

VILNIAUS UNIVERSITETAS

TRIJŲ KRAUJOTAKOS SUMAŽINIMO METODŲ PALYGINIMAS ATLIEKANT  
PLANINĮ CEMENTINĮ KELIO SĄNARIO ENDOPROTEZAVIMĄ

GIEDRIUS KVEDERAS

Daktaro disertacija

Biomedicinos mokslai. Medicina (06B)

Vilnius, 2015

Darbas atliktas 2011 - 2015 metais Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Reumatologijos, traumatologijos- ortopedijos ir rekonstrukcinės chirurgijos klinikoje.

**Mokslinis vadovas** – prof. habil. dr. Kęstutis Strupas

(Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

**Mokslinis konsultantas** – prof. habil. dr. Narūnas Porvaneckas

(Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

## Padėka

Norėčiau padėkoti savo moksliniam vadovui prof. Kęstučiui Strupui už pasitikėjimą ir palaikymą.

Moksliniam konsultantui prof. Narūnui Porvaneckui už visus pasiekimus, tėvišką rūpestį ir suteiktas galimybes.

Doc. Audriui Andrijauskui už idėjas, atkaklumą, varančiąją jėgą ir mokslo kokybę.

Prof. Christer Svensen už pagalbą ir patarimus rašant publikacijas.

Recenzentams prof. Irenai Butrimienei, prof. Sauliui Vosyliui, prof. Šarūnui Tarasevičiui už darbo peržiūrą ir patarimus.

Visiems gynimo komiteto nariams sutikusiems skirti laiko ir dėmesio mano disertacijai, ypač prof. Jorge Galante už vertingas akademines diskusijas, taip pat radusiam laiko mano mokslui ir kelionei iš JAV asmeniškai dalyvauti disertacijos gynime.

Gražinai Binkauskienei mano pirmajai statistikos mokytojai.

Kolegoms Igoriui Šatkauskui už pirmąjį disertacijos vertinimą ir Jauniui Kurtinaičiui už kritiką.

Visam ortopedijos skyriaus, reabilitacijos ir operacinės kolektyvui padėjusiam organizuoti, tirti ir rūpintis ligoniais, ypač Anai Šukelienei, Svetlanai Skarzinskajai ir Lionei Kraujalienei.

Rūtai Kvederienei ne tik suteikusiai galimybę dirbti mokslinį darbą, bet ir užtikrinusiai visų mano darbų auditą.

Šeimai už suteiktą galimybę tapti gydytoju.

Atsiprašau visų savo artimųjų ir ypač vaikų dėl laiko praleisto su knygomis.

Ačiū už visų kantrybę, supratimą ir palaikymą.

## TURINYS

|   |    |
|---|----|
| Sutrumpinimai .....   | 7  |
| Įvadas .....  | 8  |
| Darbo aktualumas .....  | 8  |
| Darbo tikslas .....   | 12 |
| Darbo uždaviniai .....  | 12 |
| Mokslinis naujumas ir praktinė reikšmė .....                                      | 12 |
| Ginamieji teiginiai .....   | 16 |
| Literatūros apžvalga .....  | 17 |
| Istorija .....  | 17 |
| Manžetės naudojimo privalumai .....   | 18 |
| Manžetės naudojimo trūkumai .....   | 19 |
| Kraujo netekimo vertinimo metodai .....   | 23 |
| Kraujo cirkuliacijos standartizavimas taikant individualią skysčių terapiją ..... | 27 |
| Manžetės naudojimo taktikos .....   | 30 |
| Tyrimo metodika .....   | 32 |
| Tyrimo leidimai .....   | 32 |
| Tiriamieji .....  | 32 |
| Tiriamosios grupės .....  | 33 |
| Tyrimo eiga .....   | 34 |
| Priešoperacinis laikotarpis (I tyrimo etapas): .....                              | 34 |
| Operacinis laikotarpis (II tyrimo etapas): .....                                  | 36 |
| Ankstyvasis pooperacinis etapas – poetaspis IIIa: .....                           | 40 |
| Ankstyvasis pooperacinis etapas – poetaspis IIIb: .....                           | 42 |
| Kraujo netekimo skaičiavimo metodai .....   | 43 |
| Apskaičiuotas absoliutus kraujo tūrio netekimas .....                             | 43 |
| Apskaičiuotas normalaus cirkuliuojančio kraujo tūris .....                        | 45 |
| Apskaičiuotas santykinis kraujo tūrio netekimas .....                             | 46 |

|   |    |
|---|----|
| Apskaičiuotas absoliutus eritrocitų masės tūrio netekimas.....  | 46 |
| Apskaičiuotas santykinis eritrocitų masės tūrio netekimas .....   | 47 |
| Imties dydžio pagrindimas.....  | 47 |
| Tiriamųjų atsitiktinis įtraukimas į tyrimą.....   | 48 |
| Statistinė analizė.....   | 48 |
| Tyrimo rezultatai.....  | 50 |
| Bendri tiriamųjų duomenys.....  | 50 |
| Operacijos trukmė. Manžetės vartojimo trukmė ir spaudimas .....   | 50 |
| Kraujo netekimas.....   | 54 |
| Absoliutus kraujo tūrio netekimas.....  | 54 |
| Santykinis kraujo tūrio netekimas.....  | 54 |
| Absoliutus eritrocitų masės netekimas.....  | 54 |
| Santykinis eritrocitų masės netekimas .....   | 55 |
| Kraujo netekimo vertinimas taikant į tikslą nukreiptą skysčių skyrimo<br>algoritmą bei infuzinį plazmos atskiedimo mėginį ..... | 63 |
| Eritrocitų masės transfuzijų dažnis .....   | 63 |
| Artimosios išėitys.....   | 64 |
| Skirtingų manžetės naudojimo taktikų (1, 2 ir 3 grupių) artimosios išėitys<br>.....   | 64 |
| Individualios skysčių terapijos įtaka artimosioms išėitims (1 ir 4 grupių<br>palyginimas) .....                                 | 68 |
| Komplikacijos.....  | 80 |
| Rezultatų aptarimas.....  | 81 |
| Kraujo netekimo palyginimas .....   | 81 |
| Kraujo netekimo matavimų metodikų problemos.....  | 86 |
| Ligonių hidratacijos standartizacija individualia skysčių terapija .....  | 88 |
| Metodologinės tyrimų problemos .....  | 90 |
| Artimosios išėitys.....   | 96 |
| Komplikacijos.....  | 99 |
| Komplikacijų dažnis .....   | 99 |

|   |     |
|---|-----|
| Giliųjų venų trombozė.....  | 101 |
| Kraujagyslių ir nervų sužalojimai .....                           | 103 |
| Operacijos trukmė .....   | 104 |
| Individualios skysčių terapijos įtaka artimosiomis išėjimams..... | 104 |
| Tyrimo trūkumai .....   | 106 |
| Rekomendacijos kitiems tyrimams .....                             | 107 |
| Išvados .....   | 108 |
| Praktiniai pasiūlymai ir rekomendacijos.....                      | 109 |
| Disertacijos tema paskelbtos publikacijos.....                    | 110 |
| Disertacijos tema paskelbti pranešimai.....                       | 112 |
| Literatūros sąrašas .....   | 114 |
| Priedai .....   | 134 |
| 1 priedas .....   | 134 |
| 2 priedas .....   | 136 |
| 3 priedas .....   | 137 |

## Sutrumpinimai

|                |   |
|----------------|---|
| ASA            | Amerikos anesteziologų draugijos ( <i>angl.</i> American Society of Anesthesiologists) priešoperacinės fizinės būklės klasifikacija |
| DFK            | Dozuotas fizinio krūvio mėginys   |
| GVT            | Giliųjų venų trombozė   |
| Hb             | Hemoglobinas  |
| Hct            | Hematokritas  |
| iAKS           | Invazinis arterinis kraujo spaudimas  |
| iVAKS          | Invazinis vidutinis arterinis kraujo spaudimas  |
| KE             | Kelio endoprotezavimas  |
| KMI            | Kūno masės indeksas   |
| KSS            | Amerikos kelio draugijos vertinimo sistema ( <i>angl.</i> Knee Scoring System)  |
| mIPA           | Mažasis infuzinis plazmos atskiedimo mėginys  |
| MŠT            | Minutinis širdies tūris   |
| NS             | Nėra patikimo skirtumo  |
| Q <sub>1</sub> | Pirma kvartilė  |
| Q <sub>3</sub> | Trečia kvartilė   |
| <i>p</i>       | Tikimybė pagrįstai priimti arba atmesti hipotezę vadovaujantis reikšmingumo lygmeniu  |
| PE             | Plaučių embolija  |
| PSO            | Pasaulinė Sveikatos Organizacija  |
| SN             | Standartinis nuokrypis  |
| ŠST            | Širdies sistolinis tūris  |
| ŠS             | Šansų santykis  |
| TST            | Tikslinė skysčių terapija   |
| WOMAC VA 3.1   | Western Ontario ir McMaster osteoartrozės indekso vizualinio analogo skalės 3.1 versija   |

## Ivadas

### Darbo aktualumas

Kelio sąnario endoprotezavimas – tai sudėtinga, tačiau rutininė ortopedinė operacija. Lietuvoje jų atliekama apie 2000 per metus. Net 95% Amerikos klubo ir kelio chirurgų asociacijos narių naudoja pneumatinę movą (toliau tekste *manžetė*) atlikdami kelio sąnario endoprotezavimo operacijas(KE).[1] Švedijos kelio endoprotezų registro (The Swedish Knee Arthroplasty Register 2014) duomenimis 80% kelio endoprotezavimo operacijų atliekamos su manžete. Mechaninis kraujotakos operuojamoje galūnėje sumažinimas manžete taikomas siekiant sumažinti kraujavimą, pagerinti cemento sukibimo sąlygas, sutrumpinti operacijos laiką, taip pat operacijos metu kraujas netrukdo geram matomumui. Didesnis kraujo netekimas, net ir esant savalaikiai ir adekvačiai terapijai, didina komplikacijų riziką, sąlygoja dažnesnę kraujo dalių transfuziją, o taip pat ir su tuo susijusias riziką bei kaštus. Deja, manžetės naudojimas gali sukelti tokias komplikacijas, kaip operuotos galūnės audinių išemiją, nervų, raumenų, kraujagyslių pažeidimus, odos pūsles, tinimą, riboti judesių amplitudę. Giliųjų venų trombozės (GVT) dažnis drastiškai sumažėjo pradėjus naudoti trombembolijų profilaktiką po kelio endoprotezavimo.[2] Manžetės naudojimas ir jos trukmė gali įtakoti GVT išsivystymo riziką. Ilga raumenų išemija gali sulėtinti raumens jėgos atsistatymą. Dėl išemijos, išleidus manžetę vystosi hiperemija ir cirkuliuojančio tūrio pasiskirstymo pasikeitimai. Hiperemija gali padidinti pooperacinį kraujo netekimą. Yra aprašytos retos komplikacijos išleidus manžetę: plaučių edema, ūmus širdies nepakankamumas. Išemija gali didinti infekcijos riziką ir bloginti žaizdų gijimą. Visos komplikacijos ar bet koks ilgesnis sveikimas yra žalingi ir pavojingi ligoniui, taip pat tai yra ir papildoma našta medicinos sistemai, ypač jei galima būtų sumažinti riziką ar visiškai to išvengti. Manžetė, spausdama šlaunies raumenis, pakeičia girnelės



paslankumą ir judesius,[3-5] taip pat apsunkina užtikrinti minkštųjų audinių balansą operacijos metu. Dar vienas iš manžetės trūkumų yra tai, kad sumažina sterilų operacinį lauką šlaunies srityje. Ypač sudėtinga tinkamai fiksuoti manžetę mažo ūgio nutukusiems ligoniams.[6] Manžetės naudojimo trukmė – vienas svarbiausių faktorių, kurio klinikinės naudos ir rizikos santykis nėra žinomas. Egzistuoja trys dažniausios manžetės naudojimo taktikos (pagal laiką):

- a) nuo pjūvio iki cemento sustingimo,
- b) nuo pjūvio iki žaizdos užsiuvimo,
- c) tik cementavimo metu.

Kad lemtų optimalų ir patikimą taktikos pasirinkimą, teigiamas arba neigiamas naudos ir žalos santykis turi būti akivaizdus. Autoriai straipsniuose, metaanalizėse pateikia prieštaringas išvadas, skirtingai vertina privalumus ir trūkumus, dėl to manžetės taikymo taktikoje vyrauja didelė praktikos įvairovė. Taip pat iki šiol nėra nustatyta optimali manžetės naudojimo taktika.[7] Visų pirma, aukštos kokybės tyrimų, lyginančių skirtingas manžetės naudojimo taktikas, yra nedaug. Vertinant kraujo netekimą duomenys nėra vieningi.[6-9] Perioperacinio kraujo netekimo nustatymas be didelės paklaidos yra retai įmanomas. Tiesioginiais kraujo netekimo išmatavimais (tvarsliavos svoris, siurblio bei drenų turinys) dalis kraujo netekimo lieka neišmatuota, be to, matavimų tikslumas nėra pakankamas atliekant dideles ir kraujingas operacijas. Tokie metodai neparodo ypač svarbaus kraujo netekimo nutekant į minkštuosius audinius. Hemotransfuzijų poreikio vertinimas tik labai apytiksliai leidžia palyginti skirtingų grupių bendrą kraujo netekimą. Jam didelę įtaką turi ne tik kraujo netekimas bet ir jo netekimo greitis, taip pat hemoglobino koncentracija prieš operaciją, individualus anemijos toleravimas bei skirtingos indikacijos atlikti transfuziją. Dažniausiai praktikoje taikomas netiesioginių žymenų stebėjimas (pvz., Hb ir Hct pokyčiai) bei jų dinamikos panaudojimas matematiniam kraujo netekimo įvertinimui. Daugelis autorių

tyrimuose lygina Hb reikšmes, tačiau esant tam pačiam Hb pokyčiui kraujo netekimas ženkliai skirsis įvairaus svorio, o taip pat ir skirtingą cirkuliuojantį kraujo tūrį turintiems pacientams. Pastaruoju tikslu naudojami matematiniai metodai, kurie taikomi apskaičiuojant kraujo perpylimų kiekį norimam Hb ar Hct padidėjimui arba numatant Hct sumažėjimą po tam tikro autologinio kraujo tūrio paėmimo. Kraujo netekimo įvertinimas nebūtų problema, jeigu būtų galima palyginti cirkuliuojantį kraujo tūrį prieš ir po kraujavimo. Deja, cirkuliuojantis kraujo tūris klinikinėje praktikoje dažniausiai yra nežinomas, nes tiksliausi – tiesioginiai kraujo tūrio matavimai turi itin ribotą klinikinį pritaikymą, o matematinėmis formulėmis apskaičiuotas vidutinis kraujo tūris dažniausiai nesutampa su kontroliniais tiesioginiais matavimais. Dėl galimų daugybės klinikinių situacijų cirkuliuojančio kraujo tūris gali ženkliai skirtis, netektas kraujo kiekis tik dalinai atstatomas organizmo skysčiais. Skysčių poreikis, o taip pat ir kraujo rodiklių vertė įvairuoja priklausomai nuo individualių fiziologinių savybių ir klinikinių aplinkybių, organizmo reakcijos į anesteziją bei operaciją[10], todėl skirtingų skaičiavimo metodų tikslumas gali įvairuoti. Lyginant kraujo netekimą po kelio sąnario endoprotezavimo literatūroje naudojama Gross formulė, tačiau iki šiol, nesant absoliučiai tikslaus matematinio metodo, tai sudaro sąlygas gauti klaidingą rezultatą.

Kraujo atskiedimo standartizavimas kraujo tyrimų paėmimo metu reikšmingai pagerina parametrų reikšmės interpretaciją ir jų dinamikos klinikinį įvertinimą. Kraujo atskiedimas fiziologiškai svyruoja paros bėgyje, dėl ko keičiasi ir Hb bei Hct parametrai.[11] Todėl, esant nedideliam kraujo netekimui, gali būti sunku atskirti kraujavimą nuo hidratacijos sukeliama Hct mažėjimo. Vien dėl hidratacijos pokyčių įtakos perioperaciniams Hct ir Hb tyrimams, kraujo netekimo apskaičiavimas remiantis šių parametrų dinamika yra netikslus. Vadovaujantis galiojančiomis kraujo tyrimų atlikimo taisyklėmis, kraujo atskiedimo standartizavimo tikslu rekomenduojama 60 min. iki tyrimo nenaudoti jokių skysčių ir maisto. Pirmiausia, tą retai įmanoma užtikrinti

perioperaciniame laikotarpyje. Antra, gausūs tyrimai panaudojantys tūrio kinetinę analizę, parodė, kad net griežtai kontroliuotas skysčių apribojimas iki Hb ar Hct tyrimų paėmimo yra neefektyvus. Minėti tyrimai nustatė, kad tuo metu individų hidratacijos būklė gali reikšmingai skirtis.[12-14] Šiuo metu cirkuliacijos optimizavimui atliekant didelės apimties operacijas rekomenduojama naudoti į tikslą nukreiptą skysčių skyrimo (TST) algoritmą bei infuzinį plazmos atskiedimo (IPA) mėginį.

Literatūroje nėra pakankamai tyrimų, leidžiančių apibendrinti funkcines išeitis naudojant skirtingas manžėčių vartojimo taktikas.[15] Atskirų autorių duomenys yra priešaringi, o metaanalizės tokių išvadų net nepateikia.[15-17] Pagrindinis veiksnys lemiantis manžetės žalą – tai komplikacijos.[6, 18, 19] Kiekviena komplikacija gali pabloginti funkcinį atsistatymą bei sukelti bereikalingą diskomfortą ligoniui, o gal net sukelti negrįžtamus pokyčius ar būti pavojinga gyvybei.[20] Vertinant vieną grėsmingiausių ortopedinių operacijų komplikacijų – GVT, dalis autorių nustatė didesnę riziką[15, 16, 21] ilgiau naudojant manžetę, kiti tokių įrodymų nerado.[7, 8, 17, 22] Net ir lyginant kelio endoprotezavimą su ir be manžetės Alcelik metaanalizėje nenustatyta GVT rizikos skirtumų.[18] Panašius rezultatus pateikia Li metaanalizė[23], nors ir nustatytas didesnis GVT ir PE dažnis, ligoniams, kuriems operacija atlikta su manžete, tačiau šis skirtumas nebuvo patikimas. Tai metaanalizėje[24] nustatė patikimai didesnį tromboembolinių komplikacijų skaičių naudojant manžetę (13%) negu nenaudojant (6,1%), tačiau atskirai kliniškai reikšmingų GVT ir PE skirtumas nebuvo patikimas, nors dažniau diagnozuota naudojant manžetę.

Išliekant manžetės taktikos įvairovei, taip pat priešaringoms rekomendacijoms reikalingi nauji klinikiniai tyrimai, kad kraujotakos sustabdymo operacijos metu naudojimo žala ir nauda būtų pagrįsta aukšto lygio įrodymais.

## **Darbo tikslas**

Nustatyti kraujotakos sumažinimo taktikos įtaką perioperaciniam kraujo netekimui ir artimosioms gydymo išeitims palyginant tris pirminiam kelio sąnario endoprotezavimui taikomus kraujotakos sumažinimo operuojamoje galūnėje metodus:

- 1 metodas – manžetė pripučiama prieš pradedant operaciją ir išleidžiama užbaigus cementavimo etapą,
- 2 metodas – manžetė pripučiama prieš implanto įcementavimą ir išleidžiama užbaigus cementavimo etapą,
- 3 metodas – manžetė pripučiama prieš pradedant operaciją ir išleidžiama užbaigus operaciją.

## **Darbo uždaviniai**

1. Įvertinti kraujo netekimą perioperaciniu periodu naudojant 3 skirtingas kraujavimo sustabdymo metodus pirminio kelio sąnario endoprotezavimo metu.
2. Palyginti transfuzijų dažnį taikant skirtingas manžetės naudojimo taktikas.
3. Įvertinti ankstyvasias funkcines išeitis skirtingos trukmės manžetės naudojimo grupėse.
4. Palyginti kraujo netekimo rezultatus naudojant skirtingas kraujo netekimo skaičiavimo metodus.
5. Įvertinti individualios skysčių terapijos įtaką ligonio hospitalizacijos trukmei.
6. Įvertinti komplikacijų dažnį taikant skirtingas manžetės naudojimo taktikas.

## **Mokslinis naujumas ir praktinė reikšmė**

Kraujotakos sustabdymas rutiniškai naudojamas kelio sąnario endoprotezavimo operacijų metu, tačiau dėl jos saugumo ir žalos vis dar diskutuojama literatūroje. Yra keletas straipsnių lyginančių manžetės naudojimą visos operacijos metu ir ankstyvą (po cementavimo) manžetės

atleidimą. Alcelik ir kt.[18] nuomone manžetės pripūtimas tik cementavimo metu galėtų būti alternatyva visiškam nenaudojimui. Mes lyginome tris manžetės taktikas: nuo pjūvio iki cementavimo pabaigos, nuo pjūvio iki operacijos pabaigos bei tik cementavimo metu pripūsta manžetė. Mūsų duomenimis, tai pirmas tyrimas lyginantis tris manžetės naudojimo taktikas. Vienas iš pagrindinių manžetės naudojimo privalumų – tai galimas kraujo netekimo sumažinimas. Dalis autorių nenustatė skirtumų tarp įvairių manžetės naudojimo taktikų dėl netikslios kraujo netekimo įvertinimo metodikos. Perioperacinio kraujo netekimo įvertinimas klinikinėje praktikoje yra labai svarbus, tačiau jo kiekio nustatymas be didelės paklaidos yra retai įmanomas. Kraujo netekimo įvertinimas nebūtų problema, jeigu būtų galima palyginti cirkuliuojantį kraujo tūrį prieš ir po kraujo netekimo. Deja, cirkuliuojantis kraujo tūris klinikinėje praktikoje yra nežinomas. Tiesioginis realaus kraujo netekimo išmatavimas yra retai taikomas praktikoje dėl daugelio organizacinių-techninių problemų. Be to, jo tikslumas nėra pakankamas atliekant dideles ir kraujingas operacijas. Taip pat šiuo metodu negalima įvertinti kraujavimo į audinius. Todėl daugelio tyrimų vertinusių tik vizualinį kraujo netekimą pateikti rezultatai yra abejotini. Vienas iš kraujavimo rodiklių – eritrocitų masės transfuzijos. Deja, šis metodas taip pat nėra pakankamai jautrus, kraujo transfuzijos taikomos tik esant dideliame kraujo netekime. Po kelio sąnario endoprotezavimo jos yra retos, indikacijos eritrocitų masės transfuzijoms yra individualios, priklauso nuo ligonio bendros būklės, anemijos netoleravimo, ligoninės algoritmų, todėl jų reikšmė nėra pakankamai tiksli, be to, esant mažiems kraujo netekimo skirtumams reikalingas didelis tiriamųjų skaičius. Šiuo metu kraujo netekimas nustatomas netiesioginių žymenų stebėjimu (pvz, Hb ir Hct pokyčiais) bei jų dinamika panaudojama matematiniam kraujo netekimo įvertinimui. Dėl nežinomo cirkuliuojančio kraujo tūrio egzistuoja įvairūs matematinio apskaičiavimo metodai. Dar vienas faktorius, apsunkinantis kraujo netekimo apskaičiavimą,

yra tai, kad cirkuliuojančio kraujo tūris kinta įvairiais klinikiniais atvejais, t.y. ir perioperaciniu laikotarpiu. Kraujo tūris mažėja[25-27] po chirurginių intervencijų. Be to, cirkuliuojančio kraujo tūris kinta priklausomai nuo kraujo netekimo, o taip pat ir naudojamų atstatymui skysčių.[28, 29] Tyrimuose autoriai naudoja vieną pasirinktą skaičiavimo metodą. Įvairiose klinikinėse situacijose cirkuliuojančio kraujo tūrio ir kraujo netekimo formulių tikslumas gali skirtis, todėl naudojant vieną iš metodų galima tam tikrose sąlygose suklysti ir neįvertinti esančio skirtumo arba rasti pokyčius, kur jų nėra. Naudojant keletą metodų tyrimo rezultatai būtų visapusiškiau įvertinti, taip pat sumažėtų klaidos tikimybė. Klinikinės studijos vertinančios kraujo netekimą keletu labiausiai paplitusių matematinių modelių nėra.

