хирургија значајан потрошач крви и крвних деривата и да методама смањивања крварења могу бити остварене значајне уштеде (8, 9).

### 1.1.1 Акутно крварење

Главни терапијски циљ код акутног крварења је предупређивање настанка хеморагијског шока. У циљу осигурања ткивне оксигенације мора се обновити циркулаторни волумен да би се осигурао адекватан проток крви и крвни притисак. Интраоперативна употреба крви има за циљ поправљање акутне анемије и поправљање поремећаја коагулације другим крвним препаратима као што су свеже замрзнута плазма, тромбоцити и криопреципитат.

Акутно масивно крварење изазива ткивну хипоксију, ацидозу, хипотермију и системски инфламаторни одговор. Редукција вредности хемоглобина може индиректно пореметити и функцију тромбоцита јер су циркулишући еритроцити потребни да механички потискују тромбоците ка периферији зидова крвних судова да би могли доћи у ближи контакт са ендотелом. Анемија изазива и последичну вазодилатацију као и даљу инхибицију функције тромбоцита због смањене продукције аденозин-дифосфата и тромбоксана. Трансфузија крви у правим индикацијама и правовремено примењена је процедура која може спасити живот. Међутим примена трансфузије алогене крви није без компликација и увек се мора правилно одвагати ризик и добробит пре примене крви (10).

### 1.1.2. Нежељени ефекти трансфузије алогене крви (2, 11, 12)

Према патофизиолошком механизму све нежељене реакције везане за употребу алогене крви можемо поделити на имунолошке и неимунолошке, а према времену настајања на непосредне и одложене (касне).

#### 1. 1. 2.1. Непосредне имунолошке реакције:

- Акутне хемолитичке реакције
- Нехемолитичке фебрилне реакције
- Алергијске реакције

- Некардиогени плућни едем-ТРАЈИ (*Transfusion-Related Acute Lung Injury*)

### 1. 1. 2. 2. Одложене имунолошке реакције

- Пострансфузијска болест калем против домаћина (*Graft vs host disease-GVDH*)
- Пострансфузиона пурпура
- Алоимунизација

### 1. 1. 2. 3. Непосредне неимунолошке реакције

- Реакције због бактеријске контаминације
- Циркулаторно преоптерећење течностима (*Transfusion Associated Circulatory overload-TACO*)
- Неимунолошка хемолиза

### 1. 1. 2. 4. Одложене неимунолошке реакције:

- Оптерећење гвожђем код хроничне примене трансфузија
- Пострансфузионе инфекције (вирусне или протозоалне), изузетно ретке али могуће

## 1.2. МЕТОДЕ ЗА СМАЊЕЊЕ КРВАРЕЊА У ОРТОПЕДСКОЈ ХИРУРГИЈИ

### 1.2.1. Хируршка техника

Хируршка техника има пресудни значају смањивању интраоперативног крварења. Развој минимално инвазивних техника тоталне артропластике колена и пажљива дисекција ткива уз одговарајућу хемостазу значајно су утицли на смањење интраоперативног крварења. Доказано је да употреба интраоперативне дијатермије такође смањује крварење (4, 13).

### Примарна тотална артропластика колена

У последњих педесет година, примарна тотална артропластика колена се примењивала у разним облицима, али тек са бољим разумевањем механике зглоба колена сама процедура је постала успешна и ушла у широку клиничку употребу.

Први покушаји су били ресекционе артропластике и интерпозиционе артропластике које су користиле болесникова ткива: зглобну капсулу, кожу, мишиће, фасције, масно ткиво..итд.

Први артефицијелни имплантат је уграђен 1940. године. То је био имплантат фиксиран на феморалним кондилима и био је сличног дизајна као протеза зглоба кука. Касније је покушано и са уградњом тибијалне компоненте, али били су присутни проблеми са разлабављењем протезе и перзистирајућим болом.

Са разумевањем комплексности покрета у зглобу колена дизајн и механика протетског материјала се побољшавао. Џон Инсал је 1973. године дизајнирао оно што се данас сматра прототипом протезе зглоба колена. Нагласак је био на механици и нису покушавали да репродукују физиолошке покрете у колону. У 94% случајева ове протезе су имале век трајања више од 15 година, што је и данас импресиван податак.

Компоненте протеза су даље усавршаване и омогућиле су нормалну покретљивост и физиолошки обим окрета у колону. Цементна протеза колена ће и даље остати златни стандард, али се чине напори у истраживању бесцементних протеза које имају биоактивне површине (нпр. хидроксиапатит) и које за сада показују обећавајуће резултате.

Још увек се не зна тачно да ли је боље сачувати или ресецирати лигаменте колена. Дугорочне студије праћења још увек нису дале предност ни једној од метода. Изгледа да је ход боље очуван ако се лигаменти поштеде, нарочито ако говоримо о ходу уз и низ степенице.

### Индикације

Примарна индикација за тоталну артропластику колена је перзистирајући бол који ремети свакодневне активности узрокован артритисом. Ренгенографски налази морају корелирати са клиничком сликом. Све конзервативне мере лечења би требало да буду исцрпљене пре приступа оперативном лечењу.



Слика бр. 1 Рентгенски снимак пре и након тоталне артропластике колена

### Контраиндикације

Апсолутне контраиндикације су: инфекција у зглобу колена, инфекција на неком другом месту у организму, узнапредовале васкуларне болести, дисфункција екстензора, рекурватум деформитет због мишићне слабости.

Релативне контраиндикације су: медицинска стања која онемогућавају безбедно извођење анестезије, хирургије или постоперативне рехабилитације (13, 14).

#### 1.2.2. Контролисана интраоперативана хипотензија

Концепт контролосане интраоперативне хипотензије се користи већ више од 50 година у хирургији. Дефиниција контролосане хипотензије је смање систолног крвног притиска на 80-90 mmHg и редукција средњег артеријског притиска на 50-60 mmHg или редукција од 30% од почетних вредности. Употреба контролосане хипотензије у ортопедској хирургији је имала варијабилне резултате, који су били позитивни у смислу смањења интраоперативног крварења, али је било нежењених ефеката везаних за хемодинамску нестабилност и њене последице, нарочито код геријатријске популације коју имамо у ортопедској хирургији. Данас се као метода ретко користи у свакодневној пракси (15).

### 1.2.3. Интраоперативно коришћење пнеуматске повеске код тоталне артропластике колена

Харви Кушинг је 1940 године увео пнеуматску повеску код операција на екстремитетима. Коришћење преуматске повеске интаропеартивно доводи до бескрвног оперативног поља и одличне видљивости и диспозиције ткива при хируршком раду. Она у потпуности зауставља интраоперативно крварење. Међутим да данашњег дана постоје контроверзе да ли је треба примењивати или не. Поред жељеног ефекта на заустављање крварења постоји забринутост за нежељене ефекте. Дејство повеске је комбинација механичког дејства, исхемије, реперфузионе повреде као и одређених системских ефеката. Механички ефекти су узроковани самим притиском и обликом повеске и он може оштетити кожу, живце и крвне судове

Само трајање исхемије може изазвати оштећења, реперфузиона повреда у благом облику се може испољити као еритем и вазодилатација, а може бити повезана са инфекцијом ране и дубоком венском тромбозом.

Ефекти које ће пнеуматска повеска имати се могу редуковати одговарајућим притиском, трајањем до једног сата, одговарајућим обликом повеске (више од 9 cm за доњи екстремитет) као и коришћењем профилаксе дубоке венске тромбозе (16, 17, 18).

## 1.3 МЕХАНИЗАМ ХЕМОСТАЗЕ

Да би се на прави начин разумео механизам дејства транексамичне киселине, потребно је познавати физиолошке механизме хемостазе-спонтаног заустављања крви.

**Хемостаза** је један од виталних протективних механизма у људском организму за очување живота. Крв се у људском организму налази у затвореном систему под притиском, који је у биолошком смислу веома ефективан, међутим то човека као биолошко биће чини веома осетљивим на акутни губитак крви. Механизам хемостазе ту има виталну улогу у затварању система и спречавању акутног губитка крви.

### 1.3.1. Дефиниције

**Коагулација** је процес који резултира стварањем фибрина и тромба (тромбогенеза).

**Хемостаза** је коагулација која се дешава у физиолошким условима и има за циљ заустављање крварења из повређеног крвног суда.

**Тромбоза** је коагулација која настаје у патолошким условима и води до потенцијално штетне облитерације крвног суда.

У физиолошким условима крвни судови имају механизме за одржавање крви у течном стању. За ову улогу кључан је ендотел. Он лучи простаглицин, азот-моноксид, екто- АДПазе који имају за циљ да спрече агрегацију и активацију тромбоцита. Иако је одржавање крви у течном стању императив, гомилају се докази да се у малом обиму дешава стална активација коагулације. Овакав систем активације може имати улогу у припреми за брзи одговор коагулационог система када је то потребно у случају повреде крвног суда (21).

### 1.3.2. Ткивни тромбопластин (ткивни фактор)

Ткивни тромбопластин је интегрални мембрански протеин који се налази у три ћелијска одељка: 1) у глатким мишићним ћелијама крвних судова и перичитима око њих, 2) у моноцитима, гранулоцитима, ћелијама ендотела, 3) одређеним микропартикулама које слободно циркулишу у крви. Сваки од ових ћелијских одељака игра другачију улогу у процесу коагулације. Тромбопластин има једну од централних улога у процесу коагулације, активација ткивног фактора се дешава када се оголи субваскуларно ткиво након повреде крвног суда. Задатак ткивног фактора је да веже фактор V<sub>IIa</sub>, а након тога овај комплекс ткивни фактор - V<sub>IIa</sub>, активира фактор IX, фактор X и фактор VII (21, 22).

**1.3.3. Микропартикуле** (100-1000 nm) су везикуларне структуре настале од делова ћелијског зида тромбоцита, гранулоцита ендотелних ћелија, ћелија глатких мишића и у неким случајевима туморских ћелија. Оне садрже рецепторе од ћелија мајки и делове цитоплазме са деловима РНК. Субпопулација ових микропартикула може лучити ткивни фактор. Тачна улога овог циркулишућег ткивног фактора још није позната, али може имати удела у стварању патолошких тромбова и процеса тромбозе.

### 1.3.4. Механизам хемостазе

Престанак крварења из повређеног крвног суда се дешава помоћу три механизма:

1. Вазоконстрикције
2. Стварање тромбоцитног чепа
3. Процеса коагулације крви

**1.Вазоконстрикција** као један од механизма хемостазе има за задатак да смањи проток крви кроз повређени крвни суд и самим тим смањи крварење. Вазоконстрикција је иницијални одговор на повреду крвних судова. Сматра се да вазоконстрикција у

артериолоама и венулама настаје путем деполаризације миоцита у њиховим глатким мишићима, а томе доприноси и отпуштање вазоактивних медијатора (тромбоксан А<sub>2</sub>, серотонин) из ћелија васкуларног ендотела и активисаних тромбоцита. Капилари се не могу контраховати али се њихове ендотелне ћелије могу адхерирати једна за другу и затворити мање дефекте (21, 22, 23, 24).

### 1.3.5. Тромбоцити

#### Адхезија тромбоцита

Када се оголе колагена влакна у зиду оштећеног крвног суда, и прекрију површину оштећеног ендотела.

*Вон Вилебрандов фактор (Von Willebrand Factor)*

То је молекул који се налази у алфа гранулама тромбоцита и омогућава боље адхерирање тромбоцита на место повреде крвног суда. Такође формира ковалентни комплекс са фактором VIII, стабилизује га и спечава његово преурањено уклањање из циркулације (21, 22, 23).

#### Активација тромбоцита

Након адхерирања тромбоцити постају активисани и луче супстанце као што је АДП (аденозин дифосфат) и тромбоксан, који доводе до још веће агрегације тромбоцита на месту оштећења. Овако створен тромбоцитни чеп представља брану од даљег губљења крви (21, 22, 23, 24).

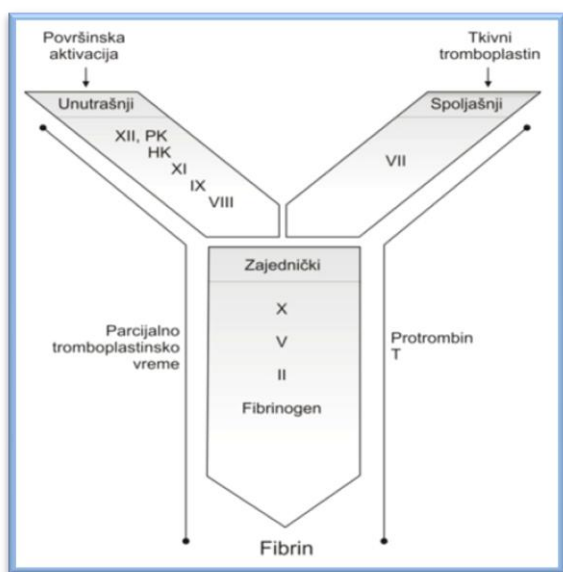
### 1.3.6. Процес коагулације крви

#### 1.3.6.1. Историјат

Првобитно се сматрало да приликом контакта крви и ваздуха при повреди крвног суда долази до коагулације, а тек у 19-том веку се почело увиђати да процес коагулације може бити условљен постојањем специфичних компонената у самој крви. Почетком 20-тог века је утврђено постојање фибриногена и да његовим конвертовањем од стране тромбина настаје фибрин. Међутим, тек између 1940.год и 1950.год. су откривени коагулациони фактори који доводе до стварања тромбина. Ови нови фактори су именовани или по људима који су их открили или по првим болесницима код којих је тај дефицит откривен. Нумерисани су по редоследу откривања. Два независна тима научника - Ратноф и сарадници и Дејвис и Мекфарланд су 1964. године објавила теорију о коагулацији као каскадном систему хемијских реакција (*"waterfall*



*hypothesis*“). По њима је систем коагулације серија догађаја, где један фактор коагулације активира другог и на крају резултира стварањем тромбина. Он дели процес формирања фибрина у два одвојена хемијска процеса: спољашњи и унутрашњи пут. Оба пута генеришу фактор Ха, од кога започиње заједнички пут коагулације и резултује стварањем тромбина који претвара фибриноген у крајњи продукт – фибрин. Овај каскадни модел је дуго био у употреби и имао је своје место у разумевању каскадних ензимских процеса који настају у коагулацији *in vitro*. Истраживања овог каскадног модела су довела до бољег разумевања лабораторијских тестова за испитивање коагулационог система. На пример, дефицијенције екстрининг или спољњег пута су се испитивале са тестом протромбинског времена (*PT prothrombin time*), док су се дефицијенције унутрашњег или интрининг пута као и заједничког пута могле утврдити тестом активисаног парцијалног тромбoplastинског времена (*aPTT-activated partial thromboplastin time*). Овај модел међутим није могао објаснити оно што се дешава са системом коагулације *in vivo* (25, 26).



Слика 2. Каскадни модел коагулације

### Фактори коагулације

назив	функција
Фактор I - фибриноген	ствара фибринску мрежу
Фактор II - протромбин	активира факторе I, V, VII, XIII, протеин Ц тромбоците
Фактор III - ткивни тромбoplastин ( <i>tissue factor</i> )	кофактор за VIIa
Фактор IV - јонизовани калцијум (Ca <sup>++</sup> )	
Фактор V - проакцелерин	кофактор за фактор X
Фактор VI - шести фактор	фактор V, фактор Va
Фактор VII - проконвертин	активира факторе IX, X
Фактор VIII - антихемофилијски глобулин А	кофактор за фактор IX
Фактор IX - Крисмас фактор, антихемофилијски глобулин Б	активира фактор X
Фактор X - Стјуарт-Проверов фактор	активира фактор II
Фактор XI - плазма тромбoplastин фактор	активира факторе XII, IX и прекаликреин
Фактор XII - Хагеманов фактор	активира прекаликреин и фибринолизу
Фактор XIII - фактор стабилизације фибрина	учвршћује тромб

Табела 1. Фактори коагулације

#### 1.3.6.2. Целуларни модел коагулације

Целуларни модел коагулације представља модеран концепт коагулације јер се из истраживања везаних за ову област увидело да је модел ензимске каскаде сувише поједностављен модел и да се процес коагулације дешава другачије “*in vivo*”, и да у том процесу значајну улогу имају ћелије (тромбоцити, ткивни тромбoplastин кога луче ћелије). Овај модел је предложен од стране Хофмана и Монроа (*Maureen Hoffman, Dougland Monroe*) осамдесетих година прошлог века. Целулани модел представља процес коагулације такође у етапама, али које се *in vivo* динамички прекалапају у времену. То су фаза иницијације, фаза амплификације, фаза пропације и фаза стабилизације (27, 28).

#### Фаза иницијације

Процес започиње са ткивним тромбoplastином који луче ћелије оштећеног васкуларног ендотела и везује се са фактором VIIa који се налази у циркулацији у малим количинама. Он даље тригерује коагулацију активишући IX фактор у своје



### 1.3.6.3. Регулација коагулације

Симултано са процесима коагулације активирају се и процеси инхибиције коагулације, јер иако је коагулација физиолошки и одбрамбени процес, њено ширење се мора ограничити само на регију повређеног крвног суда и не сме доћи од генерализације процеса. Због свега тога се активирају процеси инхибиције коагулације (34, 36, 36, 37).

### Контрола нивоа тромбина

Постоје три основна регулаторна механизма контроле тромбина:

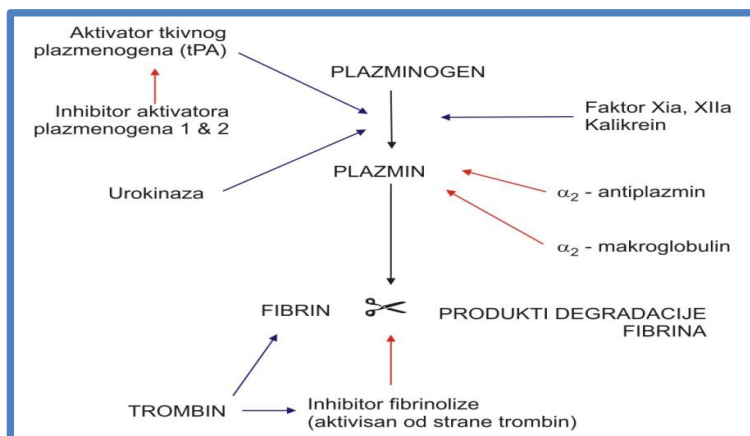
1. Одржавање циркулишућег тромбина у инактивном облику
2. инхибиција активације фактора VIII и V дејством протеина Ц и С
3. Специфична инхибиција тромбина са: Анти - тромбином III, Алфа2 – макроглобулином, Хепарин кофактором II, алфа1 – трипсином.

Контролишући стварање и активност тромбина лимитира се и стварање фибрина (36, 38).

### 1.3.7. ПРОЦЕС ФИБРИНОЛИЗЕ

Крвни угрушак, коагулум, је привремена творевина. Истовремено са формирањем коагулума почиње процес репарације самог крвног суда. Епителијалне ћелије на маргинама крвног суда почињу да се деле. Ове ћелије ће на послетку испунити дефект крвног суда. Такође и фибробласти почињу да се деле и доприносе репарацији зида крвног суда.

Тада започиње процес лизе- разградње угрушка. Сам угрушак стимулише секрецију ткивног активатора плазминогена кључне супстанце за разградњу коагулума. Овај ензим катализује реакцију активације плазминогена у плазмин. Плазмин је ензим који разлаже фибринску мрежу.



Слика 4 Процес фибринолизе

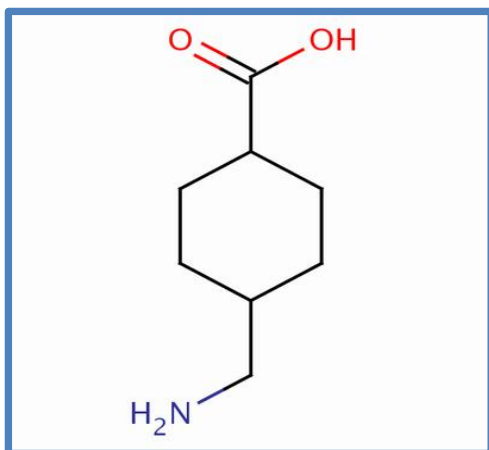
### 1.3.8. Антифибринолитици

Плазмин припада групи ензима серинских протеаза, и из свега претходно наведеног се види да је он кључни ензим за разградњу фибрина тј. фибринолизу. Група супстанци која припада инхибиторима серинских протеаза су антифибринолитици, јер везујући се за плазмин и инактивишући га, спречавају процес фибринолизе. У ту групу спада апротинин који је природна супстанца која се добија од екстракта говеђих плућа и нафамостат који је синтетска и још две синтетске супстанце који су аналоги лизина: епсилон-аминокапроична и транексамична киселина (1, 39, 40).

#### 1.3.8.1. Транексамична киселина

Први пут је откривена 1957. године када је група јапанских аутора вршила истраживања, систематски тражећи супстанцу са антифибринолитичким својствима која би се могла клинички употребљавати у заустављању крварења. Истраживали су преко 400 једињења, а међу њима и есенцијалну аминокиселину лизин, али она није имала довољно изражена антифибринолитичка дејства, па се започело са испитивањима аналога. Транексамична киселина је синтетички дериват аминокиселине лизин. Она делује тако што се реверзибилно везује за молекуле плазминогена на месту где се иначе везује лизин и на овај начин се формира реверзибилни комплекс лека и плазминогена. На тај начин инхибише реакцију плазминогена и тешког ланца плазмине са лизинским партикулама на површини фибрина. Иако плазминоген још увек може бити формиран под овим околностима, он не може везати и разградити фибрин.

Овај процес успорава фибринолизу. Транексамична киселина не делује системски на коагулацију, не мења број и функцију тромбоцита, као ни активисано парцијално тромбoplastинско време и протромбинско време (*activated partial thromboplastin time- aPTT, prothrombin time- PT*) (41, 42).



Слика 5 Хемијска структура транексамичне киселине

### 1. 3. 8. 1. 1. Фармакокинетика:

Подаци добијени испитивањима здравих добровољаца показују да је након оралне употребе максимум плазма концентрације лека 3 сата од оралног уношења. Присуство хране у желуцу не ремети ресорпцију или друге фармакокинетске особине лека. Након интравенског давања болус дозе од 1 грама, максималне плазма концентрације се постижу након 5 и 15 минута, дифундује брзо у синовијалну течност и синовијалне мембране. Терапијске плазма концентрације које су потребне за 80% редукцију активности плазминогена су  $10 \text{ ng/ml}$ . Интравенска доза транексамичне киселине од  $10 \text{ mg/kg}$  идеалне телесне тежине одржава овакве концентрације у плазми у трајању од 3 сата. После интравенске примене транексамичне киселине елиминација пролази кроз триекспоненцијалну фазу и преко 95% се непромењено излучује урином. Тотална кумулативна екскреција лека након интравенске дозе је око 90% за 24 сата. Лек пролази крвно-мождану баријеру, брзо пролази у зглобну течност и синовијалне мембране. Екскреција у мајчино млеко је ниска и представља тек 1% од пика концентрације у плазми. Такође пролази и кроз плаценталну баријеру (42).

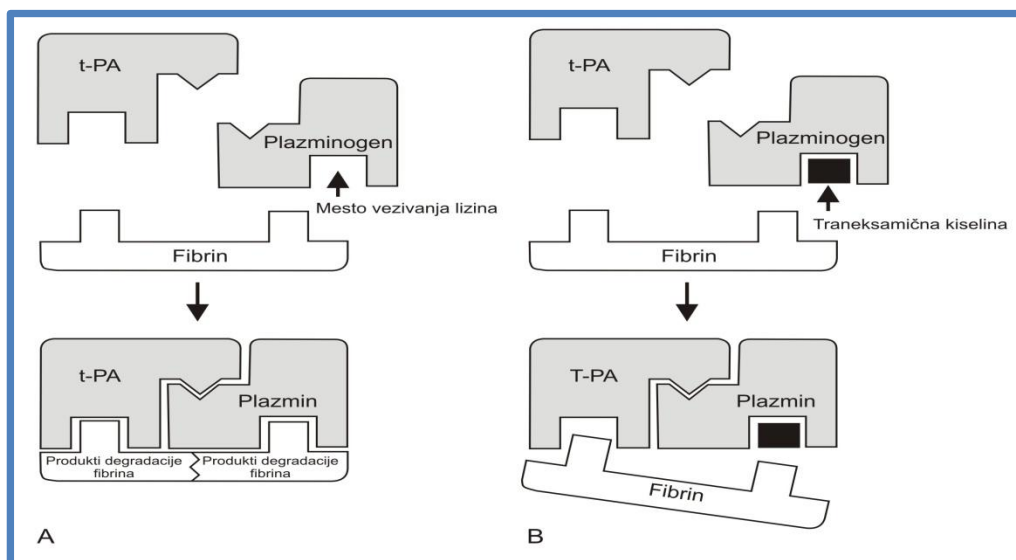
### 1. 3. 8. 1. 2. Фармакодинамика:

Хумани плазминоген поседује места за везивање лизина која су важна за везивање фибрина и  $\alpha_2$ -антиплазмина. Једно од ових места има висок афинитет за везивање транексамичне киселине, док друга места поседују слаб афинитет. У физиолошким условима плазминоген се везује за фибрин помоћу места за везивање лизина и у присуству ткивног плазминоген активатора претвара се у плазмин(t-PA).

Транексамична киселина делује баш на овом месту за везивање лизина. Она делује тако што се реверзибилно везује за ово место и формира се реверзибилни комплекс транексамичне киселине и плазминогена. На тај начин се инхибише реакција плазминогена и тешког ланца плазмина са лизинским партикулама на површини фибрина. Иако плазминоген још увек може бити формиран под овим околностима, он не може везати и разградити фибрин. Овај процес успорава фибринолизу. Истовремено док је плазминоген блокиран транексамичном киселином, за њега се не може везати ни а2-антиплазмин који иначе инактивише плазмин.

Када се упоређује потенцијал за везивање епсилон – аминокaproичне киселине и транексамичне киселине, потенцијал за везивање транексамичне киселине је 6-10 пута већи. Транексамична киселина конкуритивно инхибише и активацију трипсиногена од стране ентерокиназе а у концентрацијама које су четири пута веће, неконкуритивно инхибише протеолитичку активност трипсина. Лек такође слабо инхибише тромбин.

