

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Zrinka Orešković

**KORIST TRANSFUZIJA AUTOLOGNE
KRVI KOD OPERACIJA UGRADNJE
TOTALNE ENDOPROTEZE KUKA**

DISERTACIJA

ZAGREB, 2015.

Rad je izrađen na Klinici za Ortopediju Medicinskog fakulteta
Sveučilišta u Zagrebu.

Voditelji rada:

Doc dr sc Branko Tripković

Prof dr sc Domagoj Delimar

ZAHVALA

Zahvaljujem se svojim mentorima Doc dr sc Branku Tripkoviću i Prof dr sc Domagoju Delimaru na svesrdnoj pomoći prilikom osmišljavanja te provođenja ove disertacije u konačni oblik. Također zahvaljujem na mogućnosti da se konstantno educiram i napredujem u svojoj struci te razvijem ljubav prema znanosti.

Nadalje zahvaljujem svim kolegama anesteziolozima i ortopedima s Klinike za Ortopediju koji su mi u svakom trenutku pružali potporu u svakodnevnom radu i izradi ovog rada.

Posebno se želim zahvaliti osoblju Jedinice intenzivnog liječenja te Operacijskog odjela Klinike za Ortopediju za veliku potporu pri tehničkoj izvedbi rada.

SADRŽAJ

1. UVOD I SVRHA RADA	1
1.1. Uvod.....	1
1.2. Transfuzija krvi i komplikacije.....	4
1.2.1. Indikacije za transfuziju koncentrata eritrocita.....	4
1.2.2. Komplikacije vezane uz transfuziju krvi.....	5
1.2.2.1. Neinfektivne akutne transfuzijske reakcije.....	6
1.2.2.2. Neinfektivne odgođene transfuzijske reakcije.....	8
1.2.2.3. Infektivne komplikacije transfuzije krvi.....	8
1.3. Načini prevencije postoperativne transfuzije.....	10
1.3.1. Prijeoperacijska autologna donacija krvi.....	10
1.3.2. Intraoperacijska autotransfuzija.....	12
1.3.3. Poslijeoperacijska autotransfuzija.....	13
1.3.4. Prijeoperacijska primjena eritropoetina.....	14
1.3.5. Akutna normovolemička hemodilucija.....	15
1.3.6. Farmakološke metode.....	15
1.3.7. Anesteziološke tehnike.....	16
1.3.8. Kiruške tehnike.....	17
1.3.9. Arteficialni prijenosnici kisika.....	17
1.3.10. Primjena transfuzijskog trigera.....	17
2. HIPOTEZA	19
3. CILJEVI RADA	20
3.1. Glavni cilj istraživanja.....	20
3.2. Specifični ciljevi istraživanja.....	20
4. MATERIJALI I METODE	21
4.1. Ispitanici.....	21
4.2. Protokol istraživanja.....	22
4.3. Opis operativnog zahvata.....	23
4.4. Statističke metode.....	23
5. REZULTATI	24
5.1. Osnovni podaci o ispitanicima.....	24
5.1.1. Raspodjela ispitanika po skupinama.....	24
5.1.2. Raspodjela ispitanika prema spolu.....	24
5.1.3. Raspodjela ispitanika prema dobi.....	25
5.1.4. Raspodjela ispitanika prema indeksu tjelesne mase.....	25
5.1.5. Raspodjela ispitanika prema dužini boravka u bolnici.....	26
5.1.6. Raspodjela ispitanika prema intraoperativnom gubitku krvi.....	26
5.1.7. Raspodjela ispitanika po skupinama s obzirom na ukupnu količinu primljene krvi (autologne i homologne).....	27
5.1.8. Kategorijska raspodjela ispitanika po skupinama s obzirom na količinu primljene autologne, homologne te i autologne i homologne krvi.....	27
5.2. Parametri određeni iz krvi bolesnika.....	28
5.2.1. Usporedba vrijednosti E u ispitivanim skupinama.....	28
5.2.2. Usporedba vrijednosti Hb u ispitivanim skupinama.....	30

5.2.3.	Usporedba vrijednosti Hct u ispitivanim skupinama.....	32
5.2.4.	Usporedba vrijednosti Tr u ispitivanim skupinama.....	34
5.2.5.	Usporedba vrijednosti PVa u ispitivanim skupinama.....	36
5.2.6.	Usporedba vrijednosti APTVa u ispitivanim skupinama.....	38
5.2.7.	Usporedba vrijednosti Fe u ispitivanim skupinama.....	40
5.2.8.	Usporedba vrijednosti TIBCa u ispitivanim skupinama.....	42
5.2.9.	Usporedba vrijednosti UIBCa u ispitivanim skupinama.....	44
5.3.	Drugi parametri.....	46
5.3.1.	Usporedba vrijednosti sistoličkog tlaka u ispitivanim skupinama.....	46
5.3.2.	Usporedba intenziteta boli u ispitivanim skupinama.....	49
5.3.3.	Usporedba vrijednosti diureze u ispitivanim skupinama.....	52
6.	RASPRAVA	58
7.	ZAKLJUČAK	65
8.	SAŽETAK	67
9.	SUMMARY	68
10.	POPIS LITERATURE	69
11.	KRATKA BIOGRAFIJA	75

POPIS OZNAKA I KRATICA

E - eritrociti

Hb - hemoglobin

Hct - hematokrit

Tr - trombociti

PV - protrombinsko vrijeme

APTV - aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

Fe - željezo

UIBC - nezasićani kapacitet vezanja željeza

TIBC - ukupni kapacitet vezanja željeza

AST - aspartat aminotransferaza

ALT - alanin aminotransferaza

ASA - American Society of Anesthesiologists physical status

1. UVOD I SVRHA RADA

1.1. UVOD

Operacija ugradnje totalne endoproteze kuka često je praćena obilnim perioperacijskim i postoperacijskim krvarenjem. Kako bi se izbjegla primjena velikih količina preparata alogene krvi, razvijene su metode prikupljanja i vraćanja bolesnikove autologne krvi. Prijeoperacijska donacija autologne krvi oblik je autologne transfuzije. Sastoji se od uzimanja krvi ili krvnih elemenata od bolesnika-donora i pripremu krvnih pripravaka namijenjenih za transfuzijsko liječenje istog bolesnika. Cilj primjene ovakve transfuzije je sprječavanje prijenosa virusnih bolesti i izbjegavanje niza drugih mogućih komplikacija koje se mogu javiti u sklopu transfuzije alogene krvi. Osim benefita postoje i mnoge komplikacije vezane uz donaciju autologne krvi koje nastaju tijekom ili neposredno nakon uzimanja krvi.

Osim prijeoperacijske donacije primjenjuju se još dvije metode autologne transfuzije. Jedna je intraoperacijsko sakupljanje krvi aparatom za intraoperacijsku autotransfuziju, koja se primjenjuje s obzirom na očekivano krvarenje. Druga metoda je poslijeoperativna autotransfuzija uz pomoć koje se veći dio postoperativno izgubljene krvi može vratiti bolesniku u prvih šest sati nakon operativnog zahvata uz pomoć sistema za poslijeoperativnu drenažu. Tu su i druge standardizirane metode smanjenja krvarenja kod ortopedskih operacija kao što su regionalna hipotenzivna anestezija (spinalna), atraumatska kirurška tehnika, elektrokoagulacija operativnog polja te primjena lijekova koji smanjuju intraoperacijsko krvarenje.

S obzirom na moguće komplikacije u sklopu primjene prijeoperacijske donacije autologne krvi, te razvijenih alternativnih metoda sakupljanja krvi postavlja se pitanje opravdanosti primjene navedenog postupka kod operacije ugradnje totalne endoproteze kuka.

U ovoj prospektivnoj, randomiziranoj studiji ispitat ćemo da li postoji korist od prijeoperacijske donacije autologne krvi kod bolesnika kojima se ugrađuje primarna endoproteza zgloba kuka.

Pregled dosadašnjih istraživanja

Pregledom baza podataka prema Cochrane review pronađeno je samo 14 istraživanja koja proučavaju opravdanost prijeoperacijske donacije autologne krvi. Od toga samo 5 istraživanja obrađuje ortopedske bolesnike. Statističkom analizom podataka iz svih istraživanja izračunato je da je vjerojatnost za primanje alogene krvi kod bolesnika koji nisu prijeoperacijski donirali autolognu krv 68%. Kod bolesnika koji su prijeoperacijski donirali krv vjerojatnost transfuzije općenito (alogeni i autologni) se povećava za 24%. Razlog za to je jatrogena anemija koja se razvija nakon donacije krvi te veća liberalnost kliničara pri odluci o davanju autologne krvi bolesnicima. Samo u nekoliko istraživanja su primijenjeni transfuzijski protokoli, te je transfuzija krvi najčešće ordinirana prema subjektivnom dojmu kliničara. Također je pronađeno da postoji velika heterogenost između ispitivanih skupina te niti jedna ne zadovoljava kriterije randomizirane dvostruko slijepe studije (1).

Operacije ugradnje totalne endoproteze kuka povezane su s velikim gubitkom krvi intraoperacijski i poslijeoperacijski te je potreba za primjenom alogene krvi vrlo česta (2). Transfuzija alogene krvi danas je puno sigurnija za bolesnike nego u prošlosti jer je smanjen rizik od prijenosa virusa HIV - a, hepatitisa B i hepatitisa C zbog uvođenja suvremenih metoda testiranja krvi. Unatoč tome određeni rizik i dalje postoji, tako je prema literaturi rizik za prijenos virusa HIV - a 1 na 1900000 primljenih transfuzija a za hepatitis C virusa 1 na 1600000 transfuzija (3). Osim prijenosa virusnih bolesti opisane su i druge komplikacije transfuziološkog liječenja kao imunomodulacija (4), alergijske reakcije, akutne i odgođene hemolitičke reakcije, febrilne reakcije, akutno oštećenje pluća, transfuzijska greška i dr. Kako bi se smanjio taj rizik razvijene su različite strategije kako bi se transfuzija alogene krvi svela na minimum.

Primarne metode kojima se smanjuje incidencija primjene transfuzije alogene krvi su upotreba eritropoetina, primjena preparata željeza, prijeoperativna donacija autologne krvi, izovolemična hemodilucija, intraoperacijska autotransfuzija, primjena kirurških tehnika koje minimaliziraju gubitak krvi i poslijeoperacijska transfuzija (5-7).

Primjena prijeoperacijske donacije autologne krvi razvila se osamdesetih godina prošlog stoljeća usporedno s otkrivanjem virusa HIVa. Cilj je bio spriječiti prijenos virusnih bolesti putem transfuzije alogenih krvnih preparata (8). Unatoč tome brojne druge komplikacije vezane uz transfuziju krvi vezane su i uz autolognu transfuziju (reakcije pri uzimanju autologne krvi, transfuzijska greška, alergijske reakcije, prijenos infektivnih agenasa na koje se krv ne testira, imunomodulacija, akutna hemolitička reakcija, odgođena hemolitička reakcija, febrilna reakcija, alergijske reakcije, akutno oštećenje pluća, preopterećenje krvotoka, hipotermija, hipokalcemija, hiperkalemija, hemosideroza, sepsa) (8-10). Učestalost komplikacija je 0,04-0,09% (11).

Neke studije su dokazale da u čak do 97% zahvata za koje je donirana autologna krv ne postoji potreba za transfuzijom alogene krvi (12, 13).

Druge pak studije potvrđuju da je kod bolesnika koji su preoperativno donirali autolognu krv incidencija primjene transfuzije općenito veća (autologne i alogene) za razliku od bolesnika koji nisu donirali krv (14). Razlog su vjerojatno niži kriteriji za primjenu autologne nego alogene krvi.

Također neka istraživanja pokazuju da je prijeoperacijsko sakupljanje autologne krvi financijski neisplativo te se 30% - 50% doza krvi baca jer ne postoji potreba za njenom primjenom (15).

Dokazano je da bolesnici koji prijeoperacijski nisu anemični nemaju benefit od prijeoperacijske donacije autologne krvi za razliku od anemičnih bolesnika kod kojih je uz primjenu prijeoperacijske donacije autologne krvi incidencija primjene alogene krvi znatno manja (16, 17).

Sve to upućuje na činjenicu da postoji potreba za upotrebom individualne strategije kod odluke o prijeoperacijskoj donaciji autologne krvi za svakog bolesnika posebno s obzirom na prijeoperacijsku procjenu gubitka krvi te s obzirom na laboratorijske parametre. U tom smislu razvijeni su razni algoritmi koji pomažu pri donošenju odluke kod kojih bolesnika primijeniti ovu metodu (18-20).

Glavni problem objavljenih radova je što je većina istraživanja rađena retrospektivno tako da navedeni podaci nisu uvijek vjerodostojni i nemaju potrebnu statističku značajnost. Također izrađeni algoritmi nisu široko primjenjivi jer različite ustanove rade u različitim uvjetima i s limitiranim mogućnostima primjene određenih metoda i preparata (npr. primjena metoda intraoperacijske i poslijeoperacijske autotransfuzije te primjena eritropoetina). Stoga je potrebno razviti individualne algoritme s obzirom na uvjete rada i karakteristike svakog pojedinog bolesnika (1).

1.2. TRANSFUZIJA KRVI I KOMPLIKACIJE

Transfuzija krvi (lat. transfundere = prelići) je proces prenošenja krvi ili krvnih produkata iz krvnog sustava jedne osobe u krvni sustav druge osobe.

Prenositi se može puna krv sa svim elementima ili zasebno eritrociti, trombociti, plazma ili ostali faktori (najčešće faktori zgrušavanja).

Najčešći oblik transfuzije krvi je transfuzija koncentrata eritrocita. Najčešće se koristi kod liječenja velikih krvarenja kako bi se poboljšala dostava kisika tkivima. Indikacija se postavlja s obzirom na kliničko stanje bolesnika. Najčešće indikacije su simptomatska anemija, akutna sickle cell anemija te akutni gubitak više od 1500 ml ili 30% volumena krvi (21).

Doza koncentrata eritrocita se dobiva iz pune krvi uklanjanjem oko 250 ml plazme. Jedna takva doza podiže vrijednost hemoglobina za 1 g po dL, a vrijednost hematokrita za 3%. Često se pri pripremi doza koncentrata eritrocita filtracijom smanjuje količina leukocita jer se na taj način smanjuje vjerojatnost febrilne nehemolitičke transfuzijske reakcije te smanjuje vjerojatnost prijenosa citomegalovirusa (21).

1.2.1. Indikacije za transfuziju koncentrata eritrocita

Indikacije za transfuziju koncentrata eritrocita se postavljaju na temelju kliničkog stanja bolesnika. Najčešća indikacija je akutni gubitak krvi veći od 1500 ml ili više od 30% ukupnog volumena krvi. Transfuzija krvi je također indicirana kod bolesnika sa simptomatskom anemijom. Najčešći simptomi anemije su umor, slabost, vrtoglavica, smanjena tolerancija napora, otežano disanje, promjene svijesti, grčenje mišićne mase te pektoralna angina ili teška kongestivna bolest srca (22).

Važan kriterij za transfuziju krvi su vrijednosti hemoglobina i hematokrita, te se do 1999. godine koristio kriterij 10/30 kao indikacija za transfuziju krvi, što znači kod vrijednosti hemoglobina manjoj od 100 g/L (10 g/dL) odnosno vrijednosti hematokrita manjoj od 30% bez obzira na kliničko stanje bolesnika indicirala se transfuzija (23).

Nakon objave multicentričnog, randomiziranog, klinički kontroliranog istraživanja 1999. godine u kojem se analizirala opravdanost transfuzije pri različitim vrijednostima hemoglobina i hematokrita promijenjene su indikacije za transfuziju krvi. Prema ovim novim kriterijima opravdana je transfuzija pri vrijednosti hemoglobina 7-9 g/dL (70-90 g/L) kod zdravih bolesnika a vrijednosti su više kod bolesnika s bolestima koje ih dodatno ugrožavaju kao srčane bolesti i iznose 10-12 g/dL (100-120 g/L). Primjena novih kriterija smanjila je upotrebu transfuzije krvi za 54% te reducirala mortalitet unutar 30 dana (24).

1.2.2. Komplikacije vezane uz transfuziju krvi

Komplikacije transfuzije se mogu podijeliti na akutne i odgođene. Akutne komplikacije se javljaju unutar nekoliko minuta do 24 sata nakon primjene transfuzije krvi, dok se odgođene komplikacije mogu javiti danima, mjesecima pa čak i godinama nakon primjene.

Komplikacije se također mogu podijeliti na neinfektivne i infektivne komplikacije. Infektivne komplikacije su danas dosta rijetke jer se vrši testiranje krvi na infektivne bolesti od 1980 godine te se broj takvih komplikacija izrazito smanjio. Neinfektivne komplikacije su oko 1000 puta češće od infektivnih. Nije zabilježen značajniji napredak u prevenciji neinfektivnih komplikacija transfuzije krvi (25, 26).

Tabela 1. Neinfektivne komplikacije transfuzije krvi (25)

Akutne komplikacije
Akutna hemolitička reakcija
Alergijska reakcija
Anafilaktička reakcija
Poremećaji zgrušavanja krvi nakon masivne transfuzije
Febrilna nehemolitička reakcija
Metabolički poremećaji
Slučajna transfuzija neadekvatne krvi
Septička ili bakterijska kontaminacija krvi
Preopterećenje krvotoka vezano uz transfuziju krvi
Akutna ozljeda pluća vezana uz transfuziju krvi
Urtikarija
Odgođene komplikacije
Odgođena hemolitička reakcija
Hemosideroza
Mikrokimerizam
Previše ili premalo transfuzija
Posttransfuzijska purpura
graft-versus-host bolest vezana uz transfuziju (bolest transplantata protiv primatelja)
Imunomodulacija vezana uz transfuziju krvi

Tabela 2. **Infektivne komplikacije transfuzije krvi (25, 26)**

Komplikacija	Procijenjeni rizik
Hepatitis B virus	1 na 350000
Hepatitis C virus	1 na 1,8 milijuna
Humani T limfotropni virus 1 ili 2	1 na 2 milijuna
Virus humane imunodeficijencije	1 na 2,3 milijuna
Creutzfeldt-Jakobova bolest	Rijetko
Humani herpesvirus 8	Rijetko
Malarija i babesioza	Rijetko
Pandemična influenza	Rijetko
Virus zapadnog nila	Rijetko

1.2.2.1. Neinfektivne akutne transfuzijske reakcije

A. Akutna hemolitička reakcija

Hemolitička transfuzijska reakcija je razaranje transfudiranih eritrocita protutijelima nastalim od strane imunog sustava primatelja. Protutijela na antigene ABO krvne grupe ili aloantitijela na druge eritrocitne antigene su nastala nakon imunizacije tijekom prijašnje transfuzije ili tijekom trudnoće. Hemolitička transfuzijska reakcija može biti akutna ili odgođena.

Uzroci akutne reakcije ne moraju biti uzrokovani od strane imunog sustava te mogu nastati zbog velike količine bakterija, neadekvatnog skladištenja krvi, infuzije u kombinaciji s neadekvatnim lijekovima, infuzije krvi u kombinaciji s hipotoničnim otopinama i infuzije putem kanila malih lumena (25, 27, 28).

Kod akutne hemolitičke reakcije do razaranja eritrocita dolazi unutar 24 sata od transfuzije krvi. Hemoliza može biti intravaskularna i ekstravaskularna. Češći oblik je ekstravaskularna a nastaje unutar slezene ili jetra gdje eritrociti donora okruže stanice Imunolobulina G ili komplemента. Intravaskularna hemoliza je ozbiljniji oblik te nastaje vezanjem ABO antitijela.

Simptomi akutne hemolitičke reakcije su vrućica, zimnica, rigor, mučnina, povraćanje, dispneja, hipotenzija, difuzno krvarenje, hemoglobinurija, oligurija, anurija, bolnost na mjestu infuzije, bolovi u prsima, leđima i abdomenu.

Dodatne komplikacije su i klinički značajna anemija, akutna renalna insuficijencija, diseminirana intravaskularna koagulacija, nužnost provođenja dijalize te visoka stopa smrtnosti (27). Incidencija akutne hemolitičke reakcije je po procjeni 1 – 5 na 50000 transfuzija (28).

Broj komplikacija i smrti uzrokovanih transfuzijom ABO inkompatibilne krvi je zadnjih godina smanjen uvođenjem bar kodova za krvi i bolesnike (26).

B. Alergijska reakcija

Alergijska reakcija se može očitovati kao blaža (urtikarija) ili kao po život opasna (anafilaksa) reakcija.

Urtikarija se prezentira osipom i svrbežom. Takvi bolesnici su senzibilizirani na antigene u krvi donora. Takvi antigeni su topljivi u vodi i vezana alergijska reakcija je ovisna o dozi. Ovakve reakcije se javljaju u 1-3 % transfuzija (25).

Anafilaktička transfuzijska reakcija se može prezentirati osipom ali je uz to vezana hipotenzija, bronhospazam, stridor i gastrointestinalni simptomi. Javlja se kao reakcija na proteine plazme donora. Javlja se kod osoba s Imunoglobulin A deficijencijom. Incidencija je 1 na 20000-50000 transfuzija. Može se spriječiti tako da se osobama s Imunoglobulin A deficijencijom pripremi krv s eritrocitima ispranim od ostataka plazme (29).

C. Akutno oštećenje pluća vezano uz transfuziju (TRALI)

Akutno oštećenje pluća vezano uz transfuziju je nekardiogeni plućni edem uzrokovan akutnom hipoksemijom koja nastaje unutar 6 sati od transfuzije (30).

Takvi bolesnici nemaju niti jedan drugi rizični faktor za razvoj akutnog oštećenja pluća. Antineutrofilna citoplazmatska antitijela ili anti-HLA antitijela aktiviraju imuni sustav primatelja što rezultira masovnim plućnim edemom. Aktivirani neutrofili u plućima izlučuju proteolitičke enzime što još više oštećuje tkiva. Ne postoji adekvatan način da se takva protutijela detektiraju u krvi davatelja. Doze koncentrata eritrocita koje sadrže veće količine plazme a donirane su od strane žena višerotkinja češće su vezane uz pojavu akutnog oštećenja pluća (26, 31, 32).

2006 godine TRALI je bio vodeći uzrok smrtnosti vezane uz komplikacije transfuzije krvi. Smrtnost se smanjila nakon što je krv uzimana samo od muških donora (25).

D. Febrilna nehemolitička transfuzijska reakcija

Febrilna nehemolitička transfuzijska reakcija definira se kao porast tjelesne temperature za najmanje 1°C iznad 37°C unutar 24h nakon transfuzije krvi. Uz to se još može javiti rigor, zimnica i loše osjećanje. Ova komplikacija se češće javlja kod bolesnika koji su primili multiple transfuzije i koji su bili trudni. Ova komplikacija je rjeđa ako se primjenjuju doze krvi sa prethodno ispranim leukocitima. Češće je susrećemo kao komplikaciju primjene transfuzije trombocita nego transfuzije eritrocita.

Postoje dva mehanizma nastanka febrilne nehemolitičke reakcije. Jedan je oslobađanje endogenog pirogena a drugi oslobađanje citokina (Interleukin-1, Interleukin-6, Interleukin-8 i Tumor necrosis factor) uzrokovano antitijelima.

Ova dijagnoza se može postaviti tek nakon što se isključe svi drugi mogući uzroci febrilnosti (sepsa, hemoliza) (19, 33, 34)

E. Preopterećenje krvotoka vezano uz transfuziju krvi

Preopterećenje krvotoka vezano uz transfuziju krvi nastaje kao rezultat prebrzog unosa krvi u krvotok primatelja pri čemu njegov krvotok nije u stanju primiti toliku količinu krvi. Najugroženiji su bolesnici s neprepoznom srčanom bolesti, renalnom insuficijencijom, kroničnom anemijom te djeca i starije osobe (26).

Simptomi uključuju tahikardiju, kašalj, dispneju, hipertenziju, povišen centralni venski tlak. Radiografijom se vidi kardiomegalija i plućni edem. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike a može biti povišen i BNP (brain natriuretic peptid) zbog povišenog tlaka punjenja srca.

Komplikacija se može prevenirati sporijom transfuzijom manje količine krvi a tretira se stimulacijom diureze (25, 35).

1.2.2.2. Neinfektivne odgođene transfuzijske reakcije

Graft – versus - host reakcija vezana uz transfuziju krvi

Graft –versus-host reakcija nastaje zbog proliferacije limfocita donora što uzrokuje napad imunološkog sustava na tkiva i organe donora. U 90% slučajeva dolazi do smrtnog ishoda. Najugroženiji su imunokompromitirani bolesnici. Simptomi uključuju crvenilo, vrućicu, proljev, disfunkciju jetra i pancitopeniju. Reakcija se razvija jedan do šest tjedana nakon transfuzije krvi. Može se prevenirati gama ozračivanjem doza krvi čime se zaustavlja proliferacija limfocita (25, 26).

1.2.2.3. Infektivne komplikacije transfuzije krvi

Infektivne bolesti koje se prenose transfuzijom krvi su vodeći problem vezan uz transfuziju. Procjena rizika za prijenos infektivnih bolesti transfuzijom je ključna za monitoriranje sigurnosti transfuzije krvi i evaluiranje efikasnosti trenutnih postupaka probira davatelja (36).

Opseg incidencije infektivnih bolesti prenošenih transfuzijom krvi varira u različitim zemljama ovisno o proširenosti infekcije u populaciji u kojoj se vrši donacija krvi. Provode se razna testiranja krvi kako bi se minimaliziralo prenošenje infektivnih bolesti putem transfuzije. Glavni problem je vezan uz prevalenciju asimptomatskih nositelja uzročnika koji doniraju krv u periodu „prozora“ u kojem se protutijela ne mogu detektirati. Postoji veliki broj virusa, parazita i bakterija koji se mogu prenijeti transfuzijom krvi. Najznačajniji uzročnici su virusi hepatitisa B i C, virus HIVa, spirohete uzročnici sifilisa te infekcija malarijom (37).