Kraujo atskiedimas, o taip pat ir Hb, ir Hct rodikliai kinta dėl hidratacijos pokyčių. Kraujo atskiedimo standartizavimui rekomenduojama 60 min. iki tyrimo nevirti jokių skysčių ir maisto. Perioperaciniu periodu dažnai tai sudėtinga užtikrinti. Duomenys apie infuzijos standartizaciją straipsniuose dažniausiai visai nepateikiami. Apsiribojama tik mėginių paėmimo laiku. Tokiu būdu, dalis studijų galėjo nenustatyti nedidelių kraujo netekimo skirtumų arba jų įrodymams buvo reikalingas labai didelis tiriamųjų skaičius. Šiuo metu cirkuliacijai optimizuoti ir kraujo atskiedimui standartizuoti naudojamas į tikslą nukreiptas skysčių skyrimas. Į tikslą nukreiptos skysčių terapijos algoritmais (TST; *angl.* goal-directed fluid therapy)) siekiama maksimalizuoti su kraujotaka susijusius tikslinius parametrus. Taip tikimasi optimizuoti hemodinamiką, audinių ir organų perfuziją. Praėjusio dešimtmečio publikacijose [30-34] ryškunami TST pranašumai – geresni funkciniai parametrai, trumpesnis hospitalizacijos laikas ir sergamumas po didelių operacijų, tačiau naujais duomenys verčia susirūpinti.[35, 36] Pavyzdžiui, Challand nerado jokios TST naudos pacientams, kuriems buvo atliktos didelės apimties storosios žarnos operacijos, ir jiems buvo nustatyta ilgesnė hospitalizacijos trukmė.[35] Tikėtina, kad prieštarigus tyrimų rezultatus lėmė skirtingos organizmo

hidratacijos būklės, t. y. kraujotakos optimizavimas koloidais galėjo sutrikdyti audinių hidrataciją, o nuo jos labai priklauso chirurginių žaizdų gijimas ir funkcinė rehabilitacija. Matyt, būtina tobulinti TST algoritmus ir ieškoti naujų tikslių parametrų, kurie leistų įvertinti kūno hidratacijos pokyčius. Remiantis kraujotakos fiziologija, plazmos atskiedimo sukeltas cirkuliuojančio tūrio padidėjimas sužadina grandininę reakciją: idealiu atveju kraujo tūrio didėjimas gerina veninį pritekėjimą į širdį, savo ruožtu – širdies susitraukimų jėgą ir išstumiamo kraujo tūrį (sistolinį tūrį), dėl to gerėja audinių perfuzija. Plazmos atskiedimo efektyvumas – tai frakcinis plazmos atskiedimo pokytis, kurį sukelia intraveninis skysčių mėginys, o plazmos atskiedimas apibūdinamas frakciniu hemoglobino koncentracijos pokyčiu pradinio atžvilgiu. Minėtu fiziologiniu modeliu remiasi infuzinis plazmos atskiedimo (IPA) mėginys. Atliekant kartotines 7,5 ml/kg kristaloido infuzijas, kurias skiria 20–30 minučių laikotarpiai be skysčių, mažėjantis plazmos atskiedimo efektyvumas laikomas kūno hidratacijos optimizavimo požymiu. Naujajį metodą patvirtino tyrimai, kuriuose vienodi kristaloidų boliusai buvo sulašinti sveikiems skirtingos hidratacijos būklės savanoriams. Kaip ir tikėtasi, dehidratuotų tiriamųjų veninis plazmos atskiedimas buvo daug didesnis, negu buvusių normalios hidratacijos būklės.[37] IPA patobulinimui buvo sukurtas *mažasis infuzinis plazmos atskiedimo (mIPA) mėginys*. Priešingai nei IPA metodas, mIPA mėginio boliusų tūris yra mažesnis – 2,5-5,0 ml/kg, boliusų gali būti daugiau nei du, o juos skiria trumpesni 5 min. laikotarpiai be skysčių. Be to, tiriamas ne tik veninis, bet ir arterinis plazmos atskiedimas. Vykdam tyrimą, pacientams po naktinio badavimo prieš planinę kelio sąnario endoprotezavimo operaciją buvo skirti trys intraveniniai skysčių mėginiai – 5 ml/kg Ringerio acetato boliusai, kuriuos skyrė 5 min. laikotarpiai be skysčių. Bandomasis 12 pacientų tyrimas patvirtino hipotezę, kad intraveninių skysčio mėginių arterinis plazmos atskiedimo efektyvumas mažėjo atliekant mIPA mėginį.[38] Norint taikyti TST algoritmą ir mIPA mėginį reikalingas adekvatus tikslių parametrų

sekimas. Ligonio kraujo cirkuliacijos optimizavimas taikant į tikslą nukreiptą skysčių skyrimo algoritmą bei mažąjį infuzinį plazmos atskiedimo mėginį iki šiol nenaudoti atliekant kelio sąnario endoprotezavimo operacijas. Tikėtina, jog šiais metodais ne tik galima pagerinti operacijų išėtis, bet mėginiais prieš ir po operacijos bus galima standartizuoti ligonio hidrataciją ir taip gauti tikslesnius kraujo netekimo duomenis.

Sprendžiant apie manžetės vartojimo sukeliamą žalą, literatūroje matuojamas skausmas, tinimas, judesių apimtis, įvairios funkcinės skalės ir kt. Daugeliu atveju šie parametrai nesiskiria ar skiriasi mažai. Esant keliais laipsniais patikimai didesnei judesių amplitudei, šios skaitinės reikšmės klinikinė nauda ar žala dažniausiai nėra žinoma. Juolab, ilginiui šie skirtumai tampa nereikšmingi. Ligonų hospitalizacijos trukmės palyginimas pagal atitikimą išrašymo kriterijams būtų objektyvus ne tik klinikinės, bet ir finansinės naudos įrodymas.

Operacijos apimtis bei klinikiniai rezultatai priklauso nuo bendros ligonio būklės, patologijos sudėtingumo, naudojamo implanto modelio bei chirurgo patirties. Esant nedideliu tiriamųjų skaičiui šie faktoriai gali iškraipyti duomenis. Daugelis prospektyvinių studijų apsiribojo 20-40 ligonių grupėje. Siekiant sumažinti paklaidos riziką mūsų tyrime taikėme griežtus įtraukimo ir atmetimo į tyrimą kriterijus. Į tyrimą neįtraukti ligoniai turintys lydinčių ligų, galinčių įtakoti potencialiai didelę operacijos apimtį, kraujavimo riziką ir sunkesnę pooperacinę eigą.

### **Ginamieji teiginiai**

1. Kraujo netekimas priklauso nuo manžetės naudojimo trukmės kelio sąnario endoprotezavimo operacijos metu.
2. Transfuzijų dažnis skiriasi skirtingos manžetės naudojimo taktikos grupėse.
3. Artimosios funkcinės išėtis priklauso nuo manžetės naudojimo trukmės kelio sąnario endoprotezavimo metu.



4. Kraujo netekimo rezultatai skiriasi naudojant skirtingas kraujo netekimo skaičiavimo metodikas.
5. Kraujo cirkuliacijos optimizavimas pagerina artimąsias funkcines išeitas.
6. Komplikacijų dažnis skiriasi skirtingos manžetės vartojimo trukmės grupėse.

## Literatūros apžvalga

### Istorija

Ankstyvais Romos laikais buvo užveržiamas siauras diržas, kad sustabdytų kraujo netekimą amputacijos atveju. Prancūzų chirurgas Jean Louis Petit pirmasis panaudojo terminą "tourniquet". 1718 m. Paryžiaus Karališkoje Mokslo Akademijoje jis pademonstravo prietaisą, skirtą galūnių kraujotakai užspausti. Juostą įtempdavo ir laikydavo specialus varžtas, todėl neberekėdavo atskiro žmogaus, kad laikytų spaudžiantį tvarstį.[39] Josep Lister 1864 m. pirmasis panaudojo manžetę ne amputacijai. Taip pat jis pasiūlė prieš sustabdant kraujotaką pakelti galūnę keturioms minutėms.[39] Fredrich von Esmarch 1873 m. panaudojo elastišką tvarstį kraujo kiekiui galūnėje sumažinti ir užspausti kraujotaką.[39] 1881 m. Richard von Volkmann įrodė, jog Esmarch tvarstis, naudojamas kraujotakos sustabdymui, gali sukelti plegiją.[39] 1904 m. Harvey Cushing pademonstravo pirmą pneumatinę manžetę, kurią galima buvo greitai prijungti prie didelės dviračio pompos.[39] Ją galima buvo ne tik greitai uždėti ir nuimti, bet ir sumažėjo nervų pažeidimo atvejų. Manometrą prie manžetės prijungė 1962 m. Klenerman.[39] Šiuolaikinės manžetės turi tris komponentus: pneumatinę movą, kompresorių ir prietaisą spaudimui matuoti bei teikiamam slėgiui sistemoje palaikyti. Sistema ne tik kontroliuoja spaudimą, bet ir matuoja laiką ir įspėja apie užsitęsusią išemiją. Prieš operaciją išmatuojamas reikiamas spaudimas kraujotakai galūnėje sustabdyti, vėliau operacijos metu vertinant ligoonio kraujo spaudimą yra koreguojamas slėgis manžetėje. Tai leidžia individualiai

parinkti mažesnį manžetės spaudimą [40] ir užtikrinti mažesnį audinių traumavimą.

### **Manžetės naudojimo privalumai**

Nepaisant diskusijų ir įvairių nuomonių manžetė plačiai naudojama ortopedinių operacijų metu. Net 95% Amerikos klubo ir kelio chirurgų asociacijos narių naudoja pneumatinę movą (*manžetę*) kelio endoprotezavimui.[1] Švedijos kelio endoprotezų registro (The Swedish Knee Arthroplasty Register 2014) duomenimis 80% kelio endoprotezavimo operacijų atliekamos su manžete. Manžetės naudojimas grindžiamas "sausu" operaciniu lauku, geresnėmis matymo galimybėmis, trumpesne operacija, kokybiškesne cemento fiksacija, galimu mažesniu kraujo netekimu. Kraujo netekimas ir jo mažinimas išlieka didelė problema sąnarių endoprotezavime. Didesnis kraujo netekimas net ir esant savalaikiai ir adekvačiai terapijai didina komplikacijų riziką. Vienas pagrindinių didelės anemijos gydymo būdų – donorinio kraujo perpylimas dėl savo klinikinių ir ekonominių trūkumų turėtų būti naudojamas tik esant būtinybei.[41-45] 2010 m. gegužę 63-iojoje Pasaulinės Sveikatos Asamblėjoje priimta rezoliucija[46], kad Pasaulinė Sveikatos Organizacija užtikrintų šalyse narėse saugų ir racionalų kraujo produktų naudojimą. Vienas iš prioritetinių tikslų – tai operacinio kraujo netekimo sumažinimas, todėl manžetės naudojimas kelio sąnario endoprotezavimo metu yra visiškai pagrįstas.

Endoprotezo ilgaamžiškumui ypač svarbus kokybiškas endoprotezo tvirtinimas. Sustabdžius kraujotaką galima gerai paruošti kaulą cemento įtvirtinimui, tuo būdu, galimai sumažinti revizijų skaičių. Ledin ir kt. [6] prospektyviniame atsitiktinės imties tyrime matavo kelio komponentų migraciją radiostereometrijos būdu penkiasdešimčiai ligonių praėjus 6 mėn., 1 ir 2 metams po kelio endoprotezavimo operacijos. Nenustatė komponentų migracijos skirtumų naudojant ir nenaudojant manžetę kelio

endoprotezavimui. Panašius rezultatus pateikia Molt ir kt. [47] teigdamas, jog manžetės naudojimas nepagerina cemento fiksacijos. Vis dėlto radiostereometrinė analizė tiksliai neatspindi klinikinių rezultatų. Nors abiejuose straipsniuose tiriamųjų imtis apskaičiuota buvo korektiškai, tačiau nebuvo pakankama, kad galima būtų palyginti didelius migracijos nuokrypius turinčius ligonius, kuriems potencialiai ateityje gali išklbti endoprotezai. Literatūroje trūksta ilgalaikių tyrimų duomenų analizės, įrodančios geresnius atokius endoprotezų išlikimo rezultatus naudojant manžetę, todėl yra reikalingi didelės apimties tyrimai, registrų duomenys.

### **Manžetės naudojimo trūkumai**

Manžetė tiesiogiai traumuoja audinius, gali sąlygoti didesnę pooperacinį skausmą, lėčiau atsistatančią ar blogesnę galūnės funkciją, sukelti įvairius minkštųjų audinių sužalojimus, didinti tromboembolinių komplikacijų riziką, lėtinti žaizdos gijimą, didinti infekcijos riziką. Visos komplikacijos ar bet koks ilgesnis sveikimas yra žalingi ir pavojingi ligoniui, taip pat tai yra ir papildoma našta medicinos sistemai, ypač jei galima būtų sumažinti riziką ar visiškai to išvengti.

Su manžetės naudojimu siejamos komplikacijos – tai odos, minkštųjų audinių ir raumenų, kalcifikuotų kraujagyslių, nervų pažeidimas, padidėjęs tinimas, sąnarių sustingimas, rečiau – plaučių edema ar ūmus širdies nepakankamumas.[18] Sisteminis poveikis paprastai yra siejamas su manžetės pripūtimu ir išleidimu, vietinis poveikis gali būti sukeltas tiek tiesioginio spaudimo, tiek audinių esančių žemiau manžetės išemijos.[48]

Ilgesnis manžetės laikas, sąlygojantis didesnę audinių išemiją, yra esminis komplikacijų rizikos faktorius.[15] Tai patvirtina ir daugelis studijų.[15, 24, 49, 50] 10 min. ilgesnis užspaustos manžetės laikymas padidina komplikacijų riziką.[20] Papildomos 30 min. išemijos didina nervų pažeidimo riziką (šansų

santykis 2,8).[51] Rathod[52] ir Fan[21] pateikia, kad trumpesnis manžetės užspaudimas (tik cementavimo metu) sumažina ankstyvų komplikacijų.

Oda po manžete žalojama tiesioginio spaudimo bei veržimo ir tempimo jėgų poveikio. Gali atsirasti odos nubrozdinimai, serozinės pūslės, įplyšimai ar net nekrozės.[53] Spaudimo pažeidimai sukeliama tiesiogiai nepageidaujamo spaudimo arba kartu su šlyties jėgomis (European Pressure Ulcer Advisory Panel, EPUAP 2009). Spaudimo sukelti odos pažeidimai chirurginiams ligoniams siekia 12-49%.[54, 55] Odos sužalojimų rizikos faktoriai – moteriška lytis, antra ir sunkesnė ASA sveikatos būklė, bloga mityba.[56] Drėgna oda yra jautresnė spaudimui ir veržimui.[57] Skysčiai susigėrę į apsauginio sluoksnio medžiagą gali pažeisti odą.[58, 59] Antiseptikai su alkoholiu gali sukelti cheminius nudegimus. Ilgesnė manžetės laikymo trukmė, didesnis spaudimas, antiseptikais permirkusi apsauginė medžiaga po manžete didina cheminio nudegimo riziką.[60]

Manžetės naudojimas didina nervų pažeidimo riziką.[18, 19, 24] Nervų pažeidimus naudojant manžetę lemia keletas faktorių. Svarbiausias – tai išemija bei jos kombinacija su spaudimu ir šlyties jėgomis, atsirandančiomis dėl manžetės veržimo. Yra galimi dviejų tipų nervų pažeidimai. Pirmas – mielininio dangalo pažeidimas sąlygojantis lokalią demielinizaciją ir elektrinio impulso sklaidimo sutrikimus. Simptomams praeiti reikia mažiausiai 2 mėnesių. Antras tipas – nervo skaidulų, aksonų pažeidimas. Žemiau pažeidimo srities nervinės skaidulos degeneruoja, sutrinka funkcija. Nervo regeneracija yra lėta, simptomai gali tęstis 6 mėn. Kompresija gali sukelti įvairaus laipsnio nervų funkcijos pažeidimus. Simptomai gali įvairuoti nuo parestezijų iki visiško jutimo praradimo, nuo nedidelio raumenų silpnumo iki paralyžiaus,[61] nuo greitai praeinančių iki negrįžtamų pakitimų.[62] Didelės mielinu padegtos nervų skaidulos jautresnės spaudimui negu mažos nemielinizuotos, tačiau mažos mielininio dangalo neturinčios skaidulos jautresnės išemijai.[63] Nervų pažeidimo riziką didina netolygus spaudimas po manžete. Skirtumas tarp

centrinės ir kraštinių manžetės zonų spaudimų dar labiau padidėja labiau pripūtus manžetę.[62] Dobner ir Nitz[64] nustatė pakitimus elektromiografijose (EMG) net 71% ligonių, kuriems buvo naudota apatinės galūnės manžetė. EMG pakitimai koreliavo su silpnesne funkcija ir vėlyvesniu atsistatymu. Galima tokių pakitimų priežastis – tuo laiku naudotas didelis manžetės spaudimas (vidutinis 393 mmHg). Olivecrona[65] nurodo, jog nervų pažeidimo rizika ženkliai sumažėja naudojant mažesnį manžetės spaudimą. Odinsson[66] duomenimis nervų pažeidimai yra reti naudojant manžetę ir siekia vos 0,03%. Tyrime duomenys buvo rinkti retrospektyviai, todėl galimai nėra tikslūs. Olivecrona[65] duomenimis nervų pažeidimai nustatyti 2% ligonių. Horlocker[65] nustatė stiprią koreliaciją tarp nervų pažeidimo ir ilgos manžetės laikymo trukmės, neurologinės komplikacijos nustatytos net 7,7% grupėje, kurioje vidutinė manžetės laikymo trukmė buvo 145 min. Jacob ir kt.[50] nustatė, jog ilgesnis manžetės naudojimas didina nervų sužalojimų riziką ( $\chi^2=1,3$ ,  $p=0,003$ ). Skeleto raumenys yra jautresni išemijai negu nervai. Manžetės sukelta galūnės išemija sąlygoja metabolinius bei mikrocirkuliacijos pakitimus, kurie būna labiau išreikšti ilgiau pripūtus manžetę, o taip pat naudojant didesnį spaudimą. Literatūroje aprašoma, jog grupėje, kurioje nebuvo naudota manžetė kelio endorpezavimo metu, buvo didesnė judesių amplitudė,[67-69] anksčiau ligoniai įvykdavo tiesios kojos kėlimo testą.[67] Cahng ir kt.[70] nustatė, jog didesnę lenkimo amplitudę pasiekia ligoniai, kuriems manžetė išleista prieš užsiuvant žaizdą negu laikant pripūstą visos operacijos metu, nors skirtumai vėliau mažėja.

Manžetės pripūtimas ir išleidimas sukelia hemodinamikos ir metabolizmo pokyčius. Sustabdžius kraujotaką vystosi audinių išemija, acidozė, hiperkalemija.[62] Atleidus manžetę mažėja kraujo spaudimas, nes staiga didelis kiekis kraujo iš cirkuliacijos grįžta į galūnę.[71] Reaktyvinė hiperemija gali padidinti kraujavimą iškart po manžetės atleidimo.[19] Gali kristi kūno temperatūra dėl grįžtančio veninio kraujo iš vėsesnės galūnės.[48, 72, 73]

Toksiniai metabolitai, papuoļę į cirkuliaciją iš išeminės galūnės, gali sukelti sisteminę metabolinę disfunkciją dėl pH ir pO<sub>2</sub> sumažėjimo, pCO<sub>2</sub>, K<sup>+</sup> ir laktatų padidėjimo.[74]

Trombembolijos yra vienos sunkiausių didelės apimties ortopedinių operacijų komplikacijų. Pooperacinės giliųjų venų trombozės (GVT) rizika ortopedinių operacijų metu yra sąlyginai didelė, todėl įvertinti manžetės naudojimą, kaip nepriklausomą rizikos faktorių, negalima.[18] Tai yra multifaktorinė komplikacija. Teoriškai, ne tik didelės operacijos, bet ir manžetės sukelta venostazė ir galimas aterosklerozės pažeistų kraujagyslių traumavimas didina GVT riziką.[18] Keletas tyrimų[75, 76] pateikia, jog manžetės naudojimas didina fibrinolizę ir koaguliaciją. Kelio endoprotezavimo (KE) operacijų metu manžetės naudojimas gali indukuoti elastazės išskyrimą iš neutrofilų bei reaktyvių deguonies produktų susidarymą,[75] tai gali įtakoti GVT ir plaučių embolijos (PE) išsivystymą.