Код операција тоталне артропластике зглоба колена супримирање фибринолизе се огледа у редукцији Д-димера, у односу на болеснике којима није давана транексамична киселина. Транексамична киселина не делује системски на коагулацију ( не мења број и функцију тромбоцита, аПТТ и ПТ). Истовремена примена хепарина не ремети функцију транексамичне киселине (41,42).



Слика 6 Механизам деловања транексамичне киселине

### 1. 3. 8. 1. 3. Нежељени ефекти

Транексамична киселина се добро толерише, нежељени ефекти су ретки и манифестују се у виду мучнине или дијареје. Нема мутагених нити нежељених ефеката на плод. Ретиналне промене које се могу видети код примене у токсичним дозама, не јављају се приликом примене у терапијским дозама. Могу се јавити поремећаји колорног вида и у том случају се одмах обуставља терапија (42,43).

### 1. 3. 8. 1. 4. Употреба транексамичне киселине код примарних артропластика колена

Транексамична киселина је лек који се већ педесетак година користи у различитим гранама медицине: кардиохирургији, трансплантационој, ортопедској хирургији, урологији (трансуретрална ресекција простате), гинекологији (појачана менструална крварења), оралној хирургији (локална употреба) и крварењима из горњих партија дигестивног тракта (3).

Прва истраживања везана за употребу транексамичне киселине у ортопедској хирургији код уградње тоталне протезе колена, вршена су средином деведесетих година прошлог века. Примењиване дозе транексамичне киселине биле су 15 mg/kg непосредно пре издувавања пнеуматске повеске, и доказано је да постоји смањење периперативних губитака крви за око 54%. Касније су и други аутори користили сличне методе истраживања и добили сличне резултате. Коришћени су разни режими дозирања, али су сви добијали униформне резултате у смислу смањења периперативног крварења и употребе алогене крви. До данас нема консензуса о дозном режиму. Танака (*Tanaka*) је вршио испитивање различитих дозних режима и њихове ефикасности код хируршких интервенција уградње тоталне протезе колена. Утврдио је да се најбољи ефекти примене транексамичне киселине постижу непосредно по почетку хируршке интервенције и непосредно пре отпуштања пнеуматске повеске (41, 45).

Током 2006. године урађена је мета-анализа која је показивала успешност примене транексамичне киселине у смањењу периперативног крварења.

Каснији радови такође показују оправданост употребе транексамичне киселине у различитим дозним режимима и начинима употребе (орално, интраартикуларно, локално).



***ПОГЛАВЉЕ бр. 2***

**ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА И РАДНЕ ХИПОТЕЗЕ**

### 2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА И РАДНЕ ХИПОТЕЗЕ

#### 2. 1. Циљеви истраживања

1. Утврдити утицај транексамичне киселине на периперативно крварење код операција уградње тоталне протезе колена.
2. Утврдити значај транексамичне киселине на периперативну примену алогене крви код операција уградње тоталне протезе колена.

#### 2. 2. Основне радне хипотезе од којих се у истраживању полази:

1. Транексамична киселина статистички значајно смањује обим периперативног крварења код операција уградње тоталне протезе колена.
2. Транексамична киселина утиче на смањење количине периперативно дате алогене крви до 40 % код операција уградње тоталне протезе колена.

***ПОГЛАВЉЕ бр. 3***

**МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ**

### 3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Истраживање је спроведено као контролисана, проспективна, рандомизована, душло слепа студија која се изводила на Клиници за ортопедску хирургију и трауматологију, Клиничког Центра Војводине у Новом Саду. У студију су укључени болесници оба пола, старији од 18 година којима је била уграђивана примарна елективна тотална протеза колена. Истраживање је спровођено током 2012. и 2013. године, у трајању од две године.

Током истраживања испитано је укупно 96 болесника, који су подељени у две групе: испитивану (48 болесника) и контролну (48 болесника). Испитивана група је интраоперативно добијала транексамичну киселину а контролна група је добијала 0.9% физиолошки расвор.

Преоперативно су сви болесници предвиђени за оперативни захват уградње тоталне протезе колена прошли детаљан преглед у анестезилошкој амбуланти, где су болесник и сва медицинска документација пажљиво прегледани и доношена је одлука о могућности укључивања у студију.

По пријему на Клинику за ортопедску хирургију и трауматологију са свим болесницима који су задовољавали критеријуме за укључење у студију, био је спроведен разговор од стране истраживача у којем су били упознати са специфичностима анестезије и постоперативног опоравка, као и о самом истраживању. Након тога болесници су потписивали информисани пристанак за укључење у студију.

#### 3. 1. Критеријуми за укључивање у студију:

- Пунолетне особе оба пола, које се подвргавају операцији једностране уградње тоталне протезе колена, због дегенеративних обољења колена
- Само примарне елективне артропластике колена
- Болесници код којих ће бити примењивана спинална анестезија
- Болесници АСА статуса 1-3
- Болесници који су дали писмени пристанак за учешће у истраживању

#### 3. 2. Критеријуми за не укључивање у студију:

- Болесници који имају познату алергију на транексамичну киселину
- Болесници са поремећајима коагулације (*aPTT*, *PT*, изван нормалног опсега)

## Материјал и методе

---

- Болесници са претходном анамнезом тромбоемболијског догађаја било које врсте (акутни инфаркт миокарда, цереброваскуларни инзулт, плућна тромбоемболија, дубока венска тромбоза и др.)
- Болесници који су 24 часа преоперативно добијали свеже смрзнуту плазму и друге продукте крви или лекове који утичу на систем коагулације
- Болесници са тешким срчаним обољењима (NYHA III i IV)
- Болесници са вредностима креатинина: 115  $\mu\text{mol} / \text{l}$  за мушкарце и 100  $\mu\text{mol} / \text{l}$  за жене (47).
- Болесници са јетреном инсуфицијенцијом
- Болесници са урођеном тромбофилијом

Након потписивања информисаног пристанка (прилог бр.) на анестезију и истраживање, болесници су били укључени у студију. Рандомизација се вршила путем 50 унапред припремљених коверти, 25 за испитивану групу и 25 за контролну групу. Подела болесника на контролну и испитивану групу се вршила тако што би болесник отварао коверту у којој би писало у коју ће групу бити сврстан и та коверта би била издвојена, када смо потрошили свих 50 коверата, процес је био још једном поновљен.

За потребе студије је био направљен индивидуални протокол за сваког болесника. У њега су били уношени подаци који се односе на опште карактеристике болесника пол, године, телесна висина, телесна маса, АСА (*American Society of Anesthesiologists*) статус, као и дијагноза, претходне болести, претходна терапија, преоперативни лабораторијски налази (хемоглобин, хематокрит, тромбоцити, уреа, креатинин, протромбинско време и активисано парцијално тромбoplastинско време). Уношено је и време трајања операције, време трајања повеске, висина притиска у повесци (mmHg), бележено је интароперативно кварење у аспиратору и у газима, количина колоида, кристалоида и крвних продуката, постоперативно крварење у дренажама, постоперативне вредности хемоглобина, хематокрита, тромбоцита, аПТТ, ПТ, дужина боравка у болници, време првог obroка, вертикализације, ходања, постоперативна употреба аналгетика, Велсов скор (*Wells score*) за тромбоемболију (прилог бр 4). Унос ових података и процену крварења интраоперативно је радио истраживач, а на одељењу су то радиле медицинске сестре уз надзор истраживача.

Дванаест часова преоперативно сви болесници су добили субкутани нискомолекуларни херпарин надропарин калцијум (*Fraxiparine 2850 u. j./0.3ml, GlaxoSmithKline*), дозиран према телесној тежини. Ову дозну шему надропарина су

болесници добијали до отпуста из болнице. Двадесет четири часа пре операције болесници нису користити нестероидне антиинфламаторне лекове. Сат пре хируршке интервенције сви болесници су добили интравенски антибиотик цефазолин (*Primaceph, Pharmaswiss*).

У просторији за преиндукцију, пре саме процедуре, свим болесницима је пласирана и.в.канила (18G или 14G) у вене дорзума шаке или подлактице. Започето је са и.в. применом кристалоида и дата је једна интравенска доза мидазолама од 1-2 милиграма. Након тога болесник је премештан у операциону салу где се приступило извођењу спиналне анестезије. Сви болесници који су учествовали у истраживању су били у спиналној анестезији.

### 3. 3. Спинална анестезија

Извођена је у седећем положају болесника, спиналном иглом 27 G или 26 G, у нивоу између 3. и 4. лумбалног пршљена (L3-L4), са изобарним бупивакаином 0.5% (*Marcaïn spinal 0.5%, Asta Zeneca*). у дози од 15mg (3ml). Локална инфилтративна анестезија пре убода се изводила са 2 ml 2% лидокаина (*Lidokain-hlorid 2%, Galenika a.d.*). Интраоперативно је спровођен стандардни мониторинг континуирано праћење рада срца електрокардиограмом (D II одвод), неинвазивно мерење крвног притиска пулсна оксиметрија (*Infinity Delta XL, Drager*).

Постоперативно пацијенти су били смештени у собу за постоперативни надзор, док се ниво сензорне блокаде у спиналној анестезији не би снизио (спустио) за два дерматома од нивоа који је постојао интраоперативно. Након тога болесници би били премештани на одељење.

### 3. 4. Тотална артропластика колена

Операција тоталне артропластике колена је извођена од стране истог хируршког тима, истом стандардном техником, уз коришћење пнеуматске повеске ширине 13 cm, надуване на 100 (mmHg) више од систолног притиска. Након преоперативног чишћења и изоловања оперативног поља, колелу се приступа медијалним парapatеларним мидвастус приступом. Следи ресекција зглобних површина бутне кости и голењаче према одговарајућим шаблонима. Интраоперативна хемостаза се вршила електрокаутеризацијом. Након пробног постављања елемената протезе, испирања оперативног поља и сушења, коштани крајци се цементирају. Сва колена су оперисана

у задњој стабилизацији (ресекција постериорног укрштеног лигамента). Након добијања пуне покретљивости и стабилности у зглобу колена, поставља се вакум дрен (*Redon-Vacuum Aspirator Safe 500ml OP-system, Dahlhausen, Germany*) и рана се затвара по слојевима. Ставља се газа и Робертсонсов (*Robert-Jones*) завој.



Слика бр 7 Тибјални и феморални део протезе колена

### 3. 5. Начин давања испитиваног лека (транексамичне киселине):

**3. 5. 1. Испитивана група** - је добијала транексамичну киселину у два наврата у дози од 15 mg /kg и 10 mg/kg у виду континуиране и.в. инфузије у трајању од 15 минута. Прво давање лека:непосредно након увода у анестезију. Друго давање лека: 15 минута пре отпуштања пнеуматске повеске.

**3. 5. 2. Контролна група** - је добијала исту количину 0.9% физиолошког раствора. Прва примена: непосредно након увода у анестезију. Друго примена: 15 минута пре отпуштања пнеуматске повеске.

Растворе лека и 0.9% физиолошког раствора је припремала медицинска сестра/техничар запослени на анестезији, који не учествују у студији. На тај начин истраживање је било дупло слепо, јер ни лекар који је вршио истраживање, ни болесник нису знали да ли је употребљен испитивани лек или 0.9% физиолошки раствор. На основу спољашњег изгледа раствора се такође не може закључити да ли се ради о испитиваном леку или 0.9% физиолошком раствору.

### 3. 6. Мониторинг интраоперативних губитака крви

Интраоперативни губитак крви је бележен и мерен као губитак у аспиратору и губитак на газима. Уколико се примењивала аутологна трансфузија, код тих болесника бележила се укупна количина сакупљене крви у апарату за периоперативно спашавање

крви “*Cell Saver*“(Haemonetics 5+,USA) као и количина која је аутотрансфундована пацијенту.

### 3. 7. Мониторинг постоперативних губитака крви

Постоперативни губитак крви се мерио након 6. и 12. сата првог постоперативног дана и након 24 сата другог постоперативног дана, као губитак на дренаже мерен у милилитрима, након чега се приступало вађењу дрена (*Redon-Vacuum Aspirator Safe 500ml OP-system, Dahlhausen, Germany*).

### 3. 8. Периоперативна употреба алогене крви

Бележио се број примењених јединица крви и број укупно добијених милилитара крви и осталих крвних продуката, као и време њихове примене.

Ниво хемоглобина при којем се започињало давање трансфузије алогене крви било је 9 g/dl (трансфузиони тригер), а уколико су постојали клинички знаци срчане исхемије, трансфузија алогене крви се започињала и при вишим вредностима хемоглобина.

Трансфузија алогене крви била је обезбеђена из Завода за трансфузију Нови Сад.

### 3. 9. Постоперативни лабораторијски мониторинг

Вредности комплетне крвне слике (вредности хемоглобина, хематокрита, леукоцита и тромбоцита) су биле рађене првог, другог и трећег постоперативног дана. Параметри хемостазног механизма (*aPTT, PT, INR-international normalised ratio*) првог постоперативног дана.

### 3. 10. Постоперативни мониторинг постојања дубоке венске тромбозе

Свакодневно су се клинички пратили знаци постојања дубоке венске тромбозе према клиничком скору (*Wells score for PE, revised Geneva score for PE*). (Прилог бр..)

### 3. 11. Статистичка обрада података

Подаци су представљени као просек ( $\bar{X}$ ), стандардна девијација (SD), 95% интервал поверења, најмања вредност (Min), највећа вредност (Max), медијана са интеркварталним распоном (25 перцентил, 75 перцентил), број и проценат n (%) у зависности од врсте података. Расподеле параметријских вредности су представљене



правоугаоним дијаграмима. Разлике између две групе су утврђиване Студентовим t-тестом или Ман Витни U тестом у зависности од природе података.

Разлике преоперативних и постоперативних вредности су поређене t-тестом упарених вредности. Разлика између вредности испитиваних након 6 сати, након 12 и након 24 сата су одређиване једнофакторском анализом варијансе са поновљеним мерењима.

Израчунат је апсолутни ризик и релативни ризик за укупни губитак крви. Утицај неких фактора на трансфузију је одређиван помоћу бинарне логистичке регресивне анализе.

Везе између укупног постоперативног крварења са интраоперативним крварењем, притиском у повесци, дужином трајања повеске и временом трајања операције добијене су Пирсоновом корелационом анализом и линеарним регресивним моделом.

За тестирање хипотеза разлика учесталости проматраних параметара коришћен је  $\chi^2$  test и Фишеров егзактни тест.

Подаци су обрађени у IBM SPSS Statistics 20. Статистичка значајност је на нивоу  $p < 0,05$ . Подаци су представљени табеларно и графички.

## **ПОГЛАВЉЕ 4**

## **РЕЗУЛТАТИ**

### 4. РЕЗУЛТАТИ

#### 4.1 Демографски подаци испитаника у испитиваној и контролној групи

Истраживањем је обухваћено укупно 96 болесника, који су се подвргавали елективној хируршкој интервенцији уградње тоталне протезе колена, испитивану групу чинило је 48 болесника, код којих је била примењивана транексамична киселина у циљу смањивања периперативног крварења а контролну групу 48 болесника, код којих овај медикамент није био примењиван.

Демографски подаци болесника у испитиваној и контролној групи су представљени у табели 2.

Tabela 2. Демографски подаци болесника у испитиваној и контролној групи  
( $\bar{X} \pm SD$ )

Група	Испитивана	Контролна	Значајност
Годинеживота (године) <sup>†</sup>	66,10±6,442	65,90±8,296	нс
Индекс телесне масе (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>†</sup>	30,37±5,32	31,49±6,917	нс
Пол (мушко/ женско) <sup>‡</sup>	9/39	11/37	нс

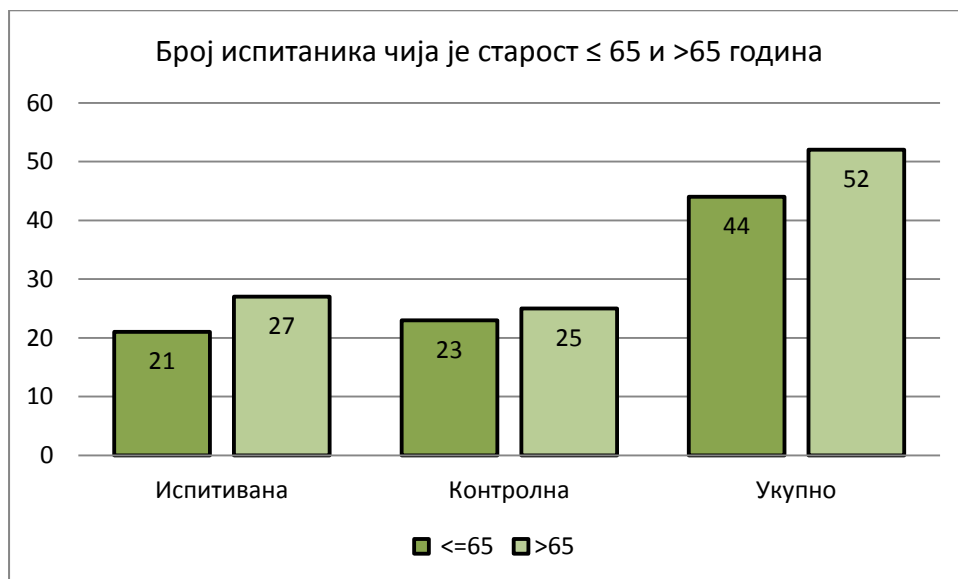
<sup>†</sup>t-тест; <sup>‡</sup>  $\chi^2$  test; нс-нема статистички значајних разлика;

Болесници испитиване групе су незнатно старији од испитаника контролне групе али то није имало статистичку значајност и просечна старост је 66 година. Просечне вредности индекса телесне масе су преко 30 kg/m<sup>2</sup> у обе групе. У контролној групи индекс телесне масе износио 31,49±6,917 kg/m<sup>2</sup>, а у испитиваној групи просек је нешто мања вредност 30,37±5,32 kg/m<sup>2</sup>.

У укупном узорку је било око 80% жена, што је статистички значајно више (p<0,001) него мушкараца. Резултати  $\chi^2$  теста независности су показали да је полна структура у односу на посматране групе била уједначена ( $\chi^2=0,063$ ; df=1; p=0,802).

##### 2.1.1. Удео болесника старијих од 65 година

Удео болесника старијих од 65 година је приказан на фрафикону 1.

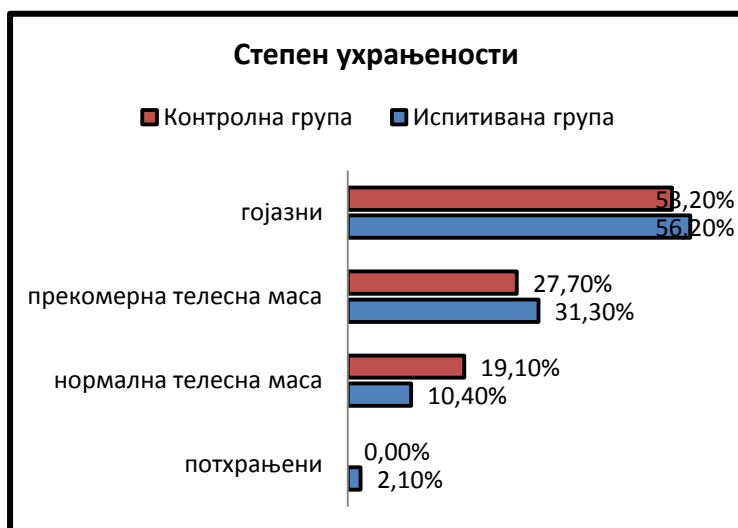


Графикон 1 Број испитаника чија је старост  $\leq 65$  и  $>65$  година

Са графикона 1 уочавамо да је удео пацијената старијих од 65 година био нешто већи у обе испитиване групе у односу на млађе пацијенте, али та разлика није била статистички значајна ( $p > 0,05$ ). Посматране групе се нису статистички значајно разликовале по уделу пацијената старијих од 65 година ( $\chi^2 = 0,042$ ,  $p = 0,838$ ).

### 4.1.2. Степен ухрањености болесника (*BMI-Body Mass Index*)

Степен ухрањености испитиваних болесника (*BMI*) је приказан на графикону 2.



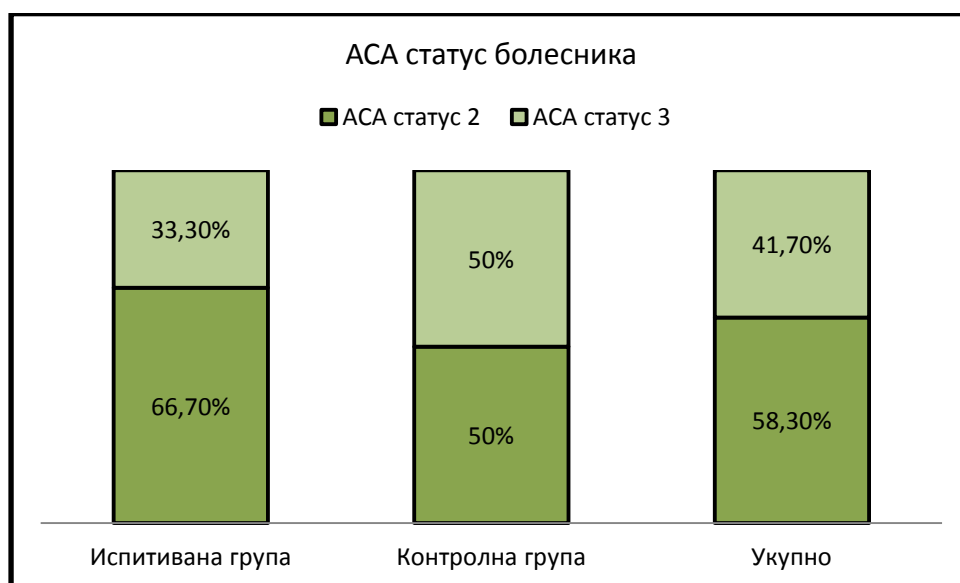
Графикон 2 Степен ухрањености болесника у посматраним групама

Више од половине болесника у обе групе је било гојазно. У испитиваној групи је било нешто више пацијената са прекомерном масом и гојазних у односу на

контролне групе (графикон 2), али није било статистички значајних разлика у степену ухраности између две посматране групе ( $\chi^2 = 2,192$ ;  $p=0,534$ ).

### 4.1.3. АСА статус болесника (*American Society of Anesthesiologists ASA*)

Процена преоперативног ризика код болесника је вршена путем АСА класификације. Вредности АСА статуса у обе испитиване групе и у укупном узорку су приказане на графикону 3.



Графикон 3 . АСА статус болесника

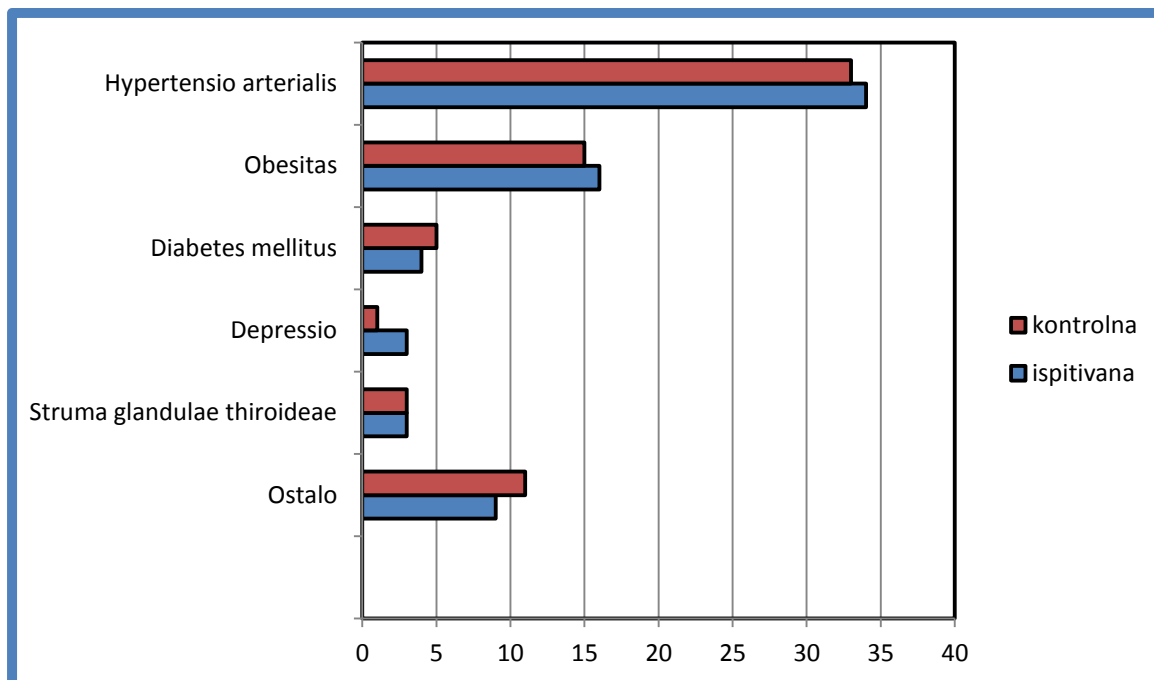
Сви испитивани болесници су припадали АСА 2 или АСА 3 групи. У испитиваној групи 32 болесника (66,7%) имало је АСА статус 2, а 16 болесника (33,3%) имало је АСА статус 3, док је у контролној групи исти број пацијената 24 (50%) имао АСА статус 2 и АСА статус 3 (графикон 3).

Не постоји статистички значајна разлика у броју испитаника са вредностима АСА статуса 2 и 3 између две посматране групе ( $\chi^2=2,743$ ;  $p=0,147$ ).

У испитиваној групи је било статистички значајно више испитаника са АСА 2 у односу на АСА 3 ( $\chi^2=5,333$ ;  $p=0,021$ ).

### 4.2. ПРИДРУЖЕНЕ БОЛЕСТИ

Придружене болести по групама су приказане на графикону 4.



Графикон 4 Придружене болести по групама

У нашем истраживању највећи број испитиваних болесника у обе групе боловао је од повишеног крвног притиска, а затим по учесталости следи гојазноста и дијабетес (графикон 4).

У односу на поменуте пратеће болести није било статистички значајних разлика међу групама.

### 4.3 ПРЕОПЕРАТИВНЕ ВРЕДНОСТИ ХЕМОГЛОБИНА (Hgb), ХЕМАТОКРИТА (Hct) И ТРОМБОЦИТА (Trci)

#### 4.3.1. Преоперативне вредности хемоглобина, хематокрита и тромбоцита у групама

У склопу преоперативне припреме свим испитиваним болесницима су праћене вредности хемограма. Просечне преоперативне вредности хемоглобина, хематокрита и тромбоцита код болесника у обе групе су биле у границама референтних вредности.