Kako bi se smanjila incidencija prijenosa zaraznih bolesti kao prednost se uzima volontersko darivanje krvi stalnih davatelja. U republici Hrvatskoj darivanje krvi je isključivo volontersko. Regulirano je zakonom o krvi i krvnim pripravcima iz 2006. godine. Sva krv se

testira na virus hepatitisa B i C, virus HIVa i na Treponemu Palidum uzročnika sifilisa. Krv je relativno sigurna zbog male proširenosti navedenih uzročnika u populaciji te stalnih davatelja krvi (38, 39).

1.3. NAČINI PREVENCIJE PERIOPERACIJSKE TRANSFUZIJE

1.3.1. Prijeoperacijska autologna donacija krvi

Prijeoperativna autologna donacija krvi je metoda koja se sastoji od uzimanja krvi ili krvnih sastojaka od bolesnika-davatelja te pripreme krvnih pripravaka koji se koriste za transfuzijsko liječenje te iste osobe (40, 41).

Metoda autologne donacije krvi potječe iz 30-tih godina prošlog stoljeća te se pretežno uzimala bolesnicima s rijetkim krvnim grupama. Uvelike se počinje koristiti 80-tih godina kod bolesnika predviđenih za planirane operativne zahvate zbog pojave epidemije HIV-a. Prednost primjene autologne krvi je sprječavanje komplikacija transfuzije alogene krvi kao što su akutne i odgođene hemolitičke reakcije, alergijske reakcije, imunomodulacija, prijenos virusnih bolesti i dr.

U današnje vrijeme su tehnike testiranja krvi na viruse vrlo osjetljive te ako se koristi molekularno testiranje na viruse hepatitisa B, hepatitisa C i HIV-a rizik za infekcije je vrlo mali. Rizik za hepatitis B iznosi 1:500000, za hepatitis C 1:2,9 miliona, za HIV 1:5,2 miliona. Veći problem predstavlja prenošenje uzročnika na koje se krv ne testira kao što su prioni (npr. Creutzfeld Jacobsova bolest) te je zbog toga upotreba autologne donacije krvi i dalje opravdana.

Nakon početnog oduševljenja navedenom metodom broj uzimanja autolognih doza krvi u svijetu pa tako i u Hrvatskoj sve više se smanjuje zbog povećane sigurnosti alogene krvi. U Hrvatskoj se godišnje uzme manje od 1000 autolognih doza krvi a to je 0,6% godišnjih nacionalnih zaliha krvi (42).

A. Postupak uzimanja i obrade prijeoperacijski donirane autologne krvi

Prije uključivanja bolesnika u program prijeoperacijske donacije krvi treba ga obavijestiti o koristima i rizicima samog postupka, o opsegu testiranja njegove krvi, o mogućim tehničkim poteškoćama tijekom obrade i čuvanja krvi te o mogućnosti da će uz autolognu krv možda biti potrebno primijeniti i alogenu krv(41).

Ovisno o terminu operacije i količini potrebne krvi određuje se vrijeme početka uzimanja autologne krvi. Za jednu operaciju se obično uzima 1-4 doze krvi. Prva doza se uzima 3-5 tjedana prije operativnog zahvata. Interval između dva uzimanja je minimalno tjedan dana. Zadnju dozu treba uzeti minimalno 48-72 sata prije planiranog zahvata.

Kod jedne donacije krvi uzima se 500 ml. Ako bolesnik ima manje od 50 kilograma uzeti volumen krvi ne smije biti veći od 10% do 13% ukupnog volumena krvi. Dužina valjanosti uzete krvi ovisi o vrsti antikoagulantne otopine u kojoj se čuvaju eritrociti. U Hrvatskoj se koriste otopine koje čuvaju krv do 35 dana.

Prema zakonu o krvnim pripravcima Republike Hrvatske pri obradi donirane krvi (autologne i alogene) određuje se krvna grupa i Rh faktor te se krv testira na hepatitis B, hepatitis C, HIV i sifilis (38).

B. Indikacije za primjenu prijeoperacijski donirane autologne krvi

Opravdanost prijeoperacijske donacije autologne krvi postoji ako je vjerojatnost za transfuzijsko liječenje veća od 10% kod velikih operacija na srcu, velikih ortopedskih operacija, vaskularnih operacija te radikalne prostatektomije. Također ako bolesnik ima rijetku krvnu grupu zbog sprečavanja imunizacije na eritrocitne antigene, ako se u serumu bolesnika nalaze antieritrocitna protutijela te ako bolesnik odbija liječenje alogenom krvlju.

Za razliku od dobrovoljnog darivanja krvi tjelesna težina, životna dob i trudnoća nisu kontraindikacija za prijeoperacijsku donaciju autologne krvi (43).

C. Kontraindikacije za primjenu prijeoperacijski donirane autologne krvi

Kontraindikacije za uključivanje bolesnika u prijeoperacijsku donaciju krvi su vrijednosti hemoglobina ispod 110 g/L, vrijednosti hematokrita ispod 33%, akutno infektivno stanje, bolesnici s teškim kardiovaskularnim bolestima (kao što su aritmije, nekontrolirana hipertenzija), te teži poremećaji drugih sustava (poremećena bubrežna funkcija, jetrene funkcija), a odluku o uključivanju bolesnika u program autologne donacije donosi anesteziolog pri prijeoperacijskom pregledu..

D. Komplikacije vezane uz prijeoperacijsku donaciju autologne krvi

Najčešće komplikacije pri donaciji autologne krvi su vazovagalne reakcije, reakcija na hipovolemiju i lokalne komplikacije na mjestu venepunkcije. Stariji bolesnici naročito oni s kardijalnim bolestima mogu imati i teže oblike komplikacija, a u najtežim slučajevima se mogu javiti i stenokardije kao znak poremećaja perfuzije miokarda.

Najčešća komplikacija nakon donacije krvi je jatrogena anemija a njezina učestalost je veća što je viša dob bolesnika kod kojih je usporena hematopoeza. Razlog je što do ubrzanja hematopoeze dolazi tek 15 dana nakon donacije a uzimanje jedne doze krvi nije dovoljan pokretač hematopoeze. S obzirom da se uzimanjem krvi gubi i određena količina željeza iz organizma potrebno je u terapiju uvesti preparate željeza da se smanji postdonacijska anemija.

E. Komplikacije vezane uz transfuziju autologne krvi

Komplikacije transfuzije autologne krvi su rijetke, ali su moguće, te se bolesnici moraju kontrolirati da se one rano prepoznaju i po mogućnosti spriječe. Ozbiljna komplikacije je kontaminacija preparata autologne krvi koja je moguća ako se tijekom uzimanja autologne krvi unesu bakterije koje tijekom čuvanja krvi mogu proliferirati te nakon transfuzije krvi bolesniku mogu izazvati septički šok te razvoj poslijetransfuzijske sepse. Ova komplikacija je izuzetno rijetka.

Moguće su i alergijske reakcije kod osoba alergičnih na gumu ili lateks zbog otpuštanja omekšivača plastike u vrećicama za krv. Mogu se javiti i febrilne nehemolitičke transfuzijske reakcije zbog nakupljanja bioaktivnih tvari u dozama krvi tijekom skladištenja. To su najčešće

citokini, kemokini i aktivirane komponente komplementa. Razlog može biti i činjenica da se najčešće transfundiraju doze pune krvi koje sadrže veću količinu leukocita, plazme i trombocita pa je veća koncentracija bioaktivnih tvari. Nakon transfuzije autologne krvi može doći i do volumnog preopterećenja cirkulacije.

Postoji i vrlo mali rizik transfuzije pogrešne doze krvi bolesniku.

Ove komplikacije su rijetke, rjeđe nego kod transfuzije alogene krvi, a sprječavaju se pravilnim uzimanjem krvnih pripravaka, čuvanjem, te primjenom prema jasnim indikacijama.

F. Kriteriji za primjenu prijeoperacijski donirane autologne krvi

Kriteriji za primjenu preoperativno donirane autologne krvi se nešto razlikuju od kriterija za primjenu alogene krvi. Osnovni razlog je manji broj potencijalnih komplikacija izazvanih transfuzijom krvi. Indikacija za primjenu autologne krvi je vrijednost hemoglobina 100 g/L dok on kod transfuzije alogene krvi iznosi 70 - 80 g/L.

1.3.2. Intraoperacijska autotransfuzija

Intraoperacijska autotransfuzija je metoda sakupljanja krvi iz operacijskog polja za vrijeme operativnog zahvata koja se potom obrađuje i retransfundira bolesniku. Razlozi za korištenje ove metode su povećane potrebe za krvnim pripravcima u sklopu velikih kirurških zahvata, komplikacije transfuzije alogene krvi te visoka cijena i nedostatak pripravaka alogene krvi.

Najčešće se koristi kod ortopedskih zahvata, kardiovaskularnih zahvata, u većim vaskularnim i abdominalnim zahvatima, kod ginekoloških i uroloških operacija(41).

A. Postupak sakupljanja krvi

Krv se sakuplja uz pomoć specijalnih aparata (Cell Saver). Postupak se sastoji od sakupljanja, obrade i transfuzije autologne krvi.

Tijekom sakupljanja krv se heparinizira nefrakcioniranim heparinom da se spriječi zgrušavanje u sistemu. Negativni tlak u sistemu za sakupljanje ne smije biti veći od 100-150 mmHg jer može uzrokovati oštećenje i lizu eritrocita. Krv se sakuplja u posebnu posudu. Krv se potom obrađuje metodom centrifugiranja ili metodom ispiranja preko posebnih filtera pri čemu se uklanja stanični debris, hemolitički bioprodukti, antikoagulant, komplement, čestice masti, slobodni hemoglobin, raspadnuti produkti fibrina, D-dimer i bioprodukti aktivacije trombocita i komplementa te čestice kosti kod ortopedskih zahvata. Pri ispiranju se koristi fiziološka otopina.

B. Transfuzija intraoperacijski sakupljene krvi

Nakon obrade sakupljena krv se transfudira bolesniku pri čemu se koriste filteri od 40 mikrona koji sprečavaju vraćanje štetnih tvari bolesniku. Krv se vraća neposredno nakon obrade.

C. Kontraindikacije za primjenu intraoperacijske autotransfuzije

Intraoperacijska autotransfuzija je kontraindicirana kod operativnih zahvata u inficiranom području jer može uzrokovati generaliziranu infekciju i sepsu. Također upitna je upotreba kod operacija tumora jer iako se antileukocitnim filterima uklanja veći dio tumorskih stanica može doći do metastatskog rasapa.

D. Komplikacije pri primjeni intraoperacijske autotransfuzije

Skupljanje i obrada autologne krvi mogu uzrokovati metaboličke poremećaje kod bolesnika kao što su metabolička acidoza zbog gubitka bikarbonata i pad koncentracije kalcija i magnezija te je potrebno kontrolirati acidobazni i elektrolitni status bolesnika.

Zbog oštećenja krvnih elemenata tijekom centrifugiranja krvi mogu se pojaviti povišene vrijednosti slobodnog hemoglobina u krvi zbog lize eritrocita što može utjecati na koagulacijske parametre te se često bilježi hemoglobinurija. Slobodni hemoglobin može uzrokovati oštećenje bubrežne funkcije te se zbog toga treba povećati hidracija i upotreba diuretika. Zbog oštećenja trombocita može doći do trombocitopenije. Često se u intraoperacijski skupljenoj krvi može naći velik broj slabo virulentnih saprofiti (*Staphylococcus epidermidis*) ali postoji mali broj kolonija te se ne očituje u obliku infekcije.

1.3.3. Poslijeoperacijska autotransfuzija

Poslijeoperacijska autotransfuzija je metoda kojom se postoperativno iz drenažnog sustava sakuplja bolesnikova krv uz pomoć specijalnih sistema, te se potom filtrirana krv vraća bolesniku.

Razvijeno je nekoliko različitih modela sustava za sakupljanje i vraćanje krvi. Svi rade na sličnom principu te vraćaju bolesniku neispranu krv iz drenažnog sustava koja prethodno prolazi kroz specijalne filtere. Neki sustavi koji se koriste za intraoperacijsko sakupljanje krvi kao što je Cell-Saver a rade na principu ispiranja centrifugiranjem mogu se također koristiti za poslijeoperacijsku autotransfuziju(41).

A. Način upotrebe sustava za poslijeoperacijsku autotransfuziju

Kolekcijski spremnik za skupljanje drenažne krvi koji ima filter od 200 mikrona spaja se u operacijskoj sali u sterilnim uvjetima na drenove. Drenaža krvi se postiže negativnim tlakom

od 80 mmHg uz pomoć električne ili ručne pumpe. Nakon punjenja spremnika krv se preko filtera od 40 mikrona retransfundira natrag bolesniku.

B. Karakteristike poslijeoperacijski sakupljene autologne krvi

U postoperativno skupljenoj krvi nedostaju faktori koagulacije i trombociti. Postoperativno sakupljena autologna krv može biti kontaminirana djelićima kosti, masnim česticama i metilakrilatnim monomerima iz koštanog cementa. U ovoj krvi se nalaze brojni i vazoaktivni medijatori, razgradni produkti tkiva i fibrina, slobodnog hemoglobina, bioproducta razgrađenih trombocita i komplementa. Ovi sastojci poslijeoperacijski skupljene autologne krvi mogu izazvati razne komplikacije te se zbog njihovog sprječavanja koriste posebni filteri pri skupljanju i transfuziji ove krvi.

C. Komplikacije primjene poslijeoperacijske autotransfuzije

Pri transfuziji poslijeoperacijski skupljene autologne krvi kao najčešća komplikacije se javljaju blage febrilne reakcije koje nastaju zbog porasta citokina u autolognoj krvi. Također može doći do razvoja hipotenzije i hipertermije te oštećenja bubrega zbog oslobađanja vazoaktivnih tvari i slobodnog hemoglobina. Viđaju se i poremećaji koagulacije zbog smanjenih vrijednosti trombocita i fibrinogena. Kako bi se spriječile navedene komplikacije krv treba vratiti što prije, najkasnije do 6 sati nakon operativnog zahvata i maksimalno dvije doze krvi.

Kao komplikacija se može javiti i embolija zbog sadržaja sitnih djelića tkiva i mjehurića zraka, ako se koristi metoda centrifugiranja, a nedostatak aseptične tehnike može izazvati pojavu sepse. Ove najteže komplikacije su izuzetno rijetke.

D. Kontraindikacije za primjenu poslijeoperacijske autotransfuzije

Apsolutna kontraindikacija je operacije inficiranog područja, te se kod tih operacija ne koristi ova metoda.

Prisutnost tumorskog tkiva smatra se relativnom kontraindikacijom, te su u cilju sprječavanja mogućeg metastatskog rasapa tumorskih stanica krv prije transfuzije ozračuje da se smanji broj tumorskih stanica.

1.3.4. Prijeoperacijska primjena eritropoetina

Humani rekombinantni eritropoetin (Epoetin beta) se koristi za stimulaciju eritropoeze te time liječenje anemije. Prirodni eritropoetin je glikoproteinski hormon koji se izlučuje iz bubrega kao reakcija na hipoksemiju. U koštanoj srži se veže na receptore membrane eritroblasta i na taj način potiče sazrijevanje eritrocita. Rekombinantni eritropoetin se proizvodi u staničnoj kulturi uz pomoć rekombinantne DNA tehnologije.

Najčešće se koristi kod kronične bubrežne insuficijencije u kojoj nedostaje prirodnog eritropoetina te kod bolesnika s karcinomskim bolestima koji zbog kemoterapije razvijaju anemiju. Također se primjenjuje kod liječenja svih vrsta kronične anemije. Ovisno o regulativama različitih zemalja eritropoetin se može koristiti i kod anemije vezane uz primjenu Zidovudina kod bolesnika koji se liječe od infekcije HIVom, kao potpora kod prijeoperacijskog sakupljanja autologne krvi, u sklopu elektivne kirurgije te anemije u nedonoščadi.

Kao glavna komplikacija primjene se navodi pojava tromboembolije te hipertenzija. Takve komplikacije najčešće se javljaju nakon dugotrajne primjene naročito kod bolesnika s kroničnom renalnom insuficijencijom (44).

Eritropoetin se može primijeniti prijeoperacijski kod bolesnika koji su granično anemični ili u sklopu prijeoperacijske autologne donacije kako bi se spriječio razvoj anemije. Neke studije su pokazale da se smanjuje potreba za primjenom alogene krvi kod takvih pacijenata te se ubrzava oporavak (45).

Kod ortopedskih bolesnika primjenjuje se 300 jedinica /kg dnevno 10 dana prijeoperacijski, na dan operativnog zahvata i 4 dana poslijeoperacijski. Vjerojatnost potrebe alogene transfuzije se smanjuje za 6 puta (46).

1.3.5. Akutna normovolemička hemodilucija

Akutna normovolemička dilucija je metoda uzimanja krvi bolesniku neposredno prije operativnog zahvata pri čemu se smanjuje hematokrit krvi a volumen se nadoknađuje kristaloidnim i koloidnim otopinama pa intravaskularni volumen ostaje nepromijenjen.

Na taj način se smanjuje količina eritrocita koja se gubi intraoperacijski. Povećava se udarni volumen zbog smanjene viskoznosti krvi i većeg venskog priljeva što pozitivno utječe na hemodinamiku.

Na kraju operativnog zahvata uzeta krv se vraća bolesniku što omogućuje veće vrijednosti hemoglobina i u konačnici ubrzava poslijeoperacijski oporavak (47).

1.3.6. Farmakološke metode

Profilaktička primjena lijekova perioperacijski može smanjiti krvarenje tijekom operativnih zahvata te postoperativno. Jedan od lijekova koji se odnedavno profilaktički primjenjuje u ortopedskoj kirurgiji velikih zglobova je traneksamična kiselina koja je antifibrinolitik te se nakon njene primjene smanjuje fibrinoliza i razgradnja stvorenog ugruška na mjestu oštećenja krvne žile i na taj način se posljedično smanjuje krvarenje u operacijskom polju. U mnogim istraživanjima dokazana je učinkovitost traneksamične kiseline za smanjenje krvarenja nakon ugradnje totalne endoproteze kuka i koljena (48).

Primjenjuje se intravenski a opisuju se i metode intraartikularne primjene traneksamične kiseline kod operacije ugradnje totalne endoproteze koljena čime se smanjuje postoperativno krvarenje (49).

Meta analizom objavljenih radova vezanih uz primjenu traneksamične kiseline kod operacija ugradnje totalne endoproteze kuka pokazalo se da je značajno smanjen postoperativni pad vrijednosti hemoglobina te je smanjen volumen krvi u drenaži. Nije pronađena vezanost uz komplikacije kao što su sporije cijeljenje rana, duboka venska tromboza i plućna embolija (50).

U novije vrijeme traneksamična kiselina se primjenjuje i lokalno u zglob nakon operacija ugradnje totalne endoproteze koljena i kuka te je dokazano da se smanjuje postoperativno krvarenje u drenažu (51, 52).

Kod ortopedskih operacija se koristi aprotinin, stariji antifibrinolitički lijek. U prošlosti se često koristio za suzbijanje velikih krvarenja kod operacija u kardijalnoj kirurgiji i kirurgiji jetra. Skinut je s liste lijekova u SAD a zatim i u EU zbog nuspojava u vidu veće učestalosti srčanih i bubrežnih komplikacija. U europskim zemljama se ponovno koristi u ortopedskoj kirurgiji. Meta analizom radova došlo se do zaključka da reducira gubitak krvi i upotrebu transfuzije nakon velikih ortopedskih zahvata. Nije zamijećen veći rizik od razvoja duboke venske tromboze (53).

Epsilon-aminokaprnska kiselina je također antifibrinolitički lijek a djeluje putem inhibicije plazmina. U studijama je dokazano da smanjuje perioperacijsko krvarenje kod operacija kralježnice, kardijalnih operacija, velikih operacija na zdjelici te kod transplantacije jetra (54).

Zaključno upotreba sva tri lijeka reducira krvarenje i smanjuje potrebu za postoperativnom transfuzijom te uz adekvatnu tromboprofilaksu nije povećana incidencija tromboembolijskih incidenata (55).

1.3.7. Anesteziološke tehnike

Specifične anesteziološke tehnike mogu doprinijeti smanjenom perioperacijskom gubitku krvi na više načina. Intraoperacijsko krvarenje značajno ovisi o vrijednostima krvnog tlaka te se primjenjuju metode koje uvjetuju hiotenziju intraoperacijski. Na krvarenje utječu i normotermija, nadoknada volumena kristaloidno koloidnim otopinama te se ovi procesi moraju optimalno provoditi perioperacijski.

Najčešće se primjenjuju metode regionalne anestezije kao spinalna ili epiduralna anestezija tijekom velikih ortopedskih zahvata. Ove metode uzrokuju perifernu vazodilataciju kao posljedicu simpatičke blokade u donjim ekstremitetima što uzrokuje stanje hipotenzije i posljedično manji gubitak krvi (56).

Hipotenzija se također može izazvati i nekim lijekovima kao što su vazodilatatori, alfa i beta blokatori te blokatori simpatičkih ganglija (57).

Održavanje normotermije tijekom operativnog zahvata je od velikog značenja jer su studije pokazale da hipotermija uzrokuje niz negativnih učinaka. Jedan od problema je narušavanje funkcije koagulacije na više nivoa uključujući hemokoncentraciju, leukopeniju, trombocitopeniju, usporeni rad koagulacijskih enzima, poremećenu fibrinolizu te poremećenu funkciju trombocita. Funkcija trombocita je narušena promjenom oblika i funkcije, pri čemu dolazi do agregacije te stvaranja fibrinom bogatog ugruška pri čemu se povećava viskoznost

krvi (58). Normotermija također prema istraživanjima smanjuje intraoperacijski gubitak krvi, koji je prema jednoj studiji manji u prosjeku za 200 ml. Također omogućuje lakše održavanje hipotenzije kod bolesnika zbog vazodilatacije (59).

Neka istraživanja dokazuju da održavanje normotermije tijekom operativnog zahvata ugradnje totalne endoproteze kuka omogućuje brži oporavak te skraćuje boravak u bolnici čime se naravno smanjuju troškovi liječenja (60). Održavanje normotermije tijekom operativnih zahvata uz ostale metode omogućuje brže cijeljenje rana i smanjuje vjerojatnost nastanka infekcije (61).

Adekvatna nadoknada volumena perioperacijski je izuzetno bitna zbog održavanja normalnog intravaskularnog volumena. Većinom se provodi kristaloidnim otopinama a kod većih krvarenja se dodatno primjenjuju i koloidne otopine. Pri primjeni većih količina otopina može doći do izrazite dilucije faktora koagulacije i trombocita te na taj način do poremećaja koagulacije. Prema nekim radovima nema razlike u utjecaju koloidnih i kristaloidnih tekućina na koagulaciju dok prema nekim drugim studijama koloidi uzrokuju veće promjene u elastogramu nego kristaloide (62, 63).

Optimalna nadoknada volumena u velikim abdominalnim i ortopedskim operacijama prema literaturi smanjuje broj postoperativnih komplikacija i smanjuje dužinu boravka u bolnici (64). Koloidne tekućine su efektivnije pri nadoknadi intravaskularnog volumena i deficita mikrocirkulacije od kristaloide (62).

1.3.8. Kirurške tehnike

Kirurška tehnika te izvježbanost operatera izuzetno je bitan faktor pri izbjegavanju primjene transfuzijskog liječenja. U istraživanjima je dokazano da gubitak krvi a time i potreba za transfuzijskim liječenjem tijekom operativnog zahvata ovisi o kirurškoj tehnici kod operacije ugradnje totalne endoproteze kuka (65).

1.3.9. Arteficialni prijenosnici kisika

Zbog mnogobrojnih komplikacija vezanih uz transfuziju krvi radi se na sintezi hemoglobinskih zamjena. Razvijene su dvije skupine, perfluorkarboni i hemoglobinske otopine. To su kemijski modificirane hemoglobinske otopine koje sadrže polimerizirani, konjugirani ili liposom enkapsulirani hemoglobin. Ovakvi prijenosnici nisu odobreni od strane Food and Drug Administration (FDA) te se još uvijek nalaze u III fazi kliničkih istraživanja. Iako se pokazala učinkovitost kod nadoknade krvi nakon većih krvarenja, zabilježene su teške nuspojave kao što su infarkt miokarda i plućna hipertenzija (66, 67).

1.3.10. Primjena transfuzijskog trigera

Transfuzijski triger je vrijednost hemoglobina i hematokrita pri kojoj je indicirana transfuzija krvi. Tradicionalno je u prošlosti postojalo pravilo 100/30, gdje je indikacija za transfuziju krvi bila vrijednost hemoglobina ispod 100 g/L odnosno vrijednost hematokrita manja od 30%. Tijekom vremena se to pravilo mijenjalo te postalo konzervativnije i

restriktivnije te se u obzir uzima i kliničko stanje bolesnika te njegova sposobnost tolerancije anemije a pri tome su najvažniji starost bolesnika, komorbiditeti, ozbiljnost bolesti te procjena izgubljene krvi tijekom i nakon operativnog zahvata (68).

Danas se primjenjuje restriktivna strategija pri indikaciji za transfuziju, a sažete smjernice su:

A. Bolesnici nakon operativnih zahvata

Triger za primjenu transfuzije je $Hb \leq 80$ g/L ili simptomi koju ukazuju na neadekvatnu dostavu kisika u tkiva (bol u prsima kardijalnog porijekla, ortostatska hipotenzija, tahikardija koja ne odgovara na terapiju tekućinama, kongestivna bolest srca).

B. Bolesnici u jedinicama intenzivnog liječenja

Triger kod normovolemičnih bolesnika je $Hb \leq 70$ g/L ako specifični komorbiditeti ne zahtijevaju drugačije.

Kod septičnih bolesnika s neadekvatnom dostavom kisika tkivima triger je $Hb \leq 90-100$ g/L

C. Bolesnici s kardijalnim bolestima

Ako je bolesnik hemodinamski stabilan triger je $Hb \leq 80$ g/L

Kod bolesnika sa stabilnom anginom pektoris triger je $Hb \leq 100$ g/L

Kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromim triger je $Hb \leq 80-90$ g/L

2. HIPOTEZA

Bolesnik kod kojeg se planira operativni zahvat ugradnje primarne totalne endoproteze kuka a nije anemičan ne treba biti uključen u program prijeoperacijske donacije autologne krvi budući da mu se metodom poslijeoperacijske autotransfuzije može vratiti dostatni volumen poslijeoperacijski izgubljene krvi.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

3.1. Glavni cilj istraživanja

Glavni cilj ovog istraživanja je ispitati i dokazati opravdanost primjene prijeoperacijske donacije autologne krvi u bolesnika kod kojih se planira operacija ugradnje primarne endoproteze kuka te utvrditi da li je tu skupinu bolesnika potrebno uključiti u program prijeoperacijske donacije autologne krvi.