Dalis autorių pateikia dažniau nurodomą stipresnį pooperacinį skausmą naudojant kelio sąnario endoprotezavimo metu manžetę,[6, 67, 77, 78] tačiau kita dalis tyrimų nenustatė skirtumų.[69, 79]

Žaizdos hipoksija ir sumažėjusi pooperacinė audinių perfuzija apsunkina žaizdos gijimą bei didina ankstyvos infekcijos riziką.[19, 67, 80]

Manžetė, spausdama šlaunies raumenis, pakeičia girnelės paslankumą ir judesius,[3-5] taip pat apsunkina minkštųjų audinių balansavimą operacijos metu. Dar vienas iš manžetės trūkumų tai, kad sumažina sterilų operacinį lauką šlaunies srityje. Ypač sudėtinga tinkamai fiksuoti manžetę mažo ūgio nutukusiems ligoniams.[6] Pati manžetė gali būti infekcijos šaltinis.[81, 82] Nuo 9 iki >385 bakterijų kolonijų buvo išauginta iš visų manžetėčių pasėlių. 99% sumažėja manžetės užterštumas, nuvalius alkoholiu impregnuota servetėle.

Magistralinių kraujagyslių pažeidimas kelio sąnario endoprotezavimo metu yra retas sužalojimas (0,1%, 37 iš 39196 atvejų).[83] Manžetę naudojant visos operacijos metu galima nepastebėti kraujagyslių pažeidimo. Pavėluotas

pakinklio arterijos sužalojimo nustatymas ir užsitęsusi galūnės išemija yra kritiniai faktoriai, galintys nulemti blogas išėtis.

Viena didžiausių problemų, apsunkinanti tyrimų rezultatų palyginimą, o taip pat ir galinti paversti skirtumus nereikšmingais, yra gausybė faktorių, galinčių įtakoti kraujo netekimą, o taip pat ir komplikacijų išsivystymą. Tam įtakos gali turėti: ligonio lydinčios ligos, vartojami vaistai, ūgis, kūno svoris, lytis, kelio patologija, deformacija, kontraktūra, operacijos apimtis ir trukmė, endoprotezo modelis, chirurgo įgūdžiai, manžetės techninės charakteristikos, spaudimas ir trukmė, dreno ar įvairių žaizdos drenažo sistemų naudojimas, dreno atspaudimo laikas ir siurbimo slėgis, anesteziologo įtaka (nuskausminimo rūšis, arterinis kraujo spaudimas (AKS) operacijos metu, infuzinė terapija), naudojamos lokalias ir hemostazę gerinančios priemonės, kojos pakėlimas, spaudžiantys tvarščiai, šalčio aplikacija. Kita vertus, sprendžiant apie manžetės žalą literatūroje nurodoma, kad matuojamas skausmas, tinimas, judesių apimtis, taikomos įvairios funkcinės skalės ir kt. Daugeliu atvejų šie parametrai nesiskiria ar skiriasi mažai. Esant keliais laipsniais patikimai didesnei judesių amplitudei, šios skaitinės reikšmės klinikinė reikšmė dažniausiai nėra žinoma. Juolab, ilginiui šie skirtumai niveliuojasi. Hospitalizacijos trukmės palyginimas naudojant skirtingas manžetės taktikas būtų objektyvus ne tik klinikinės, bet ir finansinės naudos įrodymas.

### **Kraujo netekimo vertinimo metodai**

Nėra vieningos nuomonės lyginant kraujo netekimą atliekant kelio endoprotezavimo operaciją su ar visiškai be manžetės. Dalis autorių nustato kraujo netekimo sumažėjimą naudojant manžetę[18, 22, 84, 85], kiti autoriai nenustato skirtumo[23, 24, 75, 86, 87]. Dalis autorių[68, 88] kontraversiškai pateikia didesnį kraujo netekimą naudojant manžetę. Tyrimuose, lyginusiuose skirtingas manžetės taktikas, taip pat nėra vieningos nuomonės. Lygindamas

manžetės naudojimą laikotarpiu nuo pjūvio iki cemento sustingimo su naudojimu visos operacijos metu Rama[16] ir Zan[17] metaanalizėse nustatė didesnį kraujo netekimą atleidus manžetę anksčiau, tačiau Zhang[15] tokių skirtumų nerado. Lyginant manžetės naudojimą laikotarpiu nuo pjūvio iki cemento sustingimo su kraujotakos sustabdymu tik cementavimo metu, Mittal[8] nustatė patikimai didesnį hemotransfuzijų poreikį trumpiausioje manžetės užspaudimo grupėje ir dėl to tyrimą nutraukė. Priešingas išvadas pateikia Tarwala,[89] nors ir nustatė 100 ml didesnį apskaičiuotą kraujo netekimą trumpalaikio manžetės naudojimo grupėje, tačiau įvardijo, jog tai nėra kliniškai svarbu. Fan ir kt.[21] nenustatė kraujo netekimo skirtumų lygindami manžetės naudojimą tik cementavimo ir visos operacijos metu. Tokie prieštaringi rezultatai galimai yra dėl kraujo netekimo vertinimo įvairovės. Abejonių nekyla, kad užspaudus manžetę visos operacijos metu, intraoperacinis kraujavimas bus minimalus. Tačiau po operacijos didelė netekto kraujo dalis patenka į audinius, todėl jo vizualiniais būdais nustatyti negalima. Taip pat kraujo netenkama hemolizės būdu.[90] Tyrimai pateikiantys tik siurblio ir drenažo duomenis yra nepakankamai tikslūs. Dalis netekto kraujo lieka neišmatuotas, pvz. patekęs ant operacinės grindų. Išmatuojamas kraujo netekimas sudaro vos 50% tikro kraujo netekimo.[90] Įvairių operacijų metu nematomas kraujo netekimas gali labai skirtis. Vienas iš būdų palyginti kraujo netekimą – kraujo transfuzijų skaičiavimas.[87] Deja, šis metodas taip pat nėra pakankamai jautrus, kraujo transfuzijos taikomos tik esant dideliame kraujo netekime. Po kelio sąnario endoprotezavimo jos yra retos, indikacijos eritrocitų masės transfuzijoms yra individualios, priklauso nuo ligonio bendros būklės, anemijos netoleravimo, ligoninės algoritmų, todėl jų reikšmė yra pakankamai apytikslė, be to, esant mažiems kraujo netekimo skirtumams reikalingas didelis tiriamųjų skaičius. Kraujo netekimas gali būti tiksliausiai apskaičiuojamas naudojantis matematiniais metodais, kurie taikomi numatant Hct sumažėjimą po autologinio kraujo paėmimo ir/ar



priešoperacinio kraujo atskiedimo. Visose formulėse yra naudojamas cirkuliuojančio kraujo tūrio apskaičiavimas. Kraujo netekimo įvertinimas nebūtų problema, jeigu būtų galima palyginti cirkuliuojantį kraujo tūrį prieš ir po kraujavimo. Deja, cirkuliuojantis kraujo tūris klinikinėje praktikoje dažniausiai yra nežinomas, o matematinėmis formulėmis apskaičiuotas vidutinis kraujo tūris dažniausiai nesutampa su kontroliniais tiesioginiais matavimais. 1995 m. Tarptautinės hematologijos standartizacijos tarybos ekspertų grupė nustatė, jog nėra vienos pranašesnės normalaus kraujo tūrio skaičiavimo formulės.[91] Vis dėlto apskaičiuoto kraujo tūrio netikslumas laikomas pagrindine priežastimi, dėl kurios po autologinio kraujo paėmimo Hct sumažėjimas būna žymiai didesnis negu prognozuotas. Šią prielaidą remia ir tiesioginiai kraujo tūrio matavimai, kurie dažniausiai reikšmingai nesutampa su matematiniais rezultatais. Be to, literatūroje aprašomas ne vienas perioperacinės paciento mirties atvejis dėl nepakankamo kraujo perpylimo, kai kraujo netekimo ir eritrocitų perpylimo tūrio skaičiavimai rėmėsi normalaus kraujo tūrio formulėmis ir Hb arba Hct dinamika.[92] Pastarųjų dešimtmečių skaičiavimo metodikos ieškojimais neduoda norimo tikslumo. Nustatyta, kad ilgiausiai – nuo 1974 iki 2003 metų – praktikoje naudota Bourke ir Smith formulė[93] duodavo paklaidą net iki 20%.[94] Vėliau 2003 metais sukurta ir iki šiol naudojama Meier formulė sumažino prognozių paklaidą net iki 8%.[94, 95] Nors formulėmis apskaičiuotas normalus kraujo tūris neretai yra visiškai netikslus ir todėl klinikinėje praktikoje beveik nenaudojamas, tos formulės dar yra plačiai naudojamos moksliniuose tyrimuose, nes šiuo metu joms nėra patikimos alternatyvos. Dar vienas faktorius, apsunkinantis kraujo netekimo apskaičiavimą yra tai, kad cirkuliuojančio kraujo tūris kinta įvairiais klinikiniais atvejais, t.y. ir perioperaciniu laikotarpiu. Kraujo tūris mažėja[25-27] po chirurginių intervencijų. Be to, cirkuliuojančio kraujo tūris kinta priklausomai nuo kraujo netekimo, o taip pat ir naudojamų atstatymui skysčių.[28, 29] Įvairiose

klinikinėse situacijose cirkuliuojančio kraujo tūrio ir kraujo netekimo formulių tikslumas gali skirtis.

Siekiant patikslinti cirkuliuojančio tūrio apskaičiavimo metodų tikslumą, neseniai buvo pasiūlyta homeostazinė kraujo būklių teorija paremta kintamo homeostazinio kraujo tūrio formule.[96, 97] Ji apibūdina progresyvinę plazmos tūrio adaptaciją besikeičiančiam eritrocitų tūriui cirkuliacijoje.

Kintamo homeostazinio kraujo tūrio formulės pranašumas prieš galiojančias normalaus kraujo tūrio formules yra nustatytas keliuose atliktuose tyrimuose. Pavyzdžiui, Mercuriali tyrime ir daugelyje kitų buvo nustatytas progresuojantis Hct mažėjimas imant autologinį kraują, t.y. po pirmo kraujo vieneto ( $\approx 400$  ml) paėmimo Hct sumažėja vidutiniškai 3%, o po trijų vienetų – jau 10%, o ne 9% kaip galima tikėtis.[95, 98] Šį dėsningumą buvo pabandyta atkurti matematiškai, kraujo netekimo įvertinimui pritaikius tradicinę Nadler normalaus kraujo tūrio formulę ir naują homeostazinio kraujo tūrio formulę. Buvo nustatytas reikšmingai didesnis naujosios formulės tikslumas matematiškai numatant minėtą progresyvinį Hct mažėjimo pobūdį.[96] Kitame tyrime su 16 pacientų po planinių klubo endoprotezavimo operacijų, panaudojant tas pačias formules, taip pat buvo nustatytas reikšmingai geresnis naujosios formulės tikslumas numatant Hct padidėjimą po eritrocitų transfuzijos.[99]

Neseniai paskelbtame Jacob tyrime su 53 pacientėmis po 10 val. badavimo prieš planinę ginekologinę operaciją, netikėtai buvo nustatyta, kad tiesioginiais kraujo tūrio nustatymo metodais išmatuotas kraujo tūris ne tik nebuvo mažesnis už vidutinį normalų, apskaičiuotą remiantis amžiumi ir tiriamųjų fiziniais parametrais, bet buvo netgi didesnis.[100] Tokie radiniai prieštarauja ne tik klinikinei logikai, bet ir gerai patikrintai nuostatai apie priešoperacinio badavimo sukiamą skysčio trūkumą, kuris siekia 0.5-1.0 ml/kg per badavimo valandą.[101, 102] Pritaikius normalaus kraujo tūrio apskaičiavimui homeostazinio kraujo tūrio formulę, buvo nustatyta, kad, visgi,

badavimas sukėlė kraujo tūrio sumažėjimą, t.y. išmatuotas kraujo tūris buvo mažesnis už apskaičiuotą homeostazinį kraujo tūrį. Visi minėti tyrimai dar neįrodo naujosios formulės klinikinio patikimumo, tačiau suteikia pagrindą tęsti jos įvertinimo tyrimus.

### **Kraujo cirkuliacijos standartizavimas taikant individualią skysčių terapiją**

Dar vienas svarbus faktorius galintis iškraipyti kraujo netekimo rezultatus – tai ligonio hidratacijos svyravimai. Kraujo atskiedimas fiziologiškai svyruoja paros bėgyje, dėl ko keičiasi ir Hb bei Hct parametrai.[11] Todėl, esant nedideliame kraujo netekime, gali būti sunku atskirti kraujavimą nuo hidratacijos sukeliama Hct mažėjimo. Vien dėl hidratacijos pokyčių įtakos perioperaciniams Hct ir Hb tyrimams, kraujo netekimo apskaičiavimas remiantis šių parametrų dinamika yra netikslus. Pridėjus normalaus kraujo tūrio formulę netikslumą, kraujo netekimo palyginimas tos pačios chirurginės intervencijos pacientų tarpe tampa neobjektyvus. Vadovaujantis galiojančiomis kraujo tyrimų atlikimo taisyklėmis, kraujo atskiedimo standartizavimo tikslu rekomenduojama 60 min. iki tyrimo nenaudoti jokių skysčių ir maisto. Pirmiausia, tą retai įmanoma užtikrinti perioperaciniame laikotarpyje. Antra, gausūs tyrimai panaudojantys tūrio kinetinę analizę parodė, kad net griežtai kontroliuotas skysčių apribojimas iki Hb ar Hct tyrimų paėmimo yra neefektyvus. Minėti tyrimai nustatė, kad tuo metu individų hidratacijos būklė gali reikšmingai skirtis.[12-14] Suprantama, kad be individualių fiziologinių savybių tokius skirtumus sąlygoja ir skirtinga hidratacijos būklė, buvusi iki skysčių apribojimo.[102] Racionali perioperacinė skysčių terapija gali ženkliai pakeisti išėtis.[36, 103] Universalių skysčių skyrimo rekomendacijų reikšmė greito sveikimo programoms po operacijų nėra žinoma, skysčių skyrimas gali kisti priklausomai nuo operacijos apimtys bei ligonio būklės.[104] Literatūroje nėra pakankamai specifinių įrodymais grįstų rekomendacijų, kaip turėtų būti taikoma perioperacinė skysčių terapija

atliekant pirminį KE. Atsižvelgiant į kraujo netekimą skiriamų skysčių kiekis (kristaloidų ar kristaloidų ir koloidų) įvairuoja nuo 1 iki 5 litrų. Nepaisant abejonių[105, 106] skysčių infuzijos kartojimas pagal širdies sistolinio tūrio pokyčius yra plačiai naudojamas perioperacinei volecijai koreguoti ir gerina didžiųjų operacijų rezultatus.[36] Daugiau nei prieš dešimtmetį tradicinę praktiką, kai skysčių tūris nustatomas iš anksto, pakeitė individualus skysčių skyrimas, t. y. į tikslą nukreipta skysčių terapija (tikslinė skysčių terapija, TST; angl. goal-directed fluid therapy).[107, 108] Mėginu siekiama individualiai maksimalizuoti su kraujotaka susijusius tikslinius parametrus.[107] Manoma, kad skysčių skirti tikslinga tik tol, kol infuzija gerokai didina statinius parametrus. Pavyzdžiui, infuziją tikslinga tęsti, jeigu po 200 ml koloido boliuso praėjus 5 min. širdies sistolinis tūris padidėja >10% pradinio atžvilgiu.[107] Numatomas atsakas į skysčių infuziją nustatomas dinaminiais parametrais, tokiais kaip širdies sistolinio tūrio variacija (svyravimų amplitudė) dirbtinės plaučių ventiliacijos ciklo metu.[109] Intratorakalinio slėgio svyravimo sukiamas veninio pritekėjimo į širdį kitimas imituoja skysčių infuzijos sukiamus prieškrūvio pokyčius. Tai leidžia numatyti statinio parametro atsaką į būsimą skysčių skyrimą. Infuzija tikslinga, jeigu dinaminis parametras yra >10%. Taip išvengiama nereikalingo skysčių mėginio, bet būtina dirbtinė plaučių ventiliacija ir sinusinis širdies ritmas, o tai riboja metodo pritaikomumą. Į tikslą nukreiptos skysčių terapijos algoritmais siekiama maksimalizuoti su kraujotaka susijusius tikslinius parametrus. Taip tikimasi optimizuoti hemodinamiką, audinių ir organų perfuziją. Susirūpinimą kelia tai, jog tam būtinas plazmos tūrio padidinimas koloidais gali sutrikdyti audinių hidratacijos procesus. Visų pirma, koloidai neaprūpina plazmos laisvuju vandeniu, reikalingu audinių hidratacijai. Be to, nustatyta, kad yra fiziologinis tikslinis kraujo tūris, kurį organizmas stengiasi atkurti po skysčių infuzijos sukeltų nuokrypių. Perioperacinės kristaloidų[14, 110] ir koloidų[111] infuzijos sukelia greitesnę po to sulašinto kristaloido eliminaciją. Teoriškai tikėtina, kad

kristaloido infuzijos eliminacija taip pat yra greitesnė, jei normovolemijos sąlygomis po jos lašinamas koloidas. Hipotezė remiasi tuo, jog su koloidu „surištas“ vanduo negali būti pašalintas taip greitai kaip kristaloiduose esantis „laisvas“ vanduo, nes tam būtinas koloido fermentinis skilimas ir eliminacija trunka gana ilgai – valandomis. Todėl, siekiant atkurti fiziologinį tikslinį kraujo tūrį, iš plazmos gali būti išstumiamas laisvasis (hidratacijai skirtas) vanduo ir deponuojamas elastinguose audiniuose, pvz., odoje. Todėl, kad ir kokia būtų izoosmosinių- izoonkotinių skysčių lašinimo seka, jų plazmos atskiedimo efektyvumas turėtų mažėti pasiekus individualų fiziologinį tikslinį kraujo tūrį. Tokiu atveju plazmos atskiedimo efektyvumas turi mažėti atliekant kartotinius intraveninio skysčio mėginius tiek su kristaloidais, tiek su koloidais. Tai hipotezė tyrimams ieškant racionalaus kristaloidų ir koloidų derinimo. Minėtos prielaidos apie galimą audinių hidratacijos procesų sutrikdymą taikant TST algoritmus netiesiogiai paaiškina prieštarigus klinikinių tyrimų rezultatus, gautus analizuojant perioperacinę į tikslą nukreiptą skysčių terapiją. Praėjusio dešimtmečio publikacijose[30-34] ryškinami jos pranašumai – geresni funkciniai parametrai, trumpesnis hospitalizacijos laikas ir sergamumas po didelių operacijų, tačiau naujaisi duomenys verčia susirūpinti.[35, 36] Pavyzdžiui, Challand nerado jokios TST naudos pacientams, kuriems buvo atliktos didelės apimties storosios žarnos operacijos, ir jiems buvo nustatyta ilgesnė hospitalizacijos trukmė.[35] Tikėtina, kad prieštarigus tyrimų rezultatus lėmė skirtingos organizmo hidratacijos būklės, t. y. kraujotakos optimizavimas koloidais galėjo sutrikdyti audinių hidraciją, o nuo jos labai priklauso chirurginių žaizdų gijimas ir funkcinė rehabilitacija.

Kaip alternatyva TST algoritmui yra siūloma vertinti plazmos atskiedimą. Plazmos atskiedimo efektyvumas – tai frakcinis plazmos atskiedimo pokytis, kurį sukelia intraveninis skysčių mėginys, o plazmos atskiedimas apibūdinamas frakciniu hemoglobino koncentracijos pokyčiu pradinio atžvilgiu. Be to, nors į veną sulašinti skysčiai patenka į kraują, skysčio pasiskirstymo tarp organizmo

terpių skaičiavimai atliekami nustatant plazmos atskiedimą, nes tik jis yra svarbus nusistovint pusiausvyrai su audinių skysčiais.[112] Šiuo modeliu remiasi infuzinis plazmos atskiedimo (IPA) mėginys.[113] Kaip viena iš šio mėginio modifikacijų yra mažasis infuzinis plazmos atskiedimo (mIPA) mėginys, kurio metu taikomas mažesnis boliusų tūris – 2,5-5,0 ml/kg.[114-118] Dėl mažesnio tūrio galima taikyti daugiau boliusų, atlikti juos dažniau. Atliekant mIPA mėginį prieš ir po operacijos būtų ligoniui optimizuotas skysčių skyrimas, tuo pačiu standartizuotas kraujo atskiedimas kraujo tyrimų paėmimo metu. Tai galėtų reikšmingai pagerinti parametrų reikšmės interpretaciją ir jų dinamikos klinikinį įvertinimą. Šie metodai mūsų žiniomis nebuvo taikyti iki šiol vertinat kraujo netekimą kelio sąnario endoprotezavimo metu. Taip pat reikia įvertinti individualios skysčių terapijos klinikinę naudą lyginant grupę, kuriai taikyta individuali perioperacinė skysčių optimizacija, su grupe, kuriai pritaikytas įprastinis intraveninių skysčių skyrimas.

### **Manžetės naudojimo taktikos**

Egzistuoja trys dažniausios manžetės naudojimo taktikos:

- a) nuo pjūvio iki cemento sustingimo,
- b) nuo pjūvio iki žaizdos užsiuvimo,
- c) tik cementavimo metu.

Iki šiol atliktų tyrimų duomenys prieštaringi. Nėra vieningos nuomonės dėl manžetės naudos ir žalos atliekant kelio endoprotezavimo operaciją. Trumpesnė operacijos trukmė, o taip pat ir žaizdos ekspozicija galėtų sumažinti pooperacinių komplikacijų skaičių.