Преоперативне вредности хемоглобина, хематокрита и тромбоцита у групама су дате у табели 3, а расподела вредности на графиконима 5 – 7.

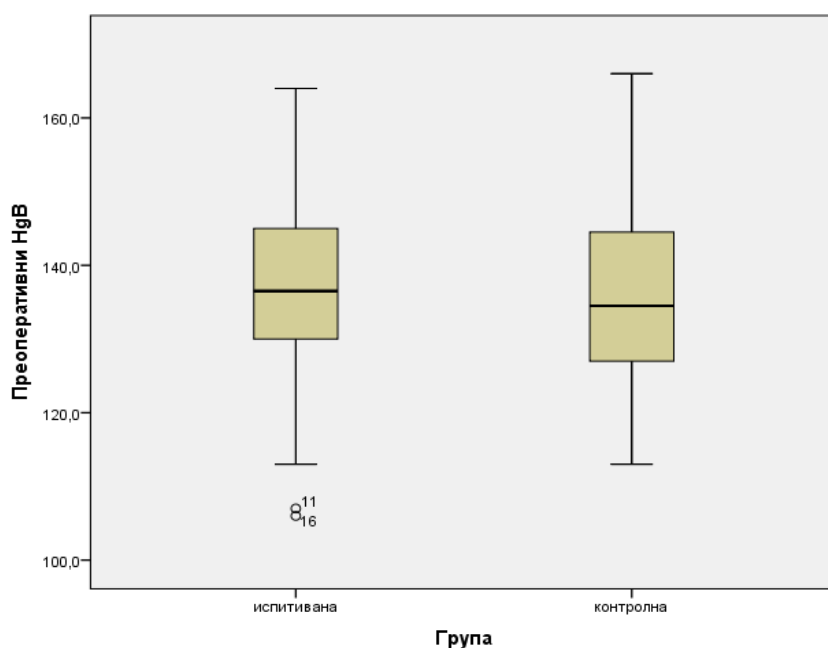
## Резултати

Табела 3. Преоперативне вредности хемоглобина, хематокрита и тромбоцита у групама

Група	Испитивана		Контролна		Значајност
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	
Хемоглобин (g/l)	137,25	13,209	135,02	12,248	нс
Хематокрит	0,408	0,045	0,405	0,043	нс
Тромбоцити( $\times 10^9$ )	268,04	66,344	245,85	75,996	нс

t-тест; нс-нема статистички значајних разлика

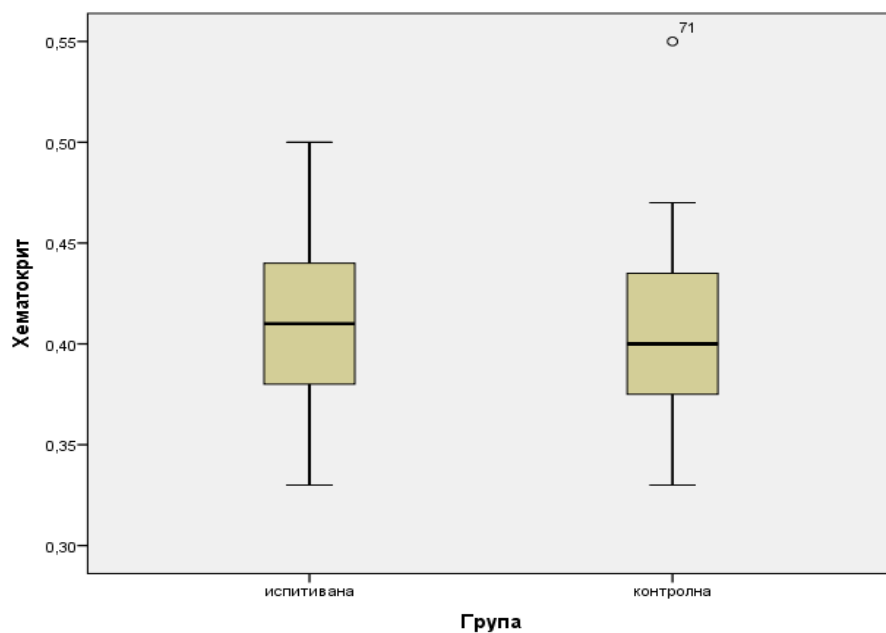
Просечне вредности хемоглобина, хематокрита и тромбоцита су биле веће у испитиваној групи него у контролној, али разлика није била статистички значајна (Табела 3).



Графикон 5. Преоперативне вредности хемоглобина (g/l)

Расподела преоперативног хемоглобина је била слична у обе групе. У испитиваној групи медијана је износила 136,50 (g/l), а интреквартални распон 15 (130,00-145,00), У контролној групи вредност медијане је била 134,82 (g/l), а интерквартални распон 18,25 (126,50-144,75) (Слика 12).

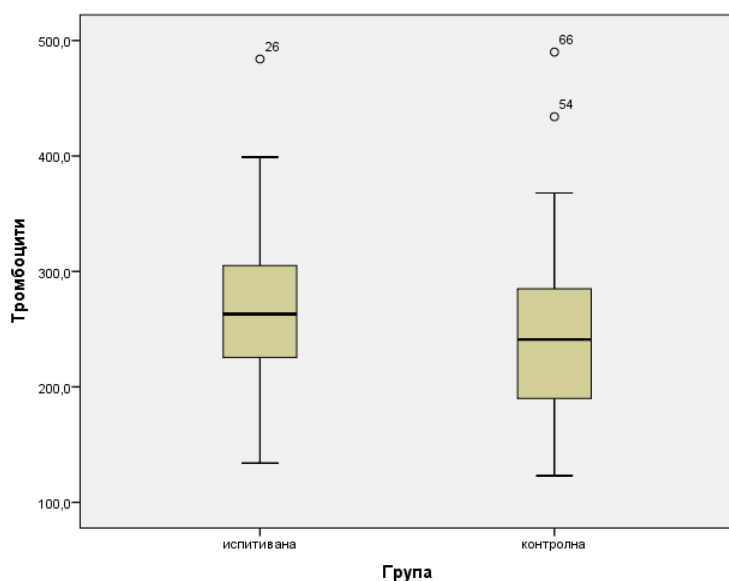
## Резултати



Графикон 6. Преоперативне вредности хематокрита

Медијане преоперативних вредности хематокрита у испитиваној (0,06) и контролној (0,07) групи су сличне (Графикон 6).

Медијана преоперативних вредности тромбоцита у испитиваној групи (263) је била већих вредности од медијане у контролној групи (241). Екстремно већу вредност у испитиваној групи је имао један пацијент, а у контролној два ( графикон 7).



Графикон 7 . Преоперативне вредности тромбоцита ( $\times 10^9$ )



## Резултати

### 4.4. Дужина трајања операције, дужина трајања исхемије екстремитета и притисак у пнеуматској повесци

Током истраживања бележена је дужина трајања операције у минутима, дужина трајања исхемије ноге као и притисак у пнеуматској повесци.

Табела 4 Дужина трајања операције, дужина трајања исхемије екстремитета и притисак у пнеуматској повесци у групама

Група	Испитивана		Контролна		Значајност
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	
Дужина операције (минути)	67,92	9,556	75,08	19,418	*
ДТИЕ (минути)	43,79	6,575	41,25	16,341	нс
Притисак у ПП (mmHg)	246,04	23,856	260,42	33,196	*

t-тест; \* $p < 0,05$ ; нс-нема статистички значајних разлика

Дужина операције - Дужина трајања операције (минути)

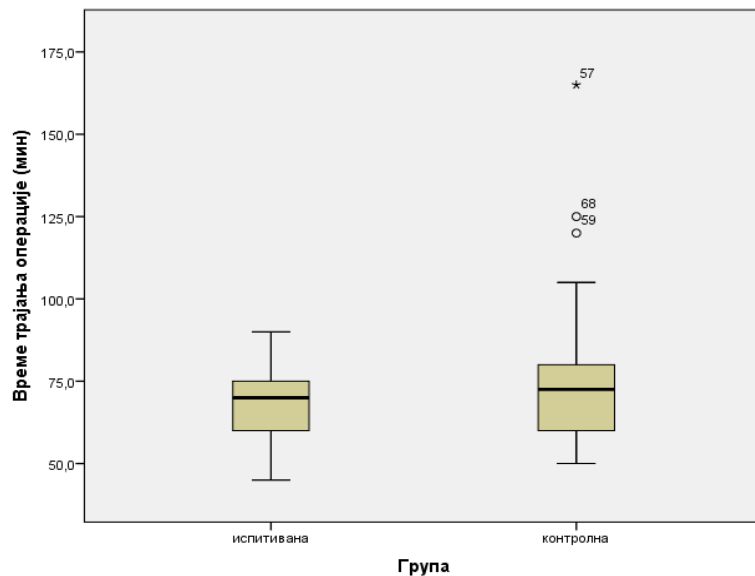
ДТИЕ- Дужина трајања исхемије екстремитета (минути)

Притисак у ПП- Притисак у пнеуматској повесци

Просечна дужина трајања операције у испитиваној групи је била  $67,92 \pm 9,556$  минута, док је у контролној групи операција трајала статистички значајно дуже  $75,08 \pm 19,418$  минута ( $t=2,294$ ,  $p < 0,05$ ).

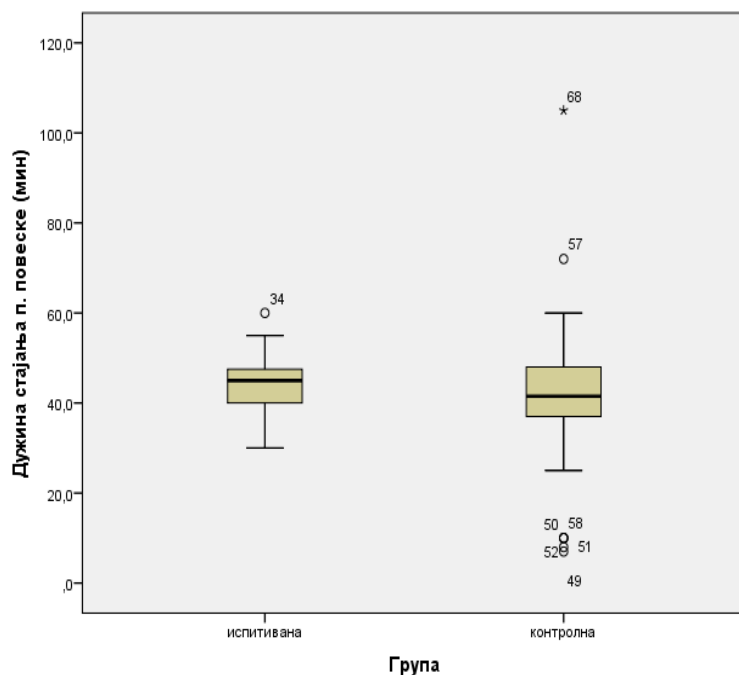
Дужина трајања пнеуматске повеске, која је била постављана код свих болесника, износила је у просеку 42,5 минута и није се значајно разликовала у испитиваној и контролној групи ( $t=1,000$ ,  $p > 0,05$ ), али је у просеку за 2,5 минута дуже трајала у испитиваној групи. Болесници из контролне групе имају статистички значајно већи притисак у пнеуматској повесци од болесника у испитиваној групи ( $t=2,436$ ,  $p < 0,05$ ) (Табела 4).

## Резултати



Графикон 8. Дужина трајања операције

Са графикона 8 уочавамо различиту расподелу вредности дужине трајања операције. Медијана у испитиваној групи је била 70 минута, а у контролној 72,55 минута. Негативна асиметрија у испитиваној групи указује да је било више болесника чија је операција била дужа од просечне вредности. У контролној групи расподела је била знатно позитивна, односно било је више болесника чија је операција трајала краће од просечних вредности.

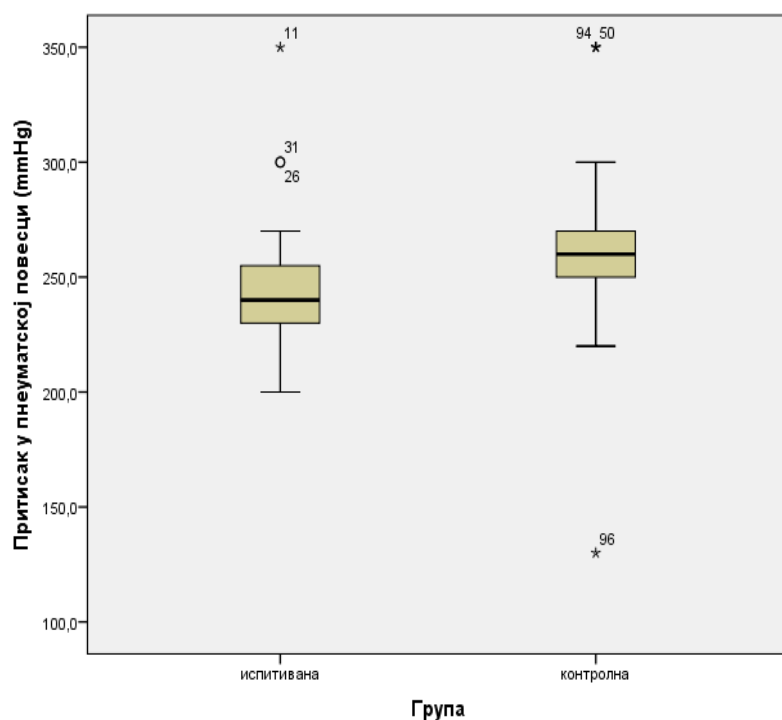


Графикон 9. Расподела дужине трајања исхемије екстремитета (дужина трајања неуматске повеске)

## Резултати

---

Расподела дужине трајања исхемије екстремитета (дужина трајања пнеуматске повеске) се разликује у групама. У испитиваној групи расподела је нормална, а у контролној групи је позитивно асиметрична, што значи да је у контролној групи већи број болесника имао краће време трајања исхемије екстремитета од просека. У испитиваној групи вредност медијане која је била 45 минута је већа од вредности медијане у контролној групи која је износила 41,50 минута (графикон 9).



Графикон 10. Расподела вредности притиска у пнеуматској повесци изражених у mmHg

Медијана притиска у пнеуматској повесци у испитиваној групи је била 240 mmHg, а у контролној групи 260 mmHg. Расподела у испитиваној групи је позитивно асиметрична, односно, више болесника је имало ниже вредности притиска у пнеуматској повесци од просека (графикон 10).

### 4.5. ГУБИЦИ КРВИ

Током истраживања губици крви су мерени као: интраоперативни губици, постоперативни губици након 6, 12, 24 часа, укупни постоперативни губици од 0-24

## Резултати

часа, као и укупни периоперативни губици који су представљали збир интраоперативних и укупних постоперативних губитака.

### 4.5.1. Интраоперативни губици крви

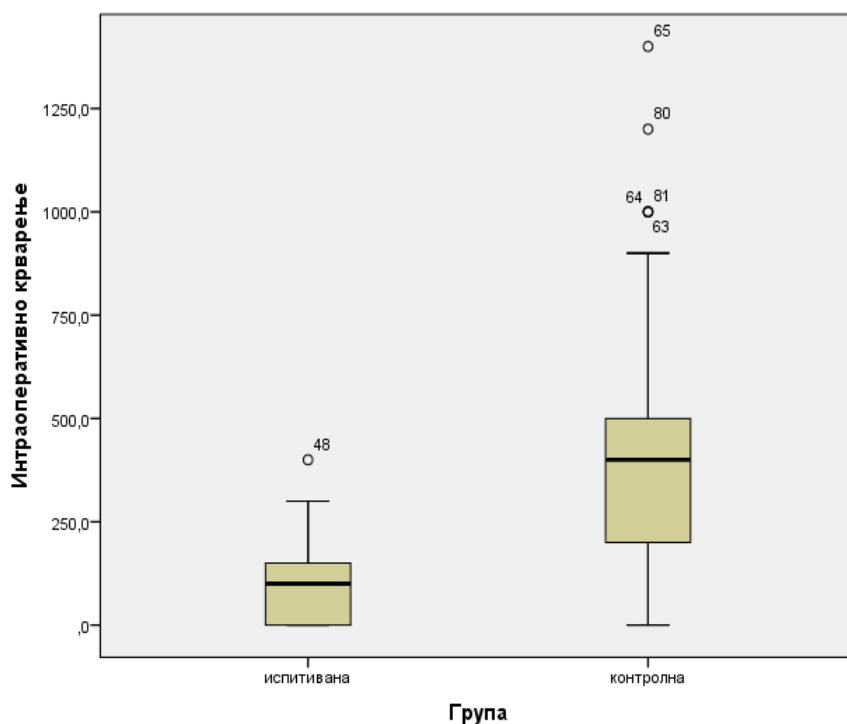
Интраоперативни губици крви су дати у табели 5, а расподела вредности на графикону 11.

Табела 5 Интраоперативни губици крви (ml)

група	N	$\bar{X}$	SD	Minimum	Maximum
испитивана	48	100,00	92,690	0	400,0
контролна	48	447,92	299,282	0	1.400,0
укупно	96	273,96	281,326	0	1.400,0

Просечно интраоперативно крварење у испитиваној групи је  $100 \pm 92,690$  милилитра, а у контролној  $447 \pm 299,282$  милилитра.

Резултати Ман Витнијевог-У теста показују статистички значајно веће интраоперативно крварење у контролној групи него у испитиваној ( $Z = -7,281$ ;  $p = 000$ ).



Графикон 11. Интраоперативни губици крви (мл)

## Резултати

---

Са графикана 11 уочава се различита расподела вредности интраоперативних губитака крви у посматраним групама. Медијана у испитиваној групи је износила 100 мл, а интерквартални распон 150 (0-150 мл). У контролној групи медијана је износила 300 мл, а интерквартални распон 300 (200-500 мл). Једна четвртина болесника (до 25. перцентила) у испитиваној групи није имала крварење, а у контролној једна четвртина је имала до 200 мл. Четвртина болесника (од 75. перцентила) у испитиваној групи је имала интраоперативно крварење преко 150 мл, а у контролној групи преко 500 мл.

Расподела је знатно позитивно асиметрична у обе групе, што значи да је било више испитаника чији су губици крви били нижих вредности од просека.

### 4.6 ИНТРАОПЕРАТИВНА УПОТРЕБА КРИСТАЛОИДНИХ И КОЛОИДНИХ РАСТВОРА

Током нашег истраживања интраоперативно је бележена употреба кристалоидних и колоидних раствора као укупна количина изражена у милилитрима.

#### 4. 6. 1. Интраоперативна употреба кристалоидних раствора

Просечна интраоперативна употреба кристалоидних раствора дата је у табели 6, а расподела вредности на графикону 12.

Табела 6 Просечна интраоперативна употреба кристалоидних раствора (мл)

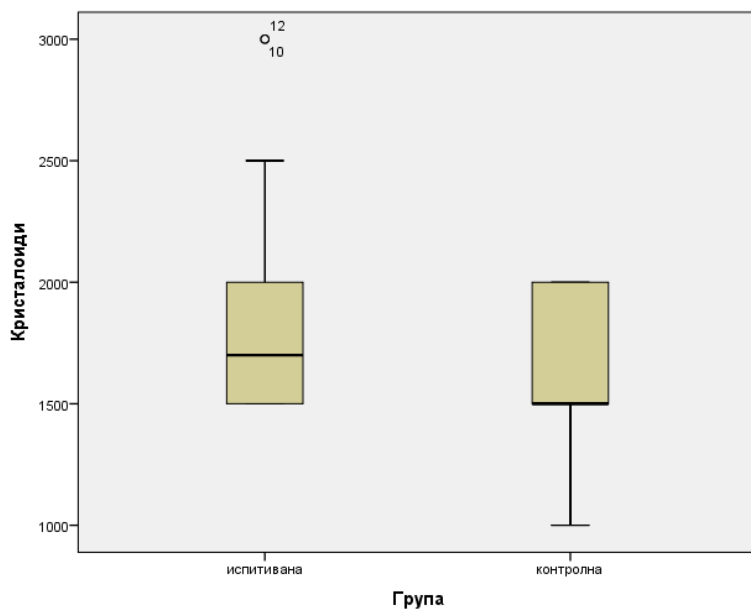
група	N	$\bar{X}$	SD	Minimum	Maximum
испитивана	48	1.844,68	415,885	1.500	3.000
контролна	48	1.597,92	346,097	1.000	2.000
укупно	96	1.720,00	399,894	1.000	3.000

У испитиваној групи распон интраоперативно датих кристалоидних раствора се кретао од 1500 до 3000 мл. Просечна количина кристалоидних раствора датих испитиваној групи болесника је била  $1844,68 \pm 415,885$  милилитара. У контролној групи кристалоидни раствори су се примењивали у распону од 1000 – 2000 милилитара, док је просечна количина износила  $1597,92 \pm 346,097$  милилитара (Табела 6).

## Резултати

---

Просечна количина интраоперативно датих кристалоидних раствора била је статистички значајно већа у испитиваној групи у односу на контролну групу (T test,  $t=3,146$ ,  $p<0,01$ ).



графикон 13. Иинтраоперативна употреба кристалоидних раствора (мл)

Расподела количине кристалоидних раствора употребљених интраоперативно се разликује у посматраним групама.

Медијана у испитиваној групи износи 1700 мл, а у контролној 1500 мл. Обе групе су имале исти интерквартилни распон од 500 мл, што значи да је код половине болесника разлика у количини употребљених кристалоидних раствора била 500 мл.

У испитиваној групи код 25% болесника је употребљено 1500 мл кристалоидних раствора, док је у контролној групи за 50% болесника употребљено од 1000 до 1500 мл. У испитиваној групи расподела је знатно позитивно асиметрична, што значи да је било више болесника код којих су употребљене мање количине кристалоидних раствора од просечне вредности. У контролној групи расподела је незнатно негативна асиметрична што значи да је употреба кристалоидних раствора већа од просечних вредности. (графикон 13).

## Резултати

### 4. 6. 2. Интраоперативна употреба колоидних раствора

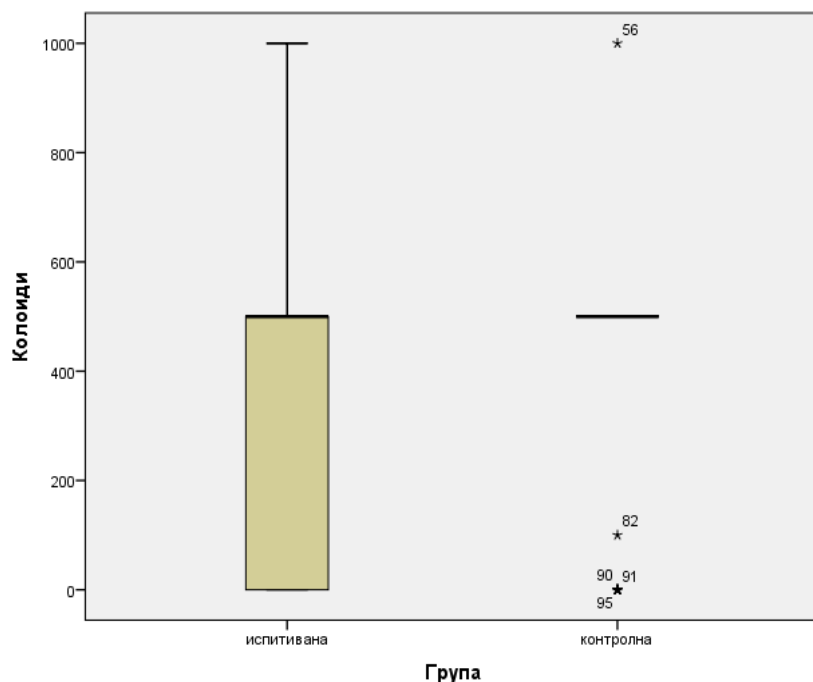
Просечна интраоперативна употреба колоидних раствора дата је у табели 7, а расподела вредности на графикону 14.

Табела 7. Просечна интраоперативна употреба колоидних раствора (мл)

група	N	$\bar{X}$	SD	Minimum	Maximum
испитивана	47	287,23	270,761	0	1.000
контролна	48	408,33	219,121	0	1.000
укупно	95	348,42	252,166	0	1.000

Просечна количина колоидних раствора датих испитиваној групи болесника је била  $287,2 \pm 270,7$  милилитара, док је у контролној групи била  $408 \pm 219,1$  милилитара (Табела 7 ). Распон интраоперативно датих колоидних раствора се кретао од 0 до 1000 мл у обе групе.

У контролној групи је употребљено статистички значајно више колоидних раствора него у испитиваној групи ( $Z = -2,450$ ;  $p = 014$ ).



Графикон 14. Интраоперативна употреба колоидних раствора (мл)

## Резултати

Са графикона 14 се уочава различита расподела употребе колоидних раствора у посматраним групама. Медијана код обе групе износи 500 мл. У испитиваној групи 75% болесника је добило колоидни раствор до 500 мл, док су у контролној групи скоро сви испитаници добили 500 мл.

### 4.7. ПОСТОПЕРАТИВНО КРВАРЕЊЕ

#### 4.7.1. Постоперативно крварење након 6, 12, 24 сата

Постоперативно крварење након 6,12 и 24 сата је мерено као постоперативни губитак на дрен и изражено је у милилитрима.

Губици крви 6, 12 и 24 сата након операције дати су у табели 8, а расподела вредности је представљена на графикону 15.