3.2. Specifični ciljevi istraživanja

- Utvrditi je li kasna prijeoperacijska donacije krvi (72h prije planirane operacije) neadekvatna jer uzrokuje jatrogenu anemiju, povećani rizik transfuzije (autologne i alogene) te usporeni postoperativni oporavak
- utvrditi je li prijeoperacijska donacija autologne krvi 14 dana prije operacije bolja za bolesnika nego donacija 72 sata prije operacije
- utvrditi je li metoda poslijeoperacijske autotransfuzije dovoljna za nadoknadu volumena izgubljene krvi kod neanemičnih bolesnika
- utvrditi jesu li neanemični bolesnici koji nisu uključeni u program prijeoperacijske donacije autologne krvi perioperacijski hemodinamski stabilniji
- optimizirati troškove transfuzijskog liječenja neanemičnih bolesnika

4. MATERIJALI I METODE

4.1. Ispitanici

Ovo istraživanje je napravljeno kao prospektivno i randomizirano.

Analizom snage testa , uz $\alpha=0,05$ i snagu testa od 80%, procijenjena veličina uzorka je 25 bolesnika po skupini, te je u istraživanje uključeno 75 odraslih bolesnika kod kojih je bila planirana operacija ugradnje totalne endoproteze kuka. Analiza je provedena programom G*Power for Windows, verzija 3.1.2. Tijekom istraživanja 4 bolesnika su isključena iz istraživanja jer nisu bili adekvatno provedeni protokoli studije.

Bolesnici su randomiziranjem (tablica slučajnih brojeva) bili podijeljeni u tri skupine: prva skupina bolesnika je donirala jednu dozu autologne krvi 14 dana prijeoperacijski (22 bolesnika), druga skupina bolesnika je donirala jednu dozu autologne krvi 72 sata prijeoperacijski (25 bolesnika) a treća skupina nije donirala autolognu krv (24 bolesnika).

Kriteriji za uključnje u studiju

U istraživanje su bili uključeni bolesnici oba spola, te životne dobi iznad 18 godina. Kod svih uključenih bolesnika indikacija za ugradnju totalne endoproteze kuka je bila primarna koksartroza.

Kriteriji za isključenje iz studije

U istraživanje nisu bili uključeni bolesnici mlađi od 18 godina, bolesnici koji su bolovali od sekundarne koksartroze (dijagnoza aseptičke nekroze kuka, reumatoidni artritis, dijagnoza displastičnog kuka), kao i oni bolesnici kojima je bila indicirana ugradnja revizijske endoproteze kuka.

U istraživanje nisu bili uključeni niti oni bolesnici koji su bolovali od malignih bolesti, autoimunih bolesti i poremećaja koagulacije (bilo stečene ili prirodne), bolesnici koji su preboljeli u zadnjih 6 mjeseci prije uključivanja u istraživanje infarkt miokarda ili cerebrovaskularni inzult, bolesnici s nereguliranom arterijskom hipertenzijom ili nestabilnom anginom pektoris.

Također nisu bili uključeni oni bolesnici koji su u posljednjih 6 mjeseci prije uključivanja u istraživanje imali gastrointestinalna krvarenja ili krvarenja iz genitouretralnog trakta.

Nisu bili uključeni niti bolesnici s oštećenom bubrežnom funkcijom (kreatinin $>180\mu\text{g/L}$), te s oštećenjem jetrene funkcije (povišene vrijednosti jetrenih enzima AST i ALT $> 2x$ iznad referentnih vrijednosti).

4.2. Protokol istraživanja

Ispitanici su nakon postavljanja indikacije od strane ortopeda za operaciju ugradnje totalne endoproteze kuka (primarna koksartroza) bili pregledani u anesteziološkoj ambulanti Klinike za ortopediju gdje su upoznati s ciljevima i protokolom istraživanja te su potpisali suglasnost za sudjelovanje u istraživanju.

Evaluacija bolesnika je obuhvatila anamnestičke i demografske podatke (dob, spol, visina, tjelesna težina, ASA klasifikacija).

Minimalna vrijednost hemoglobina za sudjelovanje u istraživanju je bila 120 g/L.

Nakon potpisivanja suglasnosti za sudjelovanje bolesnici su randomiziranjem bili podijeljeni u tri skupine. Randomizacija je napravljena na način da je prilikom pregleda bolesnika u anesteziološkoj ambulanti liječnik anesteziolog slučajnim odabirom izvukao kuvertu sa šifrom koja je dodijeljena ispitaniku tijekom istraživanja a svrstala ga je u jednu od tri skupine.

Kod svih ispitanika izvedena je operacija ugradnje totalne endoproteze kuka. Sve operacije je izveo isti operater. Kod svih bolesnika je primijenjena spinalna anestezija uz korištenje lokalnog anestetika 0,5 % levobupivacaina a izvedena je uz pomoć atraumatskih spinalnih igala. Intraoperacijski gubitak krvi je izračunat na temelju vaganja tupfera i izmjerene količine krvi u sakupljaču krvi.

Analizirani su parametri dobiveni neinvazivnim mjerenjima (arterijski tlak, elektrokardiogram, puls oxymetar) i invazivnim mjerenjima iz uzoraka krvi (hemoglobin, hematokrit, trombociti, protrombinsko vrijeme, aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, željezo u plazmi, nezasićeni kapacitete vezanja željeza, ukupni kapacitet vezanja željeza).

Indikaciju za intraoperacijsku transfuziju postavljao je neutralni anesteziolog a za poslijeoperacijsku transfuziju dežurni anesteziolog koji nisu bili direktno uključeni u istraživanje. Indikacije za primjenu autologne i alogene krvi intraoperacijski bile su identične s time da je primjena autologne krvi imala prednost ako je prethodno donirana.

Indikacije za transfuziju autologne i alogene bile su akutni gubitak krvi (>25% procijenjenog volumena krvi sa ili bez hipovolemičkog šoka), tahikardija bez odgovora na nadoknadu volumena tekućinama (>100/min), Hb<70 g/L u zdravih ispitanika neovisno o dobi. Indikacija za transfuziju autologne krvi postoperativno je vrijednost Hb<100 g/L.

Svi ispitanici su perioperacijski dobili tromboprofilaksu niskomolekularnim heparinom prema standardiziranoj shemi, prva doza je primijenjena 12h prije početka operacije, sljedeća 12h nakon završene operacije, a od trećeg dana je uveden peroralni antikoagulans dikumarol u trajanju od 5 tjedana s održavanjem unutar standardnih profilaktičkih granica.

Svi ispitanici su dobivali nadomjesnu terapiju željezom (325 mg željeznog sulfata dva puta dnevno, peroralno) s time da je kod donora autologne krvi terapija željezom započeta odmah nakon doniranja autologne krvi, a kod nedonora 7 dana prije planirane operacije.

Postoperativni oporavak procijenjen je na temelju procjene perioperacijskog i poslijeoperacijskog krvarenja (drenaža, hematoma, lokalno krvarenje), te s obzirom na potrebu za intraoperacijskom i poslijeoperacijskom transfuzijom (autologna/alogena). Također na temelju usporedbe poslijeoperacijskih vrijednosti krvnih parametara (E, Hb, Hct, Tr, Fe, TIBC, UIBC, retikulocita, PV, APTV) i poslijeoperacijskih vrijednosti neinvazivno mjerenih parametara (RR, puls, SpO₂). Kod bolesnika su monitorirane perioperacijske komplikacije: hematoma, porast tjelesne temperature, poremećaji kardiovaskularnog sustava, bubrežne i jetrene funkcije, gastrointestinalni i poremećaji središnjeg živčanog sustava. Također uspoređeno je vrijeme trajanja boravka u bolnici između skupina bolesnika.

4.3. Opis operativnog zahvata

Nakon preoperativnog pranja i sterilnog pokrivanja, u položaju bolesnika / bolesnice na leđima u spinalnoj anesteziji, lateralnim rezom iznad velikog trohantera presiječe se koža, potkožno tkivo i fascija. Pristup po Baueru s odvajanjem prednje polovice gluteusa medijusa. Zglobna čahura se odstrani, glava se luksira. Osteotomija vrata pilom na tipičnom mjestu. Slijedi brazdanje acetabuluma do odgovarajuće veličine i skidanje periacetabularnih osteofita. Uvije se acetabulum odgovarajuće veličine. Primarna fiksacija, dodatno se učvrsti sa tri vijka. Stavi se polietilenski insert s kosim krovom. Slijedi prikaz i obrada femoralnog dijela. Provodi se struganje femoralnim endoprotezama do odgovarajuće veličine. Probna repozicija s glavom odgovarajuće veličine. Nakon repozicije inspekcija kojom se utvrde uredne dužine nogu, puni opseg pokreta operiranog kuka, bez impingmenta, luksacije i teleskopinga. Postavi se definitivni femoralni dio i odgovarajuća glava. Opseg pokreta ponovno mora zadovoljavati prethodne kriterije. Ispiranje rane. Provodi se hemostaza. Postavlja se jedan dren subfascijalno te se spaja na sustav za poslijeoperacijsku autotransfuziju. Šivanje operativne rane po slojevima, završno šivanje kože intrakutano. Prijevoju rane. RTG kontrola.

4.4. Statističke metode

Statistička obrada podataka provedena je u programskom paketu Statistica verzije 12 (StatSoft, Inc. (2014) data analysis software system, www.statsoft.com). Vrijednosti varijabli mjerenih nominalnom ili ordinalnom ljestvicom prikazane su kontingencijskim tablicama. Vrijednosti kontinuiranih varijabli prikazane su pomoću srednjih vrijednosti i standardne devijacije, s obzirom da su vrijednosti svih kontinuiranih varijabli slijedile normalnu razdiobu.

Analiza razlika među skupinama u kontinuiranim varijablama provedena je pomoću Studentovog t-testa (usporedba dvije skupine) odnosno ANOVA-e (usporedba više skupina). Analiza razlika među skupinama za nominalne varijable provedena je hi-kvadrat testom a za ordinalne varijable Mann-Whitneyevim U testom odnosno neparametrijskom (Kruskale-Wallis) ANOVAom.

5. REZULTATI

5.1. Osnovni podaci o ispitanicima

U tablicama koje slijede biti će prikazani osnovni parametri ispitivanih skupina kako bi se utvrdilo jesu li skupine bile usporedive prije početka ispitivanja. Kratice „ne“ označavati će skupinu bolesnika koja prijeoperacijski nije donirala autolognu krv, „72h“ skupinu koja je donirala autolognu krv 72h prijeoperacijski i „14d“ za skupinu koja je donirala autolognu krv 14 dana prijeoperacijski.

5.1.1. Raspodjela ispitanika prema skupinama

Tablica 1 prikazuje raspodjelu ispitanika prema skupini. Od 71 ispitanika uključenih u istraživanje, podjednak udio od 31,0% do 35,2% nalazio se u sve 3 promatrane skupine.

	N	%
ne	24	33,8%
72h	25	35,2%
14d	22	31,0%
Ukupno	71	100,0

5.1.2. Raspodjela ispitanika prema spolu

Tablica 2 prikazuje raspodjelu ispitanika prema spolu. U skupinama ne i 14d vidljiv je nešto veći udio žena, dok je u skupini 72h situacija suprotna. Razlike među skupinama nisu se međutim pokazale statistički značajnima ($p=0,154$, ANOVA).

		N	%	p
ne	ž	16	66,7%	0,154
	m	8	33,3%	
72h	ž	10	40,0%	
	m	15	60,0%	
14d	ž	13	59,1%	
	m	9	40,9%	
Ukupno		71	100,0	

5.1.3. Raspodjela ispitanika prema dobi

Tablica 3 prikazuje srednju dob ispitanika u godinama. Prosječno najmlađi su bili ispitanici u skupini 14d sa srednjom dobi od 62,9 godine, dok su najstariji ispitanici bili u skupini ne – 69,4 godine. Srednja starost u cijelom uzorku iznosila je 66,8 godina, a razlike među skupinama pokazale su se statistički značajnima ($p=0,031$, ANOVA). Post-hoc analiza Tukeyevim testom očekivano je pokazala da je statistička značajnost posljedica razlika između skupina ne i 14d, dok preostale razlike (ne <-> 72h i 72h <-> 14d) nisu bile statistički značajne.

Tablica 3 – Raspodjela ispitanika prema dobi (g)			
	Sr.	SD	p
ne	69,4	7,4	0,031
72h	67,7	6,9	
14d	62,9	10,4	
Ukupno	66,8	8,6	-

5.1.4. Raspodjela ispitanika prema indeksu tjelesne mase

Tablica 4. Srednji indeks tjelesne mase u ispitanika iznosio je $28,9 \text{ kg/m}^2$, a razlike među skupinama nisu bile statistički značajne ($p=0,358$, ANOVA).

Tablica 4 – Raspodjela ispitanika prema indeksu tjelesne mase (kg/m^2)			
	Sr.	SD	p
ne	30,4	9,1	0,358
72h	28,4	3,5	
14d	28,0	3,9	
Ukupno	28,9	6,1	-

5.1.5. Raspodjela ispitanika prema dužini boravka u bolnici

Tablica 5 prikazuje srednje vrijednosti trajanja boravka u bolnici za sve tri promatrane skupine. Vidljivo je odstupanje skupine 72h od preostalih dvaju skupina, što je rezultiralo i statističkom značajnošću ukupnih razlika ($p=0,030$, ANOVA).

Tablica 5 – Raspodjela ispitanika prema trajanju boravka u bolnici (dana)			
	Sr.	SD	p
ne	8,5	1,8	0,030
72h	9,9	2,4	
14d	8,5	1,9	
Ukupno	9,0	2,1	-

5.1.6. Raspodjela ispitanika prema intraoperativnom gubitku krvi

Tablica 6. Prema intraoperacijskom gubitku krvi, promatrane skupine bile su usporedive ($p=0,347$, ANOVA). Prosječni gubitak krvi bio je nešto niži u skupinama ne i 72h, dok je u skupini 14d iznosio gotovo 600 ml.

Tablica 6 – Raspodjela ispitanika prema intraoperacijskom gubitku krvi (ml)			
	Sr.	SD	p
ne	515,4	260,9	0,347
72h	511,8	181,6	
14d	598,4	229,6	
Ukupno	539,9	225,9	-

5.1.7. Raspodjela ispitanika po skupinama s obzirom na ukupnu količinu primljene krvi (autologne i alogene)

Tablica 7. ($p=0,004$, Kruskal-Wallis ANOVA) Iz prikazanih vrijednosti vidimo da su ispitanici iz skupine koja je donirala krv 72 sata prije operativnog zahvata dobili ukupno najviše doza krvi, a najmanje krvi su dobili ispitanici koji nisu donirali krv. Razlika između skupina je statistički značajna.

Tablica 7- Raspodjela ispitanika prema ukupnoj količini primljene krvi (doza) autologne i alogene			
Skupina	Sr.	N	SD
14d	1,0	22	1,2
72h	1,6	25	1,2
ne	0,6	24	0,9

5.1.8. Kategorijska raspodjela ispitanika po skupinama s obzirom na količinu primljene autologne, alogene te i autologne i alogene krvi

Tablica 8. ($p<0,001$, hi-kvadrat test) Iz prikazanih vrijednosti vidimo da je u skupini ispitanika koji su donirali krv 72 sata prije operativnog zahvata statistički značajno više bolesnika dobilo uz autolognu još i alogenu krv nego u skupini ispitanika koji su donirali krv 14 dana prije operativnog zahvata. Također vidimo da je skupini 14d vraćeno manje prijeoperacijski donirane krvi nego skupini 72h što je također statistički značajna razlika.

Tablica 8 – Kategorijska raspodjela ispitanika po skupinama prema količini primljene krvi (autologne, alogene ili autologne i alogene)						
Skupina		0	1 AT	2 KE	1 AT + 2 KE	Ukupno
ne	N	17	0	7	0	24
	%	23,94%	0,00%	9,86%	0,00%	33,80%
72h	N	4	12	0	9	25
	%	5,63%	16,90%	0,00%	12,68%	35,21%
14d	N	10	7	0	5	22
	%	14,08%	9,86%	0,00%	7,04%	30,99%

5.2. Parametri određeni iz krvi

5.2.1. Usporedba vrijednosti eritrocita u ispitivanim skupinama

Tablica 9 – usporedba vrijednosti eritrocita u tri ispitivane skupine

Tablica 9 – Broj eritrocita ($\times 10^{12}/l$)								
Prijem								
	Sr.	-95% IP	+95% IP	N	SD	Min	Maks	p
ne	4,56	4,39	4,74	24	0,41	3,89	5,41	0,483
72h	4,72	4,52	4,91	25	0,48	3,95	6,05	
14d	4,65	4,47	4,84	22	0,42	3,89	5,53	
Ukupno	4,64	4,54	4,75	71	0,44	3,89	6,05	
Prijeoperacijski								
ne	4,56	4,39	4,74	24	0,41	3,89	5,41	0,830
72h	4,12	3,97	4,27	25	0,36	3,42	4,95	
14d	4,14	3,94	4,35	22	0,47	3,16	4,89	
Ukupno	4,13	4,01	4,25	47	0,41	3,16	4,95	
+3h								
ne	3,98	3,80	4,15	24	0,41	3,25	4,58	<0,001
72h	3,61	3,47	3,76	25	0,35	3,02	4,45	
14d	3,32	3,07	3,57	22	0,56	2,13	4,30	
Ukupno	3,65	3,52	3,77	71	0,51	2,13	4,58	
30min nakon transfuzije								
ne	3,99	3,73	4,24	11	0,38	3,35	4,53	0,004
72h	3,48	3,30	3,67	13	0,31	3,01	3,94	
14d	3,59	3,31	3,86	9	0,36	3,15	4,19	
Ukupno	3,68	3,54	3,82	33	0,40	3,01	4,53	
+1d								
ne	3,75	3,57	3,93	24	0,43	2,83	4,34	0,001
72h	3,43	3,31	3,56	25	0,30	2,81	4,01	
14d	3,28	3,08	3,49	22	0,47	2,42	4,10	
Ukupno	3,49	3,39	3,60	71	0,44	2,42	4,34	
+2d								
ne	3,26	3,08	3,45	24	0,44	2,23	4,03	0,111
72h	3,04	2,89	3,18	25	0,35	2,50	3,73	
14d	3,16	3,02	3,30	22	0,32	2,61	3,82	
Ukupno	3,15	3,06	3,24	71	0,38	2,23	4,03	
+5d								
ne	3,21	3,05	3,37	24	0,38	2,27	4,08	0,975
72h	3,19	2,95	3,43	25	0,58	2,60	5,64	
14d	3,18	3,02	3,34	22	0,36	2,50	3,86	
Ukupno	3,19	3,09	3,30	71	0,45	2,27	5,64	
Otpust								
ne	3,31	3,15	3,46	24	0,36	2,73	4,48	0,810

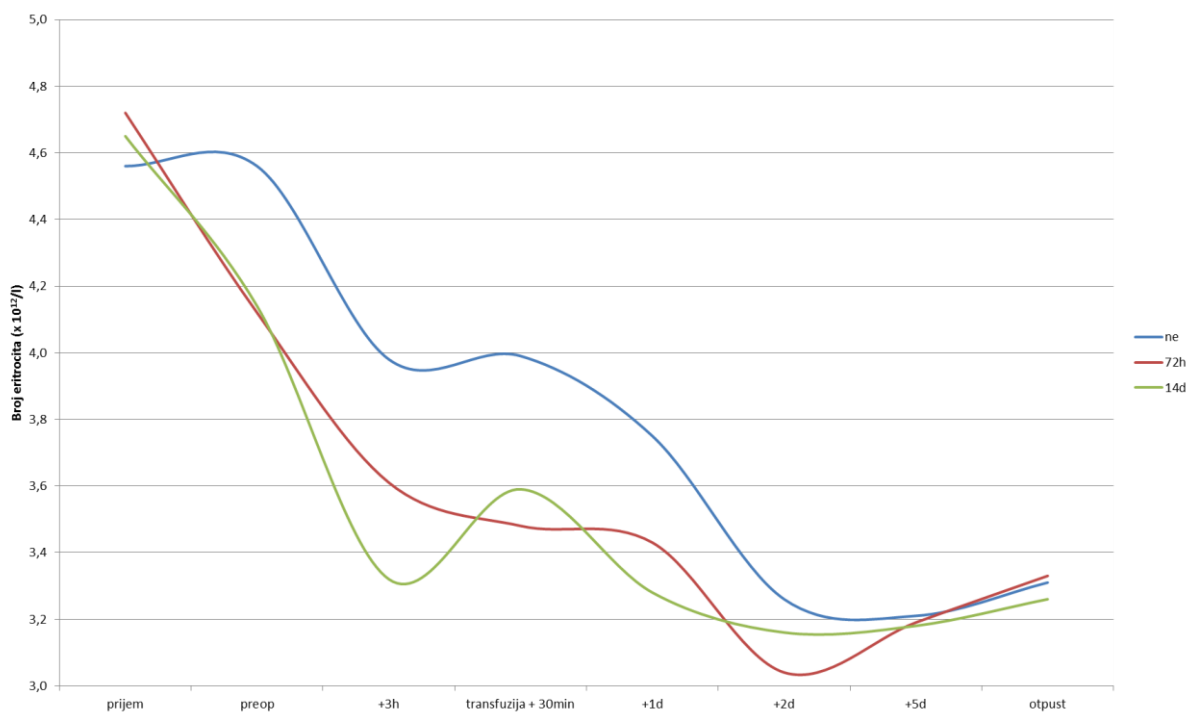
72h	3,33	3,13	3,53	24	0,48	2,84	5,21
14d	3,26	3,11	3,40	22	0,33	2,61	4,07
Ukupno	3,30	3,21	3,39	70	0,39	2,61	5,21

N = broj opažanja (osoba); Sr. = srednja vrijednost; -95%/+95% IP = intervali pouzdanosti; Min, Maks = najmanja, najveća vrijednost; SD = standardna devijacija.

Tablice i grafikoni u ovom poglavlju prikazuju deskriptivne vrijednosti parametara mjerenih iz krvi kao i rezultate statističkog testiranja razlika među tri promatrane skupine. S obzirom da su sve promatrane varijable slijedile normalnu razdiobu (prema Kolmogorov-Smirnovljevom testu), statističko testiranje provedeno je metodom ANOVA. U nastavku će biti dato tumačenje gornje tablice i pripadnog grafikona, dok se za tablice koje slijede podrazumijeva identično tumačenje u kontekstu prikazanih vrijednosti. Napomena: u skupini „ne“, tj. kod ispitanika koji nisu prijeoperacijski davali krv, nisu mjerene prijeoperacijske vrijednosti svih parametara. Stoga su samo u toj skupini kao prijeoperacijske vrijednosti uzete vrijednosti pri prijemu.

Iz tablice i grafikona uočava se istovjetni trend u sve tri skupine. Pri prijemu, vrijednosti u sve tri skupine su usporedive ($p=0,483$). Već tri sata nakon operacije, vrijednosti se počinju statistički značajno razlikovati ($p<0,001$), sa značajno višim vrijednostima u skupini ne. Vrijednosti u toj skupini ostaju vidljivo i statistički značajno više sve do prvog dana nakon operacije. Drugi dan nakon operacije vrijednosti u sve tri skupine ponovno postaju usporedive ($p=0,111$), te takve ostaju do otpusta iz bolnice, gdje razlike među skupinama postaju minimalne.