Ilgesnė manžetės trukmė didina komplikacijų riziką.[16, 20, 49, 50] Zan ir kt.[17] metaanalizėje pagal 10 tyrimų duomenis[9, 119-126] pateikia, kad atleidus manžetę po cemento sustingimo buvo nustatyta mažiau ir didžiųjų (ŠS=0.32; 95% PI 0.10-1.00; p=0,05), ir mažųjų (ŠS=0.39; 95% PI 0.23- 0.67; p=0,0007) komplikacijų. Rama ir kt.[16] duomenimis šioje grupėje yra ne tik

mažesnis lokalių komplikacijų dažnis, bet buvo mažiau ir kartotinių operacijų negu manžetę pripūtus visai operacijai. Zhang ir kt.[15] apibendrina, jog atleidus manžetę po cementavimo bendras (n = 468, RS = 0.50, 95% PI 0.26-0.95, p=0.034), o taip pat ir didžiųjų (n = 326, RS = 0.33, 95% PI 0.11-0.99, p=0.049) komplikacijų skaičius mažėja. Butt ir kt.[49] duomenimis, kuo ilgesnis manžetės laikas, tuo ilgesnė sekrecija iš žaizdos (p=0,03). Mittal ir kt.[8] lygindamas manžetės taikymą tik cementavimo metu nerado didžiųjų komplikacijų skirtumų. Alcelik ir kt.[18] nustatė, kad mažosios komplikacijos yra dažnesnės naudojant manžetę kelio sąnario endoprotezavimo metu. Vis dėlto esami įrodymai nėra pakankami, kad ankstyvas manžetės atleidimas būtų pranašesnis už vėlyvą.[15]

Nėra žinomas manžetės naudojimo naudos ir rizikos santykis. Galimai vienas svarbiausių faktorių galintis pabloginti operacijos rezultatus yra manžetės uždėjimo trukmė. Siekiant sumažinti komplikacijų riziką yra siūloma nenaudoti manžetės visos operacijos metu. Šiuo metu viena labiausiai paplitusių manžetės naudojimo taktikų nuo pjūvio iki cemento sustingimo. Taip pat kaip alternatyva visiškai manžetės nenaudojimui yra siūlomas kraujotakos sustabdymas tik cementavimo metu.[18] Kita vertus, kraujo netekimas galėtų skirtis taikant skirtingas manžetės naudojimo taktikas, o manžetės sukeltos komplikacijos yra mažai reikšmingos, greitai praeinančios, todėl manžetę galima naudoti ir ilgiau be didelės rizikos.[127]

Iki šiol atliktų tyrimų duomenys prieštaringi. Nėra žinoma optimali manžetės naudojimo taktika, taip pat nėra vieningos nuomonės lyginant kraujo netekimą, funkcinius rezultatus ir komplikacijų riziką. Tai pirmas tyrimas, iki šio tyrimo nebuvo palygintos visos trys skirtingos manžetės naudojimo taktikos kartu.

## Tyrimo metodika

### Tyrimo leidimai

Tyrimo protokolas yra patvirtintas Vilniaus regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto (Vilnius, M. K. Čiurlionio 21/27, LT-03101, Lietuva). Komiteto pirmininkas G. Andriulionis. Leidimas Nr. 158200-9-071-22 išduotas 2009-09-16 bei papildytas 2009-11-05 (pažymos Nr. 158200-R-44). Tyrimas registruotas Clinicaltrials.gov (NCT01355900).

### Tiriamieji

Tyrimas atliktas Respublikinėje Vilniaus universitetinėje ligoninėje nuo 2010-01-04 iki 2014-01-23. Ligonių įtraukimo ir atmetimo kriterijai pateikti 1 ir 2 lentelėse.

#### **1 lentelė. Įtraukimo kriterijai**

- Tiriamųjų grupėse moterų ir vyrų pasiskirstymas atsitiktinis
- Priešoperacinės fizinės būklės įvertinimas pagal Amerikos anesteziologų draugijos (*angl.* American Society of Anesthesiologists, ASA) klasifikaciją: įtraukiami tik antros klasės pacientai (ASA-2)
- Numatomos operacijos ir anestezijos pobūdis: kelio sąnario pirminio cementinio endoprotezavimo operacija regioninėje (spinalinėje-epidurinėje) nejautroje
- Tiriamųjų amžius 50-80 metų
- Pasirašytas sąmoningas ir informuotas sutikimas dalyvauti tyrime

#### **2 lentelė. Atmetimo kriterijai**

- Onkologinė, hematologinė, kepenų, inkstų patologija, korekcijos reikalaujanti anemija,
- Krešėjimo sutrikimai arba ikioperacinis antikoagulantų naudojimas,



- Anamnezėje buvę giliųjų venų uždegimas, tromboembolinės komplikacijos, plaučių edema arba ūmus širdies nepakankamumas,
- Kacheksija (KMI<20) arba nutukimas KMI>40,
- Didelė kelio deformacija (varus >15°) arba kontraktūra >20°,
- Intraveninė skysčių infuzija, taikyta per 24 valandas iki tyrimo,
- Psichinės sveikatos sutrikimai, kurie gydomi medikamentais, išskyrus selektyvius serotonino inhibitorius,
- Gausus alkoholio naudojimas (>5 vnt. per dieną), narkomanija,
- Kontraindikacijos spinalinei- epidurinei anestezijai,
- Operuos chirurgas, nedalyvaujantis tyrime,
- Operacijos pradžia vėlesnė nei 09:00,
- Dalyvavimas kitame tyrime,
- Sergantys reumatoidiniu artritu, cukriniu diabetu
- Buvusi atvira protezuojamo kelio chirurgija,
- 6 mėn. ir daugiau be pertraukų naudoti nespecifiniai prieš uždegiminius vaistai maksimaliomis dozėmis,
- Operaciniai atmetimo kriterijai:
  - Per 1 val. ir 40 min. nuo manžetės pripūtimo neįcementuoti komponentai (I ir IV grupės) arba neužsiūta žaizda (II grupė),
  - Girnelę fiksuojančių išorinės pusės raiščių atlaisvinimas,
  - Sinovektomija ar kita papildoma chirurginė procedūra, didinanti operacijos apimtį ir kraujavimą,
  - Girnelės endoprotezavimas.

### **Tiriamosios grupės**

1 grupė – manžetė pripūčiama prieš pradėdant KE operaciją ir išleidžiama užbaigus cementavimo etapą.

2 grupė – manžetė pripūčiama prieš implanto įcementavimą ir išleidžiama jį užbaigus.

3 grupė – manžetė pripučiama prieš pradėdant KE operaciją ir išleidžiama ją užbaigus.

4 grupė – manžetės taktika kaip ir 1 grupės, tačiau šiai grupei netaikoma TST algoritmas ir mIPA mėginys.

Tyrimo grupės detaliau aprašytos tyrimo eigoje.

### **Tyrimo eiga**

Tyrimo eigoje išskiriami 3 etapai: (I) priešoperacinis, (II) operacinis, (III) ankstyvas pooperacinis laikotarpis (iki 6-tos pooperacinės paros).

***Priešoperacinis laikotarpis (I tyrimo etapas):*** laikotarpis nuo tyrimo dalyvių atrankos iki atvykimo į operacinę.

Tyrimo dalyvių atranka. Prieš operaciją chirurgo ir anesteziologo apžiūros metu įvertinus asmenį pagal įtraukimo ir atmetimo kriterijus, pacientui pasiūloma dalyvauti tyrime, supažindinama su tyrimo esme ir jo eiga. Sutikęs ligonis pasirašo asmens sutikimo dalyvauti tyrime formą.

#### I-as ištyrimas

1. Atliekamas standartinis ligonio ištyrimas prieš kelio sąnario endoprotezavimo operaciją: nusiskundimai, ligos anamnezė, lydinčios ligos, įvertinama bendra ligonio būklė, fizinės būklė pagal Amerikos anesteziologų draugijos (*angl.* American Society of Anesthesiologists, ASA) klasifikaciją, individualiai įvertinami tiriamųjų anemijos netoleravimo rizikos faktoriai ir nustatoma kritinė Hb reikšmė (2 priedas). Tyrimo metu nustačius žemesnę negu kritinę Hb reikšmę, atliekamas anemijos toleravimo įvertinimas, o nustačius netoleravimą (3 priedas) – atliekama eritrocitų transfuzija.
2. Įvertinama ligonio galūnės deformacija, judesių amplitudė.
3. Atliekamas priešoperacinis tiriamųjų fizinio krūvio toleravimo ir galūnių funkcijos įvertinimas. Taikomas dozuoto fizinio krūvio (DFK-1) mėginys – atsistojimo-ir-ėjimo (*angl.* 'Timed up and go' arba TUG-test) testas.

Išmatuojamas laikas, per kurį pacientas atsistoja nuo kėdės, nueina 3 metrus, sugrįžta ir atsisėda. Tyrimas pradedamas tiriamajam sėdint kėdėje su porankiais. Sėdint patogiai jo nugarą turi remtis į kėdės atlošą. 3 metrų atstumu nuo kėdės ant grindų lipnia juosta užklijuota tiriamajam aiškiai matoma žymė, iki kurios pacientas pakilęs nuo kėdės turi nueiti, apsisukti ir grįžęs vėl patogiai atsisėsti kėdėje. Prieš pradedant atlikti tyrimą pacientas instruktuojamas: „Lėtai ir aiškiai tariant žodį „eiti“ jis turi atsistoti, nueiti iki ant grindų pažymėtos vietos, apsisukti ir grįžus prie kėdės, atsisėsti. Taip pat tiriamojo paprašoma atsakyti, ar suprato tyrimo instrukciją. Tiriamasis eina jam įprastu eisenos tempu. Tiriamojo judėjimo laikas skaičiuojamas sekundėmis. Sekundometras įjungiamas ištariant žodį „eiti“ ir išjungiamas tiriamajam patogiai atsisėdus ant kėdės. Tiriamasis avi jam įprastą avalynę, gali naudotis jam įprastomis pagalbinėmis vaikščiojimo priemonėmis, tačiau eiti negali padėti kitas asmuo. Atliekamo veiksmo laikas nėra reglamentuojamas, tiriamasis atlikdamas tyrimą gali sustoti ir ilsėtis, jei jam to reikia. Tiriamajam turi būti suteikta galimybė pasitreniruoti atlikti tyrimą neribojant tyrimo laiko.

Tyrimo įvertinimas:

- 10 sekundžių – normalus tiriamojo aktyvumas;
  - 20 sekundžių – geras tiriamojo aktyvumas, gali vaikščioti savarankiškai ir nebūtina pagalbinių priemonių vaikštant;
  - 30 sekundžių – tiriamasis nėra pakankamai aktyvus, negali savarankiškai išeiti laukan, būtina pagalbinių priemonių vaikštant.
4. Vertinama ligonio būklė pagal WOMAC 3.1 Index (VA) ir KSS skalę.
  5. Matuojama abiejų kojų apimtis ties girnelės viršūne bei 10 cm aukščiau.
  6. Ištiestos kojos kėlimo testas. Vertinamas teigiamai, kai ligonis gali pakelti ištiestą koją, be to, yra ne didesnis kaip 10° laipsnių skirtumas tarp pasyvaus ir aktyvaus kelio tiesimo.

7. Artrozės laipsnis vertinamas priešoperacinėse rentgenogramose pagal D.L. Holden klasifikaciją[128]:

I laipsnis – susiaurėjęs sąnarinis tarpas, maži osteofitai, nedidelė subchondrinė sklerozė;

II laipsnis – ženkliai susiaurėjęs sąnarinis tarpas, dideli osteofitai bei subchondrinė sklerozė;

III laipsnis – nėra sąnarinio tarpo, tačiau nėra ir kaulinių defektų;

IV laipsnis – ženkli subchondrinė sklerozė, kauliniai defektai, sąnarinio tarpo obliteracija.

8. Į tyrimą įtraukiami ligoniniai, kuriems galima bus atlikti endoprotezavimo operaciją užpakalinį kryžminį raištį išsaugančia sistema, t.y. kelio kontraktūra ne didesnė negu 20°, varus deformacija mažiau 15°, kaulo defektai, kuriems užpildyti reikalinga kaulinė plastika.

Taikyta įprastinė priešoperacinė dieta.

Premedikacija vakare. 21:30 val. ortopedinio traumatologinio skyriaus palatoje tyrimo dalyvis premedikuojamas Lorazepamo 1.0 mg tablete. Esant nemigai, t.y. neužmigus iki 24 val. ir praėjus >60 min. nuo pirmos tabletės, skiriama papildoma Lorazepamo 1.0 mg tabletė.

Premedikacija iš ryto. 6:30 val. ortopedinio traumatologinio skyriaus palatoje tyrimo dalyvis premedikuojamas Lorazepamo 1.0 mg tablete.

Perkėlimas į operacinę: tiriamieji vežami į operacinę 07:00.

***Operacinis laikotarpis (II tyrimo etapas):*** laikotarpis nuo tyrimo dalyvio atvykimo į operacinę iki perkėlimo į pooperacinę palatą.

Venos kateterizavimas. Kateterizuojama periferinė vena ir atliekama intraveninė premedikacija Sol. Fentanyl 0.1 mg, tačiau intraveninių skysčių skyrimas nepradedamas.

Šlapimo pūslės kateterizavimas.

Pradedama taikyti įprastinę minimalią būtiną perioperacinę stebėseną: netiesioginį arterinį kraujo spaudimą, kraujo deguonies įsotinimo stebėseną (pulsoksimetriją) ir EKG.

Atplėšus randomizacijos voką ligonis atsitiktinai priskiriamas vienai iš 4 grupių (žr. Tiriamųjų atsitiktinis įtraukimas į tyrimą).

Pastaba: Tolesnės eigos ypatumai, taikomi 4 tiriamųjų grupei. Taikoma tik įprastinė minimali būtina perioperacinė stebėseną, ir netaikomas (a) perioperacinis hidratacijos įvertinimas apklausa- apžiūra, ir netaikomas (b) cirkuliacijos optimizavimas TST algoritmu bei mIPA mėginiu. Po venos kateterizavimo, priešoperacinei rehidratacijai srove sulašinama 10 ml/kg Ringerio tirpalo. Po 20 min. ekvilibracijos paimamas kraujo tyrimas priešoperacinio Hb nustatymui standartizuotame plazmos atskiedime.

#### II-as ištyrimas atliekamas priešoperacinės cirkuliacijos optimizavimo metu:

Arterijos kateterizavimas. Kateterizuojama periferinė arterija (*stipininė arterija*).

Arterinio kraujo Hb ir Hct tyrimas: T0, (santykis Hb1/Hb0 bus naudojamas volelijos vertinimui). Kalibracijos tikslais ir išėtinės hemoglobino koncentracijos (Hb) bei hematokrito (Hct) nustatymui steriliu švirkštu per *stipinės arterijos* katerį paimami du arterinio kraujo mėginiai (T0a ir T0b). Pastaba: Visų tyrimo metu imamų arterinio kraujo mėginių tūris yra 3 ml; prieš mėginių paėmimą kateterio praplovimo tikslu paimama 3 ml kraujo, kuris sugrąžinamas į kraujotaką per intraveninį kateterį.

Invazinio kraujo spaudimo matavimas: iAKS-0 ir iVAKS-0. Pradedamas nuolatinis ir atliekamas tikrame laike skvarbus/ tiesioginis arterinio kraujo spaudimo matavimas. Matuojamas sistolinis/ diastolinis (iAKS) ir vidutinis (iVAKS) spaudimai.

Širdies veiklos efektyvumo stebėseną: širdies sistolinis tūris (ŠST-0) ir širdies minutinis tūris (MŠT-0). Panaudojant elektroninę jungtį su tiesioginio arterinio

spaudimo matavimo prietaisu pradėdama širdies sistolinio ir minutinio tūrio stebėseną, paremta pulsinės bangos analize.

Išmatuojamas šlapimo tūris D-0.

Priešoperacinis cirkuliavimo optimizavimas TST skysčių skyrimo algoritmu (TST-1) ir mlPA mėginiu.

1. Paimamas arterinio kraujo mėginys (T0) hemoglobino koncentracijos (Hb0) ir hematokrito (Hct0) nustatymui.
2. Atliekami matavimai: ŠST-0 ir MŠT-0.
3. Pradedama intraveninė Ringerio acetato infuzija 5.0 ml/kg/2-3 min. greičiu.
4. Skysčiai nutraukiami 5 minutėms.
5. Atliekami matavimai: ŠST-1 ir MŠT-1.
6. Apskaičiuojamas santykis  $\frac{\text{ŠST-1}}{\text{ŠST-0}}$  ir  $\frac{\text{MŠT-1}}{\text{MŠT-0}}$ ; jei bent vienas iš jų yra  $\geq 1.10$ , veiksmų seka nuo 1 iki 6 poskyrio kartojama tol, kol bent vienas iš santykių tampa  $< 1.10$ . Paraleliai vertinamas plazmos atskiedimo efektyvumas ir nustatoma, kuriuo metu po infuzijos plazmos atskiedimo efektyvumas kito mažiau 10%.
7. Paimamas arterinio kraujo mėginys (T1), hemoglobino koncentracijos (Hb1) ir hematokrito (Hct1) nustatymui.
8. Skysčiai neskiriami papildomas 15 minučių.
9. Atliekami matavimai: ŠST-x ir MŠT-x.
10. Paimamas arterinio kraujo mėginys (T2); šis priešoperacinis Hb-2 ir Hct-2 tyrimas laikomas atliktu esant standartizuotam kraujo atskiedimui.

Išmatuojamas šlapimo tūris (D-1).

Atliekama spinalinė- epidurinė anestezija:

- (a) gulimoje ant šono padėtyje, tarpslanksteliniam L3-L4 tarpe įvedamas epidurinis kateteris,
- (b) tame pačiame tarpslanksteliniam tarpe (L3-L4) atliekama spinalinė punkcija, suleidžiant 3ml 0,5% bupivakaino,
- (c) suleidžiama 3ml 2% lidokaino tirpalo bandomoji dozė į epidurinį kateterį.

Pastaba: po IV ištyrimo intraveninių skysčių skyrimas nutraukiamas iki vietinio anestetiko suleidimo į subarachnoidinį tarpą, t.y. iki spinalinės anestezijos indukcijos.

Operuojamos galūnės nukraujinimas. Pacientui gulint ant nugaros operuojamos galūnės nukraujinimui naudojama manžetė uždedama šlaunies viršutiniame trečdalyje. Tarp odos ir manžetės dedamas dviejų sluoksnių specialus paminkštinimas įtvarams. Naudojama automatinė apatinės galūnės pneumatinės manžetės sistema (Automatic Tourniquet System A.T.S. 3000, Zimmer Orthopaedic Surgical Products, Dover, OH, USA). Prieš operaciją nustatomas reikiamas manžetės spaudimas reikalingas sustabdyti kraujotaką. Prieš pripučiant manžetę koja pakeliama, Esmarch metodu sumažinamas kraujo kiekis galūnėje. Manžetės spaudimas palaikomas automatiškai. Tyrime taikoma viena iš trijų manžetės taktikų:

- (a) 1 ir 4 tiriamųjų grupėms manžetė pripučiama prieš pradėdant operaciją ir išleidžiama užbaigus cementavimo etapą,
- (b) 2 grupei manžetė pripučiama prieš implanto įcementavimą ir išleidžiama jį užbaigus,
- (c) 3 grupei manžetė pripučiama prieš pradėdant operaciją ir išleidžiama ją užbaigus.

Siekiant nustatyti į tikslą nukreipto skysčių skyrimo algoritmo bei mažojo infuzinio plazmos atskiedimo mėginio įtaką artimosioms išeitims papildomai tiriama 4 grupė, kuriai taikoma ta pati manžetės taktika kaip ir 1 grupei, tačiau nebus atliekama skysčių optimizacija TST algoritmu bei mIPA mėginiu.

Intraveninė sedacija Sol. Propofoli 25-50 mcg/kg/min. taikoma operacijos metu.

Taikoma įprastinė intraveninė skysčių ir transfuzinė terapija bei arterinės hipotenzijos gydymas operacinėje.

Kelio sąnario pirminio endoprotezavimo operacijas atlieka vienas patyręs ortopedas. Operacija atliekama pacientui gulint ant nugaros. Operaciniam

priėjimui naudojamas pjūvis atveriant sąnarį po vidiniu plačiuoju raumeniu. Šlaunikaulis pjaunamas pagal intramedulinį, blauzdikaulis pagal ekstramedulinį instrumentą. Paruošus sąnarinius paviršius, šlaunikaulio kanalo anga užkemšama kauliniu cementu (Refobacin Bone Cement R, Biomet Orthopaedics Switzerland GmbH, Ried b. Kerzers, Switzerland) cementuojant endoprotezą, ligoniams implantuojamas cementinio tvirtinimo kelio endoprotezas išsaugant užpakalinį kryžminį raištį (AGC V2 Posterior Cruciate Retaining Total Knee system, Biomet UK Ltd, Bridgend, UK). Girnelės komponentas nenaudojamas (esant poreikiui atlikti girnelės endoprotezavimą, ligonis šalinimas iš tyrimo). Sukietėjus cementui patikrinama sąnario funkcija. 1 ir 2 grupės ligoniams atleidžiama manžetė ir stabdomas kraujavimas. 3 grupės ligoniams elektrinė kaustika naudojama prideginti matomus kraujagyslių spindžius. Operacinė žaizda drenuojama vienu drenu, išvedamu per atskirą odos pjūvį ir pasluoksniui užsiuvama. Drenas prijungiamas prie aktyvaus atsiurbimo sistemos, tačiau neatspaudžiamas. Pasibaigus operacijai, abi kojos subintuojamos medvilniniais elastiniais bintais.

Išmatuojamas kraujo tūris chirurginiame siurblyje ir šlapimo tūris (D-2).

***Ankstyvasis pooperacinis etapas – poetapis IIIa:*** laikotarpis nuo operacijos pabaigos iki 24 val., laiką skaičiuojant nuo operacijos pradžios.

Po operacijos ligonis perkeliamas į pooperacinę palatą. 4 grupei vykdoma tik įprastinė gyvybinių funkcijų stebėseną, 1-3 grupėms papildomai tęsiami matavimai iAKS, iVAKS, ŠST ir MŠT.

Kelio srityje 3 valandoms dedamas šaltis. Žaizdos drenas atspaudžiamas 3 val. po operacijos 10 minučių, po to vėl užspaudžiamas iki ryto 7 val. Tada vėl atspaudžiamas ir po valandos pašalinamas. Po keliu 1 parą yra laikomas volelis, kad koja būtų sulenkta apie 10-20° siekiant sumažinti kelio sąnario ertmę.



Pooperacinis nuskausminimas. Standartizuotas nuskausminimas pradedamas, kai dalinai regresuoja centrinio bloko sukelta motorinė blokada, t.y. kai atsiranda pėdų judesiai. Per epidurinį kateterį infuzija skiriamas 0,125% bupivakaino ir 2,5 µg/ml fentanilio mišinys 4-6 ml/val. Toks nuskausminimas taikomas iki pirmos pooperacinės dienos 09:00 val. ryto.

Taikoma įprastinė intraveninė skysčių ir transfuzinė terapija bei arterinės hipotenzijos gydymas po operacijos.