Табела 8 Губици крви 6, 12 и 24 сата након операције (ml)

Група	Испитивана		Контролна		Значајност
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	
Након 6 сати	123,91	75,821	200,21	97,751	***
Након 12 сати	90,22	82,744	135,42	123,753	нс
Након 24 сата	95,65	97,083	113,54	87,361	нс

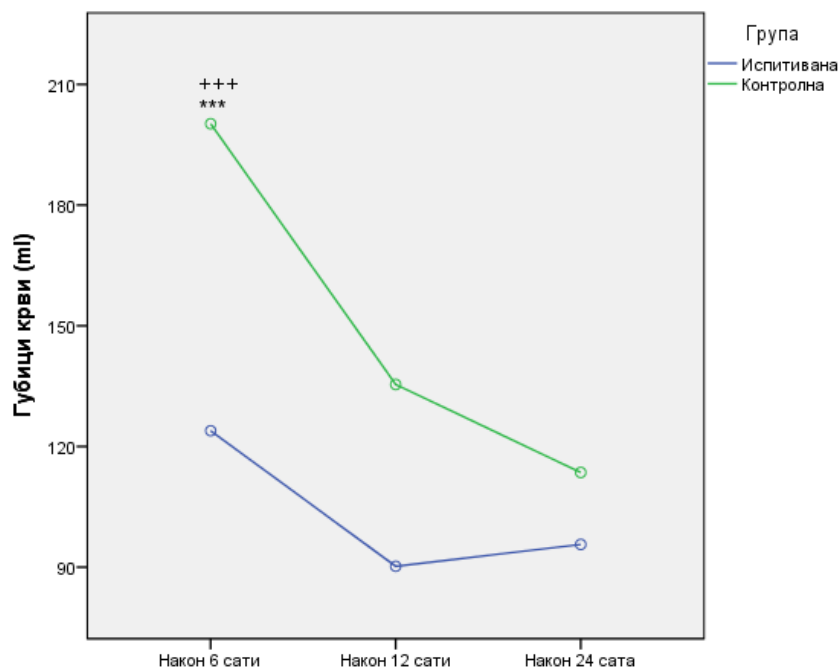
t-тест независности; \* $p < 0,05$ ; нс-нема статистички значајних разлика

Када се посматра тренд крварења унутар група, на основу резултата једнофакторске анализе варијансе различитих група са накнадним мерењима и табеле 8, запажа се да су у испитиваној групи просечни губици крви били највећи након 6 сати - 123,91 ml, а најмањи након 12 сати и износили су 90,22 ml. У испитиваној групи није било статистички значајних разлика у просечним губицима крви у испитиваним временима.

У контролној групи највећи просечни губици крви су били након 6 сати и износили су 200,21 ml а најмањи након 24 сата - 113,5 ml. Уочено је да се просечно постоперативно крварење у овој групи статистички значајно ( $p < 0,001$ ) смањивало у постоперативном периоду од 6 до 24 сата.

Укупно постоперативно крварење је било веће у контролној групи (мерена од 0 до 24 сата), статистички значајне разлике међу групама забележене су након 6 сати ( $p < 001$ ) и након 12 сати ( $p < 0,05$ ).





Графикон 15. Расподела вредности губитка крви 0-24 сата након операције

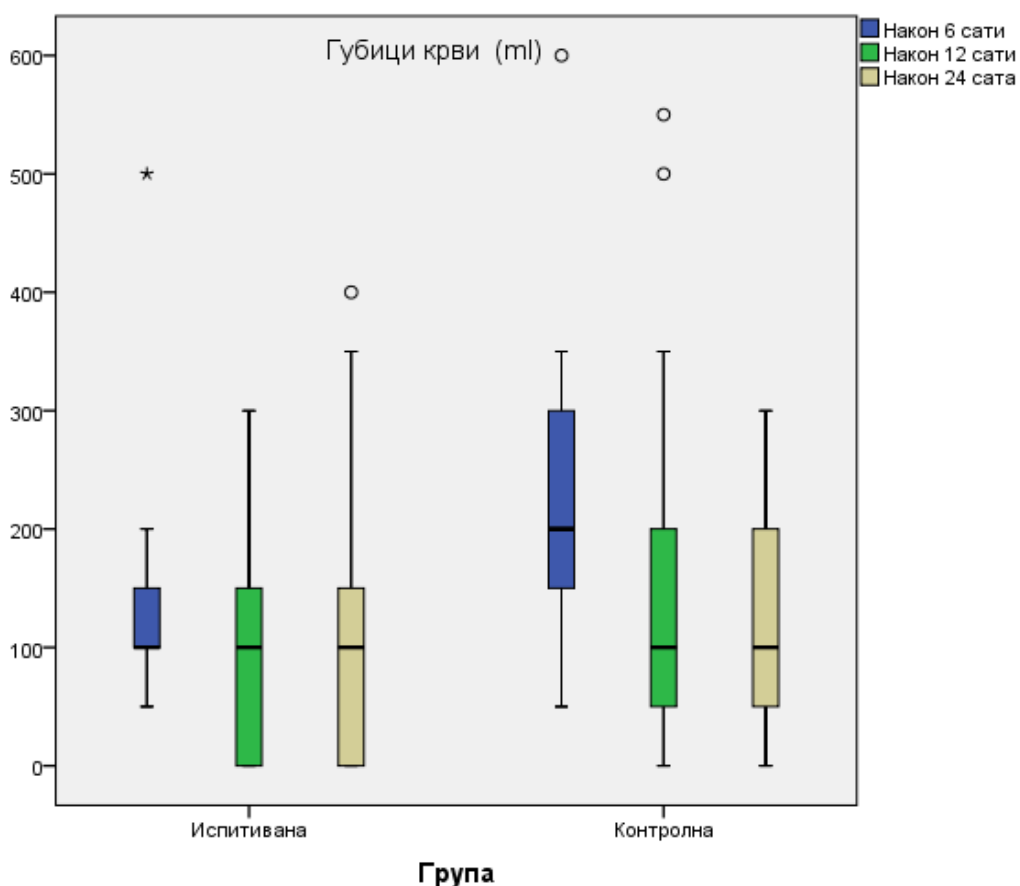
\*: Статистичка значајност у односу на 12 сати; +: Статистичка значајност у односу на 24 сата;\*\*\* и +++:  $p < 0,001$

Са графикона 15 уочава се да је половина испитаника у испитиваној групи након 6 сати имала губитак крви од 50 до 100 ml. Један пацијент је изгубио 500 ml, а сви остали до 200 ml. У контролној групи након 6 сати половина пацијената је изгубила од 50 до 200 ml крви. Један пацијент је изгубио 600 ml, а остали до 350 ml.

Медијане губитка крви након 12 сати су биле исте (100 ml) у обе групе.

Код обе групе расподела вредности губитка крви након 6 сати је знатно позитивно асиметрична, што нам указује на већи број испитаника чије су вредности биле ниже од просечне вредности.

У испитиваној групи интерквартални распон је износио 163 (0-162 ml), а у контролној групи 150 (50-200 ml), што значи да је у испитиваној групи било 25% болесника који нису имали губитак крви. У обе групе расподела је позитивно асиметрична. Такође се уочава асиметрична расподела вредности губитка крви након 24 сата у обе групе. Медијана (100 ml) и интерквартални распон 150 ml су исти. У испитиваној групи једна четвртина пацијената није имала губитака крви, док су у контролној групи били до 50 ml.



Графикон 16. Постоперативно крварење 0-24 сата

### 4. 7. 2. Укупно постоперативно крварење

Укупно постоперативно крварење је мерено као укупни постоперативни губитак на дренаже након 6,12 и 24 сата, изражено у милилитрима.

Укупно постоперативно крварење дато је у табели 9, а расподела вредности је представљена на графикону 17.

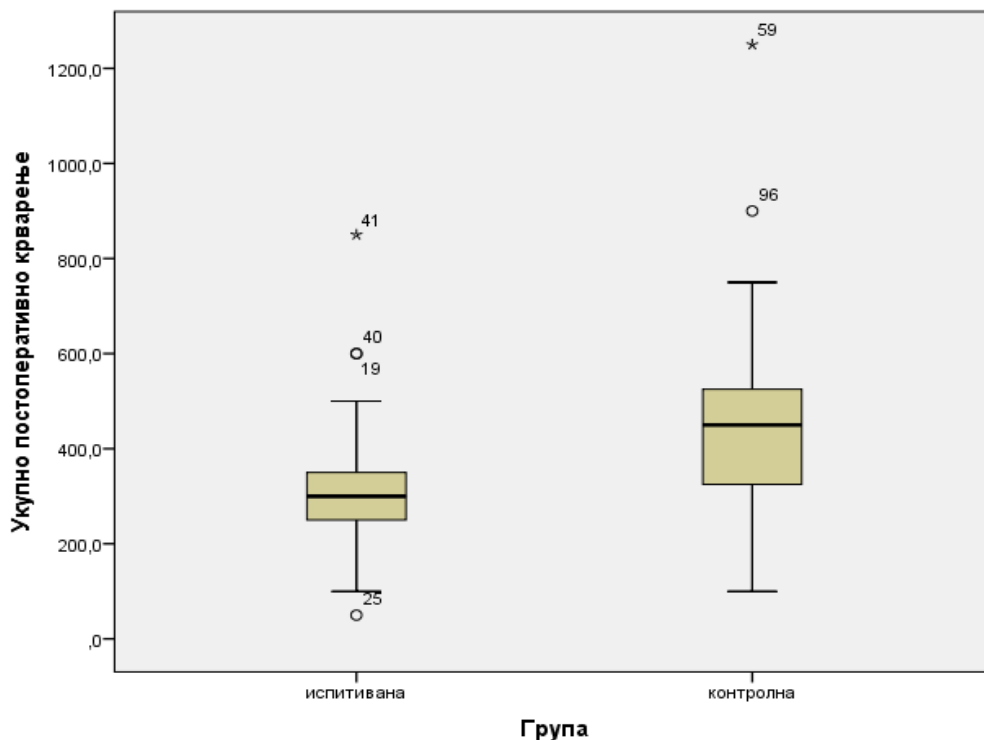
Табела 9. Укупно постоперативно крварење (ml)

група	N	$\bar{X}$	SD	Minimum	Maximum
испитивана	48	309,78	143,612	50	850
контролна	48	455,42	201,177	100	1250
укупно	96	384,15	189,183	50	1250

Укупно постоперативно крварење у испитиваној групи износи  $309,78 \pm 143,612$  милилитара, а у контролној групи  $455,42 \pm 201,177$  милилитара.

## Резултати

Болесници у контролној групи имају статистички значајно веће укупно постоперативно крварење од пацијената испитиване групе (T test,  $t=4,024$ ,  $p<0,01$ ).



Графикон 17. Укупно постоперативно крварење (мл)

Са графикана 17 се уочава разлика у расподели вредности укупног постоперативног крварења. Медијана у испитиваној групи је износила 300 мл, док је у контролној групи 450 мл. Интерквартални распон у испитиваној групи је износио 125 (237,5 - 362,5 мл), а у контролној групи за 100 мл веће (312,5 - 537,5 мл). Ово значи да је у испитиваној групи код 25% пацијената постоперативно крварење било до 237,5 мл, а четвртина пацијената преко 362,5 мл. У контролној групи је једна четвртина имала до 312,5 мл, а једна четвртина преко 537,5 мл.

### 4. 7. 3..Укупно периоперативно крварење

Укупно периоперативно крварење је мерено као збир интраоперативног губитка крви и укупног постоперативног губитка крви, изражено у милилитрима.

Укупно постоперативно крварење дато је у табели 10, а расподела вредности је представљена на графикону 18.

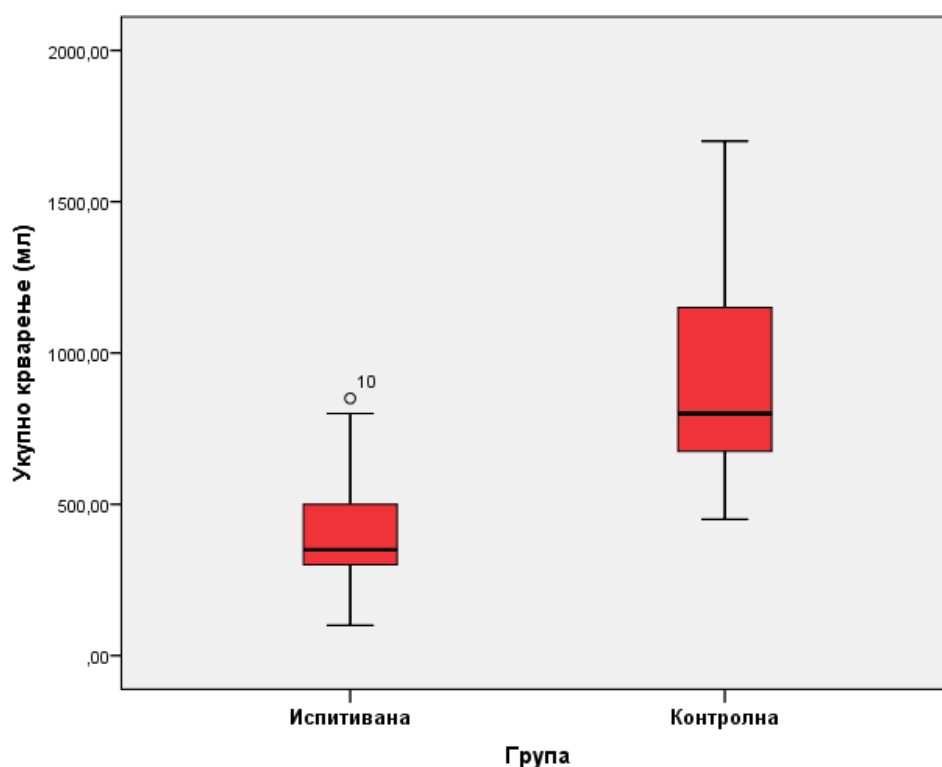
## Резултати

Табела 10. Укупно периоперативно крварење у посматраним групама и укупном узорку

Група	$\bar{x}$	SD	95%IP		Min	Max
			DG	GG		
Испитивана	405.32	176.806	353.407	457.231	100	850
Контролна	919.36	331.318	822.083	1016.640	450	1700
Укупно	662.34	369.497	586.660	738.021	100	1700

t- тест; t= -9,384; p = 0,000

Укупно периоперативно крварење је у просеку износило 662,34 мл и кретало се у интервалу од 100 до 1700 мл. Постоји статистички значајна разлика у укупном периоперативном крварењу међу групама. Транексамична киселина је статистички значајно ( $p < 0,000$ ) смањила укупно крварење од 919,36 мл (95%IP 822,083-1016,640) на 405,32 мл (95%IP 353,407-457,231) (Табела 10).



Графикон 18. Расподела вредности укупног периоперативног крварења

Са графикана 18. се уочава знатна позитивна асиметрија, што указује на већи број испитаника чије је укупно крварење било мање од просечних вредности. Медијана

## Резултати

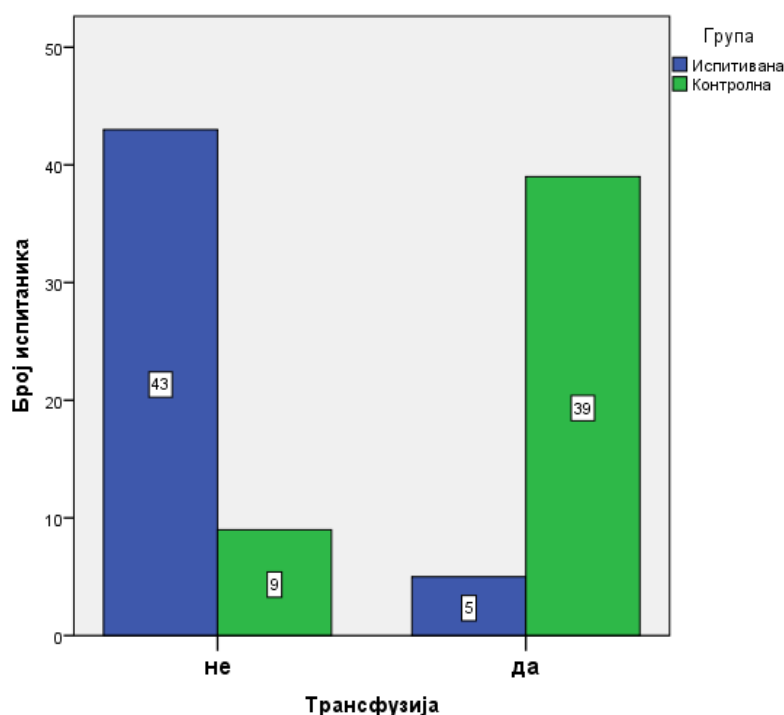
у испитиваној групи је износила 350, а у контролној 800 мл. Уочава се и разлика у интеркварталном распону.

### 4.8 УПОТРЕБА КРВИ И КРВНИХ ДЕРИВАТА

Употреба алогене крви и крних деривата је бележена као: број болесника код којих је примењена трансфузија алогене крви, укупан број датих јединица алогене крви и укупна количина дате алогене крви изражене у милилитрима.

#### 4.8.1. Употреба алогене крви

Преглед броја болесника који су добили трансфузију алогене крви и оних који је нису добили дат је на графикону 19.



Графикон 19 Број пацијената који су добили трансфузију алогене крви и оних који је нису добили по групама

Потреба за трансфузијом се статистички значајно разликовала између посматраних група ( $\chi^2=45,692$ ;  $p=0,000$ ). У испитиваној групи је само 5 (10,4%) испитаника примило трансфузију, док је у контролној групи 39 (81,3%).

### 4. 8. 2. Утицај различитих фактора на вероватноћу добијања трансфузије алогене крви

Испитивали смо утицај различитих фактора који повећавају вероватноћу да болесник добије трансфузију алогене крви. Фактори које смо испитивали су: пол, године живота, гојазност, група (тј. да ли је болесник добио транексамичну киселину или не) и вредност преоперативног хемоглобина.

Утицај различитих фактора на вероватноћу добијања трансфузије алогене крви је приказан у табели 11.

Табела 11. Утицај различитих фактора на вероватноћу добијања трансфузије алогене крви

	В	Значајност	КВ	95% ИП за КВ	
				ДГ	ГГ
Године живота	-0,556	0,455	0,574	0,133	2,469
Пол	0,094	0,929	1,099	0,138	8,736
Гојазност	0,671	0,399	1,957	0,412	9,301
Група	-2,113	<b>0,014</b>	0,121	0,023	0,647
Преоперативни хемоглобин	0,008	<b>0,005</b>	1,008	1,002	1,014
Интраоперативно крварење	-0,088	<b>0,015</b>	0,915	0,852	0,983

Бинарна логистичка регресивна анализа: КВ- Количник вероватноће ИП- интервал поверења; ДГ доња граница; ГГ- горња граница;

Бинарна логистичка регресиона анализа је показала да су преоперативни хемоглобин, интраоперативно крварење и припадност контролној групи били најјачи предиктори вероватноће да ће трансфузија алогене крви бити примењена у укупном узорку.

Вредности преоперативног хемоглобина, примена транексамичне киселине (припадност групи) и интраоперативно крварење су најзначајни предиктори примене трансфузије. Године живота, пол и гојазност нису имали значајан утицај.

## Резултати

---

Релативни ризик да болесник који је добио транексамичну киселину (ТК) (испитивана група) прими трансфузију алогене крви износи 13,7% (RR = 0,137; 95% IP (0,60-0,317)).

Табела 11. нам показује да изложеност ТК смањује вероватноћу за добијање трансфузије алогене крви (OR=0,027; 95% IP (0,008-0,087)).

Вероватноћа да ће болеснику у испитиваној групи бити потребна трансфузија су 10,4%, а у контролној групи 81,2%.

Вероватноћа да ће болеснику бити потребна трансфузија је око 8 пута већа у контролној групи него у испитиваној групи.

### 4. 8. 3. Укупна количина дате алогене крви

Количина дате крви дата је у табели 12 а расподела вредности је представљена на графикону 20.

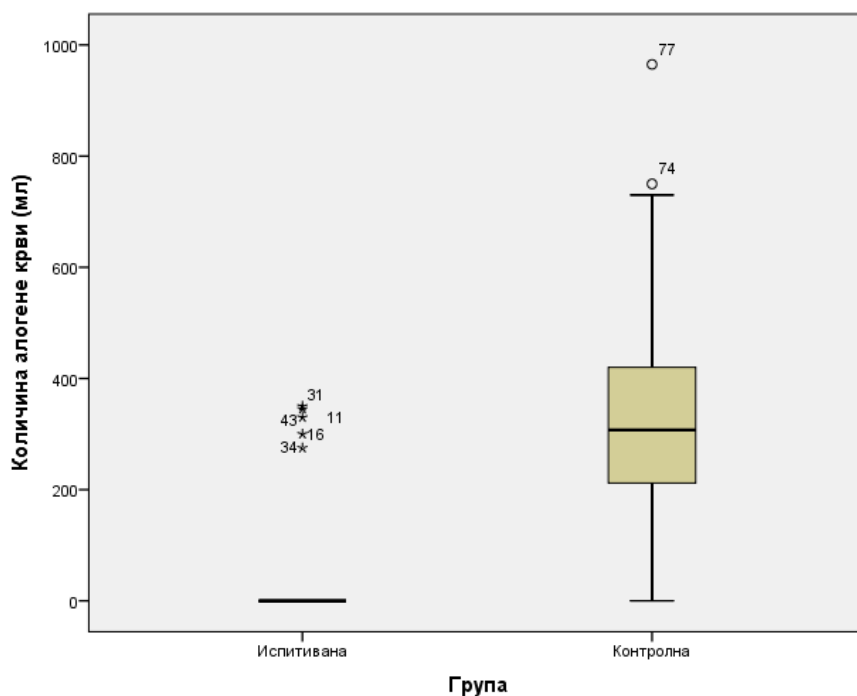
Табела 12 Укупна количина дате алогене крви (мл)

група	N	$\bar{X}$	SD	Minimum	Maximum
испитивана	48	33,333	99,2222	0	350,0
контролна	48	319,250	230,5704	0	965,0
укупно	96	176,292	227,6499	0	965,0

Просечна количина дате алогене крви у испитиваној групи је  $33,33 \pm 99,2$  милилитра, док је просечна количина дате алогене крви у контролној групи била скоро десет пута већа и износила је  $319,2 \pm 230$  милилитра (Табела 12).

Пацијенти у контролној групи имају статистички значајно већу количину примљене алогене крви изражено у милилитрима, у односу на испитивану групу ( $Z = -6,625$ ;  $p = 0,000$ ).

## Резултати



Графикон 20. Распореда вредности укупне количине дате алогене крви (мл)

Медијана дате алогене крви у испитиваној групи је износила 0, а у контролној 307,50 мл. Позитивна асиметрија у контролној групи указује да је било више испитаника чије су вредности добијене алогене крви испод просека.

#### 4.8.4. Број датих јединица алогене крви

Број датих јединица алогене крви приказан је у табели 13.

Табела 13 Број јединица алогене крви

Број јединица крви	група				укупно	
	испитивана		контролна		n	%
	n	%	n	%		
0	43	89,6	11	22,9	54	56,3
1	5	10,4	27	56,3	32	33,3
2	0	0,0	9	18,8	9	9,4
3	0	0,0	1	2,1	1	1,0
укупно	48	100,0	48	100,0	96	100,0



Удео болесника који нису добили крв у испитиваној групи је статистички збачајно већи ( $\chi^2=30,083$ ,  $p=0,000$ ) од контролне групе, 43 (89,6%) наспрам 11 (22,9%)

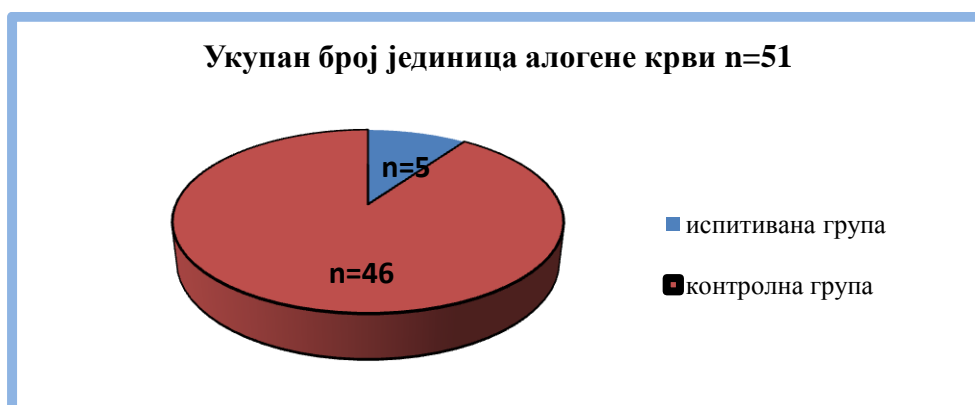
Једну јединицу крви у испитиваној групи је добило 5 болесника (10,4%) а у контролној 27 (56,3%) што представља више од половине болесника у групи.

У испитиваној групи није било болесника који су добили 2 или 3 јединице алогене крви. У контролној групи само је један болесник добио 3 јединице крви (2,1%) (Табела 13).

Број јединица алогене крви се статистички значајно разликовао између група ( $\chi^2=43,251$ ,  $p=0,000$ ).

#### 4. 8. 5. Укупан број датих јединица алогене крви у узорку

Графикон 21. приказује укупан број датих јединица алогене крви.



Графикон 21. Укупан број датих јединица алогене крви

У обе групе дата је 51 јединица алогене крви, 5 јединица у испитиваној групи и 46 јединица у контролној групи. Разлика је статистички значајна ( $\chi^2=40,333$ ,  $p=0,000$ ).

#### 4. 8. 6 .Укупан број датих јединица свеже смрзнуте плазме (ССП)

Укупан број датих јединица свеже смрзнуте плазме приказан је на графикону 22.



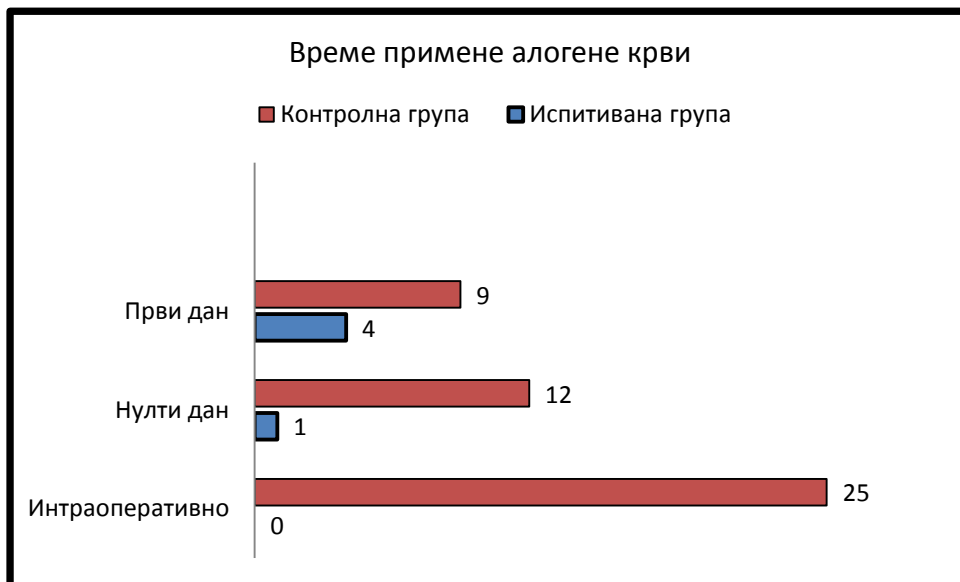
Графикон 22. Број укупно датих јединица свеже смрзнуте плазме

Из графикона 22 се види да је у укупном узорку дато 4 јединице ССП, а све 4 јединице дате су у контролној групи.