Grafikon 1– usporedba vrijednosti eritrocita u tri ispitivane skupine



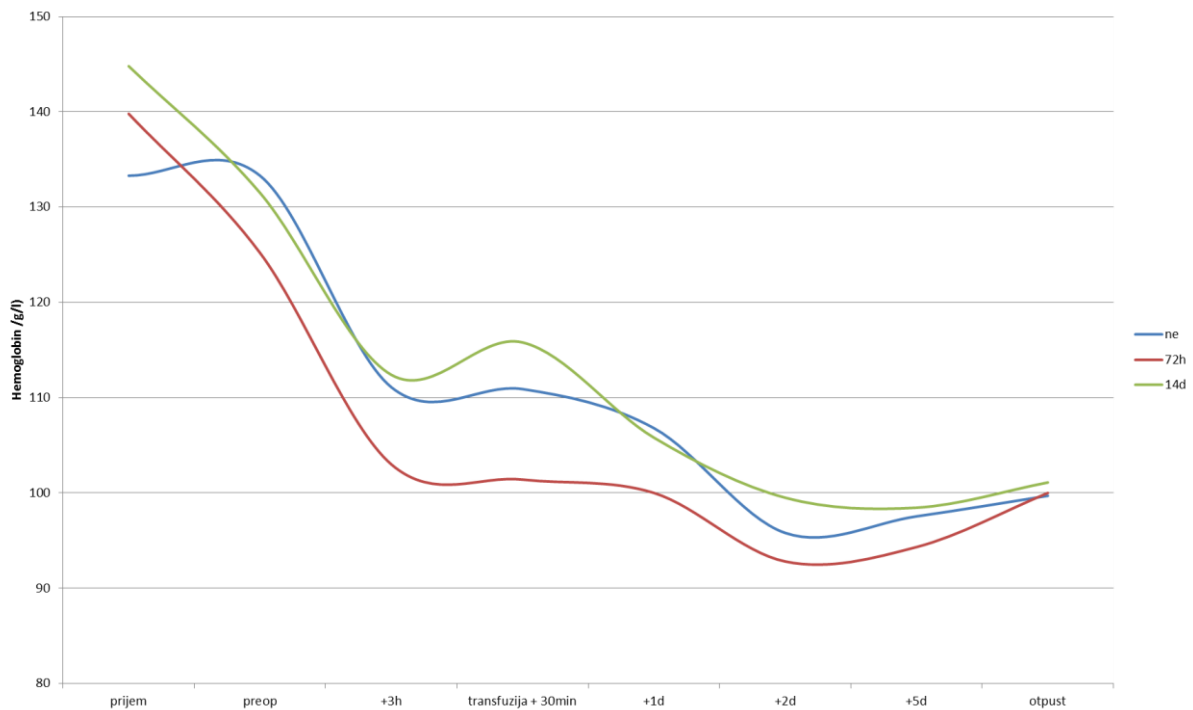
5.2.2. Usporedba vrijednosti hemoglobina u ispitivanim skupinama

Tablica 10 - usporedba vrijednosti hemoglobina u tri ispitivane skupine

Tablica 10 – Hemoglobin (g/l)								
Prijem								
	Sr.	-95% IP	+95% IP	N	SD	Min	Maks	p
ne	133,3	128,5	138,1	24	11,37	115,0	154,0	0,020
72h	139,8	133,2	146,3	25	15,83	102,0	180,0	
14d	144,8	139,1	150,5	22	12,87	120,0	166,0	
Ukupno	139,1	135,8	142,5	71	14,13	102,0	180,0	
Prijeoperacijski								
ne	133,3	128,5	138,1	24	11,37	115,0	154,0	0,038
72h	125,2	121,0	129,4	25	10,23	112,0	158,0	
14d	131,5	125,9	137,0	22	12,59	111,0	154,0	
Ukupno	129,9	127,1	132,7	71	11,77	111,0	158,0	
+3h								
ne	111,1	106,4	115,7	24	11,02	93,00	132,0	0,029
72h	103,0	99,0	107,1	25	9,84	84,00	119,0	
14d	112,4	104,8	120,0	22	17,12	89,00	149,0	
Ukupno	108,7	105,5	111,8	71	13,37	84,00	149,0	
30min nakon transfuzije								
ne	110,9	103,3	118,6	11	11,40	94,00	128,0	0,024
72h	101,4	97,1	105,7	13	7,14	88,00	112,0	
14d	115,8	102,7	128,8	9	17,00	98,00	145,0	
Ukupno	108,5	103,9	113,1	33	13,01	88,00	145,0	
+1d								
ne	106,8	101,5	112,0	24	12,46	83,00	127,0	0,142
72h	100,0	96,2	103,7	25	9,00	87,00	121,0	
14d	105,8	98,5	113,1	22	16,41	79,00	134,0	
Ukupno	104,1	101,0	107,1	71	13,00	79,00	134,0	
+2d								
ne	95,8	90,2	101	24	13,2	65,0	114	0,110
72h	92,8	89,5	96	25	8,0	81,0	111	
14d	99,5	94,8	104	22	10,5	82,0	116	
Ukupno	95,9	93,3	98	71	10,9	65,0	116	
+5d								
ne	97,54	92,68	102,4	24	11,50	65,00	117,0	0,316
72h	94,32	91,42	97,2	25	7,03	79,00	107,0	
14d	98,45	93,77	103,1	22	10,55	77,00	115,0	
Ukupno	96,69	94,36	99,0	71	9,85	65,00	117,0	
Otpust								
ne	99,7	95,93	103,4	24	8,850	81,00	123,0	0,819
72h	100,0	96,85	103,1	25	7,627	90,00	116,0	
14d	101,1	97,50	104,8	22	8,202	90,00	122,0	
Ukupno	100,2	98,31	102,2	71	8,139	81,00	123,0	

Prema vrijednostima hemoglobina, skupine nisu bile usporedive već od trenutka uključivanja u istraživanje, sa znatno nižim vrijednostima u skupini ne. Skupina ne i skupina 14d potom ostaju na sličnim srednjim vrijednostima sve do otpusta iz bolnice, dok skupina 72h pokazuje konstantno niže srednje vrijednosti. Navedene razlike bile su statistički značajne od početka ispitivanja pa do mjerenja 30 minuta nakon transfuzije, da bi se potom statistička značajnost izgubila, ali s i dalje primjetnim trendom nižih vrijednosti u skupini 72h

Grafikon 2- usporedba vrijednosti hemoglobina u tri ispitivane skupine



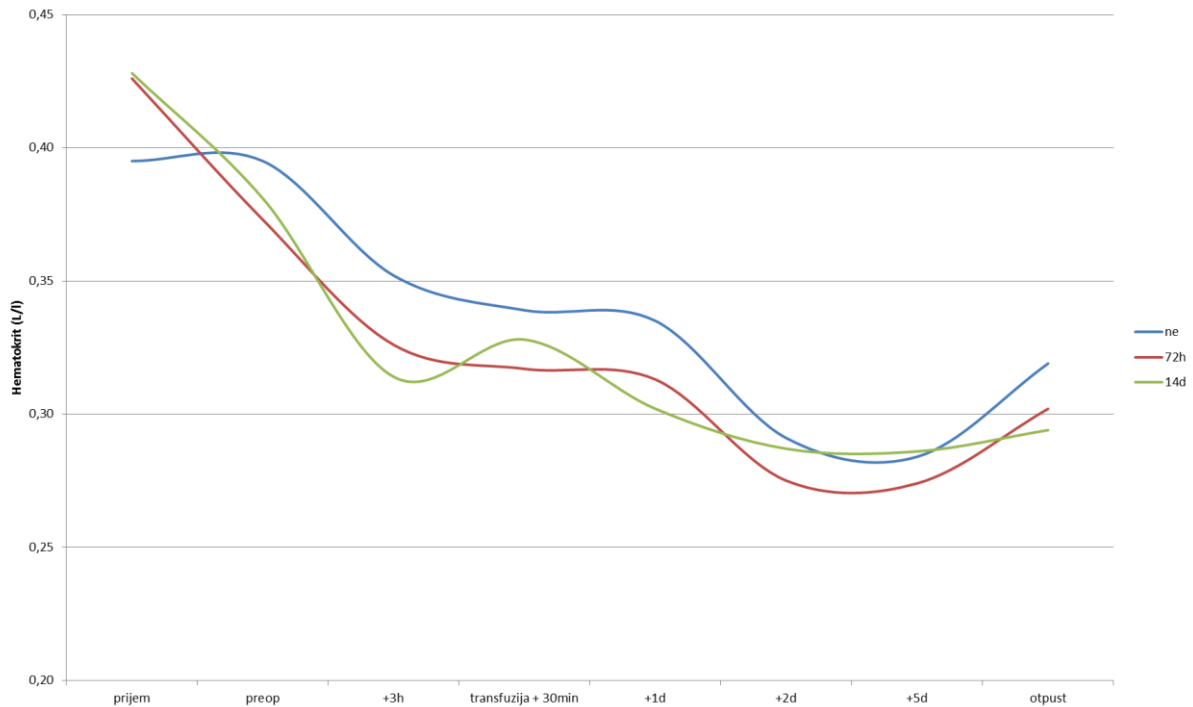
5.2.3. Usporedba vrijednosti hematokrita u ispitivanim skupinama

Tablica 11 - usporedba vrijednosti hematokrita u tri ispitivane skupine

Tablica 11 – Hematokrit (L/l)								
Prijem								
	Sr.	-95% IP	+95% IP	N	SD	Min	Maks	p
ne	0,395	0,382	0,408	24	0,030	0,350	0,450	0,003
72h	0,426	0,408	0,443	25	0,043	0,350	0,540	
14d	0,428	0,413	0,444	22	0,035	0,360	0,500	
Ukupno	0,416	0,407	0,425	71	0,039	0,350	0,540	
Prijeoperacijski								
ne	0,395	0,382	0,408	24	0,030	0,350	0,450	0,045
72h	0,373	0,361	0,385	25	0,030	0,340	0,450	
14d	0,381	0,367	0,396	22	0,033	0,320	0,440	
Ukupno	0,383	0,375	0,390	71	0,032	0,320	0,450	
+3h								
ne	0,352	0,339	0,366	24	0,032	0,290	0,410	0,001
72h	0,326	0,313	0,338	25	0,030	0,270	0,390	
14d	0,314	0,294	0,333	22	0,044	0,250	0,420	
Ukupno	0,331	0,322	0,340	71	0,038	0,250	0,420	
30min nakon transfuzije								
ne	0,339	0,318	0,360	11	0,031	0,290	0,380	0,261
72h	0,317	0,307	0,327	13	0,017	0,280	0,340	
14d	0,328	0,291	0,364	9	0,048	0,280	0,410	
Ukupno	0,327	0,316	0,339	33	0,033	0,280	0,410	
+1d								
ne	0,335	0,320	0,351	24	0,037	0,260	0,390	0,012
72h	0,313	0,301	0,324	25	0,028	0,280	0,380	
14d	0,302	0,282	0,323	22	0,047	0,220	0,380	
Ukupno	0,317	0,308	0,327	71	0,040	0,220	0,390	
+2d								
ne	0,291	0,273	0,309	24	0,043	0,190	0,360	0,253
72h	0,275	0,263	0,287	25	0,028	0,240	0,330	
14d	0,287	0,274	0,300	22	0,030	0,240	0,340	
Ukupno	0,284	0,276	0,292	71	0,034	0,190	0,360	
+5d								
ne	0,284	0,270	0,298	24	0,033	0,200	0,340	0,328
72h	0,274	0,266	0,283	25	0,020	0,240	0,310	
14d	0,286	0,272	0,299	22	0,031	0,240	0,340	
Ukupno	0,281	0,274	0,288	71	0,028	0,200	0,340	
Otpust								
ne	0,319	0,258	0,380	24	0,145	0,240	0,990	0,611
72h	0,302	0,287	0,316	25	0,035	0,270	0,430	
14d	0,294	0,281	0,307	22	0,029	0,250	0,360	
Ukupno	0,305	0,284	0,326	71	0,088	0,240	0,990	

Slično vrijednostima hemoglobina opisanima ranije, i hematokrit se među promatranim skupinama razlikovao statistički značajno već od početka istraživanja. Pri uključivanju u istraživanje, vrijednosti u skupini ne bile su značajno više od onih u preostale dvije skupine. Pri prvom slijedećem mjerenju se trend preokrenuo te su vrijednosti u skupinama 72h i 14d ostale statistički značajno niže od onih u skupini ne i to do prvog dana iza operacije. Iznimka je vrijednost 30 minuta nakon transfuzije ($p=0,261$), međutim te vrijednosti treba tumačiti s oprezom zbog malog broja ispitanika kojima je izmjeren taj parametar.

Grafikon 3- usporedba vrijednosti hematokrita u tri ispitivane skupine



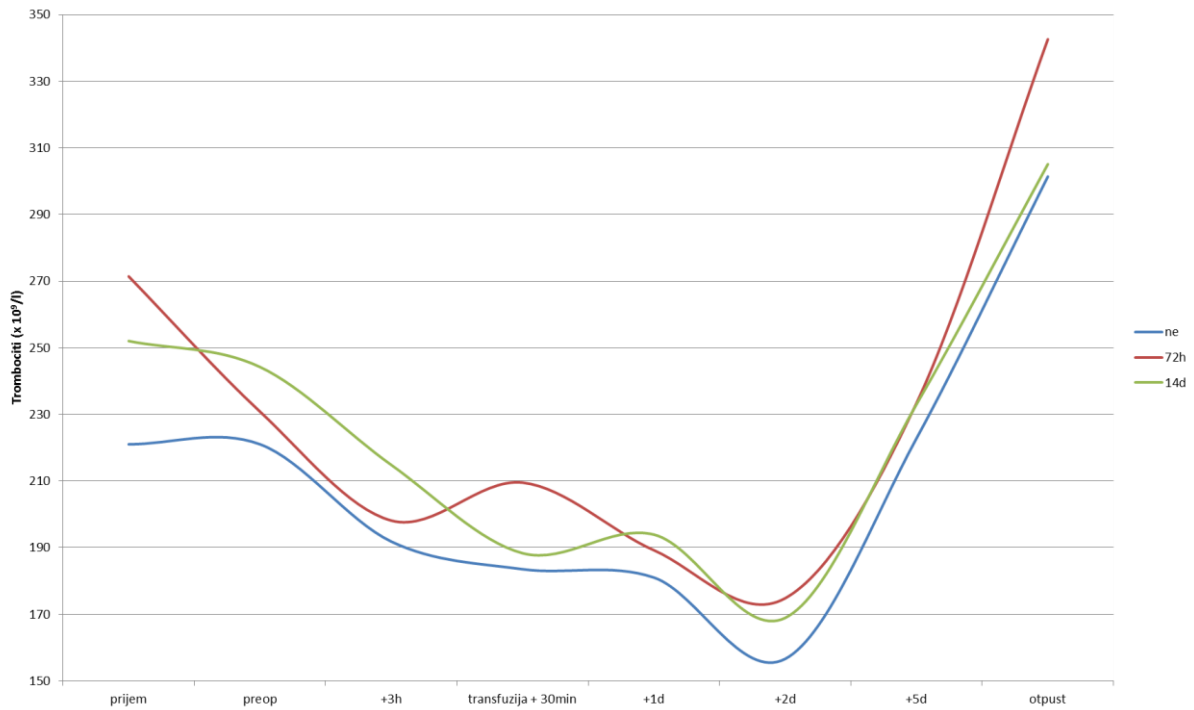
5.2.4. Usporedba vrijednosti trombocita u ispitivanim skupinama

Tablica 12 - usporedba vrijednosti trombocita u tri ispitivane skupine

Tablica 12– Trombociti (x 10 ⁹ /l)								
Prijem								
	Sr.	-95% IP	+95% IP	N	SD	Min	Maks	p
ne	221,0	196,3	245,7	23	57,1	145,0	374,0	0,083
72h	271,4	229,5	313,4	25	101,6	139,0	647,0	
14d	252,0	224,6	279,4	22	61,7	137,0	406,0	
Ukupno	248,8	229,9	267,6	70	79,0	137,0	647,0	
Prijeoperacijski								
ne	221,0	196,3	245,7	23	57,14	145,0	374,0	0,431
72h	230,8	202,8	258,9	25	67,98	114,0	373,0	
14d	244,2	221,1	267,4	22	52,27	166,0	375,0	
Ukupno	231,8	217,6	246,1	70	59,74	114,0	375,0	
+3h								
ne	191,8	175,6	208,1	24	38,43	130,0	282,0	0,291
72h	198,1	171,7	224,5	25	63,97	77,0	342,0	
14d	214,8	195,1	234,4	22	44,27	163,0	365,0	
Ukupno	201,2	189,2	213,1	71	50,67	77,0	365,0	
30min nakon transfuzije								
ne	183,5	158,0	208,9	11	37,84	127,0	246,0	0,420
72h	209,5	169,5	249,5	13	66,18	125,0	333,0	
14d	188,3	160,3	216,4	9	36,50	155,0	272,0	
Ukupno	195,1	177,1	213,0	33	50,67	125,0	333,0	
+1d								
ne	181,0	155,3	206,7	24	60,90	21,4	334,0	0,692
72h	189,2	167,4	211,0	25	52,87	112,0	324,0	
14d	193,9	177,4	210,5	22	37,31	131,0	261,0	
Ukupno	187,9	175,8	200,0	71	51,21	21,4	334,0	
+2d								
ne	156,6	142,3	170,9	24	33,92	95,0	226,0	0,379
72h	174,8	149,9	199,7	25	60,34	99,0	320,0	
14d	168,9	152,1	185,7	22	37,98	111,0	267,0	
Ukupno	166,8	155,9	177,7	71	46,03	95,0	320,0	
+5d								
ne	222,8	204,1	241,4	24	44,22	160,0	319,0	0,809
72h	233,4	201,6	265,2	25	77,13	136,0	495,0	
14d	233,0	203,8	262,2	22	65,96	139,0	425,0	
Ukupno	229,7	214,7	244,7	71	63,34	136,0	495,0	
Otpust								
ne	301,4	269,8	333,1	24	74,9	150,0	432,0	0,259
72h	342,6	295,0	390,2	25	115,3	192,0	647,0	
14d	305,1	264,1	346,1	22	92,4	181,0	512,0	
Ukupno	317,1	294,2	339,9	71	96,6	150,0	647,0	

Vrijednosti trombocita prikazuju statistički usporedive vrijednosti u sve tri skupine tijekom cijelog promatranog razdoblja.

Grafikon 4- usporedba vrijednosti trombocita u tri ispitivane skupine



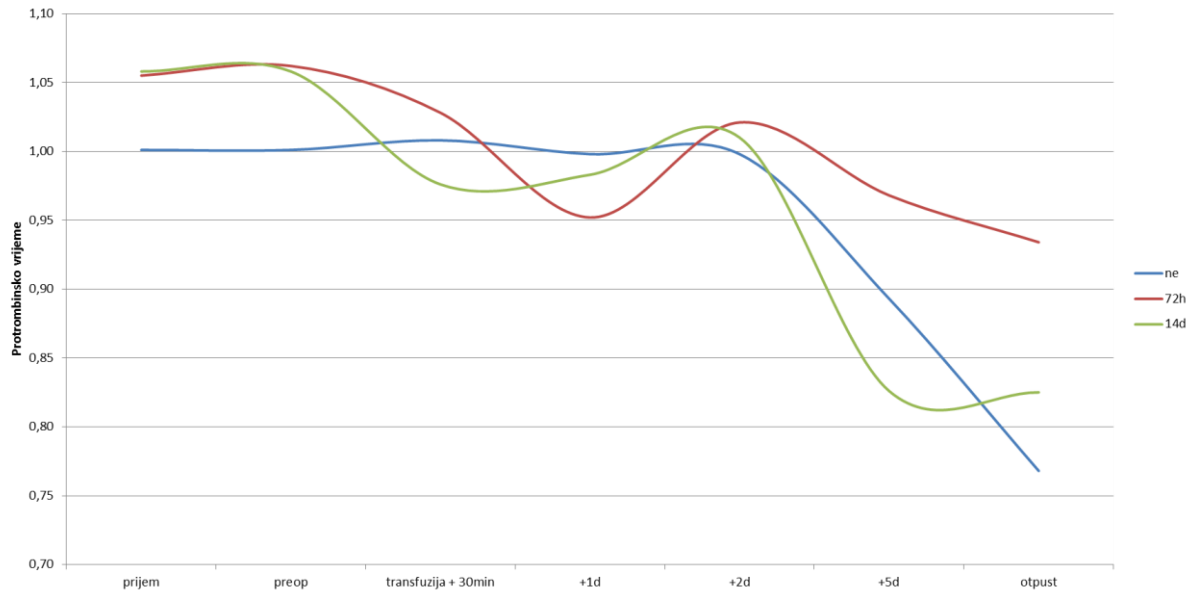
5.2.5. Usporedba vrijednosti protrombinskog vremena u ispitivanim skupinama

Tablica 13 - usporedba vrijednosti protrombinskog vremena u tri ispitivane skupine

Tablica 13 – Protrombinsko vrijeme								
Prijem								
	Sr.	-95% IP	+95% IP	N	SD	Min	Maks	p
ne	1,001	0,939	1,063	24	0,147	0,560	1,230	0,330
72h	1,055	1,001	1,110	25	0,132	0,770	1,420	
14d	1,058	0,984	1,132	22	0,166	0,850	1,380	
Ukupno	1,038	1,003	1,073	71	0,149	0,560	1,420	
Prijeoperacijski								
ne	1,001	0,939	1,063	24	0,147	0,560	1,230	0,285
72h	1,062	1,007	1,118	25	0,134	0,770	1,420	
14d	1,058	0,984	1,132	22	0,166	0,850	1,380	
Ukupno	1,040	1,005	1,076	71	0,149	0,560	1,420	
30min nakon transfuzije								
ne	1,008	0,917	1,099	11	0,135	0,760	1,250	0,547
72h	1,028	0,983	1,072	13	0,073	0,900	1,140	
14d	0,976	0,887	1,064	9	0,115	0,770	1,110	
Ukupno	1,007	0,969	1,045	33	0,107	0,760	1,250	
+1d								
ne	0,998	0,967	1,028	24	0,072	0,890	1,130	0,405
72h	0,952	0,885	1,020	25	0,164	0,290	1,130	
14d	0,983	0,938	1,028	22	0,101	0,590	1,090	
Ukupno	0,977	0,949	1,006	71	0,120	0,290	1,130	
+2d								
ne	0,998	0,937	1,058	24	0,143	0,610	1,230	0,813
72h	1,021	0,973	1,068	25	0,115	0,810	1,220	
14d	1,010	0,957	1,063	22	0,120	0,640	1,230	
Ukupno	1,010	0,980	1,039	71	0,125	0,610	1,230	
+5d								
ne	0,893	0,761	1,024	24	0,311	0,300	1,260	0,271
72h	0,968	0,853	1,083	25	0,278	0,280	1,300	
14d	0,826	0,690	0,962	22	0,307	0,130	1,310	
Ukupno	0,899	0,828	0,970	71	0,300	0,130	1,310	
Otpust								
ne	0,768	0,654	0,881	24	0,269	0,250	1,230	0,088
72h	0,934	0,828	1,039	25	0,256	0,360	1,300	
14d	0,825	0,708	0,943	22	0,264	0,250	1,270	
Ukupno	0,844	0,781	0,908	71	0,268	0,250	1,300	

Protrombinsko vrijeme prikazuje usporedive vrijednosti u sve tri skupine od uključivanja u istraživanje pa do otpusta iz bolnice. Nagli pad u skupini ne, vidljiv prema kraju promatranog razdoblja razlog je statistički granično značajne vrijednosti od 0,088 na posljednjem mjerenju.

Grafikon 5- usporedba vrijednosti protrombinskog vremena u tri ispitivane skupine



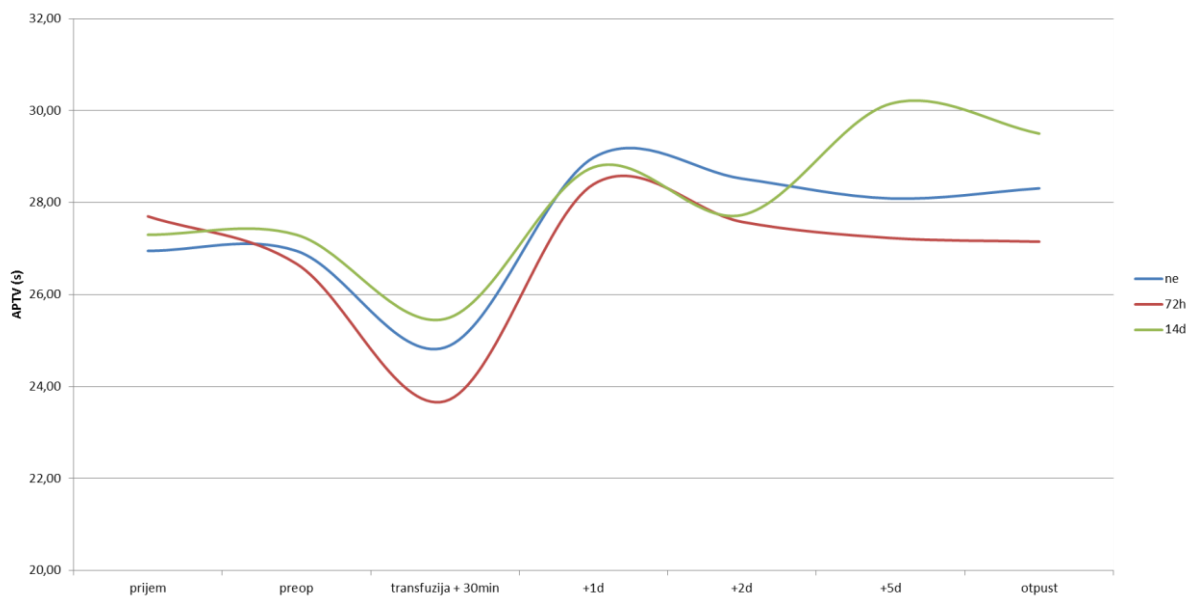
5.2.6. Usporedba vrijednosti aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena u ispitivanim skupinama

Tablica 14 - usporedba vrijednosti aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena u tri ispitivane skupine

Tablica 14 – APTV (s)								
Prijem								
	Sr.	-95% IP	+95% IP	N	SD	Min	Maks	p
ne	26,95	25,44	28,47	22,0	3,418	19,40	32,50	0,805
72h	27,70	25,77	29,63	24,0	4,570	22,00	41,00	
14d	27,30	25,83	28,78	22,0	3,334	21,90	33,00	
Ukupno	27,33	26,41	28,25	68,0	3,796	19,40	41,00	
Prijeoperacijski								
ne	26,95	25,44	28,47	22,0	3,418	19,40	32,50	0,825
72h	26,67	25,11	28,22	24,0	3,680	22,00	41,00	
14d	27,30	25,83	28,78	22,0	3,334	21,90	33,00	
Ukupno	26,97	26,13	27,80	68,0	3,444	19,40	41,00	
30min nakon transfuzije								
ne	24,85	23,55	26,15	11,0	1,935	21,00	27,20	0,088
72h	23,68	22,80	24,57	13,0	1,467	21,00	26,00	
14d	25,47	23,72	27,21	9,0	2,272	19,90	27,20	
Ukupno	24,56	23,87	25,26	33,0	1,959	19,90	27,20	
+1d								
ne	28,98	27,77	30,19	24,0	2,866	23,30	35,70	0,775
72h	28,40	27,29	29,52	25,0	2,696	24,00	33,20	
14d	28,77	27,43	30,11	22,0	3,024	22,60	37,00	
Ukupno	28,71	28,04	29,38	71,0	2,827	22,60	37,00	
+2d								
ne	28,52	26,97	30,07	24,0	3,680	20,90	34,50	0,549
72h	27,58	26,37	28,79	25,0	2,931	22,00	34,00	
14d	27,73	26,45	29,01	22,0	2,885	21,00	32,00	
Ukupno	27,95	27,19	28,70	71,0	3,173	20,90	34,50	
+5d								
ne	28,09	26,87	29,31	24	2,895	22,30	32,90	0,022
72h	27,23	26,11	28,36	24	2,664	23,00	33,40	
14d	30,15	27,99	32,32	22	4,892	24,00	43,00	
Ukupno	28,45	27,56	29,34	70	3,732	22,30	43,00	
Otpust								
ne	28,31	26,78	29,84	24	3,620	22,70	37,20	0,209
72h	27,15	25,94	28,36	24	2,869	23,00	34,00	
14d	29,50	26,70	32,30	22	6,310	21,50	48,00	
Ukupno	28,29	27,22	29,36	70	4,489	21,50	48,00	

Vrijednosti APTV prikazane su u gornjoj tablici. Vrijednosti su usporedive među sve tri promatrane skupine od početka istraživanja pa do 2 dana nakon operacije. Peti poslijeoperacijski dan vidljivo je naglo odskakanje vrijednosti APTV u skupini 14d, koje je statistički značajno ($p=0,022$) te ostaje vidljivo i pri otpustu iz bolnice iako se statistička značajnost gubi ($p=0,209$).