Artimosios išeitys praėjus 24 val. nuo operacijos pradžios. Registruojama:

- (a) pooperacinės arterinės hipotenzijos atvejai, vertinant laikotarpį po motorinio bloko regresijos, t.y. nuo to laiko, kai tiriamasis po operacijos pradeda judinti pėdas,
- (b) kraujo transfuzijos atvejai,
- (c) žaizdos drenažo tūris,
- (d) šlapimo tūris (D-3),
- (e) komplikacijos.

Pastaba: Tolesnės eigos ypatumai, taikomi 4 tiriamųjų grupei. Taikoma tik įprastinė minimali būtina perioperacinė stebėseną, netaikomas (b) cirkuliacijos optimizavimas TST algoritmu ir mIPA mėginiu. Rytinei rehidratacijai per 30 min. sulašinama 10 ml/kg Ringerio tirpalo. Po 20-30 min. ekvibracijos paaimamas tyrimas pooperacinio Hb nustatymui standartizuotame plazmos atskiedime.

III-as ligonio ištyrimas. Atliekamas pooperacinis cirkuliacijos optimizavimas TST skysčių skyrimo algoritmu (TST-2) bei mIPA mėginiu. Veiksmų seka:

1. Paaimamas arterinio kraujo mėginys (T0) hemoglobino koncentracijos (Hb0) ir hematokrito (Hct0) nustatymui.
2. Atliekami matavimai: ŠST-0 ir MŠT-0.
3. Pradedama intraveninė Ringerio acetato infuzija 5.0 ml/kg/2-3 min. greičiu.
4. Skysčiai nutraukiami 5 minutėms.
5. Atliekami matavimai: ŠST-1 ir MŠT-1.

6. Apskaičiuojamas santykis ŠST-1/ŠST-0 ir MŠT-1/MŠT-0; jei bent vienas iš jų yra  $\geq 1.10$ , veiksmų seka nuo 1 iki 6 poskyrio kartojama tol, kol bent vienas iš santykių tampa  $< 0.10$ . Paraleliai vertinamas plazmos atskiedimo efektyvumas ir nustatoma, kuriuo metu po infuzijos plazmos atskiedimo efektyvumas kito mažiau 10%.
  7. Paimamas arterinio kraujo mėginys (T1), hemoglobino koncentracijos (Hb1) ir hematokrito (Hct1) nustatymui.
  8. Skysčiai neskiriami papildomas 15 minučių.
  9. Atliekami matavimai: ŠST-y ir MŠT-y.
  10. Paimamas arterinio kraujo mėginys (T2); šis priešoperacinis Hb-2 ir Hct-2 tyrimas laikomas atliktu esant standartizuotam kraujo atskiedimui.
  11. Išmatuojamas šlapimo tūris (D-4).
  12. Nutraukiamas skvarbių stebėsenos metodų taikymas.
- Išmatuojamas per dreną ištekėjusio kraujingo skysčio tūris. Pašalinamas drenas.

***Ankstyvasis pooperacinis etapas – poetasis IIIb:*** laikotarpis nuo 24 val. po operacijos pradžios iki 6 pooperacinės dienos ryto.

Pacientas stebimas ortopedijos skyriuje.

Pooperacinis nuskausminimas. Iki 3 parų arba kol kateteris funkcionuoja taikomas nestandartizuotas pooperacinis nuskausminimas per epidurinį kateterį – kas 5 val. skiriami boliusai 0.125% bupivakaino, o esant poreikiui, papildomai taikomas nuskausminimas į raumenis priešuždegiminiais vaistais ir/ar opioidais. Fiksuojama, kada ir dėl kokių priežasčių epidurinis kateteris pašalintas. Vėliau tęsiamas nestandartizuotas nuskausminimas tabletiniais ir leidžiamais į raumenis priešuždegiminiais vaistais ir/ar opioidų injekcijomis į raumenis, jei būtina.

Taikoma įprastinė skysčių ir transfuzinė terapija po operacijos.

Artimosios išeitys registruojamos iki šeštos pooperacinės dienos. Registruojama:

1. Nusiskundimai
2. Skausmas (VAS skalė)

3. Matuojama abiejų kojų apimtis ties girnelės viršūne bei 10 cm aukščiau
4. Kraujo transfuzijos atvejai
5. Komplikacijos
6. Ištiestos kojos kėlimo mėginys bei judesių amplitudė
7. Įvertinama žaizdos ir kelio sąnario srities audinių būklė
8. Atliekamas DFK mėginys.
9. Nustatoma, kurią parą tiriamasis atitiko išrašymo kriterijus:
  - Nėra karščiavimo (>37,6°C);
  - Operacinė žaizda gyja pirminiu būdu;
  - Skausmas numalšinamas be narkotinių analgetikų;
  - DFK testas <20 sekundžių.

### **Kraujo netekimo skaičiavimo metodai**

Apskaičiuotas kraujo netekimas: kraujo tūrio ir eritrocitų masės tūrio netekimas.

### ***Apskaičiuotas absoliutus kraujo tūrio netekimas***

Šeši skaičiavimo metodai buvo taikyti kraujo tūrio netekimui apskaičiuoti:

A. Klasikinė formulė, kraujo tūris paskaičiuotas naudojant Nadler formulę

$$\text{NKT} = \text{CKT} \cdot (\text{Hb}_1 \cdot \text{Hb}_2^{-1}) - \text{CKT} \quad [1]$$

NKT – netekto kraujo tūris, CKT – cirkuliuojančio kraujo tūris, skaičiuotas pagal Nadler formulę, Hct<sub>1</sub> – hematokritas prieš kraujo netekimą, Hct<sub>2</sub> – hematokritas po kraujo netekimo.

B. Klasikinė formulė su kraujo tūrio formule, rekomenduota Tarptautinės Hematologijos standartizacijos tarybos

$$\text{NKT} = \text{CKT} \cdot (\text{Hb}_1 \cdot \text{Hb}_2^{-1}) - \text{CKT} \quad [2]$$

NKT – netekto kraujo tūris, CKT – cirkuliuojančio kraujo tūris, skaičiuotas pagal Tarptautinės hematologijos standartizacijos tarybos ekspertų grupės (*angl. Expert Panel on Radionuclides of the International Council for Standardization*)

in Haematology) rekomenduotą formulę,  $Hct_1$  – hematokritas prieš kraujo netekimą,  $Hct_2$  – hematokritas po kraujo netekimo.

C. Modifikuota Grosio formulė, kraujo tūris paskaičiuotas naudojant Nadler formulę

$$NKT = CKT \cdot (Hct_1 - Hct_2) \cdot Hct_{vid}^{-1} \quad [3]$$

NKT – netekto kraujo tūris, CKT – cirkuliuojančio kraujo tūris, skaičiuotas pagal Nadler formulę,  $Hct_1$  – hematokritas prieš kraujo netekimą,  $Hct_2$  – hematokritas po kraujo netekimo,  $Hct_{vid}$  – vidutinė hematokrito reikšmė.

D. Modifikuota Grosio formulė su kraujo tūrio formule rekomenduota Tarptautinės hematologijos standartizacijos tarybos

$$NKT = CKT \cdot (Hct_1 - Hct_2) \cdot Hct_{vid}^{-1} \quad [4]$$

NKT – netekto kraujo tūris, CKT – cirkuliuojančio kraujo tūris, skaičiuotas pagal Tarptautinės hematologijos standartizacijos tarybos ekspertų grupės rekomenduotą formulę,  $Hct_1$  – hematokritas prieš kraujo netekimą,  $Hct_2$  – hematokritas po kraujo netekimo,  $Hct_{vid}$  – vidutinė hematokrito reikšmė.

E. Shander modifikuota Gross formulė, kraujo tūris paskaičiuotas naudojant Nadler formulę

$$NKT = CKT \cdot (Hct_1 - Hct_2) \cdot (3 - Hct_{vid}) \quad [5]$$

NKT – netekto kraujo tūris, CKT – cirkuliuojančio kraujo tūris, skaičiuotas pagal Nadler formulę,  $Hct_1$  – hematokritas prieš kraujo netekimą,  $Hct_2$  – hematokritas po kraujo netekimo,  $Hct_{vid}$  – vidutinė hematokrito reikšmė.

F. Shander modifikuota Gross formulė su kraujo tūrio formule rekomenduota Tarptautinės hematologijos standartizacijos tarybos

$$NKT = CKT \cdot (Hct_1 - Hct_2) \cdot (3 - Hct_{vid}) \quad [6]$$

NKT – netekto kraujo tūris, CKT – cirkuliuojančio kraujo tūris, skaičiuotas pagal Tarptautinės hematologijos standartizacijos tarybos ekspertų grupės rekomenduotą formulę,  $Hct_1$  – hematokritas prieš kraujo netekimą,  $Hct_2$  – hematokritas po kraujo netekimo,  $Hct_{vid}$  – vidutinė hematokrito reikšmė.

## ***Apskaičiuotas normalaus cirkuliuojančio kraujo tūris***

1. Nadler formulė:

$$\text{CKT} = k_1 \cdot H^3 + k_2 \cdot W + k_3 \quad [7]$$

kur CKT – cirkuliuojantis kraujo tūris, H – ūgis (m) ir W – svoris (kg), vyrams  $k_1 = 0.3669$ ,  $k_2 = 0.03219$ ,  $k_3 = 0.6041$ , moterims  $k_1 = 0.3561$ ,  $k_2 = 0.03308$ ,  $k_3 = 0.1833$ .

T.y. cirkuliuojantis kraujo tūris vyrams apskaičiuojamas:

$$\text{CKT}_{\text{vyrams}} = 0.3669 \cdot H^3 + 0.03219 \cdot W + 0.6041 \quad [7a]$$

Cirkuliuojantis kraujo tūris moterims:

$$\text{CKT}_{\text{moterims}} = 0.3561 \cdot H^3 + 0.03308 \cdot W + 0.1833 \quad [7b]$$

2. Tarptautinės hematologijos standartizacijos tarybos ekspertų grupės normalaus kraujo tūrio apskaičiavimo formulė:

$$\text{CKT} = \text{PT} + \text{ET} \quad [8]$$

CKT – cirkuliuojantis kraujo tūris, PT – plazmos tūris, ET – eritrocitų tūris.

Normalaus cirkuliuojančio kraujo tūrio formulė vyrams:

$$\text{CKT} = \text{PT} + \text{ET} = (W^{0.425} \times H^{0.725}) \times 0.007184 \times 3064 \text{ (ml/m}^2\text{)} - 825 \quad [8a]$$

$$\text{PT} = S \times 1578$$

$$\text{ET} = S \times 1486 - 825$$

CKT – cirkuliuojančio kraujo tūris, PT – plazmos tūris, ET – eritrocitų tūris, W – svoris (kg), H – ūgis (m), S – kūno paviršiaus plotas (m<sup>2</sup>).

Normalaus cirkuliuojančio kraujo tūrio formulė moterims:

$$\text{CKT} = \text{PT} + \text{ET} = (W^{0.425} \times H^{0.725}) \times 0.007184 \times 2217 + \text{amžius} \times 1.06 \quad [8b]$$

$$\text{PT} = S \times 1395$$

$$\text{ET} = S \times 822 + \text{amžius} \times 1.06$$

CKT – cirkuliuojančio kraujo tūris, PT – plazmos tūris, ET – eritrocitų tūris, W – svoris (kg), amžius (metai), H – ūgis (m), S – kūno paviršiaus plotas (m<sup>2</sup>)

Kūno paviršiaus ploto (S) formulė abiem lytims:

$$S = (W^{0.425} \times H^{0.725}) \times 0.007184$$

S- kūno paviršiaus plotas (m<sup>2</sup>), W- svoris (kg), H- ūgis (cm).

**Apskaičiuotas santykinis kraujo tūrio netekimas.**

Apskaičiuojamas kiekvienu metodu gautą kraujo tūrio netekimą padalinus iš kūno svorio (kg).

**Apskaičiuotas absoliutus eritrocitų masės tūrio netekimas.**

Šeši skaičiavimo metodai buvo taikyti eritrocitų masės tūrio netekimui apskaičiuoti.

A – F. Apskaičiuojamas kiekvienu metodu gautą kraujo tūrio netekimą padauginus iš vidutinės hematokrito reikšmės:

$$\text{NET} = \text{NKT} \cdot (\text{Hct}_1 + \text{Hct}_2) \cdot 0,5 \quad [9]$$

Kur NET – apskaičiuotas netektas eritrocitų masės tūris, NKT – netektas kraujo tūris skaičiuotas A – F apskaičiuoto kraujo tūrio netekimo metodais, Hct<sub>1</sub> – hematokritas prieš kraujo netekimą, Hct<sub>2</sub> – hematokritas po kraujo netekimo.

G. Homeostazinis eritrocitų masės netekimas, kraujo tūris paskaičiuotas naudojant Nadler formulę:

$$\text{NET} = \text{ET}_1 - \text{ET}_2$$

Eritrocitų masės tūris apskaičiuojamas atskirai prieš (ET<sub>1</sub>) ir po (ET<sub>2</sub>) operacijos.

$$\text{ET}_n = C_n \cdot (\text{CKT} + 0.6 \cdot \text{CKT} \cdot (1 - \text{tHct}_n)^{-1}) \cdot \text{Hct}_n \quad [10]$$

$$\begin{aligned} C_n &= ((\text{CKT} + \text{PT}) \cdot (2 - \text{Hct}_n)^{-1}) \div (\text{CKT} + \text{PT} \cdot (1 - \text{Hct}_n)^{-1}) = \\ &= ((\text{CKT} + 0.6 \cdot \text{CKT}) \cdot (2 - \text{Hct}_n)^{-1}) \div (\text{CKT} + 0.6 \cdot \text{CKT} \cdot (1 - \text{Hct}_n)^{-1}) \end{aligned} \quad [11]$$

NET – apskaičiuotas netektas eritrocitų masės tūris, CKT – idealus kraujo tūris (Nadler formulė), PT – plazmos tūris, ET<sub>n</sub> – eritrocitų tūris cirkuliacijoje po IPA mėginio esant Hct reikšmei n, C<sub>n</sub> – koeficientas po IPA mėginio esant Hct reikšmei n.

H. Homeostazinis eritrocitų masės netekimas su kraujo tūrio formule, rekomenduota Tarptautinės hematologijos standartizacijos tarybos

$$NET=ET_1-ET_2$$

Eritrocitų masės tūris apskaičiuojamas atskirai prieš ( $ET_1$ ) ir po ( $ET_2$ ) operacijos.

$$ET_n = C_n \cdot (CKT + 0.6 \cdot CKT \cdot (1 - tHct_n)^{-1}) \cdot Hct_n \quad [12]$$

$$C_n = ((CKT + PT) \cdot (2 - Hct_n)^{-1}) \div (CKT + IPT \cdot (1 - Hct_n)^{-1}) = \\ = ((CKT + 0.6 \cdot CKT) \cdot (2 - Hct_n)^{-1}) \div (CKT + 0.6 \cdot CKT \cdot (1 - Hct_n)^{-1}) \quad [13]$$

NET – apskaičiuotas netektas eritrocitų masės tūris, CKT – cirkuliuojančio kraujo tūris skaičiuotas pagal Tarptautinės hematologijos standartizacijos tarybos ekspertų grupės rekomenduotą formulę, PT – plazmos tūris,  $ET_n$  – eritrocitų tūris cirkuliacijoje po IPA mėginio esant Hct reikšmei n,  $C_n$  – koeficientas po IPA mėginio esant Hct reikšmei n.

### ***Apskaičiuotas santykinis eritrocitų masės tūrio netekimas***

Apskaičiuojamas kiekvienu metodu gautą eritrocitų masės tūrio netekimą padalinus iš kūno svorio (kg).

### **Imties dydžio pagrindimas**

Imties dydžio skaičiavimas atliktas naudojant PASS 11 programą (*Power Analysis and Sample Size Software for Windows 11.0.6* versiją). Nesant panašių tyrimų imties dydis buvo apskaičiuotas atliktus tarpinę analizę. Įtraukus į kiekvieną grupę po 12 dalyvių buvo atlikta tarpinė duomenų analizė. Jos metu nustatyta, jog pasiekta 65% tyrimo galia, esant vidutiniam kraujo netekimui grupėse 248 ml (SN 80) ir 342ml (SN 106), kai I tipo klaidos tikimybė  $\alpha=0,05$ , naudojant dvipusį *Mann-Whitney* kriterijų.[129] Norint nustatyti kraujo netekimo skirtumą tarp grupių, kai  $\alpha=0,05$ , o galia 95%, reikia į grupes įtraukti po 30 tiriamųjų.

## **Tiriamųjų atsitiktinis įtraukimas į tyrimą**

Tyrimo dalyvių randomizuotas suskirstymas į grupes. Randomizacijos sąrašą sudarė statistikas, nedalyvaujantis tyrime. Kompiuterio pagalba buvo generuota grupių seka naudojant blokinę randomizaciją 1:1:1:1. Vokai nuosekliai sunumeruoti, kiekviename voke nurodytas vienos iš keturių grupių numeris. Vokų spausdinimui pritaikyta banko ar telefonų kortelių apsaugos kodų apsaugos vokų technologija. Užklijuotame kelių sluoksnių voke grupės kodas atspausdinamas adatinio spausdintuvu, dėl specialaus kalkinio popieriaus esančio viename voko sluoksnyje užrašoma grupė. Kodo įrašymo vieta išorėje specialiai uždažyta, kad nepersišviestų. Grupės numerį galima pamatyti tik atplėšus voką. Buvo atspausdinta 140 nuosekliai sunumeruotų vokų. Vokai saugomi seife. Pasirašius informuotą sutikimą dalyvauti tyrime ir įtraukus ligonį į studiją naują voką su mažiausiu numeriu atplėšia operuojantis chirurgas ir nustato, kokiai grupei priklausys ligonis. Dėl tyrimo specifikos tiriamoji grupė buvo žinoma chirurgui ir anestezistei, tačiau ligonis ir tyrėjas, kuris vertino klinikinius rezultatus, nežinojo tiriamojo grupės. Tyrimo dalyviai atsitiktinės atrankos būdu suskirstyti po 30 asmenų į kiekvieną iš keturių grupių. Trims grupėms (1-3) taikoma skirtinga manžetės taktika, bet vienodas cirkuliacijos optimizavimo algoritmas ir išplėstinė hemodinamikos stebėseną. Ketvirtai grupei (4) taikoma tokia pati manžetės taktika, kaip ir I grupei, tačiau netaikoma nei cirkuliacijos optimizacija, nei išplėstinė stebėseną. Pilnas grupių aprašymas yra pateiktas tyrimo eigoje.

## **Statistinė analizė**

Statistinė duomenų analizė buvo atlikta naudojant SPSS programą (19 versiją). *Kolmogorov- Smirnov* testu nustatėme normalųjį kiekybinių dydžių skirstinį. *Levene* testu (*Levene's test*) tikrinta hipotezė apie dviejų nepriklausomų imčių dispersijų lygybę (lygios, jei  $p > 0.05$ ). Normalieji kintamieji aprašyti vidurkiu ir standartiniu nuokrypiu bei lyginti naudojant vienfaktorinę dispersinę analizę



(ANOVA). Duomenys, nepasiskirstę pagal normalųjį skirstinį, pateikti mediana ir 25 bei 75 procentilėmis [Q1; Q3], nepriklausomos imtys lygintos *Mann-Whitney-Wilcoxon* rangų sumų kriterijumi, *Kruskal-Wallis* ranginiu kriterijumi, priklausomos – *Wilcoxon* ženklų kriterijumi. Nominalieji kintamieji lyginti naudojant chi kvadrato ( $\chi^2$ ) kriterijų arba tikslų (*Fisher's*) kriterijų. *Kaplan-Meier* metodas naudotas apskaičiuoti atitikimo išrašymo kriterijams santykį. Buvo vertinamas laikas nuo operacijos iki atitikimo išrašymo kriterijams. *Log rank* arba *Breslow* kriterijai naudoti lyginant grupes. Naudotas statistinio reikšmingumo lygmuo  $\alpha=0.05$ ; skirtumas statistiškai reikšmingas, kai  $p<0.05$ .

## Tyrimo rezultatai

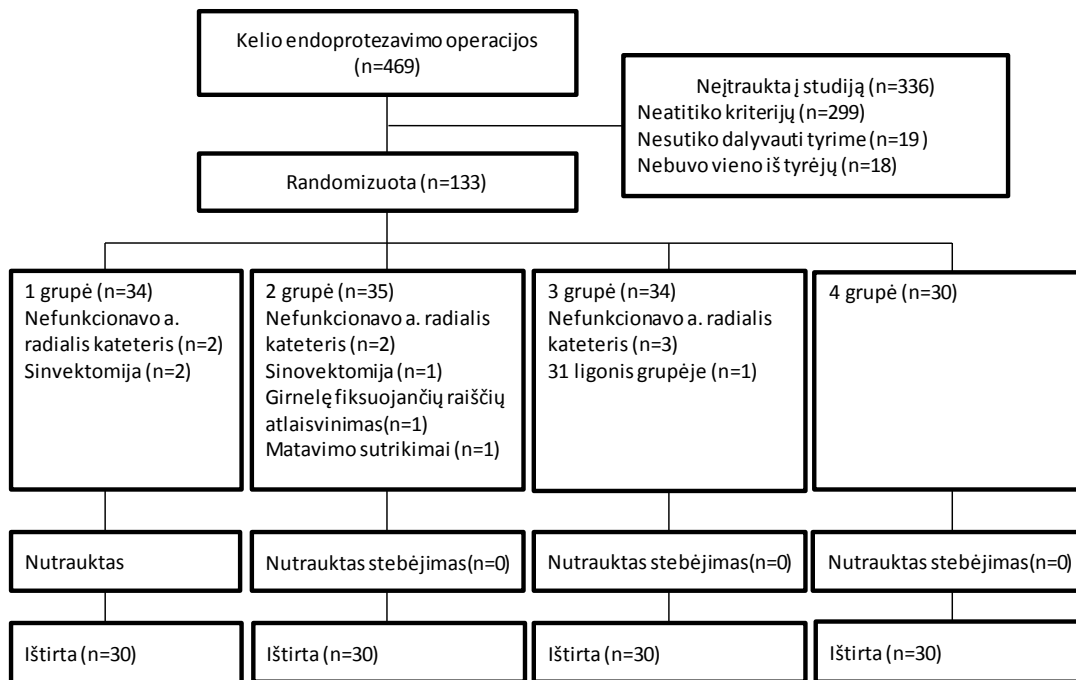
### Bendri tiriamųjų duomenys

Nuo 2010 metų sausio iki 2014 metų sausio mėnesio Respublikinėje Vilniaus universitetinėje ligoninėje į tyrimą buvo įtraukti 132 ligoniai. CONSORT lentelė pateikta 1 paveiksle. 120 dalyvių (101 moteris ir 19 vyrų) baigė tyrimą ir įtraukti į galutinę analizę. Po randomizacijos 12 dalyvių duomenys negalėjo būti įtraukti į tyrimą: 8 dėl arterijos daviklio gedimo, 4 dėl pakeistos operacijos taktikos. 1 ligoniui, atplėšus voką tyrimas nutrauktas, nes tiriamųjų skaičius būtų viršijęs 30 grupėje. Kadangi nebuvo iškritusių ligonių 4 grupėje, siekiant įtraukti ir neviršyti leistino tiriamųjų skaičiaus, dvidešimt aštuntame, dvidešimti devintame ir trisdešimt pirmame randomizacijos bloke ketvirta grupė buvo atitinkamai pakeista viena iš pirmų trijų gupių papildomu numeriu.