### 4. 8. 7. Време примене алогене крви

У нашем истраживању бележили смо и време примене алогене крви

На графикону 23 приказано је време примене алогене крви



Графикон 23. Време примене алогене крви

## Резултати

Са графикана 23. уочава се да је интраоперативно дато укупно 25 јединица алогене крви. Све јединице су дате у контролној групи, док у испитиваној групи нико интраоперативно није добио крв.

Нултог постоперативног дана у испитиваној групи дата је 1 јединица, док је у контролној групи дато 12 јединица алогене крви.

Првог постоперативног дана у испитиваној групи дато је 4 јединице, док је у контролној групи дато 9 јединица алогене крви.

### 4. 9. ПОСТОПЕРАТИВНЕ ВРЕДНОСТИ ХЕМОГЛОБИНА, ХЕМАТОКРИТА И ТРОМБОЦИТА

#### 4. 9. 1. Постоперативне вредности хемоглобина (Hgb)

Постоперативне вредности хемоглобина су мерене нултог, првоги другог постоперативног дана (ПОД) након операције су дате у табели 14 и слици 29, а расподела вредности на графикону 24. Дан операције представља нулти постоперативни дан.

Табела 14 .Постоперативне вредности хемоглобина

група	Испитивана		Контролна		Значајност
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	
ПО дан					
нулти	120,96	15,521	116,67	14,105	нс
први	114,81	14,931	104,27	22,675	**
други	100,91	27,81	96,26	14,335	нс

t-тест; \*\* $p < 0,01$ ; нс-нема статистички значајних разлика

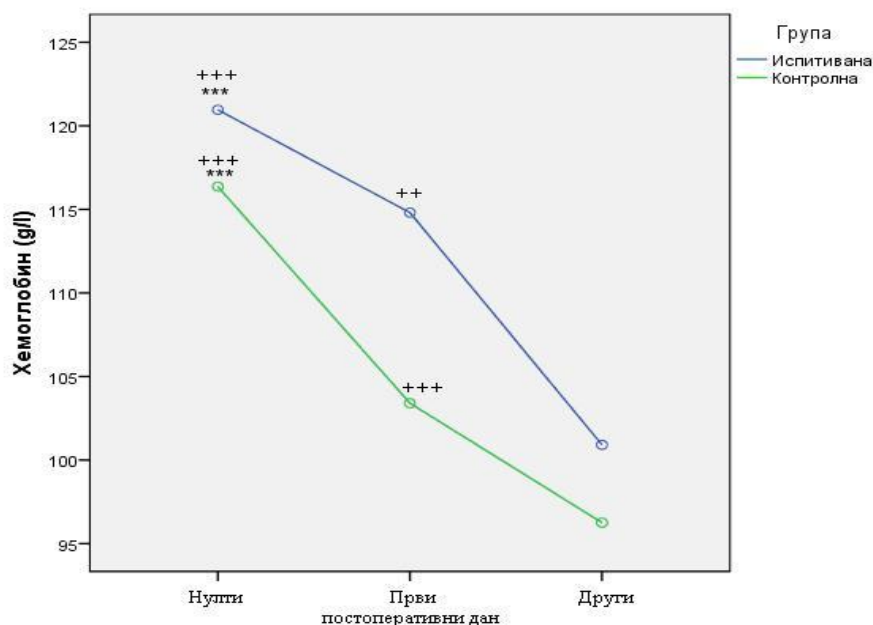
ПО- постоперативни

Када смо упоређивали групе међу собом, просечна вредност хемоглобина је била већа у испитиваној групи у читавом постоперативном периоду, али је статистички значајна разлика била само првог постоперативног дана (Табела 14).

Када посматрамо резултате једнофакторске анализа варијансе различитих група с накнадним мерењима унутар сваке групе понаособ, уочавамо да је просечна вредност

## Резултати

хемоглобина највећа нултог постоперативног дана код обе групе и статистички значајно је опада до другог постоперативног дана (графикон 24).

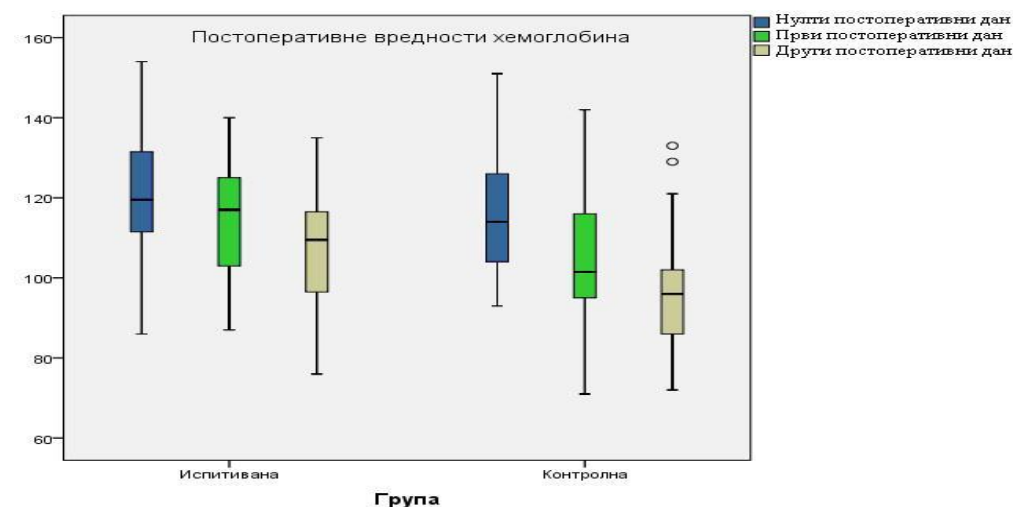


Графикон 24. Постоперативне вредности хемоглобина (g/l) нултог, првог и другог постоперативног дана.

\*: Статистичка значајност у односу на први постоперативни дан; +: Статистичка значајност у односу на други постоперативни дан

++:  $p < 0,01$ ; \*\*\* и +++:  $p < 0,001$

Расподела постоперативних концентрација хемоглобина је била негативна у контролној групи првог и другог ПОД, што значи да је било нешто више пацијената чије су вредности веће од просечних вредности. Код осталих пацијената вредност хемоглобина је била мања од просека (графикон 25).



## Резултати

Графикон 25. Расподела концентрације хемоглобина нултог, првог и другог постоперативног дана.

### 4. 9. 2. Постоперативне вредности хематокрита (Hct)

Постоперативне вредности хематокрита су мерене нултог, првог и другог постоперативног дана и приказане су у табели 15. и графикону 26, а расподела вредности на графикону 27..

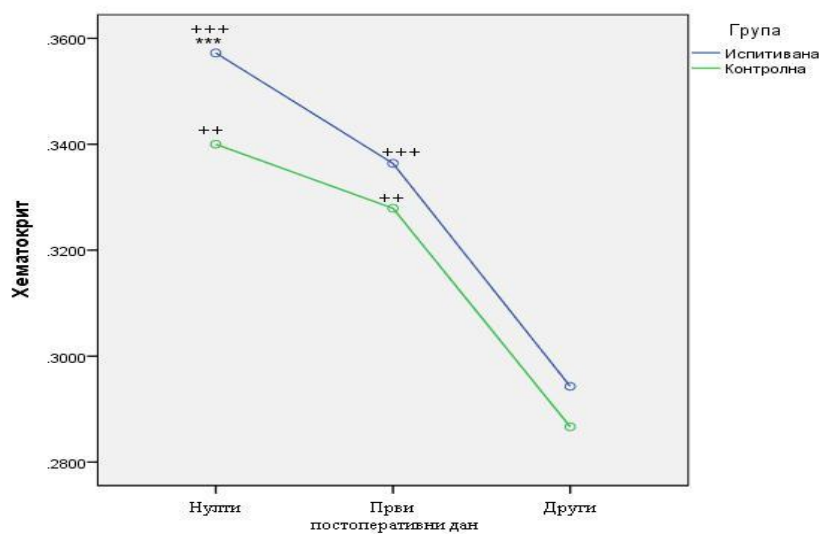
Табела 15 Постоперативне вредности хематокрита нултог ,првод и другог ПОД

Група ПО дан	Испитивана		Контролна		Значајност
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	
нулти	0,357	0,043	0,340	0,041	*
први	0,329	0,065	0,325	0,096	нс
други	0,314	0,038	0,299	0,113	нс

t-тест; \* $p < 0,05$ ; нс-нема статистички значајних разлика

ПО - постоперативни

Постоперативне вредности хематокрита нултог, првог и другог ПОД су биле веће у испитиваној групи него у контролној, али је разлика била статистички значана само нултог ПОД (Табела 15).

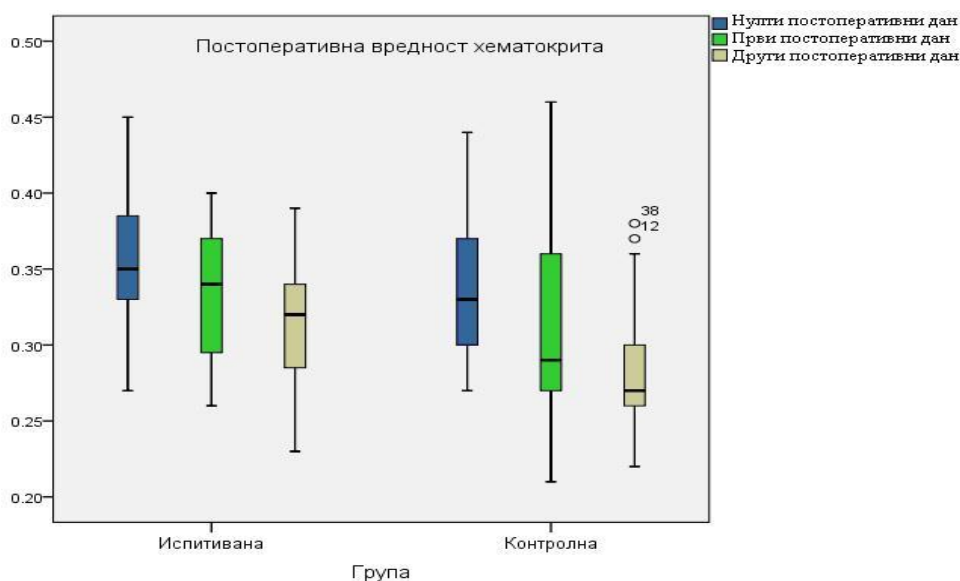


Графикон 26. Кретање концентрације хематокрита нултог, првог и другог ПОД Статистичка значајност у односу на први ПОД; +: Статистичка значајност у односу на други ПОД;

## Резултати

++:  $p < 0,01$ ; \*\*\* и +++:  $p < 0,001$

Када се посматра унутар сваке групе понаособ анализа варијансе различитих група с накнадним мерењем указује да се концентрација хематокрита у испитиваној групи статистички ( $p < 0,001$ ) значајно смањивала до другог ПОД. У контролној групи просечне вредности хематокрита нултог и првог ПОД су биле статистички значајно веће него просечна вредности другог ПОД (Слика 31).



Графикон 27. Расподела вредности постоперативног хематокрита

Са графикона 27 се уочава значајна негативна асиметрија након првог ПОД у испитиваној групи што значи да је већи број болесника имао вредности хематокрита изнад просечних, као и значајна позитивна асиметрија првог и другог ПОД у контролној групи, те да је већи број болесника имао вредности хематокрита мање од просечне вредности.

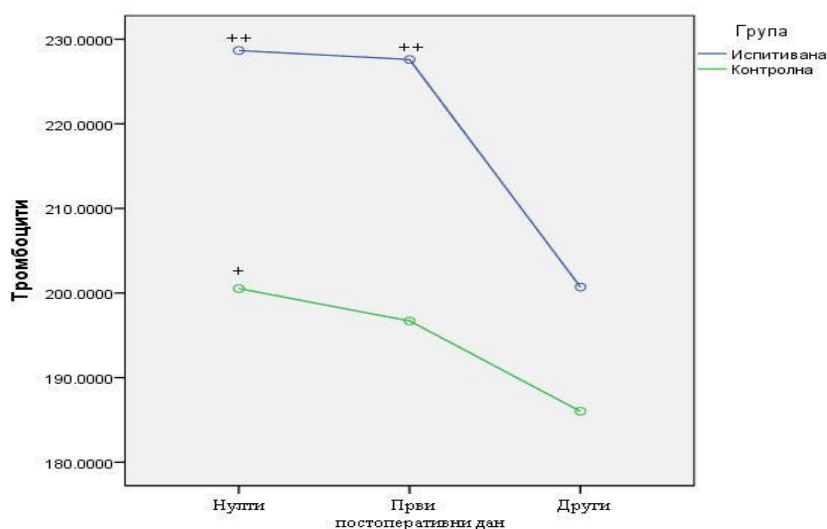
### 4.9.3. Постоперативне вредности тромбоцита (Trci)

Постоперативне вредности тромбоцита су мерене нултог, првог и другог постоперативног дана и дате су у табели 16., представљене на графикону 28, а расподела вредности је представљена на графикону 29.

Табела 16 Постоперативне вредности тромбоцита ( $\times 10^9$ ) нултог, првог и другог ПОД

Група	Испитивана		Контролна		Значајност
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	
нулти	228,66	57,511	199,54	68,401	*
први	227,59	52,240	195,10	62,423	**
други	214,39	56,225	188,66	70,685	нс

t-тест; \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; нс-нема статистички значајних разлика



Графикон 28 Вредности тромбоцита нултог, првог и другог ПОД ( $\times 10^9$ )

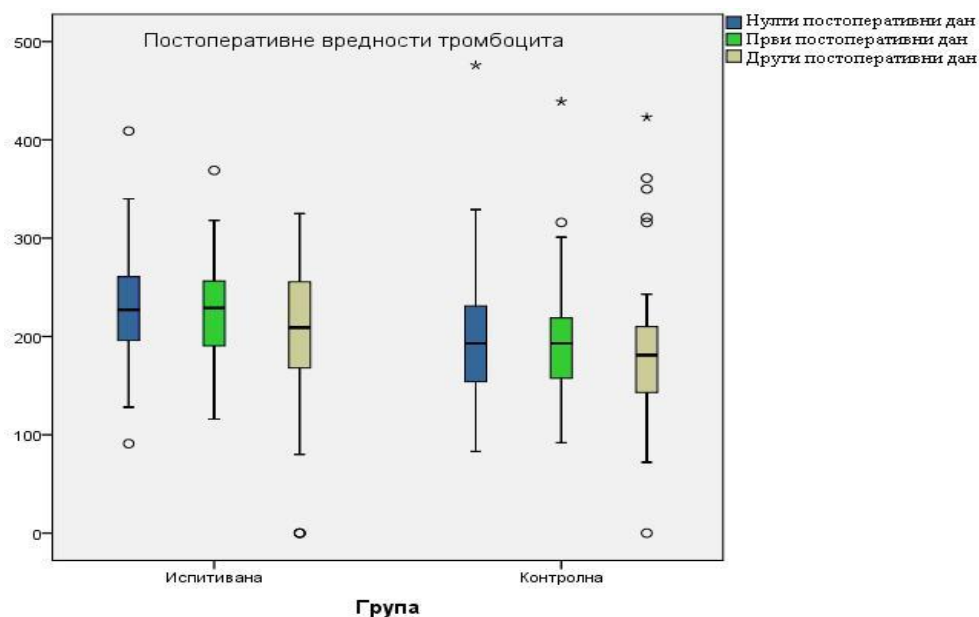
\*:Статистичка значајност у односу на први ПОД; +:Статистичка значајност у односу на други ПОД; + $p < 0,05$ ; ++  $p < 0,05$

Постоперативне вредности тромбоцита након операције су веће у испитиваној групи у укупном постоперативном периоду, али је разлика у односу на контролну групу статистички значајна након нултог ( $p < 0,05$ ) и након првог ПОД ( $p < 0,01$ ).

Када се посматрају вредности тромбоцита унутар групе, у испитиваној групи вредности тромбоцита су биле уједначене до првог ПОД, а потом су статистички значајно опале до другог ПОД ( $p < 0,01$ ).

## Резултати

У контролној групи вредности тромбоцита су се статистички значајно разликовале само након 6 и након 24 сата ( $p < 0,05$ ) (Табела 16, Слика 33).



Графикон 29. Расподела постоперативних вредности тромбоцита

Веће вредности медијана у испитиваној групи током сва три дана уочавају се на графикону 29. Позитивна расподела указује на нешто већи број пацијената у обе групе чије су вредности тромбоцита ниже од просека изузев другог ПОД у испитиваној групи где је било више пацијената са већим вредностима од просека.

### 4. 10. ВРЕДНОСТИ АКТИВИСАНОГ ПАРЦИЈАЛНОГ ТРОМБОПЛАСТИНСКОГ ВРЕМЕНА (аРТТ) И ПРОТРОМБИНСКОГ ВРЕМЕНА (РТ)

#### 4. 10. 1. Преоперативне и постоперативне вредности активисаног парцијалног тромбoplastинског времена (аРТТ)

Преоперативне и постоперативне вредности активисаног парцијалног тромбoplastинског времена (аРТТ) су мерене сваком болеснику пре оперативно и првог ПОД. Изражене су као - *International normalised ratio INR* дате су у табели 17, а расподела вредности је представљена на графикону 30.



## Резултати

---

Сви болесници у обе групе су имали вредности **aPTT** у референтном опсегу како преоперативно, тако и постоперативно.

## Резултати

Табела 17. Вредности активисаног парцијалног тромбопластинског времена (aPTT)(INR)

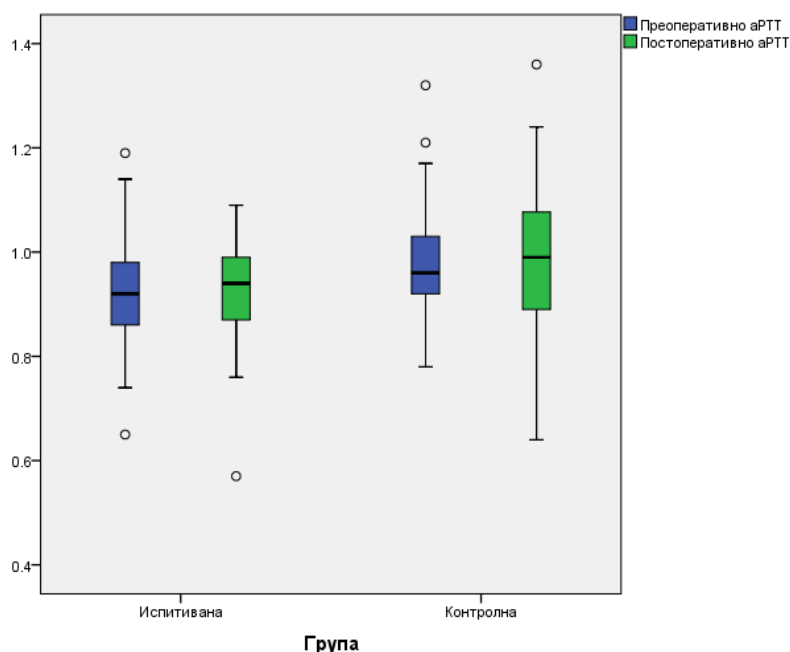
Група	Испитивана <sup>†</sup>		Контролна <sup>†</sup>		Значајност
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	
преоперативно <sup>‡</sup>	0,925 <sup>HC</sup>	0,102	0,979 <sup>HC</sup>	0,105	**
постоперативно <sup>‡</sup>	0,924	0,092	0,978	0,138	*

<sup>†</sup> t-тест; \*p<0,001; \*\*p<0,001

<sup>‡</sup>t-тест упарених узорака; HC- нема статистичке значајности

Вредности активисаног парцијалног тромбопластинског времена (aPTT) су статистички значајно веће у контролној групи преоперативно ( $t=-2,629$ ,  $p=0,009$ ) и постоперативно ( $t=-2,231$ ,  $p=0,028$ ) у односу на испитивану групу.

Резултати t-теста упорених узорака су показали да није било статистички значајних разлика у преоперативним и постоперативним вредностима активисаног парцијалног тромбопластинског времена између група (Табела 19).



Графикон 30. Распoдела вредности преоперативног и постоперативног активисаног парцијалног тромбопластинског времена

Медијане преоперативног и постоперативног активисаног парцијалног тромбопластинског времена су веће у контролној групи него у испитиваној. Распoдела је знатно позитивно асиметрична у контролној групи постоперативно, што значи да је

## Резултати

већи број болесника у овој групи имао вредност мању од просека, и постоперативно у испитиваној (графикон 30).

### 4. 11. 2. Вредности протромбинског времена (*Prothrombin time-Pt*)

Преоперативне и постоперативне вредности протромбинског времена (PT) су мерене сваком болеснику преоперативно и првог ПОД. Изражене су као - *International normalised ratio INR* дате су у табели 18, а расподела вредности је представљена на графикону 31. Сви болесници у обе групе су имали вредности PT у референтном опсегу како преоперативно, тако и постоперативно.

Табела 18 .Вредности протромбинског времена (PT)

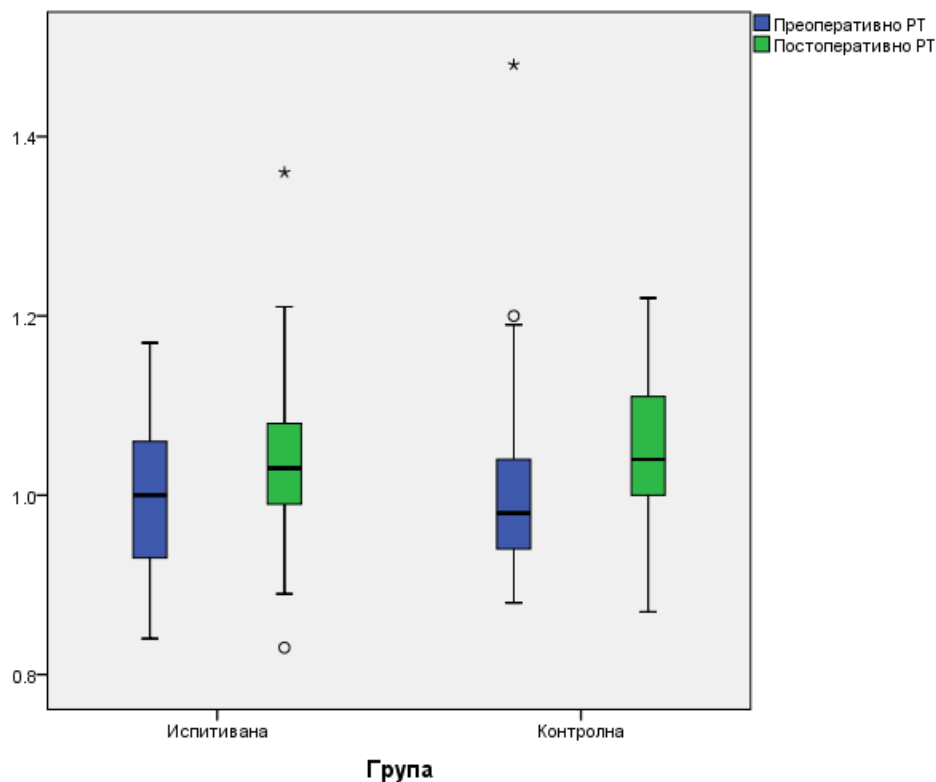
Група	Испитивана <sup>†</sup>		Контролна <sup>†</sup>		Значајност
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	
преоперативно <sup>‡</sup>	0,995	0,081	1,009	0,108	нс
постоперативно <sup>‡</sup>	1,045***	0,091	1,059**	0,078	нс

<sup>†</sup> t-тест; нс- нема статистичке значајности

<sup>‡</sup>t-тест упарених узорака; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001

Постоперативне вредности протромбинског времена су статистички значајно веће у испитиваној (t=-3,653; p =0,000) и у контролној групи (t=-3,386; p =0,002) у односу на преоперативне вредности (Табела 18).

Вредности протромбинског времена се нису се разликовале значајно преоперативно (t=-0,372, p=0,710) а ни постоперативно (t=-0,837, p=0,0406) међу групама.



Графикон 31 . Вредности протромбинског времена

Медијана преоперативног протромбинског времена је у испитиваној групи износила 0,920 (0,860-0,990), а у контролној 0,960 (0,960-1,030).

Преоперативно значајна позитивна расподела је уочена у контролној групи, где је већи број болесника имао вредности РТ ниже од просечних.

Медијана постоперативног протромбинског времена је у испитиваној групи била 0,940 (0,870-0,990), а у контролној 0,99 (0,890-1,080).

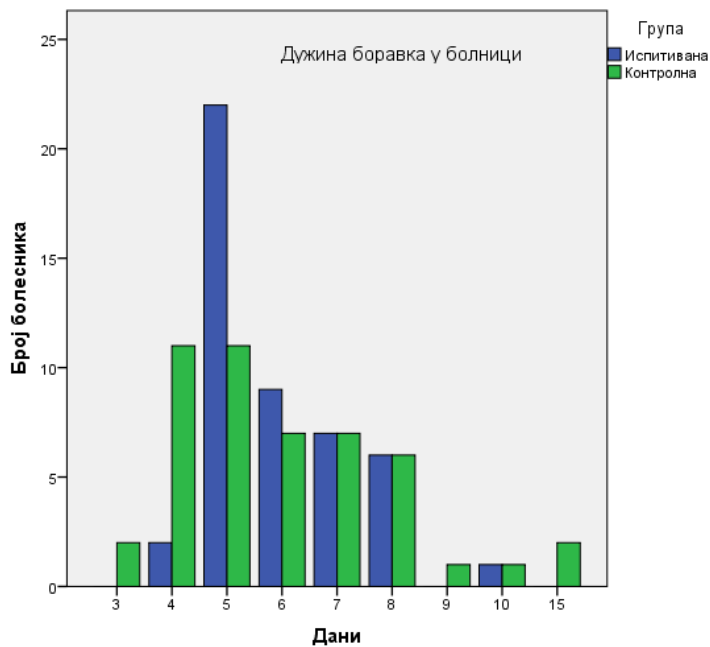
Постоперативно знатна позитивна расподела је уочена у испитиваној групи где је већи број болесника имао вредности РТ ниже од просечних (графикон 31)

#### 4. 11. ФУНКЦИОНАЛНИ ОПОРАВАК БОЛЕСНИКА НАКОН ОПЕРАЦИЈЕ

Током истраживања вођена је евиденција постоперативног функционалног опоравка болесника: бележена је дужина боравка у болници, постоперативни дани када су болесници узимали оброк, стајали, седели и први пут ходали.