Grafikon 6- usporedba vrijednosti aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena u tri ispitivane skupine



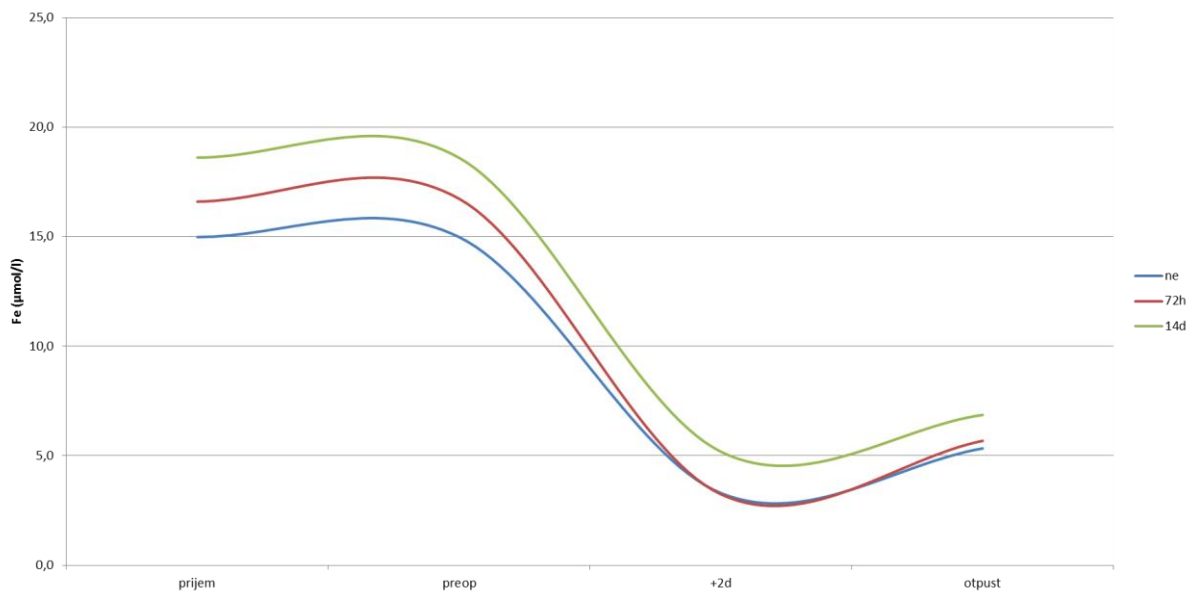
5.2.7. Usporedba vrijednosti željeza u ispitivanim skupinama

Tablica 15 - usporedba vrijednosti željeza u tri ispitivane skupine

Tablica 15 – Fe (μmol/l)								
Prijem								
	Sr.	-95% IP	+95% IP	N	SD	Min	Maks	p
ne	14,98	13,04	16,91	24	4,586	6,00	23,30	0,097
72h	16,60	13,85	19,36	25	6,674	3,00	31,00	
14d	18,61	16,26	20,96	22	5,301	11,00	27,00	
Ukupno	16,68	15,32	18,03	71	5,726	3,00	31,00	
Prijeoperacijski								
ne	14,98	13,04	16,91	24	4,586	6,00	23,30	0,116
72h	16,73	13,98	19,48	25	6,669	3,00	31,00	
14d	18,60	15,94	21,26	22	5,998	8,00	32,00	
Ukupno	16,72	15,31	18,12	71	5,925	3,00	32,00	
+2d								
ne	3,292	2,728	3,855	24	1,334	2,00	6,00	<0,001
72h	3,240	2,653	3,827	25	1,422	1,00	7,00	
14d	5,182	4,560	5,803	22	1,402	3,00	8,00	
Ukupno	3,859	3,473	4,246	71	1,633	1,00	8,00	
Otpust								
ne	5,333	4,520	6,147	24	1,926	3,00	11,00	0,011
72h	5,680	5,009	6,351	25	1,626	3,00	9,00	
14d	6,864	6,123	7,604	22	1,670	4,00	10,00	
Ukupno	5,930	5,494	6,365	71	1,839	3,00	11,00	

Vrijednosti željeza bile su više u skupini 14d u usporedbi s druge dvije skupine tijekom cijelog promatranog perioda. Od drugog postoperativnog dana nadalje razlike su se pokazale statistički značajno višima.

Grafikon 7- usporedba vrijednosti željeza u tri ispitivane skupine



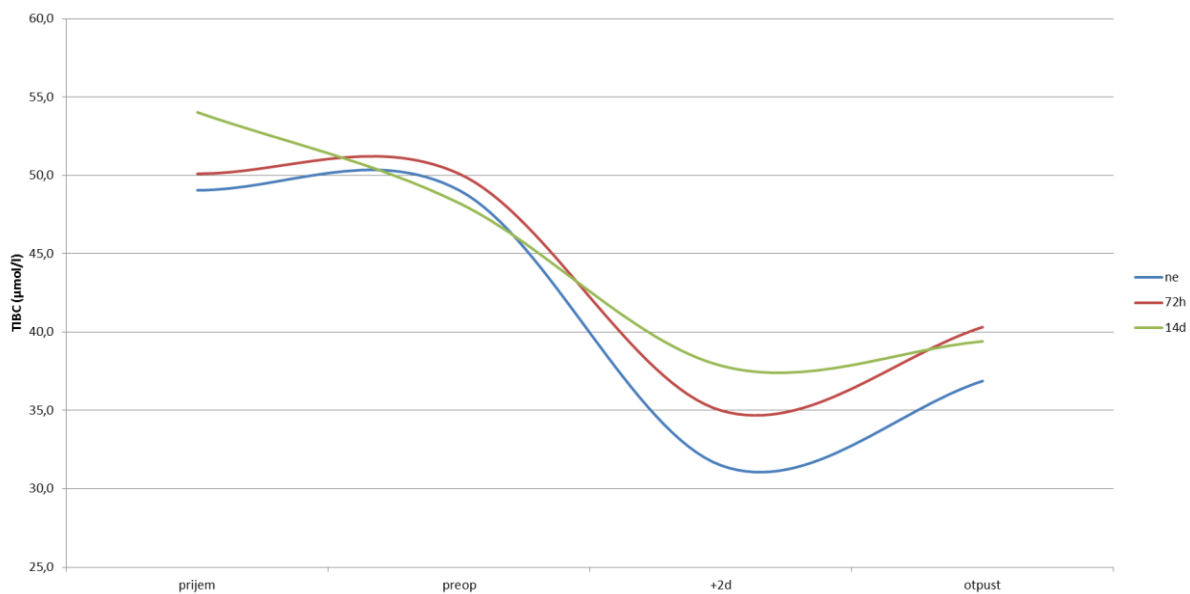
5.2.8. Usporedba vrijednosti ukupnog kapaciteta vezanja željeza u ispitivanim skupinama

Tablica 16- usporedba vrijednosti TIBC (ukupni kapacitet vezanja željeza) u tri ispitivane skupine

Tablica 16 – TIBC (μmol/l)								
Prijem								
	Sr.	-95% IP	+95% IP	N	SD	Min	Maks	p
ne	49,05	44,24	53,85	24	11,37	26,00	66,00	0,317
72h	50,10	45,53	54,67	25	11,07	30,00	65,00	
14d	54,02	48,55	59,50	22	12,35	24,00	73,00	
Ukupno	50,96	48,21	53,71	71	11,61	24,00	73,00	
Prijeoperacijski								
ne	49,05	44,24	53,85	24	11,37	26,00	66,00	0,850
72h	50,10	45,53	54,67	25	11,07	30,00	65,00	
14d	48,23	43,14	53,31	22	11,46	23,00	67,00	
Ukupno	49,16	46,52	51,80	71	11,16	23,00	67,00	
+2d								
ne	31,50	29,22	33,78	24	5,397	24,00	44,00	0,001
72h	35,00	32,79	37,21	25	5,362	26,00	43,00	
14d	37,86	35,15	40,57	22	6,112	23,00	53,00	
Ukupno	34,70	33,26	36,15	71	6,109	23,00	53,00	
Otpust								
ne	36,88	34,79	38,96	24	4,937	27,00	44,00	0,140
72h	40,32	37,75	42,89	25	6,230	27,00	51,00	
14d	39,41	36,19	42,63	22	7,262	28,00	56,00	
Ukupno	38,87	37,39	40,36	71	6,272	27,00	56,00	

Vrijednosti TIBC su očekivano pokazale istu tendenciju promjene u sve tri skupine. Razlike među skupinama pokazale su se statistički značajnima samo na drugi poslijeoperacijski dan, zahvaljujući izrazitim razlikama između skupina ne i 14d.

Grafikon 8- usporedba vrijednosti TIBC (ukupni kapacitet vezanja željeza) u tri ispitivane skupine



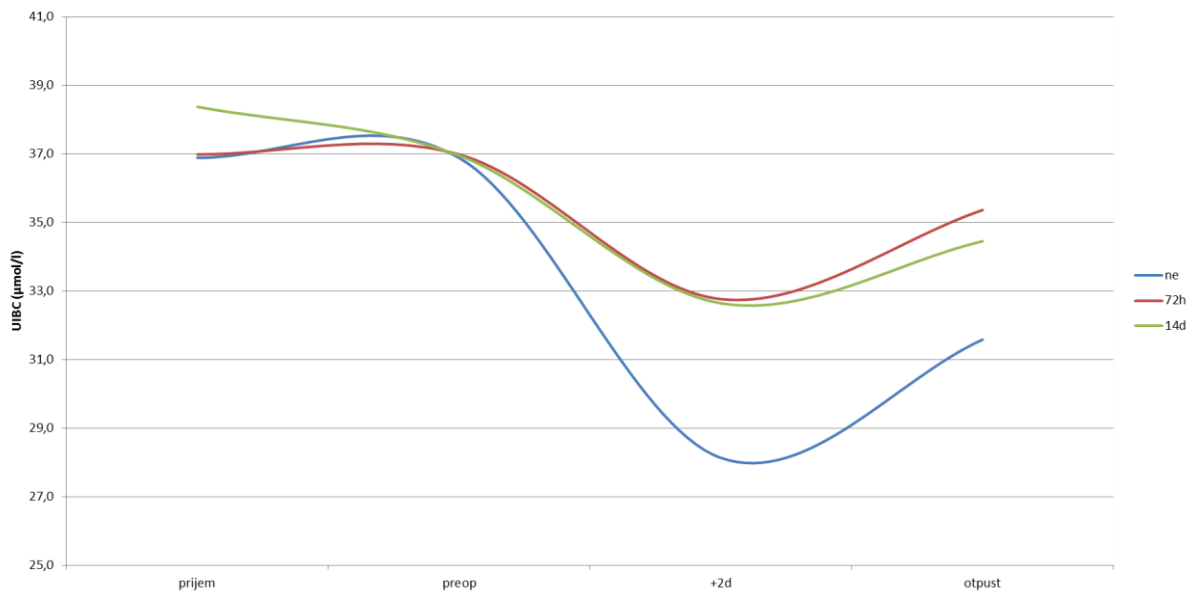
5.2.9. Usporedba vrijednosti nezasićenog kapaciteta vezanja željeza u ispitivanim skupinama

Tablica 17 - usporedba vrijednosti UIBC (nezasićeni kapacitet vezanja željeza) u tri ispitivane skupine

Tablica 17 – UIBC (μmol/l)								
Prijem								
	Sr.	-95% IP	+95% IP	N	SD	Min	Maks	p
ne	36,88	32,95	40,81	24	9,305	15,00	55,00	0,802
72h	36,98	34,03	39,92	25	7,135	26,00	51,00	
14d	38,37	34,41	42,34	22	8,948	23,00	53,00	
Ukupno	37,38	35,39	39,36	71	8,389	15,00	55,00	
Prijeoperacijski								
ne	36,88	32,95	40,81	24	9,31	15,00	55,00	0,999
72h	36,98	34,03	39,92	25	7,13	26,00	51,00	
14d	36,95	31,40	42,51	22	12,53	13,00	61,00	
Ukupno	36,94	34,65	39,22	71	9,64	13,00	61,00	
+2d								
ne	28,13	25,77	30,48	24	5,566	19,00	42,00	0,003
72h	32,76	30,91	34,61	25	4,493	24,00	40,00	
14d	32,64	30,11	35,16	22	5,695	21,00	47,00	
Ukupno	31,15	29,82	32,49	71	5,620	19,00	47,00	
Otpust								
ne	31,58	29,59	33,58	24	4,727	21,00	41,00	0,049
72h	35,36	33,12	37,60	25	5,415	22,00	45,00	
14d	34,45	31,68	37,23	22	6,254	24,00	47,00	
Ukupno	33,80	32,47	35,14	71	5,641	21,00	47,00	

Slično prije opisanim parametrima metabolizma željeza, i vrijednosti UIBC pokazale su statistički značajnu razliku među skupinama u drugoj polovini promatranog perioda, tj. 2 dana nakon operacije i pri otpustu iz bolnice, kada su vrijednosti u skupini ne bile statistički značajno niže od onih u preostale dvije skupine.

Grafikon 9- usporedba vrijednosti UIBC (nezasićeni kapacitet vezanja željeza) u tri ispitivane skupine



5.3. Drugi parametri

U ovom poglavlju biti će prikazane vrijednosti drugih parametara promatranih tijekom trajanja istraživanja.

5.3.1. Usporedba vrijednosti sistoličkog tlaka u ispitivanim skupinama

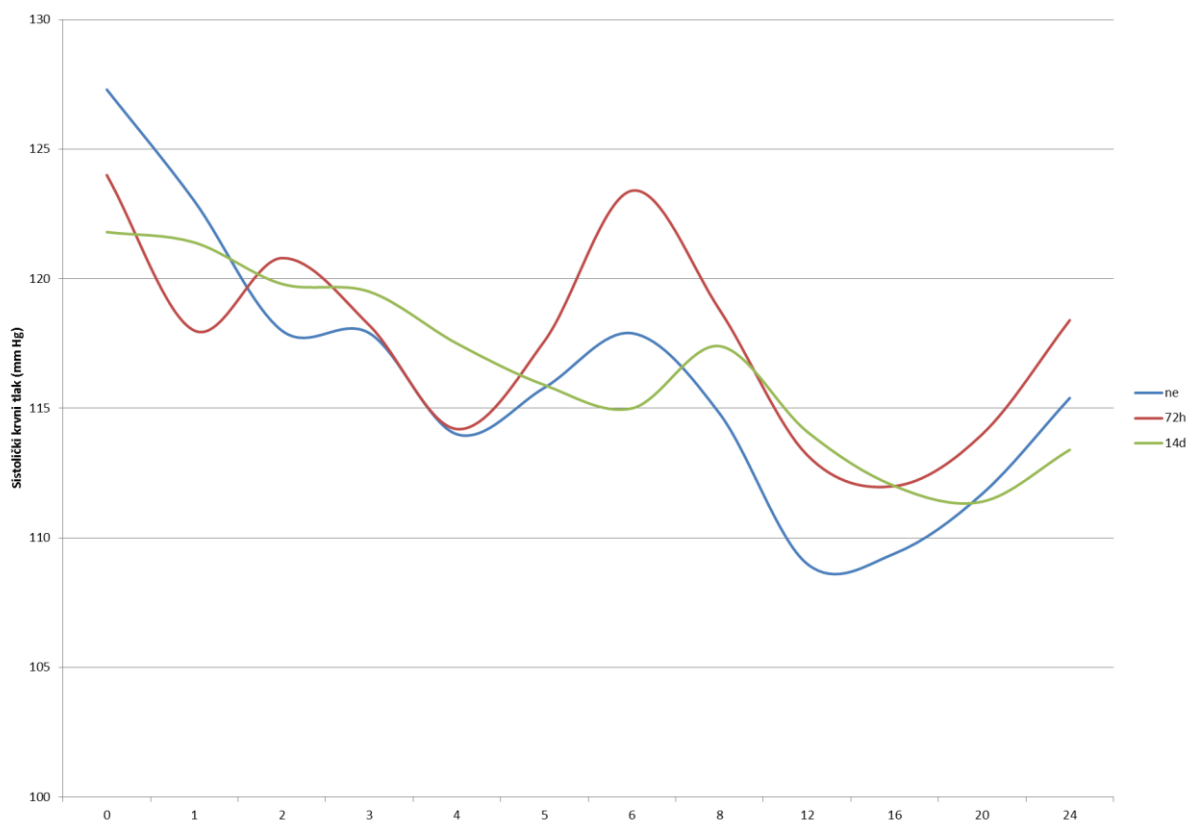
Tablica 18 - usporedba vrijednosti sistoličkog tlaka u tri ispitivane skupine

Tablica 18 – Sistolički krvni tlak (mm Hg)								
0h								
	Sr.	-95% IP	+95% IP	N	SD	Min	Maks	p
ne	127,3	121,2	133,4	24	14,52	100,0	160,0	0,345
72h	124,0	118,9	129,1	25	12,33	105,0	150,0	
14d	121,8	116,9	126,7	22	11,08	105,0	150,0	
Ukupno	124,4	121,4	127,5	71	12,78	100,0	160,0	
1h								
ne	123,0	115,6	130,4	24	17,51	85,0	165,0	0,540
72h	118,0	110,4	125,6	25	18,37	80,0	160,0	
14d	121,4	116,7	126,0	22	10,49	100,0	140,0	
Ukupno	120,7	117,0	124,5	71	15,94	80,0	165,0	
2h								
ne	118,0	109,9	126,2	24	19,24	75,00	150,0	0,878
72h	120,8	112,7	128,9	25	19,67	90,00	170,0	
14d	119,8	111,6	127,9	22	18,35	60,00	150,0	
Ukupno	119,5	115,1	124,0	71	18,89	60,00	170,0	
3h								
ne	117,9	110,2	125,6	24	18,29	85,0	150,0	0,941
72h	118,2	110,4	126,0	25	18,98	70,0	155,0	
14d	119,5	114,3	124,8	22	11,94	100,0	150,0	
Ukupno	118,5	114,6	122,5	71	16,63	70,0	155,0	
4h								
ne	114,0	108,4	119,6	24	13,25	90,00	150,0	0,728
72h	114,2	105,5	122,9	25	21,00	60,00	160,0	
14d	117,5	111,5	123,5	22	13,61	90,00	150,0	
Ukupno	115,2	111,3	119,0	71	16,34	60,00	160,0	
5h								
ne	115,8	109,6	122,1	24	14,79	95,00	160,0	0,913
72h	117,6	109,8	125,4	25	18,88	90,00	165,0	
14d	115,9	109,4	122,4	22	14,69	90,00	145,0	
Ukupno	116,5	112,7	120,3	71	16,11	90,00	165,0	
6h								
ne	117,9	112,2	123,6	24	13,51	95,00	155,0	0,241
72h	123,4	114,5	132,3	25	21,44	85,00	180,0	
14d	115,0	108,2	121,8	22	15,43	90,00	155,0	
Ukupno	118,9	114,8	123,1	71	17,36	85,00	180,0	
8h								

Tablica 18 – Sistolički krvni tlak (mm Hg)								
ne	114,8	110,1	119,5	24	11,18	95,0	140,0	0,641
72h	118,8	111,6	126,0	25	17,52	100,0	160,0	
14d	117,4	110,5	124,3	22	15,60	98,0	155,0	
Ukupno	117,0	113,5	120,5	71	14,90	95,0	160,0	
12h								0,507
ne	109,0	103,2	114,8	24	13,75	80,00	135,0	
72h	113,2	105,7	120,7	25	18,08	85,00	160,0	
14d	114,1	107,0	121,2	22	16,01	90,00	150,0	
Ukupno	112,0	108,3	115,8	71	16,00	80,00	160,0	
16h								0,782
ne	109,4	103,4	115,4	24	14,24	90,00	145,0	
72h	112,0	105,4	118,6	25	16,01	90,00	160,0	
14d	112,0	105,5	118,6	22	14,69	90,00	140,0	
Ukupno	111,1	107,6	114,6	71	14,86	90,00	160,0	
20h								0,797
ne	111,7	105,6	117,7	24	14,27	90,00	140,0	
72h	114,0	107,8	120,2	25	15,07	95,00	150,0	
14d	111,4	104,6	118,2	22	15,37	90,00	150,0	
Ukupno	112,4	108,9	115,9	71	14,73	90,00	150,0	
24h								0,486
ne	115,4	109,6	121,3	24	13,82	100,0	150,0	
72h	118,4	112,5	124,3	25	14,27	100,0	155,0	
14d	113,4	106,8	120,0	22	14,83	90,0	155,0	
Ukupno	115,8	112,5	119,2	71	14,24	90,0	155,0	

Tablica 18 prikazuje srednje vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka u tri promatrane skupine. Vrijednosti pokazuju sličan tijek, s postupnim padom srednjeg sistoličkog tlaka do 12. poslijeoperacijskog sata te potom relativno izraženim rastom prema kraju prvog dana. Razlike među skupinama nisu bile statistički značajne niti u jednom od promatranih razdoblja.

Grafikon 10- usporedba vrijednosti sistoličkog tlaka u tri ispitivane skupine



5.3.2. Usporedba intenziteta boli u ispitivanim skupinama

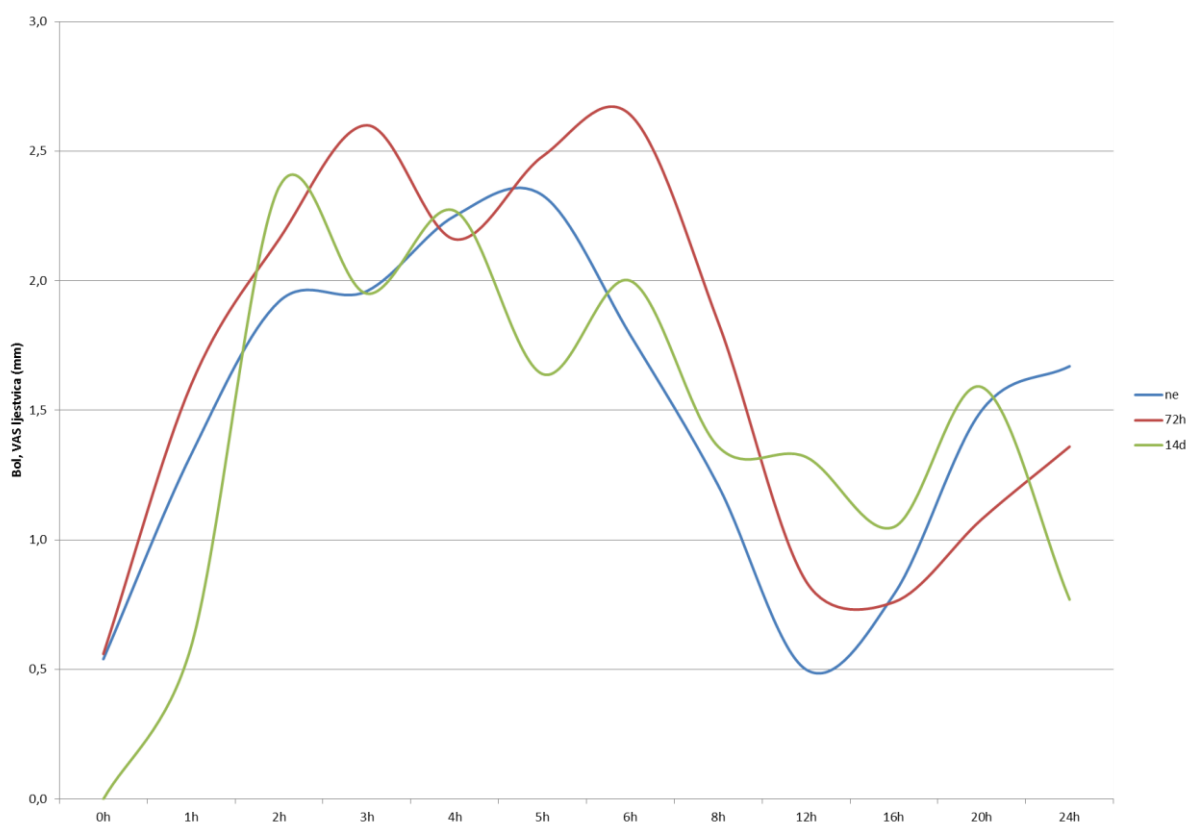
Tablica 19 - usporedba vrijednosti intenziteta boli u tri ispitivane skupine

Tablica 19 – Bol, VAS ljestvica (cm)								
0h								
	Sr.	-95% IP	+95% IP	N	SD	Min	Maks	p
ne	0,54	-0,09	1,18	24	1,50	0	5,00	0,283
72h	0,56	-0,15	1,27	25	1,71	0	7,00	
14d	0,00			22	0,00	0	0,00	
Ukupno	0,38	0,06	0,70	71	1,35	0	7,00	
1h								
ne	1,33	0,46	2,21	24	2,08	0	7,00	0,174
72h	1,60	0,70	2,50	25	2,18	0	7,00	
14d	0,59	0,10	1,08	22	1,10	0	4,00	
Ukupno	1,20	0,75	1,65	71	1,89	0	7,00	
2h								
ne	1,92	1,05	2,78	24	2,04	0	8,00	0,745
72h	2,16	1,21	3,11	25	2,30	0	6,00	
14d	2,36	1,73	3,00	22	1,43	0	5,00	
Ukupno	2,14	1,68	2,60	71	1,96	0	8,00	
3h								
ne	1,96	1,16	2,76	24	1,90	0	5,00	0,444
72h	2,60	1,57	3,63	25	2,48	0	8,00	
14d	1,95	1,29	2,62	22	1,50	0	5,00	
Ukupno	2,18	1,71	2,66	71	2,02	0	8,00	
4h								
ne	2,25	1,22	3,28	24	2,44	0	10,0	0,979
72h	2,16	1,37	2,95	25	1,91	0	6,0	
14d	2,27	1,57	2,97	22	1,58	0	6,0	
Ukupno	2,23	1,76	2,70	71	1,99	0	10,0	
5h								
ne	2,33	1,35	3,32	24	2,33	0	8,00	0,352
72h	2,48	1,53	3,43	25	2,29	0	8,00	
14d	1,64	0,97	2,30	22	1,50	0	4,00	
Ukupno	2,17	1,67	2,67	71	2,10	0	8,00	
6h								
ne	1,79	1,04	2,54	24	1,77	0	5,00	0,291
72h	2,64	1,64	3,64	25	2,43	0	8,00	
14d	2,00	1,34	2,66	22	1,48	0	5,00	
Ukupno	2,15	1,69	2,62	71	1,96	0	8,00	
8h								
ne	1,21	0,42	2,00	24	1,86	0	6,00	0,428
72h	1,84	1,03	2,65	25	1,97	0	8,00	
14d	1,36	0,77	1,95	22	1,33	0	5,00	

Tablica 19 – Bol, VAS ljestvica (cm)								
Ukupno	1,48	1,06	1,89	71	1,76	0	8,00	
12h								
ne	0,50	0,13	0,87	24	0,88	0	3,00	0,177
72h	0,84	0,09	1,59	25	1,82	0	8,00	
14d	1,32	0,63	2,01	22	1,55	0	5,00	
Ukupno	0,87	0,52	1,23	71	1,49	0	8,00	
16h								
ne	0,79	0,26	1,32	24	1,25	0	4,00	0,672
72h	0,76	0,29	1,23	25	1,13	0	4,00	
14d	1,05	0,52	1,57	22	1,17	0	3,00	
Ukupno	0,86	0,58	1,14	71	1,17	0	4,00	
20h								
ne	1,50	0,80	2,20	24	1,67	0	5,00	0,525
72h	1,08	0,32	1,84	25	1,85	0	8,00	
14d	1,59	0,97	2,21	22	1,40	0	6,00	
Ukupno	1,38	0,99	1,77	71	1,65	0	8,00	
24h								
ne	1,67	0,90	2,43	24	1,81	0	5,00	0,171
72h	1,36	0,55	2,17	25	1,96	0	6,00	
14d	0,77	0,47	1,08	22	0,69	0	2,00	
Ukupno	1,28	0,90	1,67	71	1,63	0	6,00	

Prema kriteriju boli, mjenom vizualnom analognom ljestvicom (VAS, prema engl. „visual analogue scale“), skupine se nisu statistički značajno razlikovale niti u jednom od promatranih poslijeoperacijskih razdoblja. Općenito je vidljiv nagli poslijeoperacijski rast boli, potom razdoblje relativnog platoa vrijednosti od 2. do 6. poslijeoperacijskog sata, pad vrijednosti prema 12. satu i ponovni rast prema kraju promatranog razdoblja.