Grupėse priešoperaciniai ligonių duomenys nesiskyrė. Pateikti 3 lentelėje.

### Operacijos trukmė. Manžetės vartojimo trukmė ir spaudimas

Manžetės spaudimas grupėse nesiskyrė (4 lentelė). Manžetės trukmė grupėse pateikta 4 lentelėje. Operacijos ir manžetės trukmė 1 ir 4 grupėse nesiskyrė ( $p=0.055$  ir  $p=0.299$ ). Operacijos trukmė lyginant visas 4 grupes patikimai skyrėsi ( $p=0.042$ ), lyginant atskirai grupes, patikimas skirtumas buvo tik tarp 3 ir 4 grupių ( $p=0.022$ ), kitų grupių skirtumai nebuvo patikimi.



1 pav. Tyrimo CONSORT diagrama. 1 ir 4 tiriamųjų grupėms manžetė išpučiama prieš pradedant KE operaciją ir išleidžiama užbaigus cementavimo etapą, 4 grupei netaikoma skysčių optimizacija, 2 grupei manžetė išpučiama prieš implanto įcementavimą ir išleidžiama jį užbaigus, 3 grupei manžetė išpučiama prieš pradedant operaciją ir išleidžiama ją užbaigus

3 lentelė. Priešoperaciniai tiriamųjų demografiniai rodikliai. Duomenys pateikti skaičiais, vidurkiais (SN), mediana [Q1; Q3]

| Grupė                               | 1                      | 2                      | 3                      | 4                     | p-reiškė |
|-------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|----------|
| Lytis (vyrai/moterys)               | 3/27                   | 7/23                   | 3/27                   | 6/24                  | 0.363    |
| Amžius (metai)                      | 69.2<br>[62.8 to 73.4] | 70.4<br>[63.3 to 73.8] | 70<br>[65.7 to 74.9]   | 70<br>[63.7 to 75.7]  | 0.924    |
| KMI (kg/m <sup>2</sup> )            | 33.1 (3.4)             | 32.0 (4.6)             | 32.2 (3.8)             | 30.8 (5.1)            | 0.328    |
| Dozuotas fizinio krūvio mėginys (s) | 11 [10 to 14]          | 11 [9 to 13]           | 11 [10 to 14]          | 10 [9 to 12]          | 0.364    |
| Pusė (dešinė/kairė)                 | 12/17                  | 15/15                  | 18/12                  | 13/17                 | 0.423    |
| WOMAC VA 3.1 (balai)                | 1350<br>[1033 to 1568] | 1410<br>[1103 to 1608] | 1277<br>[1073 to 1478] | 1234<br>[938 to 1510] | 0.657    |
| KSS (balai)                         | 133 [96 to 126]        | 114 [99 to 132]        | 115 [108 to 122]       | 119 [103 to 128]      | 0.829    |
| Hb (g/l)                            | 134.0 (10.3)           | 139.0 (9.2)            | 134.7 (8.8)            | 137.4 (12.9)          | 0.209    |
| Judesių amplitudė (°)               | 117<br>[109 to 126]    | 120<br>[111 to 126]    | 119<br>[110 to 126]    | 121<br>[110 to 128]   | 0.678    |
| Kontraktūra (°)                     | 10<br>[6 to 12]        | 8<br>[3 to 11]         | 12<br>[8 to 11]        | 12<br>[8 to 13]       | 0.108    |
| Artrozės laipsnis (II/III)          | 5/25                   | 8/22                   | 4/26                   | 6/24                  | 0.597    |

4 lentelė. Manžetės spaudimas bei manžetės naudojimo ir operacijos trukmė grupėse. Duomenys pateikti mediana [Q1; Q3]

| <b>Grupė</b>                    | <b>1</b>            | <b>2</b>             | <b>3</b>            | <b>4</b>            | <b><i>p</i><br/>reikšmė</b> |
|---------------------------------|---------------------|----------------------|---------------------|---------------------|-----------------------------|
| Manžetės spaudimas (mmHg)       | 298<br>[255 to 328] | 311<br>[ 299 to 344] | 310<br>[284 to 360] | 304<br>[246 to 329] | 0.303                       |
| Manžetės vartojimo trukmė (min) | 34<br>[32 to 40]    | 11<br>[10; 13]       | 60<br>[58; 69]      | 38<br>[32 to 43]    | 0.299 <sup>a</sup>          |
| Operacijos trukmė (min)         | 58<br>[55 to 65]    | 63<br>[59 to 66]     | 58<br>[55 to 64]    | 63<br>[58 to 70]    | 0.042 <sup>b</sup>          |

<sup>a</sup> 1 ir 4 grupės

<sup>b</sup> 2 ir 3 grupės

## **Kraujo netekimas**

### ***Absolutus kraujo tūrio netekimas***

Absoliutaus kraujo tūrio netekimo duomenys pateikti 5 lentelėje bei 2a paveiksle.

Visais 6 absoliučiais kraujo tūrio matavimo metodais kraujo netekimas 1, 2 ir 3 grupėse skyrėsi ( $0.025 < p < 0.041$ ). 2 grupėje kraujo tūrio netekimas buvo didesnis negu 1 ( $0.026 < p < 0.040$ ) ar 3 ( $0.014 < p < 0.026$ ). 2 ir 3 grupių kraujo tūrio netekimas nesiskyrė.

### ***Santykinis kraujo tūrio netekimas***

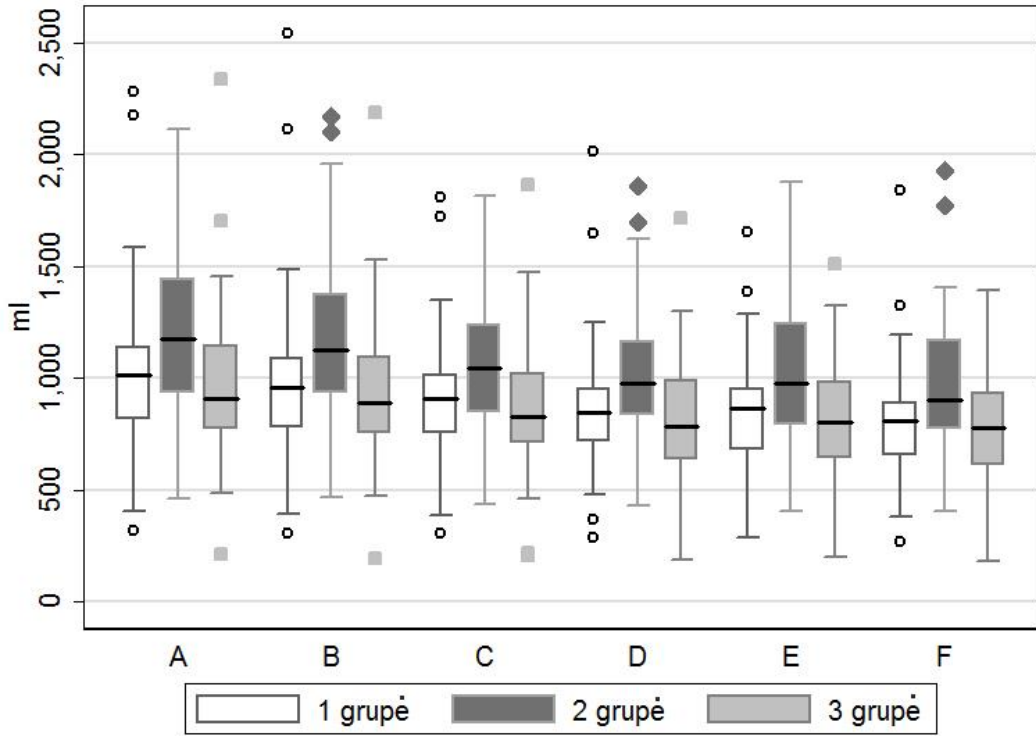
Santykinis kraujo tūrio netekimo duomenys pateikti 6 lentelėje ir 2b paveiksle. 1, 2 ir 3 grupių santykinis kraujo tūrio netekimas skyrėsi skaičiuojant 3 iš 6 metodų (A, C ir E). Patikimo skirtumo nenustatyta skaičiuojant formulėmis, kuriose kraujo tūris paskaičiuotas pagal Tarptautinės hematologijos standartizacijos tarybos rekomendacijas (B, D ir F). Atskirai lyginant grupes, 2 grupės santykinis kraujo tūrio netekimas buvo didesnis visais 6 skaičiavimo metodais negu 1 ar 3 grupių ( $0.020 < p < 0.043$  ir  $0.031 < 0.049$ ). 1 ir 3 grupės nesiskyrė.

### ***Absolutus eritrocitų masės netekimas***

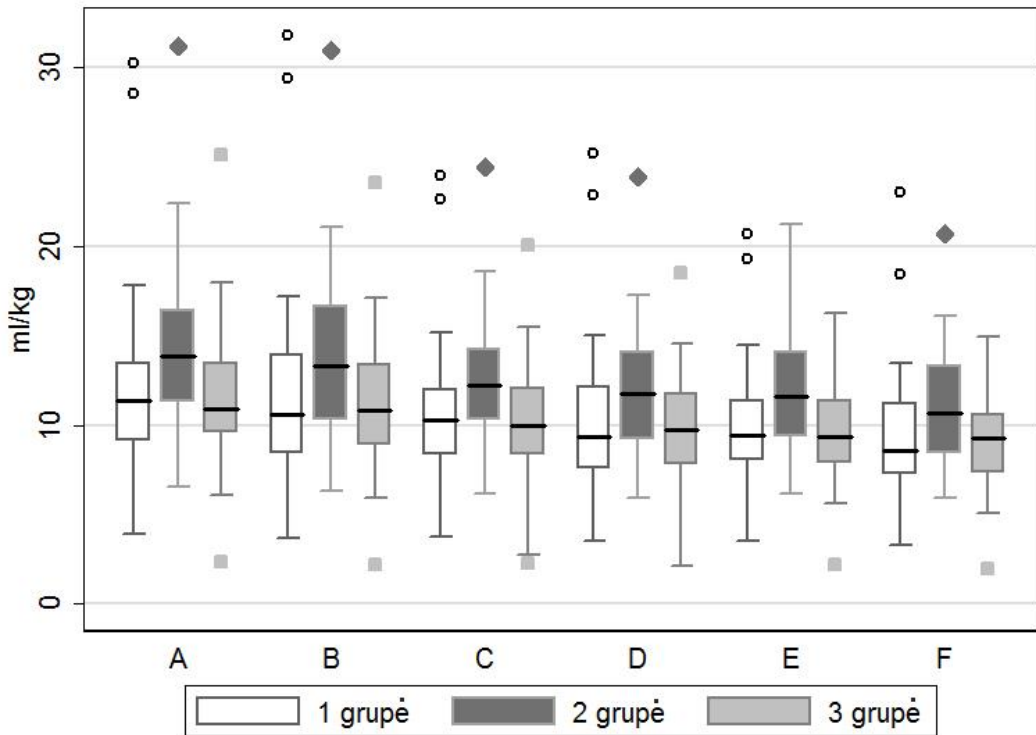
1, 2 ir 3 grupių apskaičiuotas absoliutus eritrocitų masės netekimas patikimai skyrėsi 5 iš 8 metodų (7 lentelė ir 2c paveikslas). p reikšmė svyravo nuo 0.039 iki 0.077. Eritrocitų masės netekimas 2 grupėje patikimai didesnis negu 1 grupėje visais skaičiavimo metodais. 3 grupės eritrocitų masės apskaičiuotas netekimas buvo mažesnis negu 2 grupės 6 iš 8 metodų. 1 ir 3 grupės nesiskyrė.

### ***Santykiniis eritrocitų masės netekimas***

Santykinio eritrocitų masės netekimo duomenys pateikti 8 lentelėje ir 2d paveiksle. 1, 2 ir 3 grupėse kraujo netekimo duomenys skyrėsi 4 skaičiavimo metodais, kuriuose kraujo tūris skaičiuotas Nadler formule ( $0.032 < p < 0.048$ ). Visais santykiniais eritrocitų masės skaičiavimo metodais, kuriuose naudota Tarptautinės hematologijos standartizacijos tarybos rekomenduota kraujo tūrio formulė patikimo skirtumo tarp 1, 2 ir 3 grupių kartu skirtumo nebuvo. Apskaičiuotas santykinis eritrocitų masės netekimas 2 grupėje buvo didesnis 7 iš 8 metodų negu 1 grupėje ir 3 iš 8 metodų negu 3 grupėje. 1 ir 3 grupės nesiskyrė.

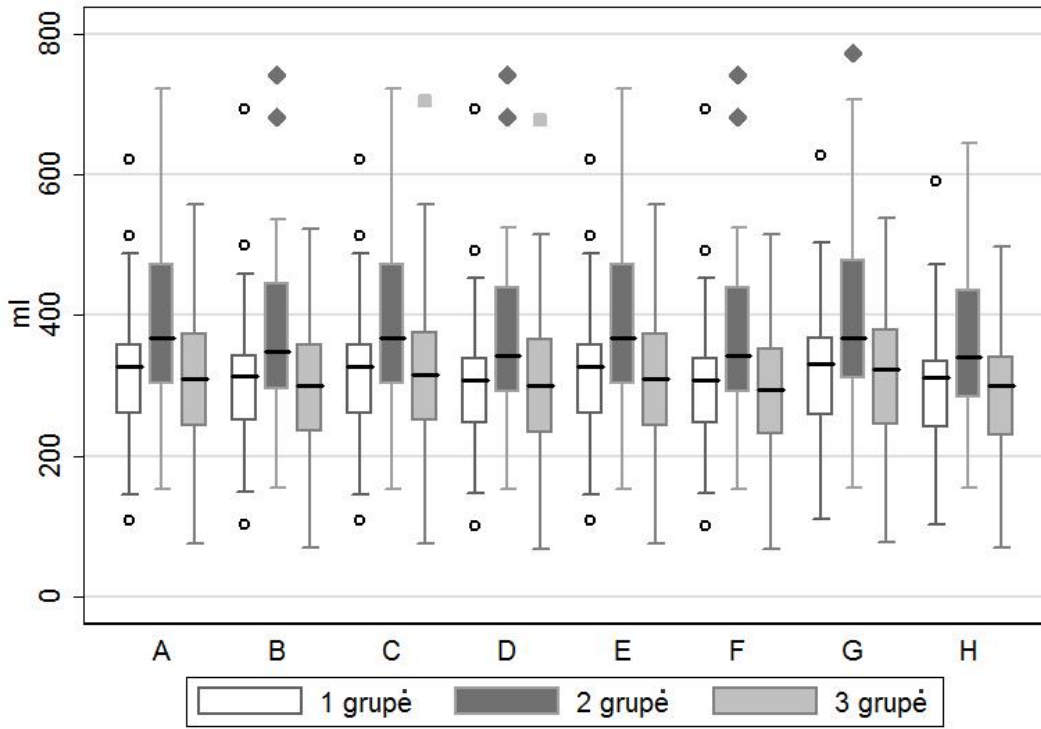


2a pav.

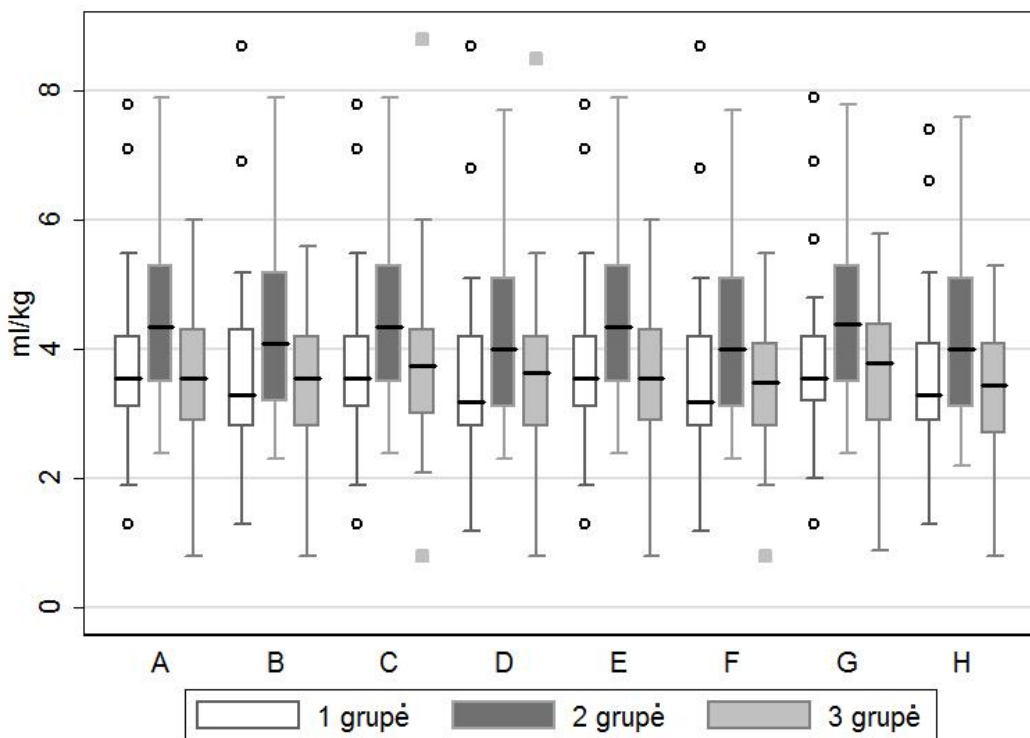


2b pav.





2c pav.



2d pav.

2 pav. Apskaičiuotas absoliutus (a) bei santykinis (b) kraujo tūrio, absoliutus (c) bei santykinis (d) eritrocitų masės netekimas per 24 val. nuo operacijos pradžios

Kraujo netekimo skaičiavimo formulės:

- A. Klasikinė formulė, kraujo tūris paskaičiuotas pagal Nadler formulę.
- B. Klasikinė formulė su kraujo tūrio formule, rekomenduota Tarptautinės hematologijos standartizacijos tarybos.
- C. Modifikuota Grosio formulė, kraujo tūris paskaičiuotas pagal Nadler formulę.
- D. Modifikuota Grosio formulė su kraujo tūrio formule rekomenduota Tarptautinės hematologijos standartizacijos tarybos.
- E. Shander modifikuota Gross formulė, kraujo tūris paskaičiuotas pagal Nadler formulę.
- F. Shander modifikuota Gross formulė su kraujo tūrio formule, rekomenduota Tarptautinės hematologijos standartizacijos tarybos.
- G. Homeostazinis eritrocitų masės netekimas, kraujo tūris paskaičiuotas pagal Nadler formulę.
- H. Homeostazinis eritrocitų masės netekimas su kraujo tūrio formule, rekomenduota Tarptautinės hematologijos standartizacijos tarybos.