### 4. 11. 1. Дужина боравка болесника у болници

Графикон 32 приказује дужину боравка болесника у болници



Графикон 32 Дужина боравка болесника у болници

Дужина хоспитализације (графикон 32.) се није значајно разликовала међу групама. У испитиваној групи хоспитализација је трајала од 4 до 10 дана, а у контролној групи од 3 до 15 дана. Половина пацијената у обе групе је боравила у болници од 3 до 5 дана.

## Резултати

### 4. 11. 3. Први оброк након операције

У табели 19. приказано је време узимања првог obroка након операције

Табела 19 Време узимања првог obroка након операције

Постоперативни дан	група				укупно	
	испитивана		контролна		n	%
	n	%	n	%		
нулти	40	83,3	29	60,4	69	71,9
први	8	16,7	19	39,6	27	28,1
укупно	48	100,0	48	100,0	96	100,0

83,35% болесника испитиване групе и 60,45% контролне, први оброк имало је нултог дана. (Табела 19). Забележене разлике имале су статистичку значајност. ( $\chi^2=5,942$ ,  $p=0,022$ ).

### 4. 11. 4. Постоперативно седење

У табели 20. приказано је време када су болесници први пут сели након операције.

Табела 20. Постоперативно седење

Постоперативни дан	група				укупно	
	испитивана		контролна		n	%
	n	%	n	%		
нулти	28	58,3	6	12,5	34	35,4
први	20	41,7	42	87,5	62	64,6
укупно	48	100,0	48	100,0	96	100,0

У испитиваној групи 28 (58,3%) болесника је седело првог постоперативног дана, а у контролној групи само 6 (12,5%). Остали болесници су седели првог дана (Табела 20).

## Резултати

Болесници из испитиване групе су статистички значајно чешће седели први постоперативни дан у односу на болеснике из контролне групе ( $\chi^2=21,162$ ,  $p=0,000$ ).

### 4. 11. 5. Постоперативно стајање

У табели 21. приказано је време када су болесници први пут вертикализовани

Табела 21 Постоперативно стајање

Постоперативно стајање	група				укупно	
	испитивана		контролна		n	%
	n	%	n	%		
нулти	24	50,0	2	4,2	26	27,1
први	24	50,0	46	95,8	70	72,9
укупно	48	100,0	48	100,0	96	100,0

Половина болесника испитиване групе је стајала нултог постоперативног дана у испитиваној групи, док су у контролној групи стајала само два болесника. Остали болесници су стајали првог постоперативног дана (Табела 21).

Болесници из испитиване групе су статистички значајно чешће вертикализовани нулти постоперативни дан у односу на болеснике из контролне групе ( $\chi^2=26,274$ ,  $p=0,000$ )

### 4. 11. 6. Постоперативно ходање

У табели 22. приказано је време када су болесници први пут ходали након операције.

Табела 22 Постоперативно ходање

Постоперативни дан	група				укупно	
	испитивана		контролна		n	%
	n	%	n	%		
нулти	5	10,4	1	2,1	6	6,3
први	43	89,6	44	91,7	87	90,6
други	0	0,0	3	6,3	3	3,1
укупно	48	100,0	48	100,0	96	100,0

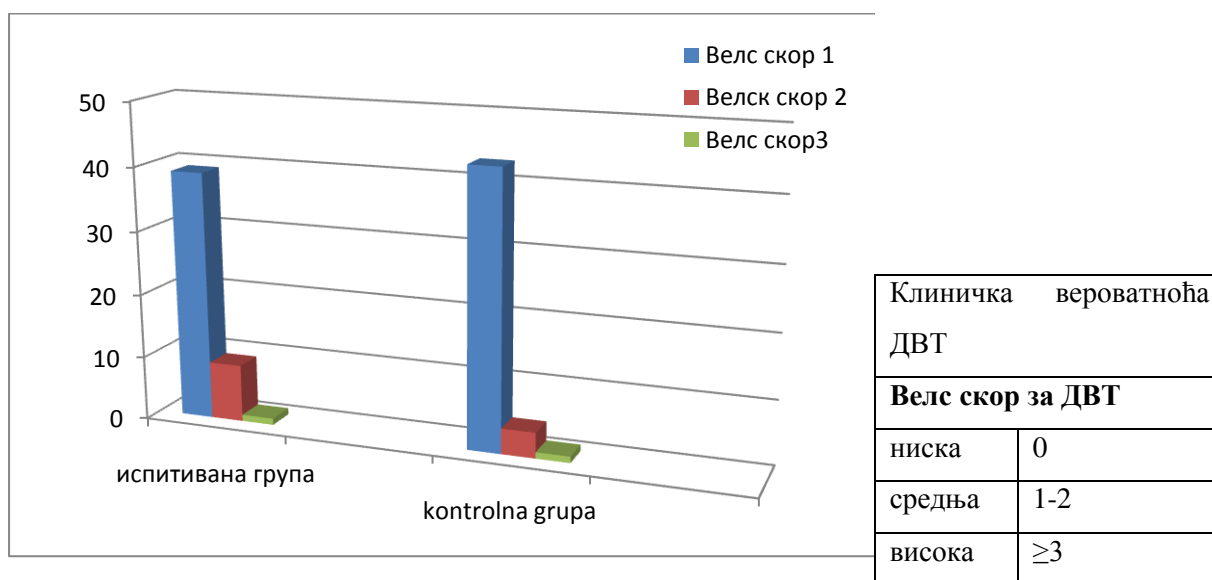
## Резултати

Око 90 % болесника је ходало првог дана у обе групе. Нултог дана је пет болесника ходало у испитиваној групи, а у контролној само један. Између испитиваних група није постојала статистички значајна разлика у односу на постоперативно ходање ( $\chi^2=5,678$ ,  $p=0,058$ ).

### 4.12 ПРОЦЕНА РИЗИКА ОД НАСТАНКА ДУБОКЕ ВЕНСКЕ ТРОМБОЗЕ (ДВТ)

Процена ризика од дубоке венске тромбозе се вршила клиничким прегледом путем Велсовог скорa (прилог 4 )

Велсов скор у испитиваној и контролној групи приказан је на графикону 33



Графикон 33 Вредности Велсовог скорa у испитиваној и контролној групи

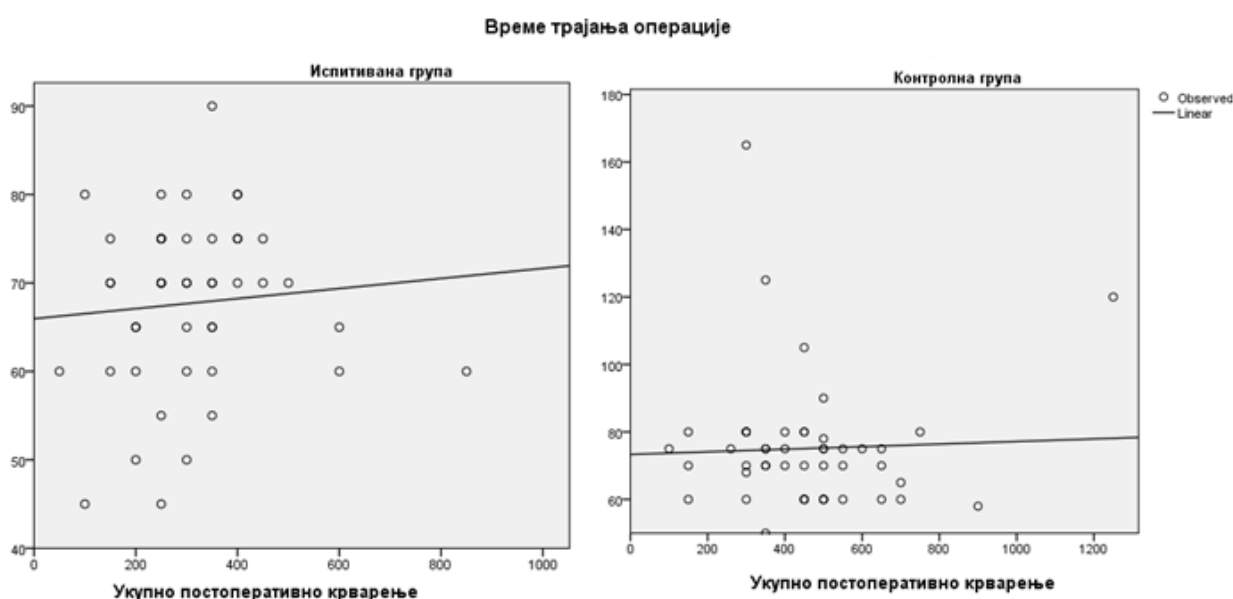


### 4.13. КОРЕЛАЦИЈЕ

Корелације између укупног постоперативног крварења и трајања операције, дужине трајања повеске и укупног постоперативног крварења

#### 4. 13. 1. Корелација укупног постоперативног крварења и дужине трајања операције

На графикону 34 приказана је корелација између укупног постоперативног крварења и дужине трајања операције

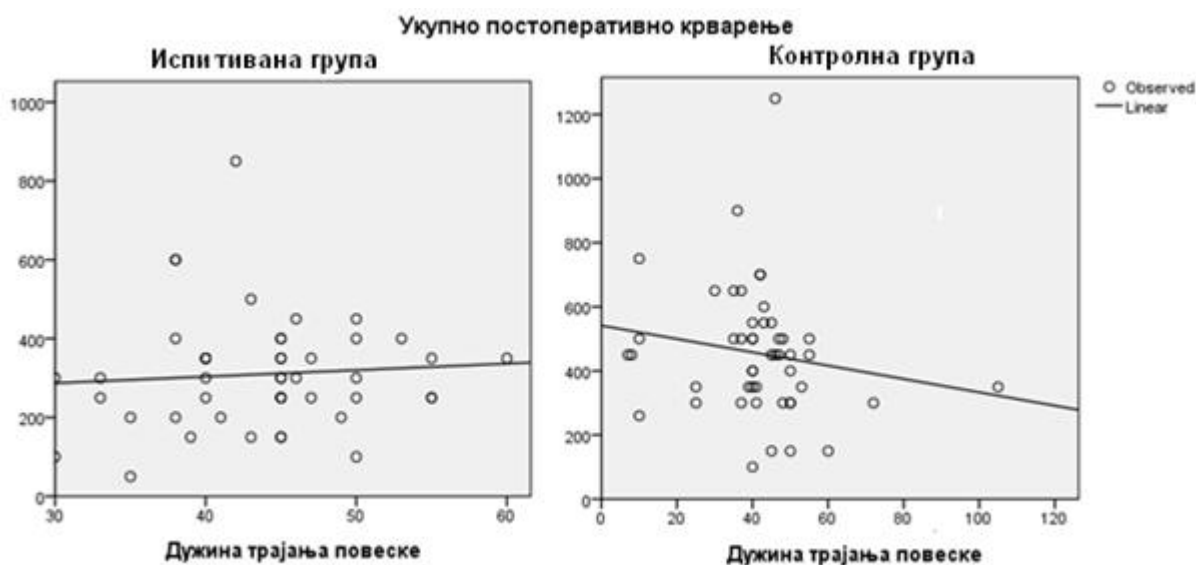


Графикон 34. Корелација укупног постоперативног крварења и дужине трајања операције

Укупно постоперативно крварење је у незнатној позитивној вези са дужином операције у испитиваној ( $r = 0,084$ ;  $p = 0,578$ ) и у контролној групи ( $r = 0,040$ ;  $p = 0,789$ ), што значи да се са повећањем дужине хируршке интервенције повећава и крварење у обе групе (графикон 34).

### 4. 13. 2. Корелација укупног постоперативног крварења и дужине трајања повеске

На графикону 35 приказана је корелација између укупног постоперативног крварења и дужине трајања повеске

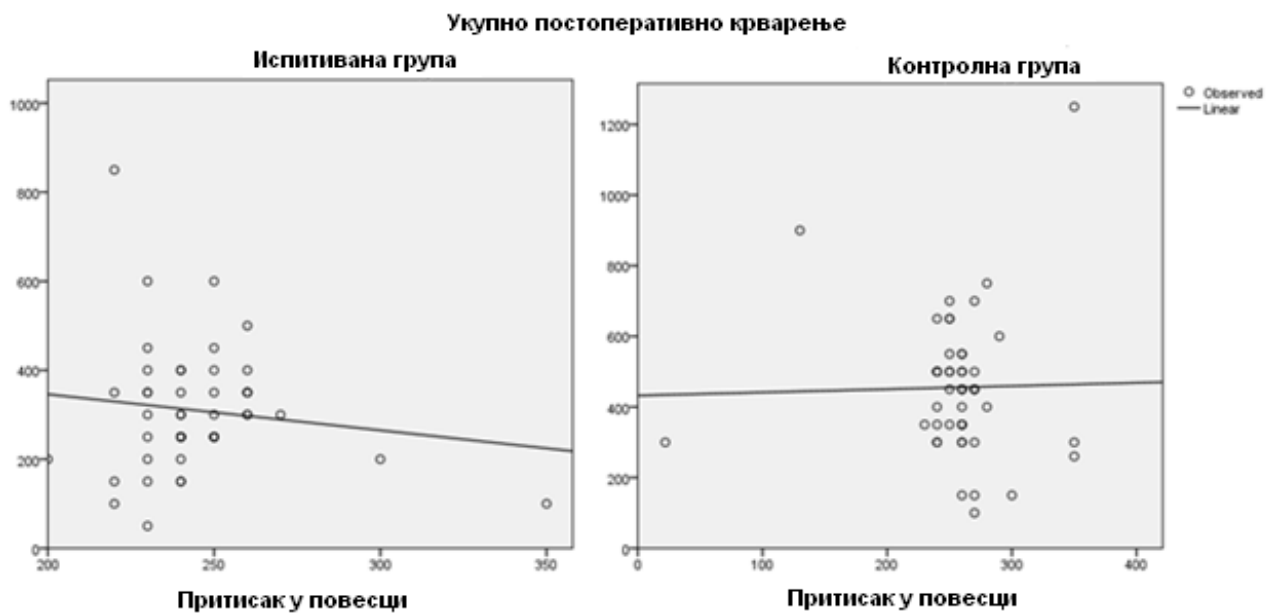


Графикон 35 Корелација укупног постоперативног крварења и дужине трајања повеске

Дужина трајања повеске и укупно постоперативно крварење су у незнатној позитивној корелацији у испитиваној групи ( $r = 0,077$ ;  $p = 0,613$ ) што значи да са продужењем трајања повеске се повећава и укупно постоперативно крварење и у незнатној негативној корелацији у контролној групи, где се продужавањем трајања повеске смањује крварење ( $r = -0,169$ ;  $p = 0,251$ ) (графикон 35).

### 4. 13. 3. Корелација укупног постоперативног крварења и притиска у повесци

На графикон 36 приказана је корелација између укупног постоперативног крварења и притиска у повесци

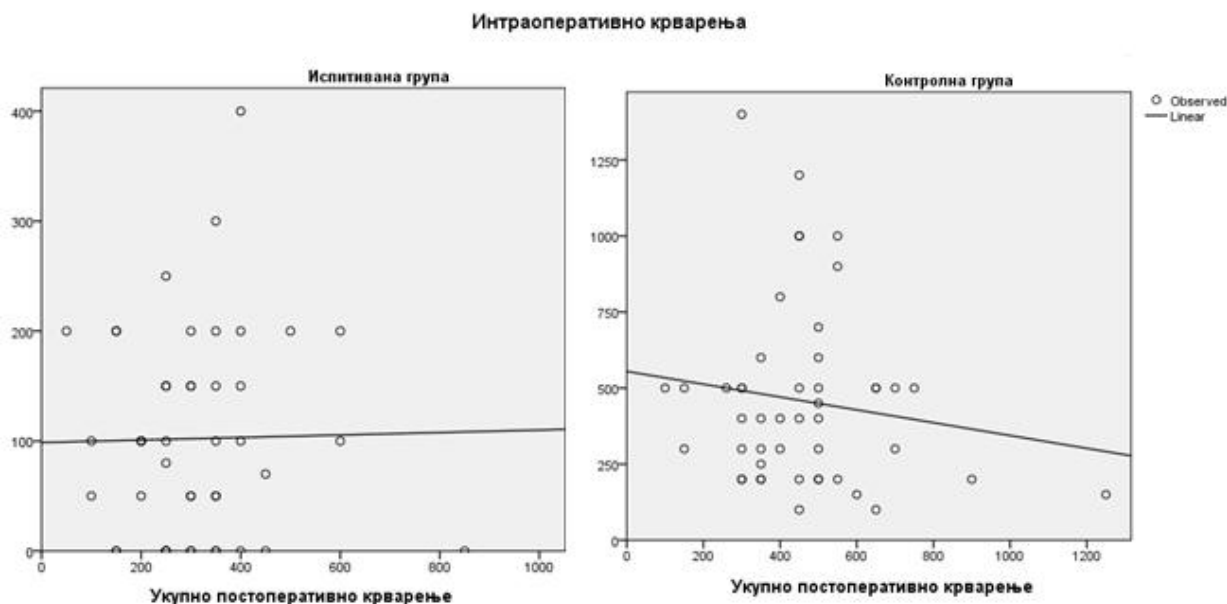


Графикон 36 Корелација укупног постоперативног крварења и притиска у повесци

У испитиваној групи укупно постоперативно крварење је било у незнатној негативној корелацији са притиском у повесци ( $r = -0,129$ ;  $p = 0,39361$ ), тј са повећањем притиска у повесци смањује се крварење, док у контролној групи није било корелације ( $r = 0,021$ ;  $p = 0,886$ ).

### 4. 13. 4. Корелација интраоперативног крварења и укупног постоперативног крварења

На графикон 37 приказана је корелација између интраоперативног крварења и укупног постоперативног крварења



Графикон 37 корелација интраоперативног крварења и укупног постоперативног крварења

У испитиваној групи интраоперативно крварење и укупно постоперативно крварење није било у корелацији ( $r = -0,142$ ;  $p = 0,342$ ), а у контролној групи је била незнатна негативна корелација, односно са повећањем интраоперативног крварења незнатно се смањивало постоперативно крварење ( $r = 0,017$ ;  $p = 0,909$ ).

## ПОГЛАВЉЕ бр.5

## ДИСКУСИЈА

### 5. ДИСКУСИЈА

#### 5.1. Демографски подаци

Остеоартритис је једно од најчешћих хроничних обољења које се јавља у две трећине особа старијих од 65 година. Он је на четвртом месту узрока обољевања у свету након кардиоваскуларних, цереброваскуларних и плућних болести. Тотална артропластика колена (ТАК) је метода избора у лечењу остеоартритиса у поодмаклој фази, са циљем да се умањи бол који је стално присутан, да се побољша функција зглоба колена и квалитет свакодневног живота (48).

#### 5.2. Старосна структура болесника

Због демографских промена и старења становништва расте и удео старијих болесника који се подвргавају елективној ортопедској хирургији. У нашем узорку болесници су у просеку били стари 66 година. У испитиваној групи болесници су незнатно старији од испитаника контролне групе. Удео пацијената старијих од 65 година био је нешто већи у обе испитиване групе у односу на млађе пацијенте. Ово одговара подацима из литературе где се се 50% операција тоталне артропластике колена изведе на особама старијим од 65% година. Испитивана и контролна група се нису статистички значајно разликовале по старости, као ни по уделу пацијената старијих од 65 година (49, 50, 51, 52, 53).

#### 5.3. Полна структура болесника

Жене имају остеоартритис много чешће него мушкарци. Томе доприноси низ фактора: сама биологија, генетски фактори, хормони и гојазност. Због своје биолошке предодређености да рађају жене имају еластичније тетиве у доњем делу тела које омогућују већу покретљивост зглобова. Код жена кукови нису у равни са зглобовима колена као код мушкараца, него су шири, што доводи до већег оптерећења колена. Постоји и генетска предиспозиција за остеоартритис у одређеним породицама. Сматра се да естроген утиче на смањење запаљенских процеса у хрскавици глоба, тако да у времену након менопаузе жене постају склоније развоју остеоартритиса. То све доводи до тога да се оне чешће подвргавају операцијама тоталне артропластике колена. У

Сједињеним Америчким Државама током 2010. године однос жена и мушкараца који се подвргавају ТАК је био 63% :37% (54-6).

У нашем укупном узорку је било око 80% жена, што је статистички значајно више него мушкараца. Полна структура у односу на посматране групе била слична без статистички значајне разлике.

### 5.4. Телесна маса болесника

Повећана телесна маса и гојазност су јасан фактор ризика за развој остеоартритиса. Тачан механизам деловања прекомерне тежине још није сасвим јасан али се сматра да највећи утицај може имати само физичко оштећење зглобова тежином које узрокује механички стрес који може убрзати оштећење хрскавице. Процењено је да током хода колена трпе притисак три до шест пута већи од тежине тела, па се тај притисак наравно повећава при повећању телесне масе код гојазних особа (57, 58,59).

### 5.5. Индекс телесне масе

Светска здравствена организација је од 1980. године почела да користи индекс телесне масе (*BMI - Body Mass Index*) као стандард у процени телесне масе и према њему се одређује да ли је особа потхрањена, нормално ухрањена или гојазна. Он се једноставно рачуна и ми смо га користили у нашем истраживању. Просечне вредности индекса телесне масе су преко  $30 \text{ kg/m}^2$  у обе групе, што значи да је већина болесника у обе групе била гојазна. У контролној групи просечни индекс телесне масе износио  $31,49 \pm 6,917 \text{ kg/m}^2$ , а у испитиваној групи просек је нешто мања вредност  $30,37 \pm 5,32 \text{ kg/m}^2$  (59, 60, 61,62).

### 5.6. АСА статус болесника

Процена преоперативног ризика у нашем истраживању је вршена путем одређивања АСА статуса болесника. Сви болесници у укупном узорку су били АСА2 или АСА3 групе. Узимајући у обзир старосну структуру болесника у обе групе ова расподела је очекивана, јер са старењем се повећава број коморбидитета па и преоперативни ризик. Није постојала статистички значајна разлика међу групама, тј. групе су биле уједначене по преоперативном ризику (56).

### 5.7. Придружене болести

У нашем истраживању највећи број испитиваних болесника у обе групе боловао је од повишеног крвног притиска, а затим по учесталости следи гојазност и дијабетес. Остала обољења су била заступљена у појединачним случајевима. Број болесника са коморбидитетима као и врста заступљених коморбидитета по групама била је веома слична. Постојање ових коморбидитета је логично, ако се узме у обзир да обе групе сачињавају болесници старије животне доби код којих се очекује повећан број придружених болести (55,57).

Анализа основних демографских карактеристика група као и преоперативни здравствени статус болесника, указује на њихову уједначеност и искључује утицај истих параметара на даље истраживање.

### 5.8. Преоперативне вредности хемоглобина, хематокрита, тромбоцита

Преоперативна анемија је повезана са повећаним морбидитетом и морталитетом након ортопедске хирургије, као и повећаном ризику од примене трансфузије.

У нашем истраживању сви болесници су били подвргавани елективној операцији тоталне артропластике колена, што подразумева преоперативну припрему у складу са НАТА (*NATA Network for Advanced Transfusion Alternatives*) водичима, где је преоперативна вредност хемоглобина за мушкарце је 130 g/l а за жене 120 g/l (63, 64,65,66,67).

У склопу преоперативне припреме свим испитиваним болесницима су праћене вредности хемограма. Просечне преоперативне вредности хемоглобина, хематокрита и тромбоцита код болесника у обе групе били су у границама референтних вредности.

Просечне вредности хемоглобина, хематокрита и тромбоцита биле су веће у испитиваној групи него у контролној, али разлика није била статистички ни клинички значајна, што указује на одсуство анемија и тромбоцитопенија које би могле утицати на исход лечења и резултате истраживања.



### 5. 9. Дужина трајања операције, дужина трајања исхемије и притисак у пнеуматској повесци

Продужено трајање операције, исхемије и већи притисак у повесци изражен у милиметрима живиног стуба (mmHg) могу бити индиректни показатељи компликација као што је количина интраоперативног крварења а са друге стране могу бити узрок нових компликација.

Пнеуматска повеска се користи у елективној хирургији више од једног века, да би се редуковало интраоперативно крварење и повећала видљивост у бескрвном оперативном пољу, а у ортопедској хирургији и да би се обезбедило боље везивање цемента и кости, као и да би се смањило укупно време трајања операције. Утицај пнеуматске повеске на крварење у ортопедској хирургији се екстензивно истраживао и још увек постоје неусаглашени ставови. Пнеуматска повеска је корисна у тоталној алоартропластици зглоба колена али њени ефекти ће у многоне зависити од начина на који се она користи. Највећи утицај има притисак у повесци и дужина трајања исхемије екстремитета. Са повећањем притиска повећава се и негативан утицај на ткива испод повеске. На Клиници за ортопедску хирургију и трауматологију, Клиничког центра Војводине где је наше истраживање спровођено, коришћење пнеуматске повеске је остављено на индивидуалну процену самог оператера. У нашем истраживању су сви болесници имали постављену пнеуматску повеску (68, 69, 70).

Притисци који се спомињу у литератури се крећу од 200 - 400 mmHg, просечан притисак у пнеуматској повесци у испитиваној групи је био  $246 \pm 23,856$  mmHg док је у контролној групи био  $260,42 \pm 33,196$  mmHg. Болесници из контролне групе имали су статистички значајно већи притисак у пнеуматској повесци изражен у mmHg од болесника у испитиваној групи, међутим то није клинички значајно, јер су обе вредности притиска ближе доњој граници која се наводи у литератури, па самим тим су у зони сигурних притисака (70). Виши притисак у повесци у контролној групи је био услед нешто вишег почетног систолног притиска код болесника у контролној групи.