Grafikon 11- usporedba vrijednosti intenziteta boli u tri ispitivane skupine



5.3.3. Usporedba vrijednosti diureze u ispitivanim skupinama

Tablica 20 - usporedba vrijednosti diureze u tri ispitivane skupine

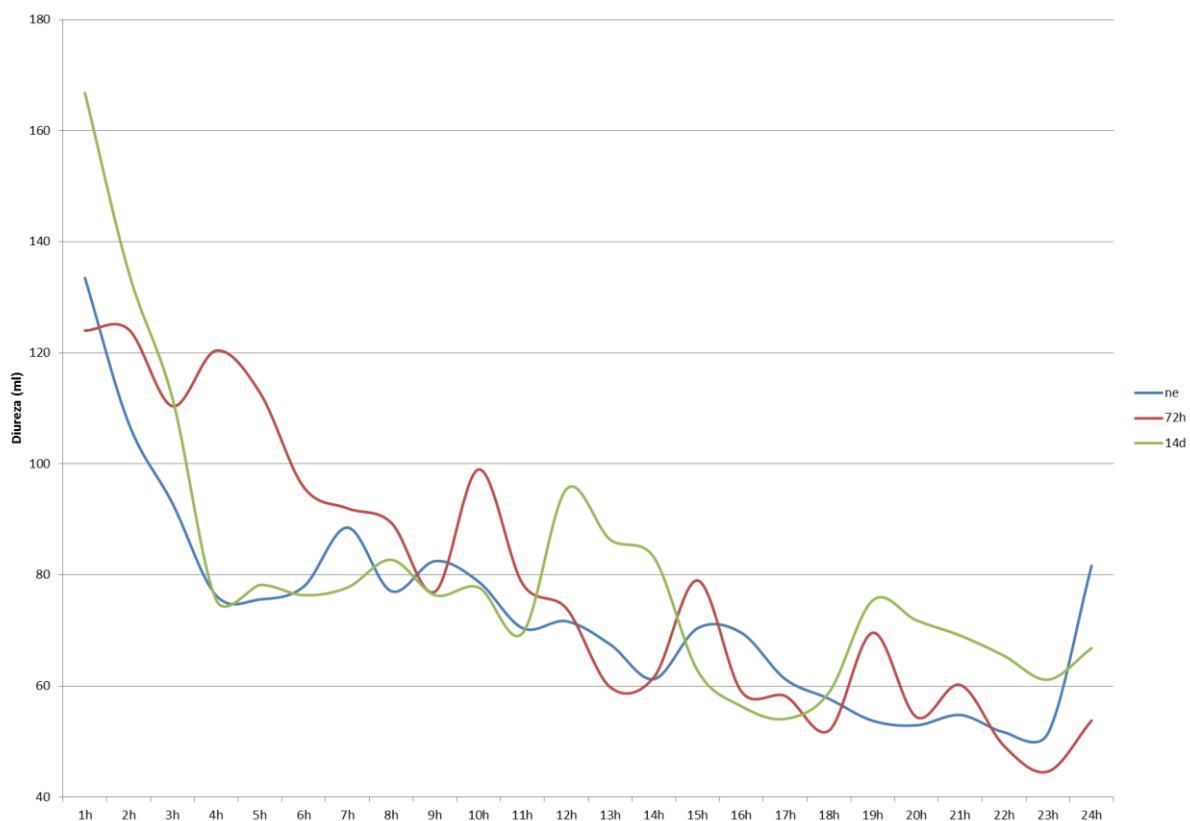
Tablica 20 – Diureza (ml)								
1h								
	Sr.	-95% IP	+95% IP	N	SD	Min	Maks	p
ne	133,5	97,4	169,7	24	85,7	10,00	370,0	0,286
72h	124,0	87,8	160,2	25	87,6	20,00	400,0	
14d	166,8	116,8	216,8	22	112,8	30,00	500,0	
Ukupno	140,5	117,8	163,2	71	95,9	10,00	500,0	
2h								
ne	107,3	68,3	146,3	24	92,4	5,00	440,0	0,618
72h	124,2	77,7	170,7	25	112,7	20,00	520,0	
14d	134,5	101,9	167,2	22	73,7	20,00	260,0	
Ukupno	121,7	99,3	144,0	71	94,4	5,00	520,0	
3h								
ne	92,9	69,14	116,7	24	56,30	10,00	220,0	0,507
72h	110,4	78,13	142,7	25	78,18	20,00	300,0	
14d	111,8	83,82	139,8	22	63,14	30,00	300,0	
Ukupno	104,9	89,21	120,6	71	66,39	10,00	300,0	
4h								
ne	76,3	59,41	93,1	24	39,87	20,00	160,0	0,017
72h	120,4	86,56	154,2	25	81,98	20,00	340,0	
14d	75,5	52,86	98,1	22	50,96	20,00	220,0	
Ukupno	91,5	76,46	106,6	71	63,76	20,00	340,0	
5h								
ne	75,6	49,50	101,8	24	61,88	20,00	280,0	0,119
72h	112,8	77,22	148,4	25	86,19	20,00	380,0	
14d	78,2	54,58	101,8	22	53,24	10,00	220,0	
Ukupno	89,5	72,84	106,2	71	70,40	10,00	380,0	
6h								
ne	77,92	56,47	99,4	24	50,80	15,00	220,0	0,338
72h	95,80	76,72	114,9	25	46,23	25,00	200,0	
14d	76,36	51,90	100,8	22	55,17	10,00	220,0	
Ukupno	83,73	71,72	95,7	71	50,74	10,00	220,0	
7h								
ne	88,54	59,42	117,7	24	68,96	15,00	330,0	0,694
72h	92,00	70,55	113,4	25	51,96	30,00	220,0	
14d	77,73	53,52	101,9	22	54,59	20,00	220,0	
Ukupno	86,41	72,57	100,2	71	58,47	15,00	330,0	
8h								
ne	77,08	61,31	92,9	24	37,36	20,00	140,0	0,595
72h	89,40	70,33	108,5	25	46,20	35,00	220,0	

Tablica 20 – Diureza (ml)								
14d	82,73	63,86	101,6	22	42,56	20,00	220,0	
Ukupno	83,17	73,24	93,1	71	41,95	20,00	220,0	
9h								
ne	82,50	62,92	102,1	24	46,37	30,00	220,0	0,856
72h	77,00	58,58	95,4	25	44,63	20,00	220,0	
14d	76,36	62,37	90,4	22	31,55	40,00	160,0	
Ukupno	78,66	68,92	88,4	71	41,18	20,00	220,0	
10h								
ne	78,75	63,74	93,8	24	35,55	20,00	160,0	0,384
72h	99,00	63,55	134,4	25	85,88	30,00	400,0	
14d	77,73	58,67	96,8	22	42,98	20,00	200,0	
Ukupno	85,56	71,37	99,8	71	59,98	20,00	400,0	
11h								
ne	70,42	57,87	82,96	24	29,71	20,00	140,0	0,620
72h	78,40	62,74	94,06	25	37,93	20,00	200,0	
14d	69,55	53,74	85,35	22	35,65	20,00	180,0	
Ukupno	72,96	64,82	81,09	71	34,37	20,00	200,0	
12h								
ne	71,67	58,33	85,0	24	31,58	30,00	160,0	0,259
72h	74,00	61,91	86,1	25	29,30	20,00	140,0	
14d	95,45	57,99	132,9	22	84,50	20,00	440,0	
Ukupno	79,86	67,17	92,6	71	53,63	20,00	440,0	
13h								
ne	67,50	54,73	80,3	24	30,25	20,00	150,0	0,027
72h	59,80	49,79	69,8	25	24,26	20,00	120,0	
14d	86,36	66,56	106,2	22	44,67	20,00	180,0	
Ukupno	70,63	62,35	78,9	71	34,99	20,00	180,0	
14h								
ne	61,25	49,61	72,9	24	27,55	20,00	120,0	0,146
72h	61,60	47,77	75,4	25	33,50	20,00	160,0	
14d	83,18	55,97	110,4	22	61,36	20,00	280,0	
Ukupno	68,17	57,94	78,4	71	43,20	20,00	280,0	
15h								
ne	70,42	52,39	88,4	24	42,68	30,00	240,0	0,627
72h	79,00	46,09	111,9	25	79,74	15,00	420,0	
14d	62,73	45,68	79,8	22	38,44	30,00	200,0	
Ukupno	71,06	57,53	84,6	71	57,15	15,00	420,0	
16h								
ne	69,58	52,04	87,13	24	41,54	20,00	180,0	0,534
72h	59,00	37,92	80,08	25	51,07	15,00	280,0	
14d	56,36	42,19	70,54	22	31,97	15,00	140,0	
Ukupno	61,76	51,72	71,80	71	42,44	15,00	280,0	
17h								
ne	61,25	49,95	72,55	24	26,75	20,00	120,0	0,766

Tablica 20 – Diureza (ml)								
72h	58,20	41,19	75,21	25	41,20	10,00	200,0	
14d	54,09	41,13	67,05	22	29,22	20,00	130,0	
Ukupno	57,96	50,17	65,74	71	32,89	10,00	200,0	
18h								
ne	57,71	45,16	70,25	24	29,71	20,00	120,0	0,687
72h	52,00	41,89	62,11	25	24,49	10,00	100,0	
14d	58,86	43,91	73,82	22	33,73	20,00	150,0	
Ukupno	56,06	49,17	62,94	71	29,09	10,00	150,0	
19h								
ne	53,75	39,95	67,5	24	32,68	20,00	160,0	0,438
72h	69,60	37,10	102,1	25	78,73	10,00	320,0	
14d	75,45	50,50	100,4	22	56,29	30,00	300,0	
Ukupno	66,06	52,03	80,1	71	59,25	10,00	320,0	
20h								
ne	52,92	37,04	68,79	24	37,59	10,00	160,0	0,353
72h	54,40	31,29	77,51	25	55,98	10,00	300,0	
14d	71,82	49,31	94,33	22	50,77	30,00	220,0	
Ukupno	59,30	47,74	70,85	71	48,82	10,00	300,0	
21h								
ne	54,79	41,48	68,11	24	31,54	10,00	140,0	0,518
72h	60,20	38,74	81,66	25	51,99	10,00	280,0	
14d	69,09	51,15	87,03	22	40,46	20,00	180,0	
Ukupno	61,13	51,14	71,11	71	42,17	10,00	280,0	
22h								
ne	51,67	41,35	61,98	24	24,44	20,00	100,0	0,146
72h	49,20	33,68	64,72	25	37,60	20,00	200,0	
14d	65,45	54,53	76,38	22	24,64	30,00	120,0	
Ukupno	55,07	47,92	62,22	71	30,22	20,00	200,0	
23h								
ne	51,46	39,27	63,65	24	28,87	20,00	160,0	0,159
72h	44,60	31,79	57,41	25	31,02	10,00	120,0	
14d	61,14	49,05	73,22	22	27,25	0,00	110,0	
Ukupno	52,04	45,05	59,03	71	29,54	0,00	160,0	
24h								
ne	81,67	41,46	121,9	24	95,22	20,00	470,0	0,283
72h	53,80	39,65	68,0	25	34,29	10,00	150,0	
14d	66,82	54,94	78,7	22	26,79	20,00	120,0	
Ukupno	67,25	52,79	81,7	71	61,10	10,00	470,0	

Vrijednosti diureze prikazane u gornjoj tablici prikazuju u osnovi usporediv tijekom u sve tri promatrane skupine. Zbog statistički značajnih razlika uočenih u ukupno dva mjerenja (4h i 13h nakon zahvata), isti podaci prikazani su u još jednoj tablici i grafikonu koji slijede.

Grafikon 12- usporedba vrijednosti diureze u tri ispitivane skupine



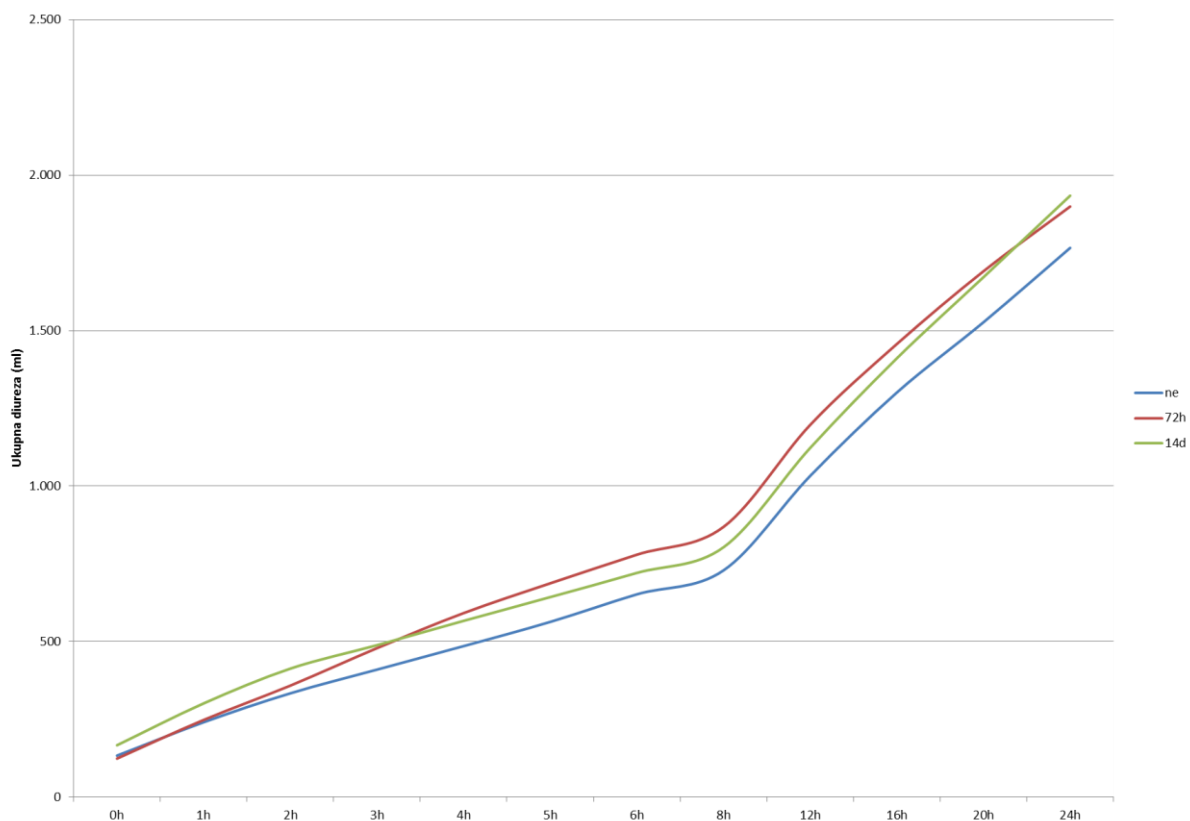
Tablica 21- usporedba vrijednosti diureze u tri ispitivane skupine, kumulativne vrijednosti

Tablica 21 – Diureza, kumulativne vrijednosti (ml)								
1h								
	Sr.	-95% IP	+95% IP	N	SD	Min	Maks	p
ne	133,5	97,4	169,7	24	85,7	10,00	370,0	0,287
72h	124,0	87,8	160,2	25	87,6	20,00	400,0	
14d	166,8	116,8	216,8	22	112,8	30,00	500,0	
Ukupno	140,5	117,8	163,2	71	95,9	10,00	500,0	
do 2h								
ne	240,8	179,6	302,0	24	144,9	15,00	640,0	0,415
72h	248,2	168,9	327,5	25	192,1	40,00	920,0	
14d	301,4	231,0	371,7	22	158,6	80,00	720,0	
Ukupno	262,2	222,7	301,7	71	166,8	15,00	920,0	
do 3h								
ne	333,8	261,9	405,6	24	170,2	25,0	780	0,420
72h	358,6	256,6	460,6	25	247,0	80,0	1220	
14d	413,2	327,5	498,8	22	193,2	130,0	820	
Ukupno	367,1	318,2	416,0	71	206,7	25,0	1220	
do 4h								
ne	410,0	332,0	488,0	24	184,7	45,0	860	0,498

Tablica 21 – Diureza, kumulativne vrijednosti (ml)								
72h	479,0	349,6	608,4	25	313,5	130,0	1560	
14d	488,6	389,2	588,1	22	224,3	160,0	1020	
Ukupno	458,7	400,1	517,2	71	247,4	45,0	1560	
do 5h								
ne	485,6	396,6	574,7	24	210,9	95,0	940	0,408
72h	591,8	440,4	743,2	25	366,7	175,0	1830	
14d	566,8	455,0	678,6	22	252,2	190,0	1240	
Ukupno	548,2	480,4	615,9	71	286,2	95,0	1830	
do 6h								
ne	563,5	458,5	668,6	24	248,8	195,0	1070	0,391
72h	687,6	526,0	849,2	25	391,5	220,0	1950	
14d	643,2	514,2	772,1	22	290,9	220,0	1460	
Ukupno	631,9	556,7	707,1	71	317,8	195,0	1950	
do 7h								
ne	652,1	539,0	765,2	24	267,9	290,0	1290	0,435
72h	779,6	605,1	954,1	25	422,8	255,0	2170	
14d	720,9	580,6	861,2	22	316,5	240,0	1640	
Ukupno	718,3	637,1	799,5	71	343,2	240,0	2170	
do 8h								
ne	729,2	610,2	848	24	281,8	310,0	1410	0,397
72h	869,0	689,4	1049	25	435,2	295,0	2250	
14d	803,6	655,7	952	22	333,7	300,0	1720	
Ukupno	801,5	716,8	886	71	357,6	295,0	2250	
do 12h								
ne	1033	890	1175	24	336,6	460,0	1680	0,342
72h	1197	1010	1385	25	455,0	395,0	2590	
14d	1123	960	1286	22	367,8	640,0	2000	
Ukupno	1119	1026	1211	71	391,9	395,0	2590	
do 16h								
ne	1301	1146	1456	24	367,4	635,0	2140	0,407
72h	1457	1253	1660	25	492,9	495,0	2830	
14d	1411	1253	1570	22	357,9	860,0	2210	
Ukupno	1390	1292	1488	71	412,9	495,0	2830	
do 20h								
ne	1527	1356	1698	24	404,9	755	2370	0,371
72h	1691	1479	1903	25	512,8	595	3000	
14d	1672	1505	1838	22	376,1	1080	2500	
Ukupno	1630	1526	1733	71	438,2	595	3000	
do 24h								
ne	1766	1571	1962	24	463,3	845	2595	0,436
72h	1899	1682	2116	25	525,3	715	3090	
14d	1934	1759	2109	22	395,0	1250	2740	
Ukupno	1865	1755	1975	71	466,0	715	3090	

Tablica prikazuje kumulativne (ukupne) vrijednosti diureze, tj. ukupnu količinu mokraće u određenom vremenskom periodu. Prikazan je zbroj izmjerenih količina mokraće u 1. satu, do 2. sata, do 3. sata poslijeoperacijski itd. do 24. postoperativnog sata. Razlike među skupinama nisu bile statistički značajne niti u jednom od promatranih vremenskih perioda pa je moguće zaključiti da je ukupna količina mokraće bila usporediva između tri promatrane skupine.

Grafikon 13- usporedba vrijednosti diureze u tri ispitivane skupine, kumulativne vrijednosti



6. RASPRAVA

Operacija ugradnje totalne endoproteze kuka često je praćena obilnim perioperacijskim i poslijeoperacijskim krvarenjem. Kako bi se izbjegla primjena velikih količina preparata alogene krvi tijekom godina razvijene su metode prikupljanja i vraćanja bolesnikove autologne krvi. Prijeoperacijska donacija autologne krvi oblik je autologne transfuzije. Sastoji se od uzimanja krvi ili krvnih elemenata od bolesnika-donora i pripremu krvnih pripravaka namijenjenih za transfuzijsko liječenje istog bolesnika. Cilj primjene ovakve transfuzije je sprječavanje prijenosa virusnih bolesti i izbjegavanje niza drugih mogućih komplikacija koje se mogu javiti u sklopu transfuzije alogene krvi. Osim benefita postoje i mnoge komplikacije vezane uz donaciju autologne krvi koje nastaju tijekom ili neposredno nakon uzimanja krvi.

Osim prijeoperacijske donacije primjenjuju se još dvije metode autologne transfuzije. Jedna je intraoperacijsko sakupljanje krvi aparatom za intraoperacijsku transfuziju, koja se primjenjuje s obzirom na očekivano krvarenje. Druga metoda je poslijeoperacijska autotransfuzija uz pomoć koje se veći dio poslijeoperacijski izgubljene krvi može vratiti bolesniku u prvih šest sati nakon operativnog zahvata uz pomoć sistema za poslijeoperacijsku drenažu. Tu su i druge standardizirane metode smanjenja krvarenja kod ortopedskih operacija kao što su regionalna hipotenzivna anestezija (spinalna), atraumatska kirurška tehnika, elektrokoagulacija operativnog polja te primjena lijekova koji smanjuju intraoperacijsko krvarenje.

S obzirom na moguće komplikacije u sklopu primjene prijeoperacijske donacije autologne krvi, te razvijenih alternativnih metoda sakupljanja krvi postavlja se pitanje opravdanosti primjene navedenog postupka kod operacije ugradnje totalne endoproteze kuka te je i ovo istraživanje započeto u tu svrhu.

Uvidom u literaturu vidimo da nema mnogo istraživanja na tu temu te da su mnoga istraživanja manjkava. Pregledom baza podataka prema Cochrane review pronađeno je samo 14 istraživanja koja proučavaju opravdanost prijeoperacijske donacije autologne krvi. Od toga samo 5 istraživanja obrađuje ortopedske bolesnike. Statističkom analizom podataka iz svih istraživanja izračunato je da je vjerojatnost za primanje alogene krvi kod bolesnika koji nisu prijeoperacijski donirali autolognu krv 68%. Kod bolesnika koji su prijeoperacijski donirali krv vjerojatnost transfuzije općenito (alogeni i autogeni) se povećava za 24%. Razlog za to je jatrogena anemija koja se razvija nakon donacije krvi te veća liberalnost kliničara pri odluci o davanju autologne krvi bolesnicima. Samo u nekoliko istraživanja su primijenjeni transfuzijski protokoli, te je transfuzija krvi ordinirana prema subjektivnom dojmu kliničara. Također je pronađeno da postoji velika heterogenost između ispitivanih skupina te niti jedna ne zadovoljava kriterije randomizirane dvostruko slijepe studije.

U nekim drugim istraživanjima su provedeni posebni transfuzijski algoritmi uz primjenu autologne krvi te se analizirao njihov utjecaj na transfuzijsko liječenje. Skupina iz St Vincent centra za zamjenu zglobova iz Indiane je radila istraživanje u kojem su usporedili dvije skupine bolesnika kojima su ugrađivani umjetni zglobovi. Kod jedne skupine su bili primijenjeni transfuzijski protokoli a kod druge nisu. U prvoj skupini je postojala statistički značajno manja potreba za primjenom alogene krvi(69).