5 lentelė. Apskaičiuoto absoliutaus kraujo tūrio masės netekimas grupėse. Duomenys pateikti mediana [Q1; Q3]

| Grupė              | Apskaičiuotas absoliutus kraujo tūrio netekimas, ml |              |              |              |              |              |
|--------------------|---|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                    | A   | B            | C            | D            | E            | F            |
| 1                  | 1012  | 957          | 907          | 849          | 869          | 811          |
|                    | [796; 1151]   | [774; 1098]  | [737; 1026]  | [711; 962]   | [681; 952]   | [648; 892]   |
| 2                  | 1175  | 1126         | 1044         | 977          | 978          | 905          |
|                    | [912; 1175]   | [918; 1386]  | [833; 1251]  | [831; 1170]  | [792; 1249]  | [768; 1167]  |
| 3                  | 910   | 891          | 826          | 784          | 806          | 779          |
|                    | [770; 1156]   | [741; 1096]  | [697; 1032]  | [634; 990]   | [632; 892]   | [600; 938]   |
| Grupių palyginimas |   | p reikšmė    |              |              |              |              |
| 1 su 2             | <b>0.033</b>  | <b>0.040</b> | <b>0.032</b> | <b>0.038</b> | <b>0.037</b> | <b>0.026</b> |
| 1 su 3             | 0.679   | 0.813        | 0.584        | 0.756        | 0.712        | 0.824        |
| 2 su 3             | <b>0.015</b>  | <b>0.019</b> | <b>0.014</b> | <b>0.023</b> | <b>0.020</b> | <b>0.026</b> |
| 1, 2 ir 3          | <b>0.029</b>  | <b>0.037</b> | <b>0.025</b> | <b>0.041</b> | <b>0.037</b> | <b>0.035</b> |

6 lentelė. Apskaičiuoto santykinio kraujo tūrio masės netekimas grupėse. Duomenys pateikti mediana [Q1; Q3]

| Grupė              | Apskaičiuotas kraujo tūrio santykinis netekimas, ml/kg |              |              |              |              |              |
|--------------------|--|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                    | A  | B            | C            | D            | E            | F            |
| 1                  | 11.4   | 10.6         | 10.3         | 9.4          | 9.4          | 8.6          |
|                    | [9.0; 13.5]  | [8.3; 14.0]  | [8.3; 12.0]  | [7.5; 12.2]  | [7.9; 11.4]  | [7.3; 11.2]  |
| 2                  | 13.8   | 13.3         | 12.3         | 11.8         | 11.6         | 10.7         |
|                    | [11.2; 16.4]   | [10.2; 16.8] | [10.2; 14.3] | [9.1; 14.2]  | [9.3; 14.1]  | [8.4; 13.4]  |
| 3                  | 10.9   | 10.8         | 10.0         | 9.7          | 9.4          | 9.2          |
|                    | [9.4; 13.5]  | [8.8; 13.4]  | [8.3; 12.1]  | [7.8; 11.7]  | [7.8; 11.4]  | [7.3; 10.7]  |
| Grupių palyginimas |  | p reikšmė    |              |              |              |              |
| 1 su 2             | <b>0.029</b>   | <b>0.041</b> | <b>0.029</b> | <b>0.041</b> | <b>0.020</b> | <b>0.043</b> |
| 1 su 3             | 0.918  | 0.802        | 0.988        | 0.894        | 0.871        | 0.802        |
| 2 su 3             | <b>0.035</b>   | <b>0.049</b> | <b>0.031</b> | <b>0.046</b> | <b>0.032</b> | <b>0.046</b> |
| 1, 2 ir 3          | <b>0.045</b>   | 0.067        | <b>0.042</b> | 0.065        | <b>0.035</b> | 0.068        |

7 lentelė. Apskaičiuoto absoliutaus eritrocitų masės netekimas grupėse. Duomenys pateikti mediana [Q1; Q3]

| Grupė              | Apskaičiuotas absoliutus eritrocitų masės netekimas, ml |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                   |
|--------------------|---|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                    | A   | B                 | C                 | D                 | E                 | F                 | G                 | H                 |
| 1                  | 327<br>[258; 360]                                       | 313<br>[247; 344] | 327<br>[258; 360] | 308<br>[243; 339] | 327<br>[258; 360] | 308<br>[243; 339] | 331<br>[256; 367] | 313<br>[238; 335] |
| 2                  | 368<br>[301; 474]                                       | 347<br>[292; 447] | 368<br>[301; 474] | 342<br>[288; 440] | 368<br>[301; 474] | 342<br>[288; 400] | 368<br>[308; 483] | 342<br>[283; 441] |
| 3                  | 309<br>[237; 375]                                       | 300<br>[230; 360] | 314<br>[248; 376] | 300<br>[232; 368] | 309<br>[237; 375] | 295<br>[227; 375] | 324<br>[237; 381] | 299<br>[226; 345] |
| Grupių palyginimas |   | p reikšmė         |                   |                   |                   |                   |                   |                   |
| 1 su 2             | <b>0.041</b>  | <b>0.030</b>      | <b>0.041</b>      | <b>0.030</b>      | <b>0.041</b>      | <b>0.030</b>      | <b>0.043</b>      | <b>0.038</b>      |
| 1 su 3             | 0.790   | 0.848             | 0.918             | 0.906             | 0.790             | 0.813             | 0.848             | 0.941             |
| 2 su 3             | <b>0.024</b>  | <b>0.030</b>      | 0.062             | 0.065             | <b>0.024</b>      | <b>0.027</b>      | <b>0.025</b>      | <b>0.032</b>      |
| 1, 2 ir 3          | <b>0.044</b>  | <b>0.042</b>      | 0.077             | 0.065             | <b>0.044</b>      | <b>0.039</b>      | <b>0.046</b>      | 0.050             |

8 lentelė. Apskaičiuoto santykinio eritrocitų masės netekimas grupėse. Duomenys pateikti mediana [Q1; Q3]

| Grupė              | Apskaičiuotas eritrocitų masės santykinis netekimas, ml/kg |              |              |              |              |              |              |            |
|--------------------|--|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|------------|
|                    | A  | B            | C            | D            | E            | F            | G            | H          |
| 1                  | 3.5  | 3.3          | 3.5          | 3.2          | 3.5          | 3.2          | 3.6          | 3.3        |
|                    | [3.0; 4.2]   | [2.8; 4.3]   | [3.0; 4.2]   | [2.8; 4.2]   | [3.0; 4.2]   | [2.8; 4.2]   | [3.1; 4.3]   | [2.8; 4.1] |
| 2                  | 4.3  | 4.1          | 4.3          | 4.0          | 4.3          | 4.0          | 4.4          | 4.0        |
|                    | [3.5; 5.3]   | [3.2; 5.2]   | [3.5; 5.3]   | [3.1; 5.1]   | [3.5; 5.3]   | [3.1; 5.1]   | [3.5; 5.3]   | [3.1; 5.1] |
| 3                  | 3.6  | 3.6          | 3.8          | 3.7          | 3.6          | 3.5          | 3.8          | 3.5        |
|                    | [2.9; 4.3]   | [2.8; 4.2]   | [3.0; 4.3]   | [2.8; 4.2]   | [2.9; 4.3]   | [2.7; 4.1]   | [2.9; 4.4]   | [2.7; 4.2] |
| Grupių palyginimas |  | p reikšmė    |              |              |              |              |              |            |
| 1 su 2             | <b>0.019</b>   | <b>0.038</b> | <b>0.019</b> | <b>0.038</b> | <b>0.019</b> | <b>0.038</b> | <b>0.020</b> | 0.056      |
| 1 su 3             | 0.790  | 0.790        | 0.535        | 0.595        | 0.790        | 0.848        | 0.712        | 0.626      |
| 2 su 3             | <b>0.031</b>   | 0.053        | 0.076        | 0.121        | <b>0.031</b> | 0.055        | <b>0.030</b> | 0.065      |
| 1, 2 ir 3          | <b>0.032</b>   | 0.066        | <b>0.048</b> | 0.096        | <b>0.032</b> | 0.068        | <b>0.032</b> | 0.088      |

***Kraujo netekimo vertinimas taikant į tikslą nukreiptą skysčių skyrimo algoritmą bei infuzinį plazmos atskiedimo mėginį***

Kraujo netekimų skirtumai grupėse kartu ir atskirai po 6 infuzijų ciklų tapo statistiškai nepatikimi visais 28 kraujo netekimo skaičiavimo metodais ( $0.225 < p < 0.615$ ). Taip pat ir 20 min. po paskutinės kristaloidų infuzijos, esant standartizuotam plazmos atskiedimui kraujo netekimo skirtumai tapo didesni, tačiau nepatikimi ( $0.160 < p < 0.311$ ).

***Eritrocitų masės transfuzijų dažnis***

Per pirmas 48 val. nuo operacijos pagal anemijos netoleravimo algoritmą eritrocitų masės transfuzija buvo reikalinga tik vienam 2 grupės ligoniui. Buvo perpilta 3 vnt. eritrocitų masės. Iš viso per 6 pooperacines paras eritrocitų masės transfuzija buvo atlikta 6 ligoniams (9 lentelė). Patikimo skirtumo lyginant grupes pagal eritrocitų masės transfuzijos poreikį nenustatyta ( $p=0.334$ ).

9 lentelė. Eritrocitų masės transfuzijų dažnis

| Grupė | Eritrocitų masės transfuzija |        |
|-------|------------------------------|--------|
|       | 2 vnt.                       | 3 vnt. |
| 1     | 3                            |        |
| 2     | 1                            | 1      |
| 3     |                              | 1      |

## Artimosios išėitys

### **Skirtingų manžetės naudojimo taktikų (1, 2 ir 3 grupių) artimosios išėitys**

#### *Išrašymo kriterijų atitikimas*

Intervencinių grupių (1-3 grupės) išrašymo kriterijų atitikimo skirtumų patikimumai pateikti 10 lentelėje. Lyginant visų išrašymo kriterijų atitikimą, nustatytas patikimas skirtumas tarp 1, 2 ir 3 grupių (*Breslow* kriterijus  $p=0.044$ ) (3 paveikslas). 1 grupė patikimai anksčiau atitiko visus išrašymo kriterijus negu 3 grupė ( $p=0.021$  *Breslow* kriterijus) (4 paveikslas). 1 ir 2 bei 2 ir 3 grupės patikimai nesiskyrė ( $p=0.070$  ir  $p=0.644$ ).

Skausmo stiprumas intervencinėse grupėse nesiskyrė (5 paveikslas), tačiau 3 grupės ligoniai patikimai vėliau atsisakė narkotinių nuskausminamųjų negu 1 grupės ( $p=0.028$ , *Breslow* kriterijus) (6 paveikslas). Taip pat mažesnis skausmas ir ankstyvesnis narkotinių analgetikų atsisakymas buvo 1 grupėje negu 3 ( $p=0.027$ , *Breslow* kriterijus) (7 paveikslas). Patikimo skirtumo tarp 1 ir 2, 2 ir 3 bei visų intervencinių grupių kartu nenustatyta lyginant skausmo stiprumą bei narkotinių analgetikų vartojimo trukmę ( $p=0.108$ ,  $0.587$  ir  $0.064$ , *Breslow* kriterijus) (8 paveikslas).

Dozuoto fizinio krūvio mėginį 1 grupės tiriamieji įvykdė anksčiau negu 3 grupės ( $p=0.048$ , *Log Rank* kriterijus) (9 paveikslas). Bendrai 1, 2 ir 3, atskirai 1 ir 2 bei 2 ir 3 grupės nesiskyrė ( $p=0.094$ ,  $0.161$ ,  $0.352$ , *Log Rank* kriterijus) (10 paveikslas).

2 grupė patikimai anksčiau atitiko išrašymo kriterijus pagal žaizdos gijimo negu 1 ( $p=0.049$ , *Log Rank* kriterijus) (11 paveikslas). Bendrai 1, 2 ir 3, atskirai 1 ir 3 bei 2 ir 3 grupės nesiskyrė ( $p=0.161$ ,  $0.835$ ,  $0.166$ , *Log Rank* kriterijus) (12 paveikslas).

Nenustatyta patikimų skirtumų lyginant 1, 2 ir 3 grupes kartu bei atskirai pagal karščiavimo kriterijų (13 paveikslas) ( $p=0.283$ , *Breslow* kriterijus).



10 lentelė. Intervencinių grupių (1-3) palyginimas pagal išrašymo kriterijų atitikimą (p reikšmės)

| Lyginamos grupės | Skausmas | Skausmas malšinamas be narkotinių analgetikų | Skausmo intensyvumas ir jo malšinimas be narkotinių analgetikų | DFK                | Žaizdos gijimas    | Karščiavimas | Bendras            |
|------------------|----------|--|--|--------------------|--------------------|--------------|--------------------|
| 1 ir 2           | NS       | NS   | NS   | NS                 | 0.049 <sup>a</sup> | NS           | NS                 |
| 1 ir 3           | NS       | 0.028 <sup>b</sup>                           | 0.027 <sup>b</sup>   | 0.048 <sup>c</sup> | NS                 | NS           | 0.021 <sup>b</sup> |
| 2 ir 3           | NS       | NS   | NS   | NS                 | NS                 | NS           | NS                 |
| 1, 2 ir 3        | NS       | NS   | NS   | NS                 | NS                 | NS           | 0.044 <sup>d</sup> |

<sup>a</sup> 2 grupė anksčiau atitiko išrašymo kriterijų negu 1 (*Log Rank* kriterijus).

<sup>b</sup> 1 grupė anksčiau atitiko išrašymo kriterijų negu 3 (*Breslow* kriterijus).

<sup>c</sup> 1 grupė anksčiau atitiko išrašymo kriterijų negu 3 (*Log Rank* kriterijus).

<sup>d</sup> 1-3 grupės patikimai skyrėsi (*Breslow* kriterijus).

#### *Ištiestos kojos kėlimo testas*

Ištiestos kojos kėlimo duomenys per pirmas dvi paras pateikti 11 lentelėje. Pirmą parą 10% 1 grupės ir po 27% ligonių 2 ir 3 grupėse negalėjo atlikti testo, tačiau skirtumas nebuvo patikimas. Antrą parą testo neatliko vos 2 tiriamieji (vienas 2 ir vienas 3 grupės ligonis).

11 lentelė. Ištiestos kojos kėlimo testo rezultatai intervencinėse grupėse

| Para      | Ištiestos kojos kėlimo testas |           |         |           |
|-----------|-------------------------------|-----------|---------|-----------|
|           | 1                             |           | 2       |           |
| Grupė     | Pakelia                       | Nepakelia | Pakelia | Nepakelia |
| 1         | 27                            | 3         | 30      | 0         |
| 2         | 22                            | 8         | 29      | 1         |
| 3         | 22                            | 8         | 29      | 1         |
| p reikšmė | 0.189                         |           | 0.731   |           |

### *Kojų tinimo palyginimas*

Operuotos kojos tinimas ties girnelės viršumi vertinant kojos apimties santykį prieš operaciją su vidutine 4-6 paros apimtimi buvo patikimai didesnis 3 grupėje negu 1 ar 2 (12 lentelė). 10 cm virš girnelės operuotos kojos bei kitos kojos apimtis grupėse nesiskyrė.

12 lentelė. 1-3 grupių santykinio kojų tinimo palyginimas. Duomenys pateikti mediana [Q1; Q3]

|   | Grupė                   |                         |                         | Grupių palyginimas, p reikšmė |        |        |
|---|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------------|--------|--------|
|   | 1                       | 2                       | 3                       | 1 ir 2                        | 1 ir 3 | 2 ir 3 |
| Santykis operuojamos kojos apimties virš girnelės prieš operaciją su 4-6 parų vidurkiu      | 0.958<br>[0.928; 1.000] | 0.952<br>[0.928; 0.977] | 0.927<br>[0.912; 0.958] | 0.342                         | 0.007  | 0.025  |
| Santykis operuojamos kojos apimties 10cm virš girnelės prieš operaciją su 4-6 parų vidurkiu | 0.945<br>[0.825; 0.987] | 0.946<br>[0.904; 0.978] | 0.938<br>[0.911; 0.955] | 0.455                         | 0.130  | 0.529  |
| Santykis kitos kojos apimties virš girnelės prieš operaciją su 4-6 parų vidurkiu            | 1.023<br>[1.006; 1.050] | 1.019<br>[1.000; 1.050] | 1.019<br>[1.036]        | 0.646                         | 0.359  | 0.569  |
| Santykis kitos kojos apimties 10cm virš girnelės prieš operaciją su 4-6 parų vidurkiu       | 1.024<br>[1.014; 1.052] | 1.037<br>[1.000; 1.046] | 1.025<br>[0.993; 1.051] | 0.821                         | 0.796  | 0.889  |

***Individualios skysčių terapijos įtaka artimosioms išėjimams (1 ir 4 grupių palyginimas)***

Grupių intraveninės infuzijos ir diurezės duomenys pateikti 13 lentelėje. .

Duomenys pateikti mediana [Q1; Q3]

13 lentelė. 1 ir 4 grupių intraveniškai skirtų skysčių bei diurezės palyginimas

|                           | <b>Grupė</b>           |                         | <b>P<br/>reikšmė</b> |
|---------------------------|------------------------|-------------------------|----------------------|
|                           | <b>1</b>               | <b>4</b>                |                      |
| Kristaloidai (ml)         | 4000<br>[3500 to 4575] | 3000<br>[3000 to 3150]  | 0.000                |
| Ringerio acetatas<br>(ml) | 2000<br>[1500 to 2500] | 1000<br>[1.000 to 2000] | 0.000                |
| NaCl 0,9% (ml)            | 2000<br>[1475 to 2725] | 2000<br>[1000 to 2000]  | 0.093                |
| Diurezė (ml)              | 2075<br>[1300 to 3276] | 1500<br>[1025 to 2625]  | 0.058                |
| Balansas (ml)             | 1940<br>[458 to 2913]  | 1750<br>[525 to 2750]   | 0.335                |

***Išrašymo kriterijų atitikimas***

Lyginant visų išrašymo kriterijų atitikimą nustatytas patikimas skirtumas tarp 1 ir 4 grupių (*Breslow* kriterijus  $p=0.039$ ) (14 lentelė ir 14 paveikslas). 1 grupė anksčiau atitiko visus išrašymo kriterijus negu 4 grupė. Pagal skausmo, narkotinių analgetikų trukmę, dozuotą fizinį krūvį, žaizdos gijimą ir karščiavimą tarp 1 ir 4 grupių patikimo skirtumo nenustatyta ( $p=0.441$ ,  $0.153$ ,  $0.131$ ,  $0.330$  ir  $0.208$ , *Breslow* kriterijus) (14 lentelė ir 15-20 paveikslai).

14 lentelė. 1 ir 4 grupių palyginimas pagal išrašymo kriterijų atitikimą (p reikšmės)

| Lyginamos grupės | Skausmas | Skausmas malšinamas be narkotinių analgetikų | Skausmo intensyvumas ir jo malšinimas be narkotinių analgetikų | DFK | Žaizdos gijimas | Karščiavimas | Bendras            |
|------------------|----------|--|--|-----|-----------------|--------------|--------------------|
| 1 ir 4           | NS       | NS   | NS   | NS  | NS              | NS           | 0.039 <sup>a</sup> |

<sup>a</sup> 1 grupė anksčiau atitiko išrašymo kriterijus negu 4 (*Breslow* kriterijus).

#### *Ištiestos kojos kėlimo testas*

Pirmą parą ištiestos kojos kėlimo testo neatliko dvigubai daugiau 4 (kontrolinės) grupės ligonių (15 lentelė), antrą parą kojos nepakėlė vienas 4 grupės ligonis, tačiau skirtumai tarp grupių buvo statistiškai nepatikimi.

15 lentelė. Ištiestos kojos kėlimo testo rezultatai 1 ir 4 (kontrolinėje) grupėse

| Para      | Ištiestos kojos kėlimo testas |           |                    |           |
|-----------|-------------------------------|-----------|--------------------|-----------|
|           | 1                             |           | 2                  |           |
| Grupė     | Pakelia                       | Nepakelia | Pakelia            | Nepakelia |
| 1         | 27                            | 3         | 30                 | 0         |
| 4         | 24                            | 6         | 29                 | 1         |
| p reikšmė | 0.427 <sup>a</sup>            |           | 0.368 <sup>b</sup> |           |

<sup>a</sup> Chi kvadrato kriterijus

<sup>b</sup> Fisher's kriterijus

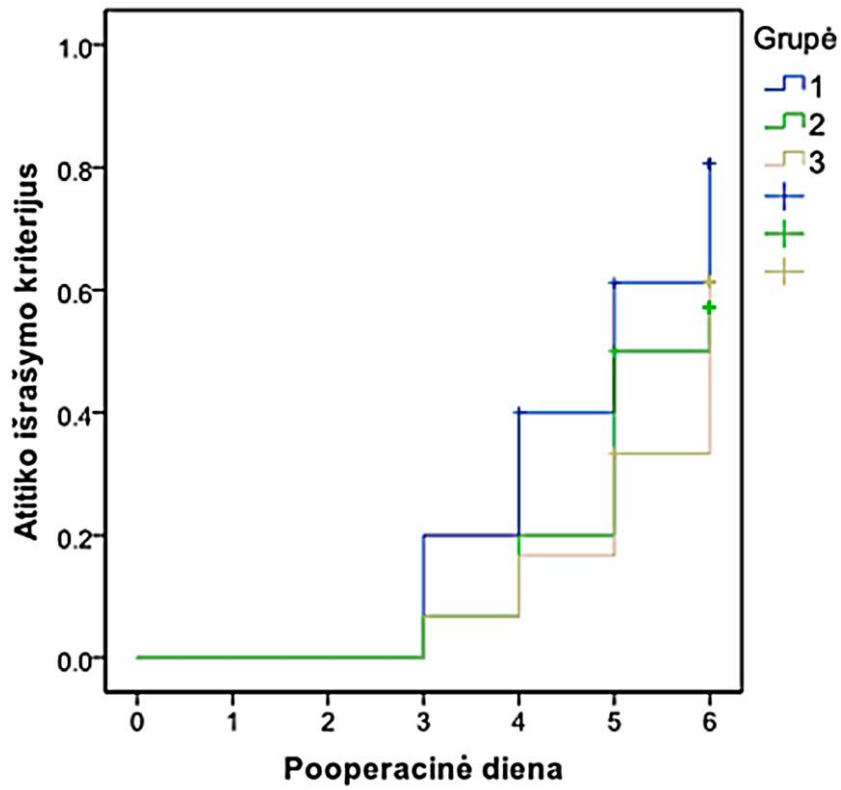
#### *Kojų tinimo palyginimas*

Operuotos kojos tinimas buvo patikimai didesnis 4 grupėje negu 1 tiek ties girnelės viršumi, tiek 10 cm virš girnelės vertinant kojos apimties santykį prieš

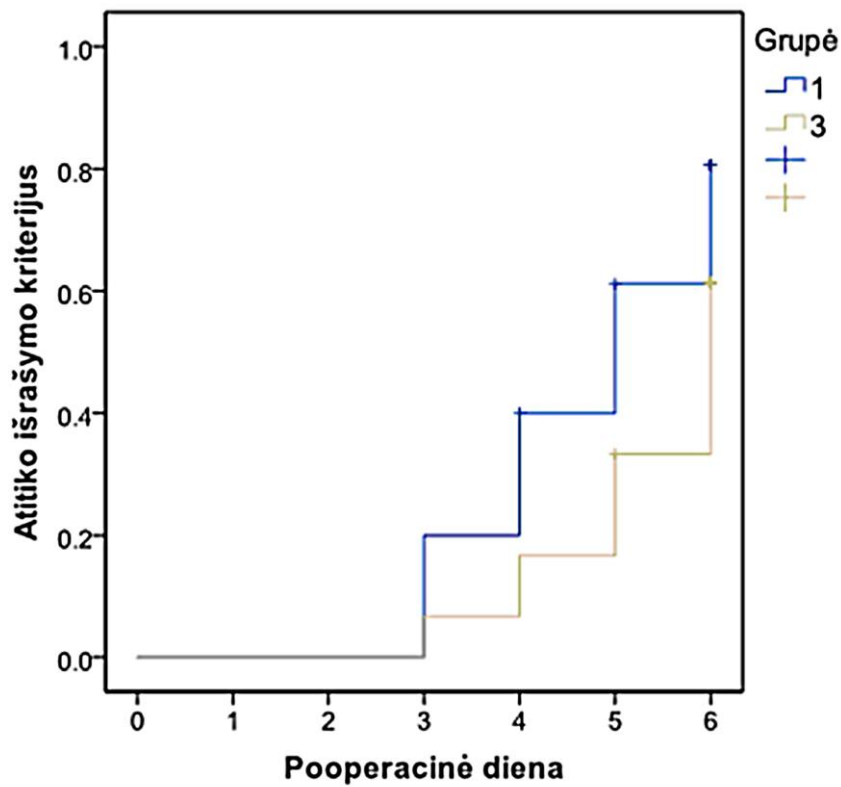
operaciją su vidutine 4-6 paros apimtimi (16 lentelė). Taip pat patikimai didesnis tinimas nustatytas 4 grupėje negu 1 lyginant sveikosios kojos santykinę apimtį 10 cm virš girnelės.