Други важан фактор који утиче на негативне ефекте пнеуматске повеске је дужина трајања исхемије екстремитета. Подаци у литератури говоре у прилог томе да дужина исхемије већа од 100 минута доводи до значајног утицаја на крварење појачавајући фибринолизу и ослобађање медијатора анаеробног метаболизма из исхемичног екстремитета након отпуштања повеске. У нашем истраживању дужина

трајања пнеуматске повеске, износила је у просеку 43,75 минута у испитиваној и 41,25 минута у контролној и није се значајно разликовала међу групама. Ово указује да је у обе групе трајање исхемије екстремитета било значајно испод 100 минута, те да је и овај негативан ефекат повеске био минималан. Испитујући корелације између притиска у повесци и дужине трајања исхемије екстремитета и постоперативног крварења корелација је незнатна или је нема, што говори у прилог да пнеуматска повеска није имала значајног утицаја на крварење код наших испитаника (68,69).

У литератури дужина трајања ТАК је од 30 – 120 минута, у просеку од 60 – 90 минута. Просечна дужина трајања операције у испитиваној групи је била  $67,92 \pm 9,556$  минута, док је у контролној групи трајање операције било  $75,08 \pm 19,418$  минута, што је у складу са литературним подацима. Код болесника контролне групе операција је трајала статистички значајно дуже али поменуто разлика није имала клиничког значаја. (71,72, 73).

Дужина трајања операције је у хирургији повезана са појавом компликација, нарочито инфекција хируршке ране. За сам утицај дужине трајања операције и крварења у ортопедској хирургији нема литературних података. У нашем истраживању постоји слаба позитивна корелација између дужине трајања операције и крварења али пошто је дужина трајања операције уједначена по групама, она нема значајног утицаја на крварење у нашој студији.

Међу анализираним групама разлике у дужини операције, притисаку у пнеуматској повесци и трајање исхемије ноге нису имале клиничког значаја и нису имале утицај на резултате нашег истраживања.

### **5. 10. ГУБИЦИ КРВИ**

Губици крви мерени су као интраоперативни, постоперативни и укупни губици који су рачунати као збир интраоперативних и укупних постоперативних губитка крви.

#### **5. 10. 1 Интраоперативни губици крви**

Интраоперативно крварење код тоталне артропластике колена настаје због обликовања (сечења) доњег крајка фемура и горњег крајка тибије, отворених интрамедуларних канала костију и дисекције околних меких ткива. Дуге кости, као што су фемур и тибија, су у васкуларном смислу веома активне структуре, те је

ортопедска хирургија праћена значајним крварењем, које некад може бити масивно и угрозити живот болесника. Кад једном настане крварење из кости, тешко се зауставља, јер методе електрокаутеризације које се примењују за мека ткива, овде не могу бити примењене. Крв у костима које су виталне тече преко Хаверсових и Волкманових каналића, који не могу да колабирају када на њих делује топлота (електрокаутеризација) као што се то дешава у меким ткивима. Због свега наведеног хируршка техника и пажљива респција ткива има велики значај у минимизовању крварења код тоталне артропластике колена. (73, 74, 75,76,77)

Током нашег истраживања сви болесници су оперисани уз примену пнеуматске повеске са циљем смањења интраоперативног крварења, боље визуализације оперативног поља и бољег везивања цемента за делове протезе.

Методе за мерење интраоперативног крварења у хирургији могу бити: визуелна процена, директно мерење, гравиметријске методе, фотометрија и остале методе (79).

Визуелна процена губитака се састоји од субјективне визуелне процене оператера или члана тима, и некад је једина могућа метода процене губитака крви као на пример код вагиналног порођаја. Наравно, због своје субјективности је и непоуздана и могу настати грешке у процени.

Директно мерење је и најчешћи вид мерења губитака крви, као мерени губици у градуисаним посудама (аспиратори у операционим салама или дренажи постоперативно) умањени за количину коришћене иригационе течности током операције. Процена губитака на овај начин, спровођена је у и нашем истраживању

Гравиметријска мерења губитака крви су путем мерења хируршког текстилног материјала (газе, хируршке компресе, мантили..итд), прво у сувом стању, а онда и натопљених крвљу, разлика у тежини представља количину изгубљене крви, при чему 1 измерени грам представља 1 милилитар течности - крви.

Друге методе које се ређе користе су: радиообележавање еритроцита, мерење дијаметра доње шупље вене ултразвуком, математичка прерачунавања губитака путем пада хематокрита или хемоглобина, мерење сатурације венске крви из горње шупље вене, али се ове методе ретко користе у свакодневној клиничкој пракси (78,79,80).

Прве идеје о могућности употребе транексамичне киселине у ортопедској хирургији потекле су још 1988.године, док су прве две студије настале 1995. и 1996. године (81,82,83). Хипала је примењивао транексамичну киселину као једнократну дозу од 15 mg пре издувавања повеске, а Бенони примењивао у две дозе од по 10 mg/kg/тт пре издувавања пнеуматске повеске и три часа након операције. Од тада су се

спроводиле многобројне студије о деловању транексамичне киселине на крварење код тоталне артропластике колена, са различитим дозним режимима и начинима примене (топикална примена). Прва мета анализа која је показала ефикасност антифибринолитика у ортопедској хирургији била је урађена 2003. године (84). Након тога су уследиле метаанализе које су показале да постоје уверљиви докази о деловању транексамичне киселине на смањење крварења и употребу алогене крви (84,85). Три најскорије метаанализе које се баве употребом ТК у ТАК, (86,87,89) и анализирају 24 рандомизоване студије са више од 1300 болесника, показују значајну ефикасност транексамичне киселине код крварења код ТАК (86,87,88,89).

Утицај транексамичне киселине је пре свега на фибринолизу, која настаје као последица саме хируршке трауме али и деловања пнеуматске повеске.

У нашој студији транексамична киселина је примењивана интраоперативно као интравенска инфузија у две дозе. Прву дозу су болесници добијали непосредно пре почетка хируршке интервенције, а другу дозу интраоперативно 15 минута пре издувавања пнеуматске повеске. У литератури још увек не постоји консензус о дозном режиму транексамичне киселине. Оно што се са сигурношћу зна је да су мултипле дозе ефикасније од једнократне, као и да једна од доза треба бити пре почетка хируршке интервенције, због тога што је процес фибринолизе каскадни процес и боље га је зауставити у раним фазама (45).

Добијени резултати у нашој студији се разликују од литературних података. У најновијим метаанализама интраоперативно крварење је бележено у само 6 студија и оно није достигало статистичку значајност (86,89). У осталим студијама интраоперативно крварење није бележено и вођено је као клинички безначајно, што се тумачило деловањем пнеуматске повеске.

У нашој студији постоји статистички значајна разлика у интраоперативном крварењу међу групама. Просечно крварење у испитиваној групи током операције је било 100,0 ml, док је у контролној групи то крварење износило 447,9 ml. У испитиваној групи, четвртина болесника није имала видљиво крварење а половина болесника је имала крварење испод 150ml.

Крварење у контролној групи било је скоро четири пута веће него у испитиваној групи која је добијала ТК. Ова разлика поред статистичке значајности има и клинички значај, јер разлика између ове две вредности (око 347 ml) у ствари представља приближну количину просечне јединице алогене крви крви.

Смањење интраоперативног крварења у испитиваној групи може приписати искључиво деловању саме ТК.

### 5. 10. 2. Интраоперативна употреба кристалоидних и колоидних раствора

Код акутног хируршког крварења, основна терапијска стратегија је да се одржи циркулаторни волумен и превенира хиповолемијски шок. Да би се обезбедила ткивна оксигенација, што нам је крајњи циљ лечења хиповолемијског шока узрокованог крварењем, морамо применити кристалоидне и колоидне растворе у довољној количини. Кристалоидни раствори су први избор за надокнаду циркулишућег волумена. Они су се током истраживању користили као интравенски раствор за оржавање и као надокнада циркулишућег волумена. Просечна количина примењених кристалоидних раствора по болеснику у испитиваној групи била је 1844,68 ml, док је та количина у контролној групи била нижа 1597,92ml и достигла је статистичку значајност.

Од колоидних раствора тпком истраживања коришћен је раствор хидроксиетил скроба (HES 6% ).

У Европским земљама најчешће се користе колоидни раствори вештачког порекла као што су желатин и скроб, док се природни колоидни раствори као што је 5% албумин ретко користе, што је случај и у нашем окружењу (90). Просечна количина колоидних раствора датих у испитиваној групи је била 287, 23ml, док је у контролној групи била 408, 33 ml и у контролној групи је та количина била статистички значајно већа.

Из литературе је познато да колоиди могу имати утицати на повећање крварења путем негативног ефекта на полимеризацију фибрина и агрегацију тромбоцита. Међутим, ови ефекти су дозно зависни и настају при прекорачењу препоручене дозе која у случају колоида који смо ми користили (HES 6% .) износи 33 ml/kg а у нашој студији су коришћене количине које су десетак пута мање, тако да је извесно да нису утицале на хемостазни механизам код болесника у нашој студији (90).

### 5.10. 3 Постоперативно крварење

#### Укупно постоперативно крварење

Постоперативно крварење је праћено и бележено као губитак на дрен и изражено у милилитрима. Резултати показују да је укупно постоперативно крварење било статистички значајно веће у контролној групи него у испитиваној.

Стручна јавност је још увек подељена када је у питању пласирање дрена након тоталне артропластике колена и њиховог утицаја на крварење (19, 20). У нашој установи пласирање једног дрена након ТАК представља стандардну процедуру.

Када се посматра динамика крварења након 6, 12, 24 часа статистички значајна разлика у крварењу између група постоји након 6 и 12 часова док се након 24 часа губи.

У обе групе најинтензивније крварење је било након 6 часова. То је у складу са подацима из литературе, где 84% крварења у постоперативном периоду настаје у првих 12 часова (91). У испитиваној групи се крварење статистички значајно смањује од 6 до 12 часова, што се може објаснити ефектима и фармакокинетици саме транексамичне киселине. Након интравенске примене дужина деловања лека је око три часа (42). У нашој студији ефекти ТК су били евидентни и до 12 часова након операције.

Када се посматра разлика у крварењу између група она је статистички значајна након 6 и 12 часова постоперативно. У обе групе крварење се експоненцијално смањује до 24 часа након операције, али је постоперативно крварење у целини статистички значајно мање у испитиваној групи.

Добијени резултати указују на статистички значајну разлику у укупном постоперативном крварењу међу групама што је у складу са подацима из литературе (86, 87, 89). Оно је у испитиваној групи било 309,78ml (са распоном од 50 – 850 ml), док је у контролној групи било 455,42 ml (са распоном од 50- 1250 ml) (табела 9). Подаци из литературе указују да укупно постоперативно крварење значајно варира међу студијама и има велики распон од 340 до 1500 ml, што се може објаснити различитом методологијом (различитим дозним режимима и времену давања ТК) (86, 89).

У овим мета анализама просечно смањење интраоперативног крварења је 406,69 ml (86) и 245,0 ml, док је оно у нашој студији нешто мање - 145,64 ml, и може се

објаснити мањим укупним постоперативним крварењем у контролној групи, што је резултат оперативне технике.

### Укупно периоперативно крварење

Укупно периоперативно крварење износило је 405,32 ml у испитиваној групи и 919,36 ml у контролној групи што неспорно показује да је транексамична киселина статистички значајно смањила периоперативно крварење након ТАК.

На значај примене транексамичке киселине посебно указује Европски водич за збрињавање тешког периоперативног крварења, издатог од стране најеминентнијег анестезиолошког тела – Европског удружења анестезиолога. У овом водичу употреба транексамичне киселине препоручена је код елективних оперативних захвата ТАК, кука и екстензивним хируршким операцијама на кичменом стубу, са нивоом доказа 2А (90).

## 5. 11. Употреба крви и крвних деривата

### Употреба алогене крви

Значајно смањење употребе алогене крви и крвних деривата у испитиваној групи је један од најзначајнијих резултата ове студије од великог клиничког значаја.

Позитивни ефекти уштеде алогене крви су многобројни, постоје они везани за самог болесника, јер је крв биолошки материјал и као таква никада не може имати апсолутну сигурност. Постоје и ефекти везани за ширу заједницу јер крв је биолошки материјал који има ограничене ресурсе. Значајни су и економски аспекти, јер је крв скуп биолошки материјал. У нашој земљи не постоје званични подаци колико кошта просечна јединица алогене крви, али цене у другим Европским земљама су високе. Тешко је и израчунати колика је стварна цена једне јединице алогене крви - цену не чине само директни, већ и индиректни трошкови. Што је више корака од донације до примене крви процес је скупљи (95, 96).

Када се узме у обзир да од једне дониране јединице крви можемо направити више од 11 различитих препарата црвене крвне лозе (уклањање леукоцита филтрирањем или “прањем”, педијатријске јединице, ЦМВ негативне...) што даље усложњава и поскупљује процес. То поскупљење може чинити и трећину укупних

трошкова, тако да у Сједињеним Америчким Државама (САД) цена крви достиже и астрономских 1200 долара. Рачуница се даље компликује ако се у све уврсте трошкови нежељених ефеката, као медицински, тако и судски.

Цена је висока ако се посматра чак и само директно коштање крви по јединици (387\$ САД, 125 £ Велика Британија ) (97).

Анализирани болесници испитиване групе примили су укупно 5 јединица алогенее крви а болесници контролне 46. Како се на Клиници за ортопедију и трауматологију КЦВ уради просечно 300 ТАК годишње, уштеда крви би била око 270 јединица алогене крви на годишњем нивоу. Ово представља велику материјалну уштеду и могућност преусмеравања крвних ресурса према животно угроженим болесницима.

Укупна количина дате алогене крви по болеснику у испитиваној групи је била десетак пута мања него у контролној групи.

Значајан је податак, да током операције није било индикације за примену крви код болесника испитиване групе док је код 48 испитаника контролне групе примењено укупно 25 јединица крви, тј. више од 50% крви је дато интраоперативно у контролној групи. Ови резултати корелирају са степеном интраоперативног крварења које је такође било статистички значајно веће контролној групи. Ови подаци корелирају са подацима у литератури где постоји статистички значајна разлика у количини дате алогене крви у корист болесника који су добијали ТК. Просечна уштеда у студијама је била 0.95 јединица крви.(86).

Сви болесници из испитиване групе су крв добили постоперативно и то већином првог ПОД (графикон 23). У контролној групи је дато 12 јединица алогене крви нултог ПОД, а 9 првог ПОД:

Истраживање је показало да је проценат смањења употребе трансфузије алогене крви 66,7% (табела 13), јер 89,6 % болесника у испитиваној групи није добило трансфузију алогене крви.Ово смањење је знатно веће од очекиваних 40% који су дефинисани хипотезом овог истраживања, а такође и значајно веће од података који се наводе у литератури.

Литературни подаци из метаанализа које су се бавиле питањем утицаја ТК на смањење примене алогене крви, а прва таква метаанализа је из 2003. године (84), показују смањење ризика од трансфузије за 16%. Касније метаанлаизе имају још боље резултате и смањење употребе трансфузије се креће 30% - 37% (84,85).



Ова разлика се може објаснити методолошким разликама у дизајну студија, тј. различитим вредностима трансфузионих тригера. Ниво хемоглобина при којем се започињало давање трансфузије алогене крви у нашој студији било је 9 g/dl, а уколико су постојали клинички знаци срчане исхемије, трансфузија алогене крви се започињала и при вишим вредностима хемоглобина. Овај трансфузиони тригер је нешто већи него у већини студија где је он најчешће 8 g/dl те је трансфузија била ређе примењивана (87).

Резултати нашег истраживања као и истраживања бројних аутора и ставови стручних удружења, указују на потребу увођења транексамичне киселине у националне и интерне протоколе болница у нашој земљи.

### **5. 12. Постоперативне вредности хемоглобина, хематокрита и тромбоцита**

#### **5.12.1 Постоперативне вредности хемоглобина**

Током истраживања праћено је и кретање постоперативних вредности хемоглобина, хематокрита и тромбоцита и оне су мерене нултог, првог и другог постоперативног дана. Дан операције је посматран као нулти дан.

Постоперативна анемија је честа код болесника који се подвргавају ТАК и у литератури се креће и до 51%. Присуство постоперативне анемије утиче на опоравак болесника у смислу повећане примене трансфузије алогене крви, смањеног функционалног опоравка, повећане опасности од инфекције, продужене дужине боравка у болници и повећаног морталитета (98, 99).

У испитиваној групи која је добијала ТК, просечна вредност хемоглобина је била већа у читавом постоперативном периоду и кретала се од 120 g/l нултог ПОД до 100,91gr/l другог ПОД, али је статистички значајна разлика између група постојала само након првог постоперативног дана. То се може објаснити тиме да је за разлику од испитиване групе контролна група интраоперативно и постоперативно добила укупно 37 јединица крви што је повећало вредности хемоглобина нултог дана у контролној групи. Због тога не постоји статистички значајна разлика нултог дана између група, а показала се у првом постоперативном дану у корист испитиване групе.

Средње вредности хемоглобина и у испитиваној и у контролној групи су биле највеће нултог постоперативног дана и опадала су до другог постоперативног дана. То се у случају испитиване групе може објаснити деловањем ТК која је спречила

значајно интраоперативно крварење и дејство јој је било најинтензивније у првих 12 сати након операције, а у случају контролне групе, постоји утицај добијања трансфузије алогене крви која је постоперативно повећала вредности хемоглобина у овој групи.

У литературним подацима из других студија које су се бавиле утицајем ТК на периоперативно крварење, махом нема података о кретању вредности хемоглобина у постоперативном периоду. Показатељи периоперативног крварења били су употреба алогене крви и директна мерења крварења. Вредности хемоглобина су се најчешће приказивале као разлика (пад) између преоперативних вредности и вредности хемоглобина на отпусту. Пад хемоглобина се кретао од 17,6 g/l – 36 g/l (100, 101, 102, 103, 104).

### **5.12.2 Постоперативне вредности хематокрита**

Постоперативне вредности хематокрита су биле веће у испитиваној групи и статистички значајно веће нултог постоперативног дана. Посечне средње вредности хематокрита су биле највеће нултог постоперативног дана у обе групе и постепено су се смањивале до другог постоперативног дана. Вредности хематокрита се такође могу објаснити применом трансфузије алогене крви у контролној групи. У испитиваној групи хематокрит се одржавао у физиолошким границама без обзира што је примена алогене крви у испитиваној групи била занемарљива.

### **5. 11. 4 Постоперативне вредности тромбоцита**

Вредности тромбоцита су остале у физиолошким границама у обе групе након операције. Постоперативне вредности тромбоцита су веће у испитиваној групи у укупном постоперативном периоду, а статистички значајна разлика се јавља након нултог и првог постоперативног дана. Ови резултати се могу објаснити тиме да је испитивана група периоперативно изгубила мање крви те је и губитак тромбоцита самим тим био мањи (99).

Резултати наше студије указују да је постоперативни хемоглобин, хематокит и број тромбоцита био статистички значајно већи у испитиваној групи те да је ТК посредно утицајем на смањење периоперативног крварења довела до очувања вредности хемоглобина, хематокрита и тромбоцита.

### 5. 12. Функционални опоравак болесника након операције

Побољшање квалитета живота и функције зглоба колена је крајњи циљ операције ТАК. Рани постоперативни опоравак је важан како за оперисане болеснике, тако и за хирурге и болницу уопште.

Функционални опоравак после ТАК је мултифакторијалан и на њега утичу фактори пре саме операције, за време хируршке интервенције као и непосредно постоперативно. Едукација болесника, преоперативни нутритивни статус, преоперативна анемија, сама хируршка техника, постоперативна терапија бола, постоперативна рана рехабилитација, има утицај на постоперативни функционални опоравак (105, 106,107). Избором испитиваних болесника и каснијом анализом добијених података, утврдили смо да нема статистички значајних разлика међу групама када су у питању преоперативни статус, старост, нутритивни статус и друго. Како би избегли утицај хируршке технике, анализирани су болесници које је оперисао само један хируршки тим а анестезију и периоперативни ток водио сам истраживач.

Анестезиолозима као лекарима периоперативне медицине изузетно је важна преоперативна припрема болесника и опоравак након сваке фазе оперативног захвата. Квалитет опоравка након анестезије је од изузетног значаја. Хируршки тим који је учествовао у нашем истраживању спроводи програм ране рехабилитације који се састоји у мултимодалном програму постоперативне аналгезије, вертикализовању болесника већ нултог постоперативног дана и раног започињања рехабилитације.

Током нашег истраживања пратили смо дужину боравка у болници, први оброк након операције, прво седење, прву вертикализацију (стајање), и прво постоперативно ходање.

У литератури боравак болесника у болници након ТАК хирургије варира. У Европи најчешће се у болници остаје између 6 - 11 дана. У нашој студији боравак болесника је био 3 - 15 дана, за половину испитаника обе групе је износио 3 - 5 дана. Није било статистички значајне разлике у дужини боравка између група (108,109).

До сада у литератури утицај транексамичне киселине на постоперативни опоравак није детаљније испитиван и ту постоји простор за даља истраживања.

Први оброк после операције смо узели као индирекну меру опоравка јер болесник који је у стању да узима оброк нултог дана након операције, нема мучнину, повраћање, изражен бол као ни слабост. У испитиваној групи више од 80% болесника узело је први оброк нултог дана и постоји статистички значајна разлика између група.

Болесници у испитиваној групи су статистички значајно раније постоперативно седели, стајли и ходали.

У ортопедској хирургији нарочито код операција ТАК или тоталне артропластике кука је доказано да програм ране мобилизације и опоравка који подразумева преемптивну аналгезију, примену спиналне анестезије, избегавање катетеризације мокраћне бешике, мултимодалну постоперативну аналгезију, подизање болесника из постеље нултог оперативног дана, рану рехабилитацију као и примену транексамичне киселине, утиче на смањење морталитета након 30 и 60 дана код операција ТАК (106, 107).

Међутим, рано подизање болесника из постеље (нултог оперативног дана) носи у себи ризик од јављања ортостатске хипотензије, вртоглавице, мучнине, замућеног вида и синкопе, што све може довести до падова и луксације протезе или у најгорем случају прелома (106). Овакве промене интолеранције вертикалног положаја се јављају у 42% болесника којима је урађена ТАК након 6 сати и у 20% болесника дванест сати након операције (107).

У нашем узорку у испитиваној групи 50% болесника је устало нултог постоперативног дана, док је у контролној групи свега 4,2 % болесника устало нултог постоперативног дана, што се може приписати утицају постоперативне анемије која је била присутнија у контролној групи, а самим тим и субјективног осећаја малаксалости и вртоглавице.

Болесници који су примили ТК имали су бољи постоперативни функционални опоравак у целини.

### **Ризик од дубоке венске тромбозе**

Ефективност у смањењу интраоперативног и постоперативног кварења је евидентна из резултата нашег истраживања, али лекаре у свакодневном клиничком раду поред ефикасности занима и сигурност примењиваног лека. На једном крају спектрума се налази крварење са свим својим последицама, а на другом крају се налази тромбоемболијски догађај, чије последице такође могу угрозити живот и здравље болесника.

У литератури се срећу различити подаци о постоперативној дубокој венској тромбози као и симптоматској и фаталној плућној тромбоемболији након ТАК, пре свега због различитих критеријума за дијагнозу ових стања, који се употребљавају у различитим научним студијама. Сматра се да се дубока венска тромбоза у венама

потколенице дешава у око 53% посоперативно, али да она нема клиничког значаја (110). Клинички су значајне тромбозе проксималних вена као што је феморална вена, које могу довести до настанка фаталних плућних тромбоемболија. Симптоматске плућне емболије након операција ТАК се јављају у око 0.4% болесника, а фаталне у око 0.15% болесника. У неким студијама учесталост фаталне плућне тромбоемболије је још мања и износила је 0.059% (110,111).

Постоје јасни дијагностички критеријуми за дубоку венску тромбозу и плућну тромбоемболију које настају спонтано, али њихова дијагностика након хируршких интервенција није тако једноставна (112,113,114).

У нашем истраживању смо за детектовање дубоке венске тромбозе користили клинички скоринг систем Велсов скор (прилог 4.) и пажљив клинички преглед и праћење.

Већина болесника у обе групе је припадала средњој клиничкој вероватноћи (Велс скор 1 - 2), што је и очекивано након ортопедске хирургије (графикон 33). Оно што је повећавало скор код већине болесника и делимично отежавало тумчење је био оток ноге, који је уобичајен део посоперативног опоравка након ТКА. Током наше студије није било ни једног случаја ДВТ или ПТЕ у обе групе. Пошто је наш узорак мали да би открио једну тако ретку појаву као што је ПТЕ, из ове студије не можемо са сигурношћу говорити о утицају транексамичне киселине на појаву ПТЕ.

Допринос тумачењу утицаја ТК на појаву тромбоемболијских дешавања дала је велика студија која је обухватила 274 болнице у 40 земања и 20211 болесника, позната ”*CRASH-2*” *Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage* студија (115) где се испитивао утицај транексамичне киселине на смртност, тромбозу и употребу крви и крвних деривата код трауматизованих болесника са масивним кварењем. Најважнији закључак те студије је био да је укупна смртност смањена код болесника који су добили ТК, а учесталост васкуларних оклузивних болести (инфаркт миокарда, цереброваскуларни инзулт, ПТЕ, ДВТ) није била статистички значајно различита, што говори о ефикасности и сигурности примене транексамичне киселине.

Оно што повећава сигурност болесника у нашој студији у односу на ДВТ и ПЕ је стандардизован протокол заштите нискомолекуларним хепарином код свих болесника, рана мобилизација и рехабилитација, а и на основу критеријума за искључење из студије, студијом нису ни били обухваћени болесници који су у својој анамнези имали цереброваскуларну или исхемијску болест срца, а који уједно и представљају болеснике са највећим ризиком од ДВТ и ПТЕ.

Када се изузму ови болесници са високим ризиком, још увек остаје велики број болесника који се подвргавају ТАК а могу имати велике користи од протоколарне примене транексамичне киселине.

Наша студија је показала да није било статистички значајних разлика у преоперативним и постоперативним вредностима аРТТ и РТ између група, као и да су вредности и аРТТ РТ преоперативно и постоперативно биле у физиолошким границама, што све потврђује да транексамична киселина нема утицаја на ова времена.