Martine and co. napravili su istraživanje na oko 500 ortopedskih bolesnika i dokazali da provođenje transfuzijskog algoritma poboljšava kvalitetu i smanjuje troškove liječenja(18).

Nedostatak ovih istraživanja je da ne zadovoljavaju kriterije randomiziranosti skupine i retrospektivnost te u literaturi nema randomiziranih prospektivnih istraživanja o primjeni prijeoperacijske autologne krvi kod ugradnje totalne endoproteze kuka.

Ovo istraživanje je napravljeno kao randomizirano, dvostruko slijepo i u njemu su tokom istraživanja primjenjivani strogi transfuzijski protokoli.

Uvidom u osnovne podatke ispitanika vidimo da je bila brojčano jednaka preraspodjela ispitanika po skupinama. Međusobno se nisu statistički značajno razlikovali s obzirom na dob, spol te indeks tjelesne mase. (1).

Prosječna dob ispitanika u skupini koja nije donirala krv je bila 69,4 godina, u skupini koja je donirala krv 14 dana prije operativnog zahvata 62,9 godina dok u skupini koja je donirala krv 72 sata prije operativnog zahvata 67,7 godina. Bolesnici su prosječno imali 66,8 godina a razlika između skupina nije bila statistički značajna ($p=0,031$).

Prosječna srednja vrijednost indeksa tjelesne mase kod svih ispitivanih skupina bila je 28,9 kg/m². U skupini koja nije donirala krv prosječna srednja vrijednost indeksa tjelesne mase je iznosila 30,4 kg/m², u skupini koja je donirala krv 14 dana prije operativnog zahvata 28,0 kg/m² a u skupini koja je donirala krv 72 sata prije operativnog zahvata 28,4 kg/m². Razlika nije bila statistički značajna ($p=0,358$).

Raspodjela prema spolu između ispitivanih skupina također nije bila statistički značajna ($p=0,154$).

Svi prije navedeni rezultati nam ukazuju na dobru randomizaciju u sklopu istraživanja.

Ovi rezultati su usporedivi s recentnim rezultatima iz literature gdje je prosječna dob bolesnika 66±12 godina a prosječni indeks tjelesne mase 27±4.1(17-40) kod bolesnika kojima se ugrađuje totalna endoproteza kuka (70, 71). Podaci iz literature o raspodjeli po spolu također su usporedivi s našim podacima te je u recentnim istraživanjima raspodjela po spolu 51.7% žena i 48.3 % muškaraca kod bolesnika kojima se ugrađuje totalna endoproteza kuka (71).

Brzinu oporavka bolesnika možemo pratiti prema dužini boravka u bolnici. Iz rezultata vidimo da je skupina bolesnika koja je donirala krv 72 sata prije operativnog zahvata boravila u bolnici prosječno 9,9 dana što je statistički značajno dulje nego kod ostale dvije skupine bolesnika. Bolesnici koji su donirali krv 14 dana prije operativnog zahvata prosječno su boravili u bolnici 8,5 dana a bolesnici koji nisu donirali autolognu krv prijeoperacijski također prosječno 8,5 dana. Razlika je bila statistički značajna ($p=0,03$). Takav rezultat je bio očekivan s obzirom da je kod bolesnika koji su donirali krv 72 sata prije operativnog zahvata zbog kasnog prijeoperacijskog uzimanja autologne krvi došlo do pojave jatrogene anemije zbog nedovoljno vremena za oporavak hematopoeze, koja je produžila vrijeme oporavka. Prosječna dužina boravka u bolnici svih ispitivanih skupina bila je 9 dana.

Ovakav rezultat odgovara podacima iz literature. U istraživanju iz 2014. koje je rađeno na preko 2000 ispitanika kojima je ugrađena totalna endoproteza kuka dokazano je da transfuzija alogene krvi neovisno korelira s produženim boravkom bolesnika u bolnici, dok s druge strane donacija transfuzija autologne krvi nije u ovisnosti s dužinom boravka u bolnici

(72). Prema nacionalnom istraživanju provedenom u Danskoj srednje vrijeme boravka bolesnika u bolnici nakon operacije ugradnje totalne endoproteze kuka iznosilo je između 4,5 i 12 dana, te je srednja dužina boravka bila 7,4 dana (73). U istraživanju provedenom na ortopedskoj klinici u Pakistanu na 199 ispitanika prosječna dužina boravka u bolnici nakon operacije ugradnje totalne endoproteze kuka je bila prosječno 12 dana. Tamo su također određeni pokazatelji koji mogu produžiti dužinu boravka u bolnici. To su prema istraživanju ženski spol, starosna dob iznad 65 godina i ASA status II i IV (74). E.T. Newman et co. su napravili istraživanje provedeno na 3352 ispitanika koji su ugrađene proteze kukova i koljena. Došli su do zaključka da je perioperacijska primjena alogenih transfuzija povezana s većom učestalošću reoperacija zbog razvoja infekcija u operiranom području što je produžilo boravak bolesnika u bolnici (75).

S obzirom na intraoperacijski gubitak krvi skupina koja nije prijeoperacijski donirala krv je imala prosječni gubitak 515,4 ml krvi, skupina koja je donirala krv 72 sata prije operativnog zahvata 511,8 ml krvi a treća skupina koja je donirala krv 14 prije operativnog zahvata prosječno 598,4 ml krvi. Prosječni gubitak krvi intraoperacijski u sve tri skupine je bio 539,9 ml krvi. Ta razlika nije bila statistički značajna ($p=0,347$). Takav rezultat je bio očekivan s obzirom da su svi bolesnici imali postavljenu dijagnozu primarne koksartroze kod koje se ne očekuju veće komplikacije te su svi bolesnici bili operirani od strane istog operatera te istom operativnom tehnikom. Dobiveni rezultat je također u korelaciji s istraživanjima drugih autora. U retrospektivnom istraživanju intraoperacijski gubitak krvi je iznosio prosječno 450 ml (150 – 3000) (71). U drugom sličnom istraživanju su analizirali intraoperacijski gubitak krvi na 113 bolesnika kojima je ugrađena totalna endoproteza kuka i došli do zaključka da je prosječni gubitak oko 454 +/- 144 ml krvi (76). T. Dienstknecht and C. Lüring su u prospektivnom randomiziranom istraživanju rađenom na 134 bolesnika dobili rezultat da je prosječni intraoperacijski gubitak krvi bio 383 +/- 265 ml (77). U preglednom istraživanju o utjecaju antifibrinolitika na intraoperacijsko krvarenje nalazi se devet radova u kojima je analizirano intraoperacijsko krvarenje te je ono u rasponu od 524 – 910 ml. U ovim istraživanjima krvarenje je veće nego kod naših bolesnika, a razlog je spinalna anestezija koja se koristila u našoj studiji (78).

Rezultati o intraoperacijskom gubitku krvi kod ugradnje totalne endoproteze kuka su različiti prema podacima od prije 20-ak godina kada je intraoperacijski gubitak iznosio 1000 – 1500 ml, a smanjenje krvarenja se može objasniti napretkom u operacijskoj tehnici (primjena kirurških minimalno invazivnih metoda) kao i promjenama u anesteziološkim postupcima jer se metodama regionalne anestezije (spinalna i epiduralna) smanjuju intraoperacijske vrijednosti krvnog tlaka što značajno smanjuje intraoperacijsko krvarenje (79).

Analizom vrijednosti broja eritrocita između skupina vidimo da pri prijemu u bolnicu nije bilo značajnijih razlika ($p=0,483$). Razlika ne postoji niti u prijeoperacijskoj vrijednosti broja eritrocita ali je uočljivo da je najveći pad u odnosu na prijeoperacijsku vrijednost u skupini koja je donirala autolognu krv 72 sata prije operacije (sa $4,72 \times 10^{12}/l$ na $4,12$). Ovo je posljedica nedovoljnog vremena za poticanje hematopoeze.

Razlika ne postoji niti u prijeoperacijskim vrijednostima nalaza crvene krvne slike, ali već tri sata nakon operativnog zahvata vrijednosti se počinju statistički značajno razlikovati sa višim vrijednostima u skupini koja prijeoperacijski nije donirala krv ($p<0,001$). Tako je prosječna vrijednost eritrocita u skupini koja nije donirala krv prijeoperacijski $3,98 \times 10^{12}/L$, u skupini koja je donirala krv 72 sata prije operativnog zahvata $3,61 \times 10^{12}/L$ a u skupini koja

je donirala krv 14 dana prije operativnog zahvata $3,32 \times 10^{12}/L$. Takve razlike ostaju do drugog poslijeoperacijskog dana te tada ponovno postaju usporedive ($p=0,111$) između skupina i takve ostaju do otpusta iz bolnice.

Analizom vrijednosti hemoglobina vidimo razlike već kod uključivanja u istraživanje gdje je skupina koja nije donirala autolognu krv imala niže vrijednosti ($p=0,02$). Skupina bolesnika koja je donirala krv 72 sata prijeoperacijski tijekom cijelog boravka u bolnici ima niže vrijednosti hemoglobina od ostale dvije skupine, s tim da je to do prvog poslijeoperacijskog dana statistički značajno ($p=0,024$), a kasnije ta značajnost nestaje ($p=0,14$).

Vrijednosti hematokrita su niže u skupinama koje su donirale krv 72 sata i 14 dana prijeoperacijski do prvog poslijeoperacijskog dana ($p=0,01$) a kasnije se statistička značajnost gubi ($p=0,26$). Ovakav rezultat odgovara našim pretpostavkama, s obzirom da je kod bolesnika koji su krv donirali 72 sata prijeoperacijski i 14 dana prijeoperacijski došlo do jatrogene anemije te su poslijeoperacijske vrijednosti automatski bile niže. Do ponovne usporedivosti dolazi drugi poslijeoperacijski dan jer su anemičnim bolesnicima vraćene doze prijeoperacijski donirane autologne krvi. Iz svega prije navedenog možemo zaključiti da bi bolesnici bili jednako anemični da nisu donirali autolognu krv a na taj način bi se izbjegle komplikacije davanja i primanja autologne krvi.

Sniženje vrijednosti nalaza crvene krvne slike se javlja kod svih bolesnika nakon ugradnje totalne endoproteze kuka, a posljedica je krvarenja te različitih algoritama kako nadoknaditi izgublenu krv. Ovisno o veličini i nadoknadi krvarenja vrijednosti su snižene poslijeoperacijski, te su na primjer vrijednost hemoglobina 6 sati poslijeoperacijski u rasponu od 102 – 112 g/l, prvi poslijeoperacijski dan 84.8 – 109 g/l, a pri otpustu iz bolnice 97.8 – 119 g/l. Na ove vrijednosti značajno utječu algoritmi transfuzijskog liječenja kao i skupine bolesnika koji se uspoređuju jer se restriktivne metode transfuzije ne mogu uvijek primijeniti kod bolesnika sa značajnim komorbiditetom (78).

Vrijednosti crvene krvne slike utječu i na ukupnu perioperacijsku transfuziju kao i na uspješnost metoda liječenja autolognim krvnim pripravcima. Skupina istraživača iz transfuzijske jedinice bolnice u Raguzi, dokazali su u istraživanju na 1198 bolesnika kod kojih su rađene operacije zamjene zglobova da je početna prijeoperacijska vrijednost hemoglobina jaki prediktor transfuzije krvi, te da bolesnici s višim vrijednostima početnog hemoglobina ne bi trebali biti uključeni u prijeoperacijsku autolognu donaciju krvi. Oko 60% doza autologne krvi uzetih od takvih bolesnika je bačeno jer nije bilo potrebe za transfuzijom(7).

Gonzalez-Porras et co. su dokazali da ortopedski bolesnici podvrgnuti operacijama zamjena zglobova koji su prijeoperacijski donirali autolognu krv imaju niže vrijednosti hemoglobina i u prosjeku dobivaju značajno više doza krvi poslijeoperacijski (35%) za razliku od bolesnika koji nisu donirali krv (15%) (20). Prema istraživanju iz 2010. baziranom na 283 ispitanika dokazano je da neanemični bolesnici nisu imali koristi od prijeoperacijske autologne donacije krvi za razliku od anemičnih bolesnika kod kojih je prijeoperacijska autologna donacija krvi statistički značajno smanjila incidenciju transfuzije alogene krvi (80).

Kod naših bolesnika nije bilo statistički značajne razlike u vrijednostima crvene krvne slike kod prijema u bolnicu, ali se pojavljuju statistički značajne razlike u ispitivanom perioperacijskom razdoblju. Ove razlike su posljedica različitih metoda transfuzijskog liječenja te one dokazuju neopravdanost primjene prijeoperacijske donacije kod neanemičnih bolesnika.

Broj trombocita nije se statistički značajno razlikovao između skupina. Može se primijetiti pad vrijednosti koji je najizraženiji 2. dan nakon operativnog zahvata ali se nakon toga vrijednosti trombocita ponovno vraćaju u normalu. To se može tumačiti reaktivnom trombocitozom koja je učestala pojava u poslijeoperacijskom razdoblju.

Vrijednosti serumskog željeza bile su nešto više u skupini koja je donirala krv 14 dana prijeoperacijski s time da ta vrijednost na dan prijema u bolnicu ($p=0,097$) i neposredno prije operacijskog zahvata ($p=0,116$) nije bila statistički značajna, drugi poslijeoperacijski dan postaje statistički značajna ($p<0,001$) te pri otpustu iz bolnice ostaje značajna ($p=0,011$). To možemo tumačiti činjenicom da je skupina bolesnika koja je donirala autolognu krv 14 dana prije operativnog zahvata počela dobivati supstitucijski preparate željeza već 14 dana prijeoperacijski odnosno odmah nakon donacije pa su ukupne rezerve bile veće.

British Committee for standard in haematology smatra da suplementarna terapija preparatima željeza ima vrlo mali efekt kod bolesnika koji su prethodno donirali autolognu krv te da nema kliničkih dokaza da bi se takva praksa uvrstila u standardne preporuke(19). U istraživanju koje je rađeno na 90 ispitanika Weisbach V· Skoda P i sur. su dokazali da kod bolesnika koji prijeoperacijski imaju deficit željeza suplementarna terapija željezom u sklopu autologne prijeoperacijske donacije krvi nema efekta na povećanje vrijednosti željeza (81). Prema istraživanju Biesma DH i sur. primjena preprata željeza kao suplementarne terapije kod ispitanika uključenih u prijeoperacijsku autolognu donaciju s početnim normalnim vrijednostima serumskog željeza ne potiče eritropoezu niti održava zalihe željeza (82).

Vrijednosti protrombinskog vremena su bile usporedive u sve tri skupine ispitanika tijekom cijelog razdoblja provođenja istraživanja.

Vrijednosti aktiviranog tromboplastinskog vremena su bile usporedive do petog poslijeoperacijskog dana a potom su bile statistički značajno više u skupini koja je donirala krv 14 dana prijeoperacijski ali pri otpustu iz bolnice se statistička značajnost između skupina gubi. Nalazi koagulacijskih parametara su kod svih bolesnika u normalnim vrijednostima te nisu utjecali na krvarenje. Svi bolesnici su primali tromboprofilaksu koja je započinjala večer prije operacijskog zahvata i provodila se cijelo vrijeme hospitalizacije a prema nalazima koagulacijskih parametara zaključujemo da tromboprofilaksa niskomolekularnim heparinima ne utječe značajno na krvarenje.

Srednje vrijednosti sistoličkog tlaka tijekom prva 24 sata nakon operativnog zahvata su bile usporedive unutar sve tri skupine, s postupnim padom do 12. poslijeoperacijskog sata te postupnim porastom prema 24. satu. Nije bilo statistički značajne razlike između skupina. Navedeni parametar ukazuje na hemodinamsku stabilnost u poslijeoperacijskom razdoblju.

Ispitivali smo intenzitet poslijeoperacijske boli te usporedili vrijednosti između ispitivanih skupina. Bol je mjerena uz pomoć vizualno analogne ljestvice pri čemu je „0“ definirano stanje bez boli a „100“ najveći intenzitet boli. Ovaj parametar smo ispitivali unutar prva 24 poslijeoperacijska sata. U sve tri skupine vidljiv je nagli porast boli u ranom poslijeoperacijskom razdoblju što se podudara s vremenom popuštanja djelovanja regionalne anestezije. Potom slijedi plato od 2. do 6. poslijeoperacijskog sata te pad intenziteta boli prema 12. poslijeoperacijskom satu kada se postiže puni učinak primijenjene analgezije. Ovaj parametar se nije statistički značajno razlikovao između ispitivanih skupina te ja analgezija prema određenim standardima bila zadovoljavajuća.

Poslijeoperacijska bol može utjecati na niz fizioloških funkcija te na taj način i na poslijeoperacijski tijek liječenja i brzinu oporavka bolesnika. Iz toga razloga je adekvatno suzbijanje boli ključan faktor u poslijeoperacijskom periodu. Treba naglasiti značajnost multimodalnog liječenja boli pri čemu se kombiniraju različite vrste intravenskih analgetika pri čemu je važno naglasiti ulogu opioida te ako je moguće i tehnike regionalne analgezije. Vrlo adekvatna tehnika je „patient controlled analgesia“ kod koje bolesnik pod strogim nadzorom sam dozira količinu analgetika. Barrington and co. u svom istraživanju naglašavaju važnost multimodalne analgezije te suradnju cijelog tima u suzbijanju boli kod bolesnika u poslijeoperacijskom razdoblju (83). Young and co. također ističu važnost suradnje operatera i anesteziologa pri suzbijanju poslijeoperacijske boli te smatraju da adekvatno liječenje boli smanjuje troškove bolničkog liječenja zbog skraćivanja dužine boravka bolesnika u bolnici. Također naglašavaju važnost primjene multimodalne analgezije (84).

Analizom podataka došli smo do zaključka da je skupina bolesnika koja nije prijeoperacijski donirala autolognu krv primila ukupno manje doza krvi (autologne i alogene) nego ostale dvije skupine. Tako je skupina koja nije donirala krv primila u prosjeku 0,6 doza krvi, skupina koja je donirala krv 14 dana prijeoperacijski je primila prosječno 1 dozu krvi a skupina koja je donirala krv 72 sata prijeoperacijski je primila prosječno 1,6 doza krvi. Takav rezultat je bio očekivan s obzirom da su bolesnici iz skupine koja nije donirala krv bili manje anemični te je potreba za transfuzijom krvi bila manja. Također su kriteriji za transfuziju alogene krvi stroži nego kod vraćanja autologne krvi. Takvi rezultati se slažu sa rezultatima mnogih drugih istraživanja na tom polju.

U našem istraživanju smo analizirali koliko bolesnika u pojedinoj skupini nije trebala transfuzijsko liječenje perioperacijski. Najviše bolesnika nije trebalo transfuziju u skupini bolesnika koji nisu donirali autolognu krv (ukupno 17 bolesnika od 22 u skupini). U skupini koja je donirala krv 72 h prijeoperacijski transfuzija nije bila potrebna samo kod 4 bolesnika (od 25 bolesnik u skupini), a u skupini koja je donirala krv 14 dana prijeoperacijski transfuzija nije bila potrebna kod 10 bolesnika (od 24 bolesnika u skupini). Ovi rezultati potvrđuju da prijeoperacijska donacija ne smanjuje ukupnu potrošnju krvi kod bolesnika kojima se ugrađuje totalna endoproteza kuka.

U skupinama bolesnika koji su donirali autolognu krv posebno smo analizirali koliko bolesnika je u pojedinoj skupini uz autolognu krv trebalo i alogene krvne pripravke. U skupini bolesnika ($n = 25$) koji su donirali krv 72 h prijeoperacijski kod 9 bolesnika je uz autolognu krv bila potrebna i transfuzija alogene krvi. U skupini bolesnika koji su krv donirali 14 dana prijeoperacijski ($n = 24$) alogena transfuzija je bila potrebna kod 5 bolesnika. Ova razlika u transfuziji alogene krvi kod bolesnika koji doniraju autolognu krv prijeoperacijski je statistički značajna. Takav rezultat također odgovara očekivanjima s obzirom da su bolesnici iz skupine koji su krv donirali 72 sata prijeoperacijski bili značajnije anemični nakon donacije krvi te nije bilo dovoljno vremena za aktivaciju adekvatne hematopoeze.

Usporedbom skupina s autolognom donacijom i skupine koja nije donirala autolognu krv uočljivo je da je potrošnja alogene krvi bila manja samo u skupini koja je krv donirala 14 dana prijeoperacijski, dok je potrošnja alogene krvi u skupini koja je donirala krv 72 sata prijeoperacijski veći broj bolesnika trebao alogenu krv u usporedbi s grupom bolesnika koji nisu donirali autolognu krv.

Ovi rezultati potvrđuju neopravdanost primjena kasne donacije autologne krvi, te ako se ona planira potrebno ju je provesti 14 dana prijeoperacijski jer se na taj način omogućuje adekvatna hematopoeza i sprječava prijeoperacijska anemija.

Naši rezultati potvrđuju da se uz prijeoperacijsku donaciju autologne krvi značajna količina krvi ne iskoristi. U skupini koja je krv donirala 72 sata prijeoperacijski kod 4 bolesnika nije iskorištena autologna krv, a u skupini koja je krv donirala 14 dana prijeoperacijski čak kod 10 bolesnika krv se nije iskoristila jer se gubitak krvi nadoknadio drugim metodama (poslijeoperacijskom autotransfuzijom).

Ovi rezultati se slažu sa rezultatima mnogih drugih istraživanja na tom polju. Prema istraživanju Boettner et al na uzorku od 283 bolesnika dokazano je da je ukupni broj primljenih doza krvi statistički značajno veći u skupini bolesnika koji su prijeoperacijski donirali krv (17). Prema različitim studijama prijeoperacijska autologna donacija smanjuje vjerojatnost transfuzije homologne krvi u bolesnika i do 63% međutim dokazano je i da je vjerojatnost transfuzije općenito (autologne i alogene) veća kod skupine bolesnika koja je prijeoperacijski donirala autolognu krv (19).

Također iz statističkih podataka možemo zaključiti da je iskoristivost prijeoperacijski donirane autologne krvi bila značajno veća u skupini koja je donirala krv 72 sata prije operativnog zahvata, dok je u drugoj skupini više doza ostalo neiskorišteno. Takav rezultat odgovara ostalim statističkim podacima jer s obzirom da su bolesnici iz skupine koja je donirala krv 14 dana prije operativnog zahvata bili manje anemični prijeoperacijski postojala je manja potreba za vraćanjem doze autologne krvi. Prema podacima iz literature i do 55% doza autologne krvi bude bačeno jer ne postoji potreba za vraćanjem autologne krvi. Također pregledom istraživanja vidi se da prijeoperacijska autologna donacija nije isplativa, te su troškovi uzimanja i pohranjivanja krvnih preparata i posljedično duži boravak bolesnika u bolnici uzrok većih troškova liječenja (19). Boettner et al su izračunali da su ukupni troškovi liječenja veći u skupini bolesnika koji su prijeoperacijski donirali krv (17).

S obzirom na sve navedeno primjena prijeoperacijske autologne donacije se ne preporuča kod neanemičnih bolesnika jer uzrokuje jatrogena anemiju te povećava vjerojatnost primjene krvi općenito (autologne i alogene) (14,16,17). Također to podiže troškove liječenja od cijene samog postupka do produženog boravka u bolnici što zbog komplikacija vezanih uz anemiju ili samu primjenu transfuzije što zbog samog postupka prijeoperacijske donacije krvi. U današnje doba metode kontrole alogene krvi su vrlo sofisticirane te je vjerojatnost prijenosa zaraznih bolesti transfuzijom vrlo mala. Ipak nastoji se izbjeći bilo kakva transfuzija kad god je to moguće te se u tu svrhu koriste brojne metode kako bi se perioperacijsko krvarenje svelo na minimum. Tu treba naglasiti intraoperacijsku i poslijeoperacijsku autotransfuziju (41), razne farmakološke metode gdje treba spomenuti intraoperacijsku primjenu traneksamične kiseline (50,53). Vrlo su bitne i anesteziološke i kirurške tehnike te primjena transfuzijskog triggera (68). Uz ove metode značajno se smanjuje alogena transfuzija pri ugradnji totalne endoproteze kuka, a prijeoperacijska donacija autologne krvi se mora primjenjivati samo kod određene skupine bolesnike i prema jasnom transfuzijskom protokolu.

7. ZAKLJUČAK

Analizom dobivenih rezultata između tri ispitivane skupine s obzirom na donaciju i vrijeme donacije autologne krvi kod bolesnika koji su pristupili operativnom zahvatu ugradnje totalne endoproteze kuka možemo donijeti nekoliko zaključaka:

1. Bolesnici koji su donirali krv 72 sata prijeoperacijski najduže su boravili u bolnici, u prosjeku 9,9 dana, što je statistički značajna razlika u odnosu na ostale dvije ispitivane skupine.
2. Vrijednosti eritrocita su od trećeg poslijeoperacijskog sata statistički značajno veće u skupini bolesnika koja prijeoperacijski nije donirala krv i takve ostaju do drugog poslijeoperacijskog dana te tada ponovno postaju usporedive s ostale dvije skupine, vjerojatno jer su bolesnici u ostalim skupinama u tom razdoblju primili autolognu ili alogenu krv.
3. Vrijednosti hemoglobina su prijeoperacijski bile značajno niže u skupini koja nije donirala krv no nakon donacija autologne krvi skupina bez donacije i skupina donacija 14 dana prijeoperacijski imaju slične srednje vrijednosti do otpusta iz bolnice, dok su vrijednosti hemoglobina u skupini donacije 72 sata prijeoperacijski statistički značajno niže, kasnije statistička značajnost nestaje ali su vrijednosti i dalje niže. Slično su se kretale i vrijednosti hematokrita u zadanim skupinama.
4. Vrijednosti željeza, TIBC i UIBC su bile prosječno više u skupinama koje su prijeoperacijski donirale krv, naročito skupini s donacijom 14 dana prijeoperacijski a to se tumači nadoknadom preparatima željeza u sklopu autologne donacije.
5. Nije bilo razlike među skupinama u hemodinamskoj stabilnosti, intenzitetu boli, te bubrežnoj funkciji.
6. Gledajući broj doza ukupno primijenjene krvi (autologne i alogene) između ispitivanih skupina vidimo da su bolesnici koji prijeoperacijski nisu donirali autolognu krv primili statistički značajno manje doza krvi nego ostale dvije skupine. Također su bolesnici koji su prijeoperacijski donirali autolognu krv 14 dana prije operativnog zahvata primili statistički značajno manje doza krvi od bolesnika koji su donirali krv 72 sata prije operativnog zahvata.
7. Dio doza prijeoperacijski donirane autologne krvi nije upotrebljen a ta količina je statistički značajno veća u skupini koja je donirala krv 14 dana prije operativnog zahvata.
8. Bolesnici koji su donirali krv 14 dana prije operativnog zahvata primili su uz autolognu krv statistički značajno manje dodatnih doza alogene krvi nego bolesnici iz skupine koja je donirala krv 72 sata prije operativnog zahvata.