## **ПОГЛАВЉЕ БР.6**

## **ЗАКЉУЧЦИ**

## Закључци

---

Оперативно лечење је по правилу праћено периоперативним крварењем. Опсежно крварење и настала анемија значајно утичу на крајњи исход лечења па и преживљавање. Вековима се улажу напори да се ово крварење смањи а губици надокнаде. Са тим циљем вршено је и ово истраживање. Пратећи ефекат транексамичне киселине на интраоперативно и постоперативно крвареље дошли смо до следећих закључака:

Употреба транексамичке киселине:

1. статистички значајно смањује интраоперативно крварење код операција ТАК.
2. статистички значајно смањује укупно постоперативно крварење код операција ТАК.
3. статистички значајно смањује укупно периопераивно крварење, чиме је потврђена прва хипотеза овог истраживања.
4. значајно смањује степен постоперативног пада вредности хемоглобина, хематокита и број тромбоцита
5. смањује употребу алогене крви за више од 40% тачније за 66,7%, чиме је потврђена друга хипотеза овог истраживања.
6. смањује степен крварења, развој анемије и индиректно обезбедила бржи и квалитетнији непосредни постоперативни опоравак оперисаних болесника.



**ПОГЛАВЉЕ БР 7**

**ЛИТЕРАТУРА**

### ЛИТЕРАТУРА

1. Mannucci M, Levi M. Prevention and treatment of major blood loss. *N Engl Med.* 2007; 365(22): 2301-11.
2. Bong MR, Patel V, Chang E, et al. Risks associated with blood transfusion after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2004; 19: 28.
3. Haoran Z, Junmin C, Fei C, Wenzhong Q. The effect of tranexamic acid on blood loss and use of blood products in total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012; 20: 1741-52.
4. Deirmengian CA, Lonner JH. What's new in adult reconstructive knee surgery. *J Bone Joint Surg Am.* 2008; 90(11): 2556-65.
5. Sarkanovic M, Gvozdrenovic LJ, Savic D, Ilic MP, Jovanovic G. Autologous blood transfusion in total knee replacement surgery. *Vojnosanitetski pregled.* 2013; (3): 274-8.
6. Forcht D. The Management of Postoperative Bleeding. *Surg Clin N Am.* 2005; 85:1191–13.
7. Moonen M, Neal D., Pilot P. Perioperative blood management in elective orthopaedic surgery. A critical review of the literature. *Injury, Int J Care Injured.* 2006; 37(5): S11-S16.
8. Martini WZ. Fibrinogen metabolic responses to trauma. *Scandinavian Journal of trauma, Resuscitation and Emergency Medicine.* 2009; 17(2)
9. Blaine A, et al. Duration of postoperative fibrinolysis after Total Hip or Knee replacement: A Laboratory Follow –up Study. *Trombosis Research.* 2013; 131:e6-e11.
10. Goodnough LT, Verbrugge D, Marcus RE. The relationship between hematocrit, blood lost, and blood transfused in total knee replacement. Implications for postoperative blood salvage and reinfusion. *Am J Knee Surg* 1995;8:83.
11. Shander A, et al. Activity-based costs of blood transfusions in surgical patients at four hospitals. *Transfusion* 2010; 50(4):753.
12. Bierbaum BE, et al. An analysis of blood management inpatients having a total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1999; 81:2.
13. Lee K, Goodman SB. Current state and future of joint replacements in the hip and knee. *Expert Rev Med Devices.* 2008; 5(3): 383-93.
14. Ranawat CS, Flynn WF Jr, Sandler S. Long-term results of the total condylar knee arthroplasty. A 15-year survivorship study. *Clin Orthop.* 1993; (286):94-102
15. Memtsoudis SG, Sun X, Chiu YL, Stundner O, Liu SS, Banerjee S, et al. Perioperative comparative effectiveness of anesthetic technique in orthopedic patients. *Anesthesiology.* 2013;118 (5): 1046-58.

16. Estebe J-P, Davies J, Richebe P. The pneumatic tourniquet: Mechanical, ischemia-reperfusion and systemic effects. *E J Anaesthesiol.* 2011; 28:404-11.
17. Tai T, et al. Tourniquet use in total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Knee Surg Sports Traum Arthrosc.* 2011; 19:1121-30.
18. Smith T, Hing C. Is a tourniquet beneficial in total knee replacement surgery? A meta-analysis and systematic review. *The Knee.* 2011; 17:141-7.
19. Onodera T, et al. Risk of deep venous thrombosis in drain clamping with tranexamic acid and carbazochrome sodium sulfonate hydrate in total knee arthroplasty. *The Journal of arthroplasty.* 2012;27(1):105-8.
20. Roy N, Smith M, Anwar M, Elsworth C. Delayed release of drain in total knee replacement reduces blood loss: A prospective randomized study. *Acta Orthop Belg.* 2006; 72: 34-8.
21. O'Shaughnessy D, Makris M, Lillicrap D, editors. *Practical Hemostasis and Thrombosis.* Blackwell Publishing; 2005. ISBN-10: 140513030X; ISBN-13:.
22. Tanaka K, Key N, Levy J. Blood Cagulation: Hemostasis and Thrombin Regulation. *Anesthesia & Analgesia.* 2009;108(5):1433-46.
23. Bombeli T, Spahn DR. Updates in perioperative coagulation: physiology and management of thromboembolism and haemorrhage. *British Journal of Anaesthesia.* 2004; 93 (2): 275–87.
24. Hoffman M, Monroe D. Coagulation 2006: A modern view of hemostasis. *Hematl Oncol Clin N Am.* 2007;21:1-11.
25. Macfarlane RG. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biological amplifier. *Nature.* 1964;202:498–9.
26. Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science;*1964;145(3638):1310-2.
27. Roberts HR, Lozier JN. New perspectives on the coagulation cascade. *Hosp Pract.* 1992; 27: 97-111.
28. Hoffman M, Monroe DM. Rethinking the coagulation cascade. *Curr Hematol Rep.* 2005;4:391–6.
29. Hoffman M, Monroe DM 3rd. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 2001; 85(6):958-65.
30. Hoffman M. A Cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood Rev* 2003; 17 Suppl 1: S1-5.

31. Smith S. The cell-based model of coagulation. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 2009;19(1):3-10.
32. Hoffman M, Monroe DM, Roberts HR. Cellular interactions in hemostasis. *Haemostasis*. 1996; 26: 12-6.
33. Roberts HR, Monroe DM, Oliver JA, Chang JY, Hoffman M. Newer concepts of blood coagulation. *Haemophilia*. 1998; 4: 331-4.
34. Colman RW, Clowes AW, George JN, et al. Overview of hemostasis. *Hemostasis and Thrombosis*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006, pp. 3–16.
35. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med*. 2008; 359:938 – 49.
36. Mann KG, Brummel K, Butenas S. What is all that thrombin for? *J Thromb Haemost* 2003; 1(7):1504–14.
37. Atkinson BT, Jasuja R, Chen V, Nandivada P, Furie B, Furie BC. Laser-induced endothelial cell activation supports fibrin formation. *Blood*. 2010;116:4675– 83.
38. Malone PC, Agutter PS. Coagulation and its disorders: A history of haematological research. *The Aetiology of Deep Venous Thrombosis: A Critical, Historical and Epistemological Survey*. Dordrecht: Springer; 2008, pp. 57–70.
39. Ozier Y, Schlumberger S. Pharmacological approaches to reducing blood loss and transfusions in the surgical patient. *Can J anesthes* .2006; 53(6): S21-S29.
40. Mahdy AM, Webster NR. Perioperative systemic haemostatic agents. *BJA*. 2004; 93(6): 842-8.
41. Nilsson IM. Clinical pharmacology of aminocaproic and tranexamic acids. *J Clin Pathol*.1980; 33(14): 41-47.
42. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic Acid. A Review of its Use in Surgery and Other indications. *Drugs*.1999; 75(6):1005-32.
43. Dawkins S, Deakin C. Anti-fibrinolytics therapy: A forgotten option for minimizing blood loss and transfusion requirements? *Scand S Trauma Res Emerg Med*. 2004;12:92-102.
44. Horrow JC et al. The dose– response relationship of tranexamic acid. *Anesthesiology*.1995; 82:383-92.
45. Rajesh N et al. Most effective regimen of tranexamic acid in knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2012;470: 2605-12.
46. Zufferey P, et al. Do antifibrinolytics reduce allogeneic blood transfusion in orthopedic surgery? *Anesthesiology*. 2006;105:1034-6.

47. Couchoud C, Pozet N, Labeeuw M, Pouteil-Noble C. Screening early renal failure: Cut-off values for serum creatinine as an indicator of renal impairment. *Kidney International* 1999; 55:1878–84.
48. Creamer P, Hochberg MC: Osteoarthritis. *Lancet*. 1997; 350: 503-8.
49. Hamel MB, Toth M, Legedya A, Rosen MP. Joint replacement surgery in elderly patients with severe osteoarthritis of the hip or knee. *Arch Intern Med*. 2008;168 (13):1430-40.
50. Anderson JG, Wixson RL, Tsai D, Stulberg SD, Chang RW. Functional outcome and patient satisfaction in total knee patients over the age of 75. *J Arthroplasty*.1996; 11(7):831-40.
51. Bentley G, Dowd GS. Surgical treatment of arthritis in the elderly. *Clin Rheum Dis*. 1986; 12 (1): 291 - 327.
52. Pagnano MW, McLamb LA, Trousdale RT. Total knee arthroplasty for patients 90 years of age and older. *Clin Orthop*. 2004; 418: 179-83.
53. Hamel MB, Toth M, Legedza A, Rosen MP. Joint replacement surgery in elderly patients with severe osteoarthritis of the hip or knee: decision-making, postoperative recovery, and clinical outcomes. *Arch Intern Med*. 2008;168(13):1430-40
54. Losina E, Walensky RP, Kessler CL, Emrani PS, Reichmann WM, Wright EA. Cost-effectiveness of total knee arthroplasty in the United States: patient risk and hospital volume. *Arch Intern Med*. 2009;169(12):1113-21.
55. Karuppiah SV, Banaszkiwicz PA, Ledingham WM. The mortality, morbidity and cost benefits of elective total knee arthroplasty in the nonagenarian population. *Int Orthop*. 2008;32(3):339-43.
56. NIH Consensus Panel. NIH Consensus Statement on total knee replacement. *J Bone Joint Surg Am*. 2004;86-A(6):1328-35
57. Birdsall PD, Hayes JH, Cleary R, Pinder IM, Moran CG, Sher JL. Health outcome after total knee replacement in the very elderly. *J Bone Joint Surg Br*. 1999;81(4):660-62.
58. Shah AK, Celestine J, Parks ML, Levy RN. Long-term results of total joint arthroplasty in elderly patients who are frail. *Clin Orthop Relat Res*. 2004;425:106-09
59. Kerkhoffs GM; Servien E; Dunn W; Dahm D; Brammer JA; Haverkamp, D. The influence of obesity on the complication rate and outcome of total knee arthroplasty: a meta-analysis and systematic literature review. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 2012; 94 (20):
60. Felson DT: Weight and osteoarthritis. *J.Rheumatol*. 1995;43:7-9.

61. Carman WJ, Sowers M, Hawthorne VM, Weissfeld LA: Obesity as a risk factor for osteoarthritis of the hand and wrist: a prospective study. *Am J Epidemiol.* 1994;139:119- 29.
62. Cicuttini FM, Baker JR, Spector TD: The association of obesity with osteoarthritis of the hand and knee in women: a twin study. *JRheumatol.* 1996; 23:1221-26.
63. Goodnough LT, et al. Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. *BJA.* 2011;106(1):13-22.
64. Carson JL, Terrin ML, Magayiner J, et al. Transfusion trigger trial for functional outcomes in cardiovascular patients undergoing surgical hip fracture repair (FOCUS). *Transfusion.* 2006; 46:2192-206.
65. Beattie WS, Karkouti K, Wijesundrea DN, Tait G. Risk associated with preoperative anemia in noncardiac surgery: a single-center cohort study. *Anesthesiology.* 2009; 110:574-81.
66. Beris P, Munoz M, Garcia-Erce JA, Van Der Linden P, et al. Perioperative anaemia management: consensus statement on the role of intravenous iron. *Br J Anaesth.* 2008;100(5):599-604.
67. Saleh E, McClelland DBL, Hay A, et al. Prevalence of anaemia before major joint arthroplasty and the potential impact of pre-operative investigation and correction of perioperative blood transfusions. *Br J Anaesth.* 2007;99:801-8.
68. Prasad N, Padmanabhan V, Mullaji A. Blood loss in total knee arthroplasty: an analysis of risk factors. *International Orthopaedics.* 2007;31:39-44.
69. Bin Abd Razak HR. The use of pneumatic tourniquets is safe in Asians undergoing total knee arthroplasty without anticoagulation. *The Knee.* 2014;21:176-179.
70. Vasconcelos JW, Vasconcelos GA. Blood loss in total knee arthroplasty with and without tourniquet release. *Acta Ortop Bras.* 2011;19(1):32-6.
71. Tetro A, Rudan JF. The effect of a pneumatic tourniquet on blood loss in total knee arthroplasty. *Canadian Journal of Surgery.* 2001;44(1):33-38
72. Thorey F, Stukenborg-Colsman C, Windhagen H, Wirth CJ. The effect of tourniquet release timing on perioperative blood loss in simultaneous bilateral cemented total knee arthroplasty: a prospective randomized study. *Technol Health Care.* 2008; 16:85–92.
73. Oberweis BS. Thrombotic and bleeding complications after orthopedic surgery. *Am Heart J.* 2013;165(3):427-33
74. Schulman S, Kearon C. On behalf of the Subcommittee on control of anticoagulation of the scientific standardization Committee of the International Society on Thrombosis and

Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3:692–4.

75. Albert GM, Matthew PF, Daniel EM, Parsons JR Perioperative blood loss associated with total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.*1990; 72:1010–12

76. Cushner FD, Friedman RJ. Blood loss in total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.*1991; 269:98–101

77. Erskine JG, Fraser C, Simpson R, Protheroe K, Walker ID Blood loss with knee joint replacement. *J R Coll Edinb.*1981; 26:245

78. Floridal PA. Measurement of blood loss in clinical studies. *EJA.*10097;14:35-7

79. Schorn M. Measurement of blood loss: review of the literature. *Journ of Midwifery & Women's Health.* 2012; 55:20-7.

80. Budny PG, Regan PJ, Roberts AHN. The estimation of blood loss during burns surgery. *Burns.* 1993;19(2):134-7.

81. Hiippala S, Strid L, Wennerstrand M, et al. Tranexamic acid (Cyklokapron) reduces perioperative blood loss associated with total knee arthroplasty. *Br J Anaesth.*1995; 74: 534-7.

82. 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: 434-40.

83. Hiippala S, Strid LJ, Wennerstrand MI, et al. Tranexamic acid radically decreases blood loss and transfusions associated with total knee arthroplasty. *Anesth Analg* 1997;84:839–44.

84. Ho KM, Ismail H. Use of intravenous tranexamic acid to reduce allogenic blood transfusion in total hip and knee arthroplasty: a meta-analysis. *Anaesth Intensive Care.*2003;31:529-37.

85. Cid J, Lozano M. Tranexamic acid reduces allogenic red cell transfusions in patients undergoing total knee arthroplasty: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transfusion.*2005; 45:1302-07.

86. De-jie FU, Cheng C, Guo L, Yang L. Use of intravenous tranexamic acid in total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chinese Journal of Traumatology* 2013; 16(2):67-76.

87. Gandhi R, Evans H, Mahomed S, Mahomed N. Tranexamic acid and the reduction of blood loss in total knee and hip arthroplasty: a meta-analysis. *BMC Research notes.*2013;6:184

88. Ker K, et al. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ.*2012; 344

89. Haoran Z, Junmin C, Fei C, Wenzhong Q. The effect of tranexamic acid on blood loss and use of blood products in total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Chinese Journal of Traumatology*.2013; 16(2):67-76.
90. Kozek-Langenecker S, et al. Management of severe perioperative bleeding. Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2013.30:270-382.
91. Kumar GS, Von Arx OA, Pozo JL. Rate of blood loss over 48 hours following total knee replacement. *The Knee*.2005;12:307-9.
92. Tai TW, Yang CY, Jou IM, Lai KA, Chen CH. Temporary drainage clamping after total knee arthroplasty: a meta analysis of randomized controlled trials. *J Arthroplasty*. 2010; 25(8): 1240-5.
93. Willemen D, et al. Closed suction drainage following knee arthroplasty. *Clin Orth. Rel Research*.1991; 264: 232-4.
94. Parker R. Closed suction drainage for hip and knee arthroplasty. A meta – analysis. *J Bone Surg*.2004; 86a: 1146-52.
95. Custe B. The cost of blood: did you pay too much or did you get a good deal? *Transfusion*. 2010;50:742-44.
96. Blanchette C. et al. Resource utilization and cost of blood management services associated with knee and hip surgeries in US hospitals. *Advances in Therapy*.2006;23(1):54-67.
97. Shander A, Hofman A, Gombotz H, Theusinger O, Spahn D. Estimating the cost of blood :past, present, and future directions. *Best Practice & research Clinical Anaesthesiology*. 2007;21(2):271-89.
98. Lavoie A, Ruel M, Sylvestre MP, Hardy JF. Effect of postoperative anemia on functional outcome and quality of life after hip and knee arthroplasties:a long term follow up. *F1000Research*. 2013; 2:61.
99. Vuille-Lessard E, Boudreault D, Girard F, *et al*: Red blood cell transfusion practice in elective orthopedic surgery: a multicenter cohort study. *Transfusion*. 2010; 50 (10): 2117–24.
100. Wind T, Barfield W, Moskal J. The effect of tranexamic acid on blood loss and transfusion rate in primary total knee arthroplasty. *The Journal of arthroplasty*.2013; 28:1080-83.
101. Sepah J et al. Use of tranexamic acid is cost effective method in preventing blood loss during and after total knee replacement. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*.2011; 6:22.



102. Po –Chun L, Chi-Hsiang H, Wun-Schen C, Jun-Wen W. Does tranexamic acid save blood in minimally invasive total knee arthroplasty? *Clin Orthop Relat res.* 2011;469(7):1995-2002.
103. McGonagle L, Hakkalamani S, Carroll FA. Tranexamic acid and re-infusion drains in total knee arthroplasty. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2010;20:553-5.
104. Ralley F, Berta D, Binns V, Howard J, Naudie D. One intraoperative dose of Tranexamic acid for patients having primary hip or knee arthroplasty. 2010; 468:1905-1911.
105. Mazin I, Khan MA, Nizam I, Haddad FS. Perioperative interventions producing better functional outcomes and enhanced recovery following total hip and knee arthroplast: an evidence based review. *BMC Medicine.* 2013;11:37
106. Isac D, Falode T, Liu P, Anson H, Dilow K, Gill P. Accelerated rehabilitation after total knee replacement. *The knee.* 2005;12:346-50.
107. Malviya A, et al. Enhanced recovery program for hip and knee replacement reduces death rate. *Acta Orthopaedica.* 2011;82(5):577-81.
108. Jonas SC, Smith HK, Blair PS, Dacombe P, Weale A. Factors influencing length of stay following primary total knee replacement in a UK specialist orthopaedic centre. *The Knee.* 2013;20:310-15.
109. Mockford BJ, Thompson NW, Humphreys P, Beverland DE. Does a standard outpatient physiotherapy regime improve the range of knee motion after primary total knee arthroplasty?. *J Arthroplasty.* 2008;23(8):1110-4.
110. Clayton R, Gaston P, Watts A, Howie CR. Thromboembolic disease after total knee replacement: Experience of 5100 cases. *The Knee* 2009;16:18-21.
111. Watanabe H, et al. Predictive blood coagulation markers for early diagnosis of venous thromboembolism after total knee joint replacement. *Thrombosis research* 2011;128:e137-43.
112. Bounameaux H, Perrier A, Righini M. Diagnosis of venous thromboembolism: an update. *Vascular Medicine* 2010;15(5):399-406.
113. Chinese Orthopaedic Association guidelines. Prevention of venous thromboembolism after major orthopaedic surgery. *Orthopaedic Surgery* 2010;2(2):81-5.
114. Oberweis B et al. Thrombotic and bleeding complications after orthopaedic surgery. *Am Heart J* 2013;165:427-33.
115. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2010; 376(9734):23-32.

## **ПОГЛАВЉЕ 8**

## **ПРИЛОЗИ**

**ПРИЛОГ 1****ПРОТОКОЛ ИСТРАЖИВАЊА бр:**

ИМЕ И ПРЕЗИМЕ		
Датум ОП	Датум пријема	Датум отпуста
ПОЛ	М	Ж
М.Б	ГОДИНЕ	
АСА СТАТУС	1 2 3	
ТЕЛЕСНА ТЕЖИНА	ТЕЛЕСНА ВИСИНА	БМИ
ПРЕОПЕРАТИВНА ДИЈАГНОЗА		
ПРАТЕЋЕ БОЛЕСТИ		
Време трајања операције	Време трајања повеске	mmHg:
ПРЕОПЕРАТИВНЕ ЛАБ. ВРЕДНОСТИ	<b>Hgb</b> <b>kreat</b> <b>Hct</b> <b>Trci</b>	<b>urea</b> <b>Ostalo:</b>
ИНТРАОПЕРАТИВНО КРВАРЕЊЕ (МЛ)	ГАЗЕ	АСПИРАТОР
ПОСТОПЕРАТИВНО КРВАРЕЊЕ (МЛ)	ДРЕНОВИ  6 САТИ: 12 САТИ: 24 САТА:	
БРОЈ ЈЕДИНИЦА КРВИ		укупно
ВРЕМЕ ДАВАЊА ТРАНСФУЗИЈЕ КРВИ		
Други продукти крви		
Кристалоиди	колоиди	

## Прилози

---

аРТТ	преоп	постоп
РТ	преоп	постоп
Постоперативни хемоглобин (г/дл)	Хематокрит	Тромбоцити
0.дан		
1.дан		
2.дан		
<b>Дужина боравка у болници</b>		
<b>Пацијент седи</b>	<b>Стоји</b>	<b>хода</b>
<b>Први оброк</b>		
<b>Диклофенак</b>	<b>Парацетамол</b>	<b>Друго</b>
<b>ВЕЛС СКОР</b>		

### ПРИЛОГ 2

#### Пристанак информисаног испитаника

Предложено ми је да учествујем у клиничком испитивању које се спроводи на Клиници за ортопедску хирургију и трауматологију, Клиничког центра Војводине у Новом Саду , чији је циљ боље разумевање деловања транексамичне киселине на периоперативно крварење код уградње тоталне протезе колена. Дато ми је до знања да се могу добровољно укључити у истраживање или да не морам пристати на њега, а да при том не носим последице. Информисан/а сам да је тајност података који ће се користити у испитивању загарантована. Прочитао/ла сам и у потпуности разумео/ла предочену информацију и дајем свој добровољни пристанак за учешће у клиничком испитивању.

ПОТПИС ИСПИТАНИКА

ПОТПИС ИСПИТИВАЧА

У Новом Саду ,

Датум:

### ПРИЛОГ 3

#### Информација за пацијента

Поштовани,

Позивамо Вас да учествујете у нашој студији, која ће се спроводити У Клиничком Центру Војводине на Клиници за ортопедску хирургију и трауматологију у Новом Саду.

Ви се подвргавате хируршкој интервенцији замене тоталне протезе колена, која представља дефинитивни вид лечења вашег обољења. Напредком хируршке технике и анестезиологије ова интервенција је успешна и безбедна. Међутим, оно што прати сваку хируршку интервенцију је крварење које се код различитих интервенција дешава у различитом обиму. Трендови у модерној медицини и хирургији иду у правцу смањивња крварења и што мање употребе крви и крвних препарата који су добијени од добровољних давалаца ( туђе крви). Наша студија ће се бавити управо таквом тематиком. Током хируршке интервенције био би применљен лек –транексамична киселина који спада у групу фибринолитика, а то су лекови који деловањем на систем згрушавања крви смањују крварење током и после операције. Овај лек је у употреби већ око 50 година и у ове сврхе већ успешно користи при операцијама на отвореном срцу. Сврха нашег истраживања је да утврдимо каква су дејства овог лека у ортопедској хирургији. За ово истраживање нису потребна никаква додатна испитивања сем стандардне припреме за оперативни захват. Била би примењена стандардна анестезија примерена овом хируршком захвату. Подаци добијени од вас уз Ваш пристанак би били употребљени за касније истраживање.

Ваше право је да од Вашег анестезиолога затражите све додатне информације које вас занимају, пре него што донесете одлуку о укључивању у ово истраживање. Од укључивања у ово истраживање нећете имати никакве материјалне користи ни надокнаде, сем потенцијално бољег квалитета лечења.

Уколико не желите да учествујете у овом истраживању, то неће имати никакав утицај на Ваше лечење и однос Вашег лекара према Вама.

Име и презиме и сви Ваши подаци су поверљиви и остају лекарска тајна. Ако се се одлучите да приступите овом истраживању молимо Вас да потпишете понуђени образац.

Са поштовањем ,

др Гордана Јовановић

### ПРИЛОГ 4

<b>Vels skor za DVT</b>	skor
Malignitet	+1
Paraliza ili nedavna gipsana imobilizacija	+1
Ležanje u krevetu >3 dana ili operacija pre <4 nedelje	+1
Bol na palpaciju dubokih vena	+1
Otok cele noge	+1
Razlika u obimu zahvaćenog lista >3 cm	+1
Edem (samo zahvaćene strane)	+1
Proširene površne vene (na zahvaćenoj strani)	+1
Postojanje druge dijagnoze, koja je verovatna koliko i DVT	-2

<b>Revidiran Ženeva skor za PTE</b>	skor
>65 godina	+1
Prethodna DVT ili PE	+3
Operacija (u opštoj anesteziji) ili prelom (donjih ekstremiteta) unutar 1 meseca	+2
Aktivan malignitet (solidan ili hematološki, trenutno aktivan ili je od izlečenja prošlo <1 godine)	+2
Unilateralni bol donjeg ekstremiteta	+3
Hemoptizije	+2
Srčana frekvenca 75-94/min	+3
Srčana frekvenca >95/min	+5
Bol pri palpaciji dubokih vena noge i unilateralni edem	+4

<b>Vels skor za PTE</b>	skor
Prethodna PE ili DVT	+1,5
Srčana frekvenca >100/min	+1,5
Skorašnja operacija ili imobilizacija	+1,5
Klinički znaci DVT	+3
Postojanje druge dijagnoze, koja je manje verovatna od PE	+3
Hemoptizije	+1
Malignitet	+1

Klinička verovatnoća					
Vels skor za DVT	Vels skor za PE	Revidiran Ženeva skor za PE			
		Inicijalno pravilo			
Niska	0	Niska	<2	Niska	0-3
Srednja	1-2	Srednja	2-6	Srednja	4-10
Visoka	≥3	Visoka	≥6	Visoka	≥11
		<b>Dihotomo pravilo</b>			
		Nije verovatno	≤4		
		Verovatno	>4		