Kao konačan zaključak možemo reći da su bolesnici u skupini koja nije prijeoperacijski donirala autolognu krv kraće boravili u bolnici, imali manji pad u parametrima krvne slike poslijeoperacijski te primili ukupno manju količinu transfundirane krvi.

Od ostale dvije skupine bolesnici koji su donirali krv 14 dana prijeoperacijski su boravili u bolnici kraće od skupine koja je donirala krv 72 sata prijeoperacijski te imali više parametre krvne slike i dobili manje količine krvnih pripravaka uključujući i autolognu i alogenu krv.

Također određen broj doza autologne krvi nije vraćen bolesnicima jer nije bilo potrebe, a taj broj je značajno veći kod bolesnika koji su krv donirali 14 dana prije operativnog zahvata.

S obzirom na sve navedeno završni zaključak je da prijeoperacijska donacija autologne krvi nije potrebna pri pripremi bolesnika za operativni zahvat ugradnje totalne endoproteze kuka jer se krv adekvatno može sačuvati i nadoknaditi ostalim tehnikama.

U slučaju da se autologna krv prijeoperacijski donira, donaciju je bolje napraviti 14 dana prije planiranog operativnog zahvata.

Potrebno je naglasiti i mogućnost značajne uštede ukidanjem postupka prijeoperacijske autologne donacije s obzirom na cijenu postupka autologne donacije krvi te broj dana provedenih u bolnici.

8. SAŽETAK

Operacija ugradnje totalne endoproteze kuka često je praćena obilnim perioperacijskim i poslijeoperacijskim krvarenjem. Kako bi se izbjegla primjena velikih količina preparata alogene krvi, razvijene su metode prikupljanja i vraćanja bolesnikove autologne krvi. Prijeoperacijska donacija autologne krvi oblik je autologne transfuzije. Sastoji se od uzimanja krvi ili krvnih elemenata od bolesnika-donora i pripremu krvnih pripravaka namijenjenih za transfuzijsko liječenje istog bolesnika. Cilj primjene ovakve transfuzije je sprečavanje prijenosa virusnih bolesti i izbjegavanje niza drugih mogućih komplikacija koje se mogu javiti u sklopu transfuzije alogene krvi. Osim koristi postoje i mnoge komplikacije vezane uz donaciju autologne krvi koje nastaju tijekom ili neposredno nakon uzimanja krvi.

U ovom istraživanju smo proučavali korist prijeoperacijske donacije krvi kod bolesnika kojima je ugrađena primarna totalna endoproteza kuka. Napravljeno je kao prospektivno i randomizirano. Bolesnici su randomiziranjem bili podijeljeni u tri skupine: prva skupina bolesnika je donirala jednu dozu autologne krvi 14 dana prijeoperacijski, druga skupina bolesnika je donirala jednu dozu autologne krvi 72 sata prijeoperacijski a treća skupina nije donirala autolognu krv.

Uspoređivali smo krvne parametre, hemodinamsku stabilnost, krvarenje, potrebu za primjenom autologne odnosno homologne krvi te dužinu boravka u bolnici.

Došli smo do zaključka da su bolesnici u skupini koja nije prijeoperacijski donirala autolognu krv kraće boravili u bolnici, imali manji pad u parametrima krvne slike postoperativno te primili ukupno manju količinu transfundirane krvi.

Od ostale dvije skupine bolesnici koji su donirali krv 14 dana prijeoperacijski su boravili u bolnici kraće od skupine koja je donirala krv 72 sata prijeoperacijski te imali više parametre krvne slike i dobili manje količine krvnih pripravaka uključujući i autolognu i alogenu krv.

S obzirom na sve navedeno prijeoperacijska donacija autologne krvi nije potrebna pri pripremi bolesnika za operativni zahvat ugradnje totalne endoproteze kuka jer se krv adekvatno može sačuvati i nadoknaditi ostalim tehnikama.

U slučaju da se autologna krv prijeoperacijski donira, donaciju je bolje napraviti 14 dana prije planiranog operativnog zahvata.

Potrebno je naglasiti i mogućnost značajne uštede ukidanjem postupka prijeoperacijske autologne donacije s obzirom na cijenu postupka autologne donacije krvi te broj dana provedenih u bolnici.

9. SUMMARY

Zrinka Orešković, 2015.

The benefit of autologous blood transfusion in total hip arthroplasty

Total hip arthroplasty is procedure followed with large perioperative and postoperative blood loss. In order to avoid the application of large amounts of allogeneic blood, preoperative autologous blood donation as a tipe of autologous transfusion have been developed.

In this study, we studied the benefit of preoperative autologous blood donation in patients who undergo total hip arthroplasty. Study is made as a prospective and randomized.

Patients were divided into three groups: the first group donated one dose of autologous blood 14 days preoperatively, the second group donated one dose of autologous blood 72 hours preoperatively and a third group was not donated autologous blood.

The blood parameters, hemodynamic stability, bleeding, the need for application of autologous or homologous blood and length of hospital stay were compared.

The patients who didn` t donated autologous blood had shorter hospital stay, had smaller decline in blood parameters postoperatively and received a smaller amount of transfused blood.

The patients who donated blood 14 days before surgery stayed in the hospital for less than the group who donated blood 72 hours preoperatively, had better blood parameters postoperatively and got smaller amounts of blood products, including autologous and homologous blood

Given all of the above preoperative autologous blood donation is not required in patients undergoing total hip arthroplasty because the blood can be preserved and adequately compensate by other techniques.

In case that the autologous blood is preoperatively donated,it is better to make donation 14 days before the scheduled surgery.

10. POPIS LITERATURE

1. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Forgie MA, Wells PS, et al. Pre-operative autologous donation for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2002 (2):CD003602.
2. Pola E, Papaleo P, Santoliquido A, Gasparini G, Aulisa L, De Santis E. Clinical factors associated with an increased risk of perioperative blood transfusion in nonanemic patients undergoing total hip arthroplasty. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2004 Jan;86-A(1):57-61.
3. Finucane ML, Slovic P, Mertz CK. Public perception of the risk of blood transfusion. *Transfusion*. 2000 Aug;40(8):1017-22.
4. Kleinert K, Theusinger OM, Nuernberg J, Werner CM. Alternative procedures for reducing allogeneic blood transfusion in elective orthopedic surgery. *HSS journal : the musculoskeletal journal of Hospital for Special Surgery*. 2010 Sep;6(2):190-8.
5. Singbartl G. Pre-operative autologous blood donation: clinical parameters and efficacy. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue*. 2011 Jan;9(1):10-8.
6. Kubota R, Nozawa M, Matsuda K, Maezawa K, Kim SG, Maeda K, et al. Combined preoperative autologous blood donation and intra-operative cell salvage for hip surgery. *Journal of orthopaedic surgery*. 2009 Dec;17(3):288-90.
7. Cabibbo S, Garozzo G, Antolino A, Bennardello F, Calabrese S, Manenti O, et al. Continuous improvement of our autologous blood donation program carried out during 10 years in 1198 orthopaedic patients. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis*. 2009 Feb;40(1):13-7.
8. Toy PT, Strauss RG, Stehling LC, Sears R, Price TH, Rossi EC, et al. Predeposited autologous blood for elective surgery. A national multicenter study. *The New England journal of medicine*. 1987 Feb 26;316(9):517-20.
9. Goodnough LT, Shander A, Brecher ME. Transfusion medicine: looking to the future. *Lancet*. 2003 Jan 11;361(9352):161-9.
10. Dodd RY. Current estimates of transfusion safety worldwide. *Developments in biologicals*. 2005;120:3-10.
11. Politis C, Richardson SC. An update on predeposit autologous blood donation and transfusion in Europe. *Vox sanguinis*. 2004 Aug;87(2):105-8.
12. Azuma T, Takahashi S, Kawamura A. Preoperative autologous blood donation in hip surgeries. *Transfusion science*. 2000 Dec;23(3):177-81.
13. Waters JH. Indications and contraindications of cell salvage. *Transfusion*. 2004 Dec;44(12 Suppl):40S-4S.
14. Schved JF. Preoperative autologous blood donation: a therapy that needs to be scientifically evaluated. *Transfusion clinique et biologique : journal de la Societe francaise de transfusion sanguine*. 2005 Nov;12(5):365-9.
15. Glennard AH, Persson U, Soderman C. Costs associated with blood transfusions in Sweden--the societal cost of autologous, allogeneic and perioperative RBC transfusion. *Transfusion medicine*. 2005 Aug;15(4):295-306.
16. Billote DB, Glisson SN, Green D, Wixson RL. A prospective, randomized study of preoperative autologous donation for hip replacement surgery. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2002 Aug;84-A(8):1299-304.
17. Boettner F, Altneu EI, Williams BA, Hepinstall M, Sculco TP. Nonanemic patients do not benefit from autologous blood donation before total hip replacement. *HSS journal : the musculoskeletal journal of Hospital for Special Surgery*. 2010 Feb;6(1):66-70.

18. Martinez V, Monsaingeon-Lion A, Cherif K, Judet T, Chauvin M, Fletcher D. Transfusion strategy for primary knee and hip arthroplasty: impact of an algorithm to lower transfusion rates and hospital costs. *British journal of anaesthesia*. 2007 Dec;99(6):794-800.
19. British Committee for Standards in Haematology TTF, Boulton FE, James V. Guidelines for policies on alternatives to allogeneic blood transfusion. 1. Predeposit autologous blood donation and transfusion. *Transfusion medicine*. 2007 Oct;17(5):354-65.
20. Gonzalez-Porrás JR, Colado E, Conde MP, Lopez T, Nieto MJ, Corral M. An individualized pre-operative blood saving protocol can increase pre-operative haemoglobin levels and reduce the need for transfusion in elective total hip or knee arthroplasty. *Transfusion medicine*. 2009 Feb;19(1):35-42.
21. Sharma S, Sharma P, Tyler LN. Transfusion of blood and blood products: indications and complications. *American family physician*. 2011 Mar 15;83(6):719-24.
22. Klein HG, Spahn DR, Carson JL. Red blood cell transfusion in clinical practice. *Lancet*. 2007 Aug 4;370(9585):415-26.
23. Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task F, Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, Hessel EA, 2nd, Haan CK, et al. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. *The Annals of thoracic surgery*. 2007 May;83(5 Suppl):S27-86.
24. Carless PA, Henry DA, Carson JL, Hebert PP, McClelland B, Ker K. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010 (10):CD002042.
25. Hendrickson JE, Hillyer CD. Noninfectious serious hazards of transfusion. *Anesthesia and analgesia*. 2009 Mar;108(3):759-69.
26. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. *Blood*. 2009 Apr 9;113(15):3406-17.
27. Gaines AR, Lee-Stroka H, Byrne K, Scott DE, Uhl L, Lazarus E, et al. Investigation of whether the acute hemolysis associated with Rh(o)(D) immune globulin intravenous (human) administration for treatment of immune thrombocytopenic purpura is consistent with the acute hemolytic transfusion reaction model. *Transfusion*. 2009 Jun;49(6):1050-8.
28. Lichtiger B, Perry-Thornton E. Hemolytic transfusion reactions in oncology patients: experience in a large cancer center. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1984 May;2(5):438-42.
29. Pineda AA, Taswell HF. Transfusion reactions associated with anti-IgA antibodies: report of four cases and review of the literature. *Transfusion*. 1975 Jan-Feb;15(1):10-5.
30. Fiebig EW, Wu AH, Krombach J, Tang J, Nguyen KA, Toy P. Transfusion-related acute lung injury and transfusion-associated circulatory overload: mutually exclusive or coexisting entities? *Transfusion*. 2007 Jan;47(1):171-2.
31. Engelfriet CP, Reesink HW, Brand A, Palfi M, Popovsky MA, Martin-Vega C, et al. Transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Vox sanguinis*. 2001 Nov;81(4):269-83.
32. Stack G, Tormey CA. alpha1-Antitrypsin deficiency is a possible first event in the two-event model of transfusion-related acute lung injury: a proposal and case report. *Transfusion*. 2008 Nov;48(11):2477-8.
33. Addas-Carvalho M, Salles TS, Saad ST. The association of cytokine gene polymorphisms with febrile non-hemolytic transfusion reaction in multitransfused patients. *Transfusion medicine*. 2006 Jun;16(3):184-91.

34. King KE, Shirey RS, Thoman SK, Bensen-Kennedy D, Tanz WS, Ness PM. Universal leukoreduction decreases the incidence of febrile nonhemolytic transfusion reactions to RBCs. *Transfusion*. 2004 Jan;44(1):25-9.
35. Zhou L, Giacherio D, Cooling L, Davenport RD. Use of B-natriuretic peptide as a diagnostic marker in the differential diagnosis of transfusion-associated circulatory overload. *Transfusion*. 2005 Jul;45(7):1056-63.
36. Gupta R, Singh B, Singh DK, Chugh M. Prevalence and trends of transfusion transmitted infections in a regional blood transfusion centre. *Asian journal of transfusion science*. 2011 Jul;5(2):177-8.
37. Bihl F, Castelli D, Marincola F, Dodd RY, Brander C. Transfusion-transmitted infections. *Journal of translational medicine*. 2007;5:25.
38. Balića M OT, Hećimović A. Izvješće o rezultatima rada transfuzijske djelatnosti u Hrvatskoj u 2012. godini. *Transfuziološki vjesnik*. 2012. (53/2013.).
39. Hrvatski sabor URH. Zakon o krvi i krvnim pripravcima. *Narodne novine*. 2006. (79/2006.).
40. Cherian JJ, Kapadia BH, Issa K, Banerjee S, McInerney VK, Harwin SF, et al. Preoperative blood management strategies for total hip arthroplasty. *Surgical technology international*. 2013 Sep;23:261-6.
41. Šakić K, Tripković B. Autotransfuzija, tromboprofilaksa i perioperacijsko krvarenje. Sakic KT, B., editor. Zagreb: Medicinska naklada; 2008. 178 p.
42. Brecher ME, Goodnough LT. The rise and fall of preoperative autologous blood donation. *Transfusion*. 2001 Dec;41(12):1459-62.
43. Bou Monsef J, Buckup J, Mayman D, Marx R, Ranawat A, Boettner F. Targeted preoperative autologous blood donation in total knee arthroplasty reduces the need for postoperative transfusion. *HSS journal : the musculoskeletal journal of Hospital for Special Surgery*. 2013 Oct;9(3):214-7.
44. Jelkmann W. Physiology and pharmacology of erythropoietin. *Transfusion medicine and hemotherapy : offizielles Organ der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhamatologie*. 2013 Oct;40(5):302-9.
45. Delasotta LA, Rangavajjula AV, Frank ML, Blair JL, Orozco FR, Ong AC. The Use of Epoetin-alpha in Revision Knee Arthroplasty. *Advances in orthopedics*. 2012;2012:595027.
46. Monk TG. Preoperative recombinant human erythropoietin in anemic surgical patients. *Critical care*. 2004;8 Suppl 2:S45-8.
47. Murray D. Acute normovolemic hemodilution. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*. 2004 Oct;13 Suppl 1:S72-5.
48. Lee SH, Cho KY, Khurana S, Kim KI. Less blood loss under concomitant administration of tranexamic acid and indirect factor Xa inhibitor following total knee arthroplasty: a prospective randomized controlled trial. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*. 2013 Nov;21(11):2611-7.
49. Upadhyay S, Raza HK. Letter to the Editor: Intra-articular injection of tranexamic acid to reduce blood loss after total knee arthroplasty. *Journal of orthopaedic surgery*. 2014 Dec;22(3):443-4.
50. Tengborn L, Blomback M, Berntorp E. Tranexamic acid - an old drug still going strong and making a revival. *Thrombosis research*. 2015 Feb;135(2):231-42.
51. Craik JD, Ei Shafie SA, Kidd AG, Twyman RS. Can local administration of tranexamic acid during total knee arthroplasty reduce blood loss and transfusion requirements in the

- absence of surgical drains? *European journal of orthopaedic surgery & traumatology : orthopedie traumatologie*. 2014 Apr;24(3):379-84.
52. Wang C, Xu GJ, Han Z, Ma JX, Ma XL, Jiang X, et al. Topical application of tranexamic acid in primary total hip arthroplasty: A systemic review and meta-analysis. *International journal of surgery*. 2015 Mar;15C:134-9.
 53. Huang F, Zhao Q, Guo C, Ma G, Wang Q, Yin Y, et al. Use of aprotinin to reduce blood loss and transfusion in major orthopedic surgery: a meta-analysis. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis*. 2014 Oct;51(2):152-61.
 54. Stricker PA, Gastonguay MR, Singh D, Fiadjoe JE, Sussman EM, Pruitt EY, et al. Population pharmacokinetics of -aminocaproic acid in adolescents undergoing posterior spinal fusion surgery. *British journal of anaesthesia*. 2015 Jan 13.
 55. Kagoma YK, Crowther MA, Douketis J, Bhandari M, Eikelboom J, Lim W. Use of antifibrinolytic therapy to reduce transfusion in patients undergoing orthopedic surgery: a systematic review of randomized trials. *Thrombosis research*. 2009 Mar;123(5):687-96.
 56. Maurer SG, Chen AL, Hiebert R, Pereira GC, Di Cesare PE. Comparison of outcomes of using spinal versus general anesthesia in total hip arthroplasty. *American journal of orthopedics*. 2007 Jul;36(7):E101-6.
 57. Banerjee S, Issa K, Kapadia BH, Khanuja HS, Harwin SF, McInerney VK, et al. Intraoperative nonpharmacotherapeutic blood management strategies in total knee arthroplasty. *The journal of knee surgery*. 2013 Dec;26(6):387-93.
 58. Van Poucke S, Stevens K, Marcus AE, Lance M. Hypothermia: effects on platelet function and hemostasis. *Thrombosis journal*. 2014;12(1):31.
 59. Winkler M, Akca O, Birkenberg B, Hetz H, Scheck T, Arkilic CF, et al. Aggressive warming reduces blood loss during hip arthroplasty. *Anesthesia and analgesia*. 2000 Oct;91(4):978-84.
 60. Casati A, Fanelli G, Ricci A, Musto P, Cedrati V, Altimari G, et al. Shortening the discharging time after total hip replacement under combined spinal/epidural anesthesia by actively warming the patient during surgery. *Minerva anesthesiologica*. 1999 Jul-Aug;65(7-8):507-14.
 61. Leaper D. Effects of local and systemic warming on postoperative infections. *Surgical infections*. 2006;7 Suppl 2:S101-3. PubMed PMID: 16895488.
 62. Topcu I, Civi M, Ozturk T, Keles GT, Coban S, Yentur EA, et al. Evaluation of hemostatic changes using thromboelastography after crystalloid or colloid fluid administration during major orthopedic surgery. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica [et al]*. 2012 Sep;45(9):869-74.
 63. Mittermayr M, Streif W, Haas T, Fries D, Velik-Salchner C, Klingler A, et al. Hemostatic changes after crystalloid or colloid fluid administration during major orthopedic surgery: the role of fibrinogen administration. *Anesthesia and analgesia*. 2007 Oct;105(4):905-17, table of contents.
 64. Sinclair S, James S, Singer M. Intraoperative intravascular volume optimisation and length of hospital stay after repair of proximal femoral fracture: randomised controlled trial. *Bmj*. 1997 Oct 11;315(7113):909-12.
 65. Chiron P, Murgier J, Reina N. Reduced blood loss with ligation of medial circumflex pedicle during total hip arthroplasty with minimally invasive posterior approach. *Orthopaedics & traumatology, surgery & research : OTSR*. 2014 Apr;100(2):237-8.
 66. Chand NK, Subramanya HB, Rao GV. Management of patients who refuse blood transfusion. *Indian journal of anaesthesia*. 2014 Sep;58(5):658-64.

67. Chen JY, Scerbo M, Kramer G. A review of blood substitutes: examining the history, clinical trial results, and ethics of hemoglobin-based oxygen carriers. *Clinics*. 2009;64(8):803-13.
68. Yaddanapudi S, Yaddanapudi L. Indications for blood and blood product transfusion. *Indian journal of anaesthesia*. 2014 Sep;58(5):538-42.
69. Pierson JL, Hannon TJ, Earles DR. A blood-conservation algorithm to reduce blood transfusions after total hip and knee arthroplasty. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2004 Jul;86-A(7):1512-8.
70. Saleh A, Small T. Allogenic blood transfusion following total hip arthroplasty: Results from nationwide inpatient sample, 2000 to 2009. *J Bone Joint Surg Am* 2014;96:155 (1-10).
71. Carling M, Jeppsson A, Eriksson BI. Transfusions and blood loss in total hip and knee arthroplasty: a prospective observational study. *J Orthop Surg Res*, 2015, 10:48.
72. Monsef JB¹, Della Valle AG¹, Mayman DJ¹, Marx RG¹, Ranawat AS¹, Boettner F¹. The impact of blood management on length of stay after primary total knee arthroplasty. *Open Orthop J*. 2014 May 16;8:108-13.
73. Husted H¹, Hansen HC, Holm G, Bach-Dal C, Rud K, Andersen KL, Kehlet H. What determines length of stay after total hip and knee arthroplasty? A nationwide study in Denmark. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2010 Feb;130(2):263-8.
74. Abbas K¹, Umer M, Qadir I, Zaheer J, ur Rashid H. Predictors of length of hospital stay after total hip replacement. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2011 Dec;19(3):284-7.
75. Newman ET¹, Watters TS¹, Lewis JS¹, Jennings JM¹, Wellman SS¹, Attarian DE¹, Grant SA¹, Green CL¹, Vail TP², Bolognesi MP¹. Impact of perioperative allogeneic and autologous blood transfusion on acute wound infection following total knee and total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2014 Feb 19;96(4):279-84.
76. Yu XW¹, Ai ZS, Gao YS, Zhang CQ. Blood loss closely correlates with body mass index in total hip arthroplasty performed through direct lateral approach. *Saudi Med J*. 2013 Jul;34(7):709-13.
77. Thomas Dienstknecht, Christian Lüring, Markus Tingart, Joachim Grifka, and Ernst Sendtner. A minimally invasive approach for total hip arthroplasty does not diminish early post-operative outcome in obese patients: a prospective, randomised trial. *Int Orthop*. 2013 Jun; 37(6): 1013–1018.
78. Xin-die Zhou, Li-jiang Tao. Do we really need tranexamic acid in total hip arthroplasty? A meta analysis of nineteen randomized trials. *Arch Orthop Traum Surg* 2013, 133:1017-1027.
79. Lemos AM, Healy WL. Blood transfusion in orthopedic operations. *J Bone Joint Surg Am* 1996 Aug;78(8):1260-70
80. Boettner F, Altneu EI, Williams BA, Hepinstall M, Sculco TP. Nonanemic patients do not benefit from autologous blood donation before total hip replacement. *HSS J*. 2010 Feb;6(1):66-70.
81. Weisbach V¹, Skoda P, Rippel R, Lauer G, Glaser A, Zingsem J, Zimmermann R, Eckstein R. Oral or intravenous iron as an adjuvant to autologous blood donation in elective surgery: a randomized, controlled study. *Transfusion*. 1999 May;39(5):465-72.
82. Biesma DH¹, Kraaijenhagen RJ, Poortman J, Marx JJ, van de Wiel A. The effect of oral iron supplementation on erythropoiesis in autologous blood donors. *Transfusion*. 1992 Feb;32(2):162-5.
83. Barrington JW, Halaszynski TM, Sinatra RS, Expert Working Group On Anesthesia And Orthopaedics Critical Issues In Hip And Knee Replacement Arthroplasty FT.

- Perioperative pain management in hip and knee replacement surgery. *Am J Orthop* (Belle Mead NJ). 2014 Apr;43(4 Suppl):S1-S16.
84. Young AC¹, Buvanendran A. Pain management for total hip arthroplasty. *J Surg Orthop Adv*. 2014 Spring;23(1):13-21.

11. KRATKA BIOGRAFIJA

Rođena sam u Zagrebu 14.12.1975, gdje sam završila osnovnu školu i V. prirodoslovno-matematičku gimnaziju. 1994. godine sam upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu te diplomirala 2000. godine.

Pripravnički liječnički staž odradila sam na Kliničkoj bolnici Merkur. Nakon položenog stručnog ispita 2002. godine započinjem raditi na humanitarnom razminiranju na području cijele RH (MKA Deming), a 2003. odlazim raditi u ordinaciju obiteljske medicine u Bednji (Dom zdravlja Varaždinske županije) gdje ostajem 8 mjeseci. Nakon toga se vraćam u Zagreb i započinjem raditi u Ustanovi za hitnu medicinsku pomoć, Zagreb. 2004. godine započinjem specijalizaciju iz anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja za Kliniku za ortopediju, KBC Zagreb. 2008. godine polažem specijalistički ispit.

2001. godine upisujem poslijediplomski studij biološke antropologije na biološkom odsjeku Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu te 2008. godine postajem magistrom bioloških znanosti obranom magistarskog rada pod naslovom „Utjecaj patološkog profila lipoproteina i fibrinogena na patogenezu iznenadne zamjedbene naglušnosti“.

2011. godine upisujem III. godinu doktorskog poslijediplomskog studija biomedicina i zdravstvo na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

2010. godine postajem licencirani akupunturolog pri Hrvatskom društvu za akupunkturu Hrvatskog liječničkog zbora.

Objavila sam više znanstvenih radova u domaćim i stranim znanstvenim časopisima.

Sudjelovala sam na više znanstvenih skupova i tečaja kao predavač i slušač.