16 lentelė. 1 ir 4 grupių santykinio kojų tinimo palyginimas. Duomenys pateikti mediana [Q1; Q3]

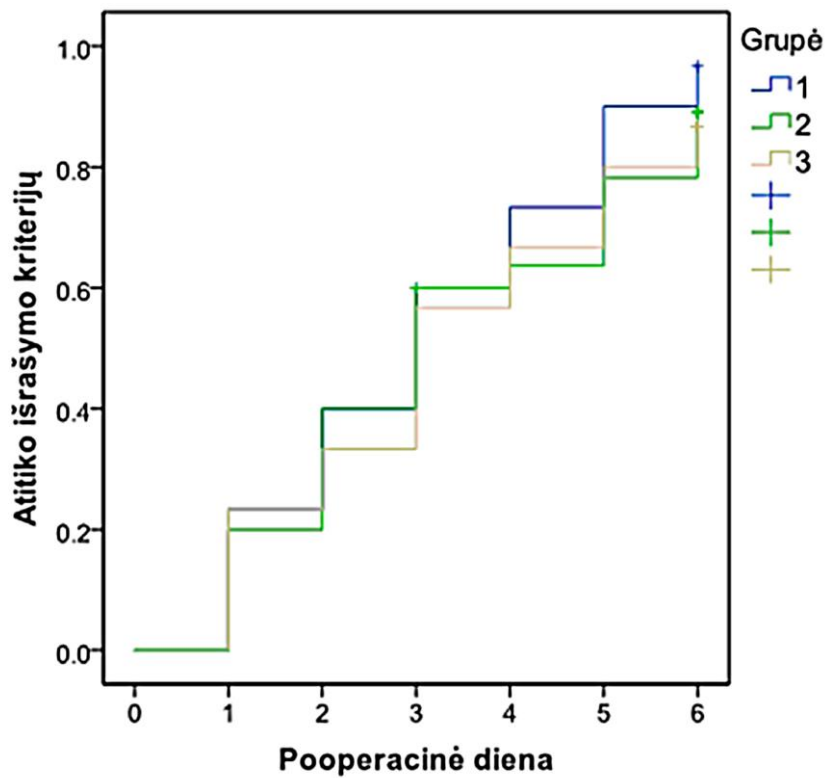
|   | Grupė                   |                         | p reikšmė |
|---|-------------------------|-------------------------|-----------|
|   | 1                       | 4                       |           |
| Santykis operuojamos kojos apimties virš girnelės prieš operaciją su 4-6 parų vidurkiu      | 0.958<br>[0.928; 1.000] | 0.952<br>[0.928; 0.977] | 0.342     |
| Santykis operuojamos kojos apimties 10cm virš girnelės prieš operaciją su 4-6 parų vidurkiu | 0.945<br>[0.825; 0.987] | 0.946<br>[0.904; 0.978] | 0.455     |
| Santykis kitos kojos apimties virš girnelės prieš operaciją su 4-6 parų vidurkiu            | 1.023<br>[1.006; 1.050] | 1.019<br>[1.000; 1.050] | 0.646     |
| Santykis kitos kojos apimties 10cm virš girnelės prieš operaciją su 4-6 parų vidurkiu       | 1.024<br>[1.014; 1.052] | 1.037<br>[1.000; 1.046] | 0.821     |



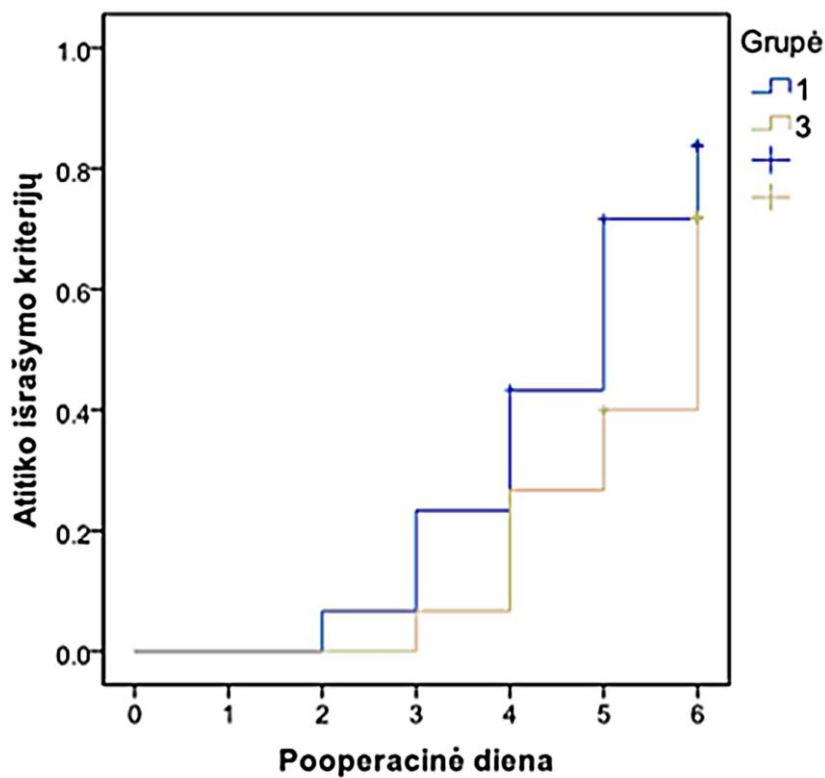
3 pav. 1, 2 ir 3 grupių atitikimo išrašymo kriterijus grafikas



4 pav. 1 ir 3 grupių atitikimo išrašymo kriterijus grafikas

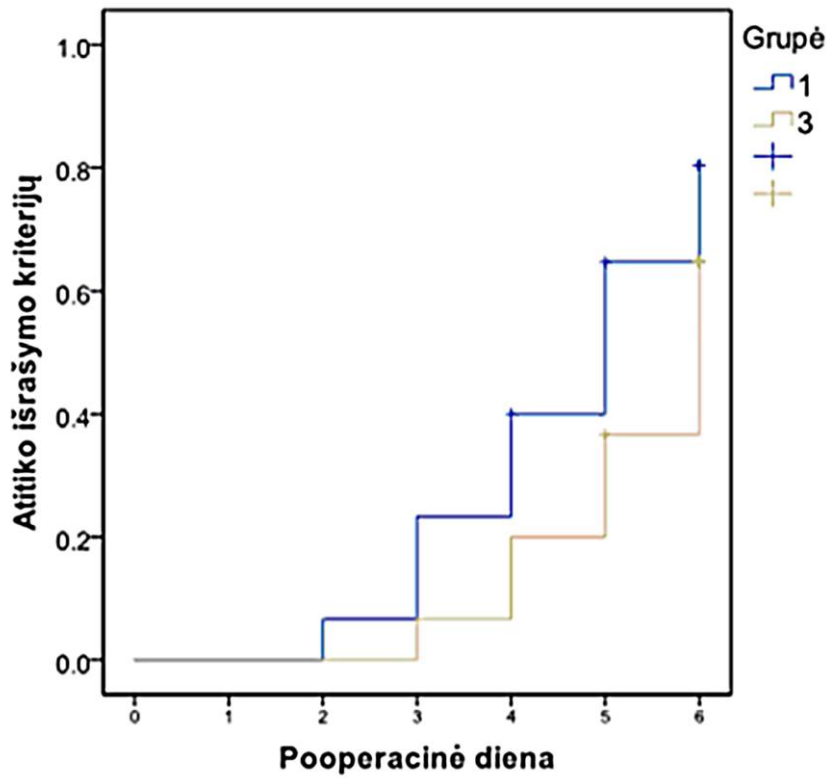


5 pav. 1, 2 ir 3 grupių atitikimo skausmo intensyvumo išrašymo kriterijų grafikas

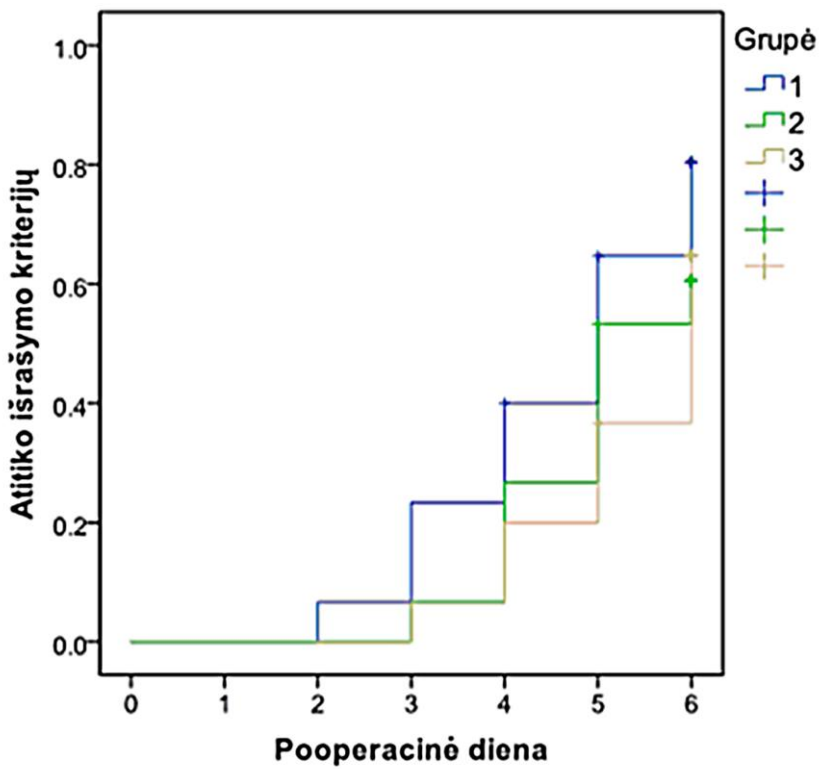


6 pav. 1 ir 3 grupių atitikimo skausmo malšinimo be narkotinių analgetikų išrašymo kriterijų grafikas

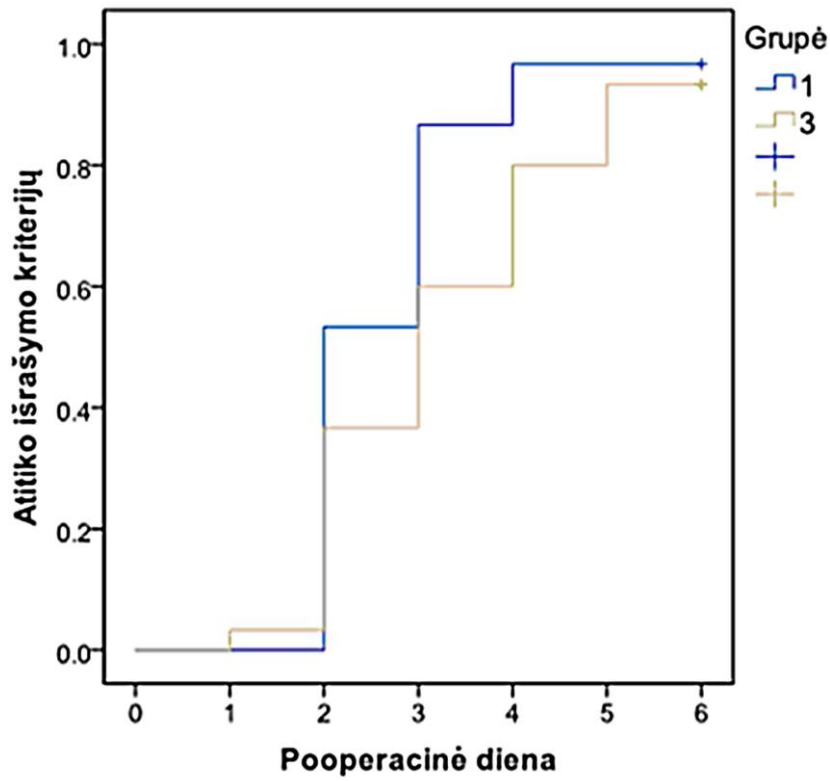




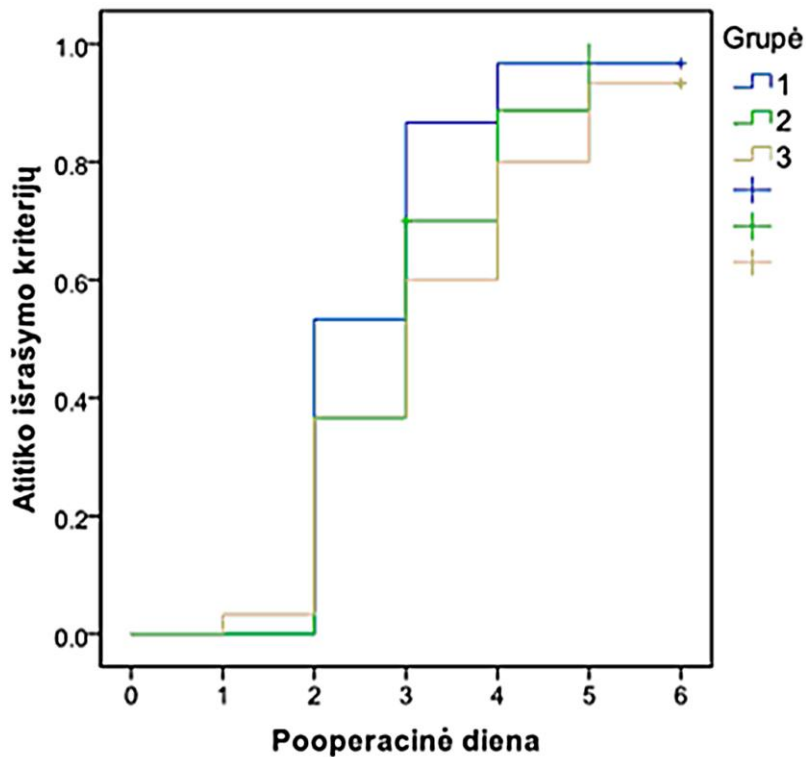
7 pav. 1 ir 3 grupių atitikimo skausmo intensyvumo ir malšinimo be narkotinių analgetikų kriterijų grafikas



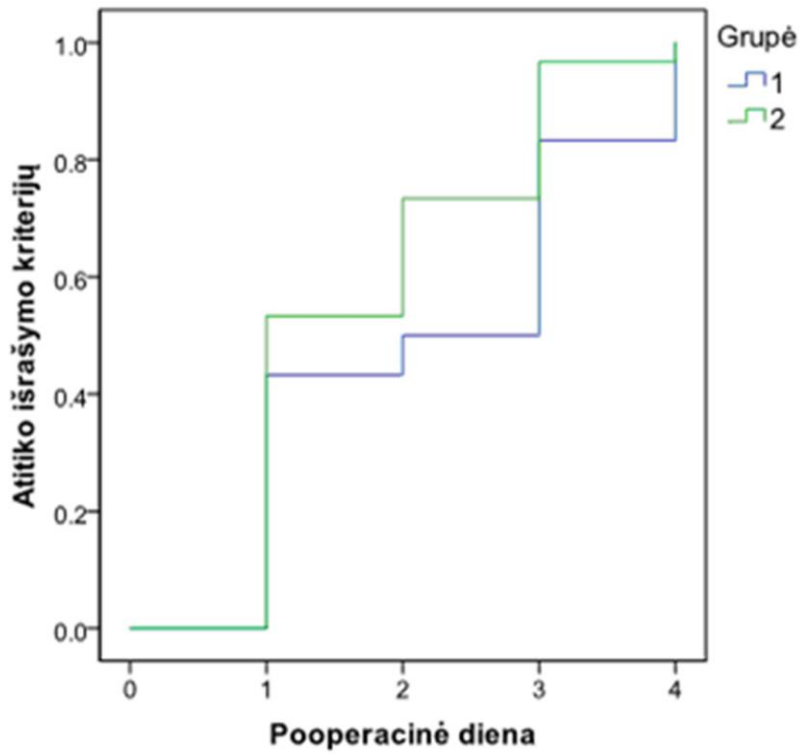
8 pav. 1, 2 ir 3 grupių atitikimo skausmo intensyvumo ir malšinimo be narkotinių analgetikų išrašymo kriterijų grafikas



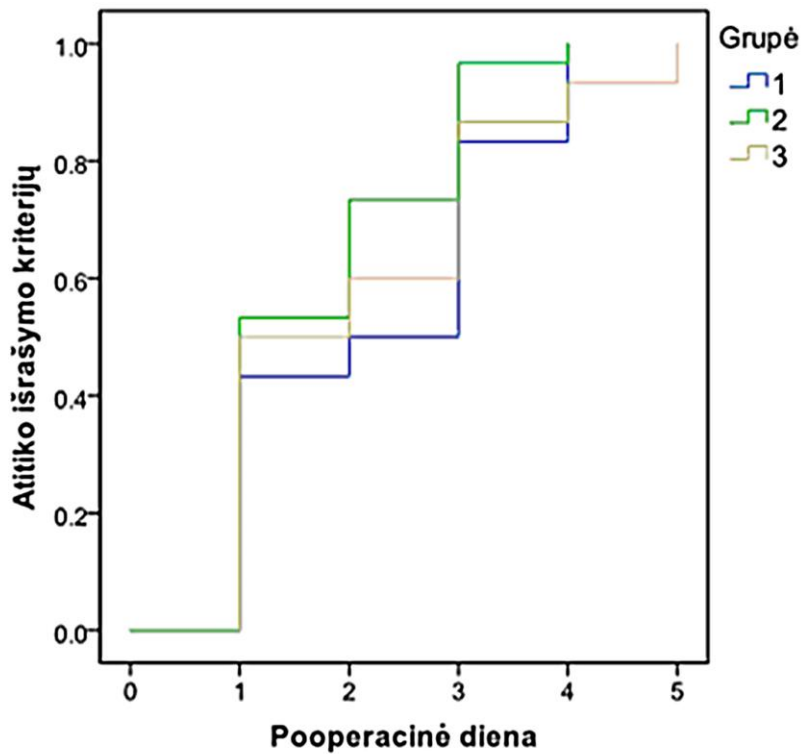
9 pav. 1 ir 3 grupių atitikimo dozuoto fizinio krūvio išrašymo kriterijų grafikas



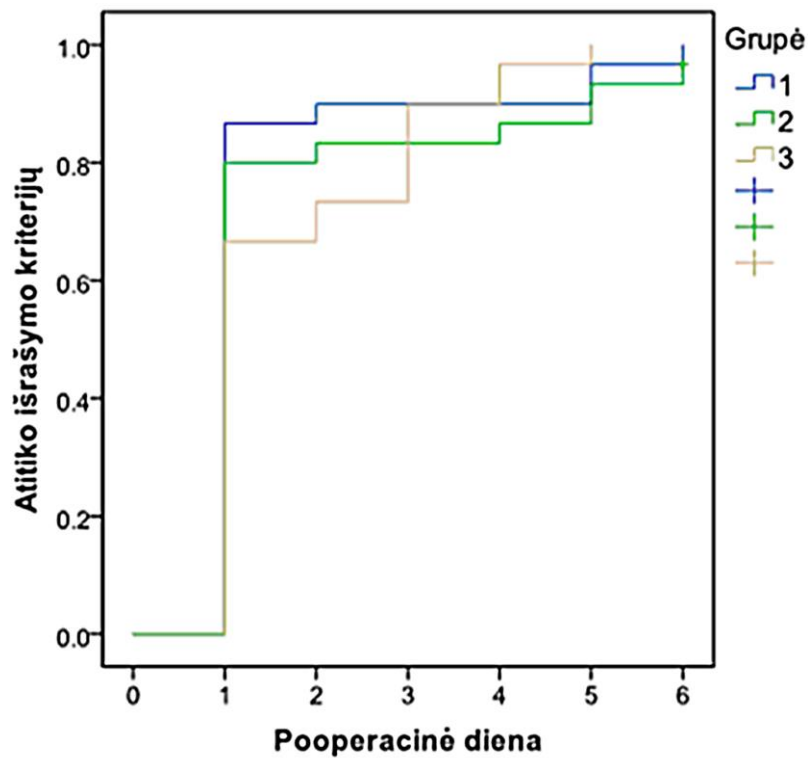
10 pav. 1, 2 ir 3 grupių atitikimo dozuoto fizinio krūvio išrašymo kriterijų grafikas



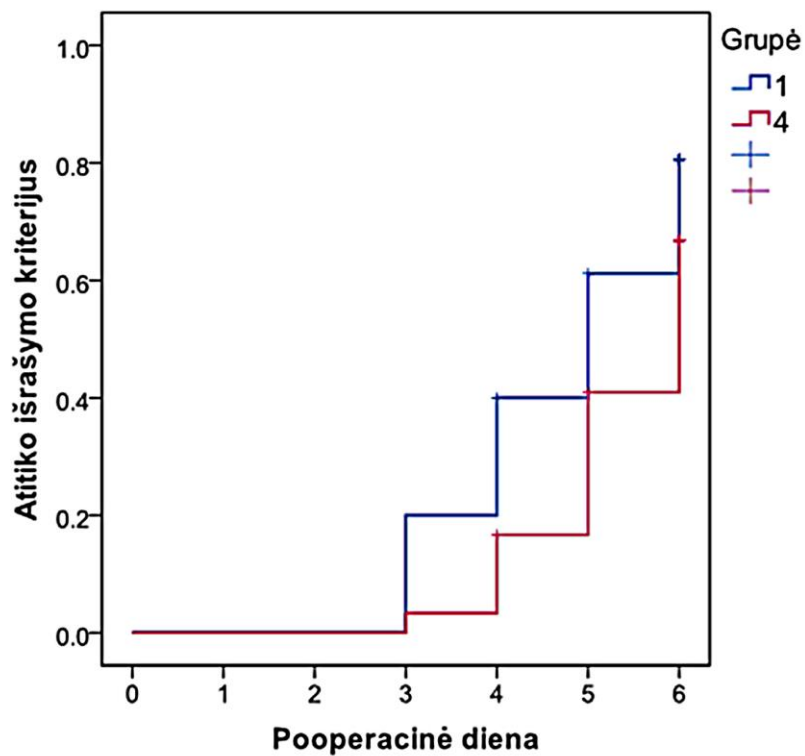
11 pav. 1 ir 2 grupės atitikimo žaizdos gijimo išrašymo kriterijų grafikas



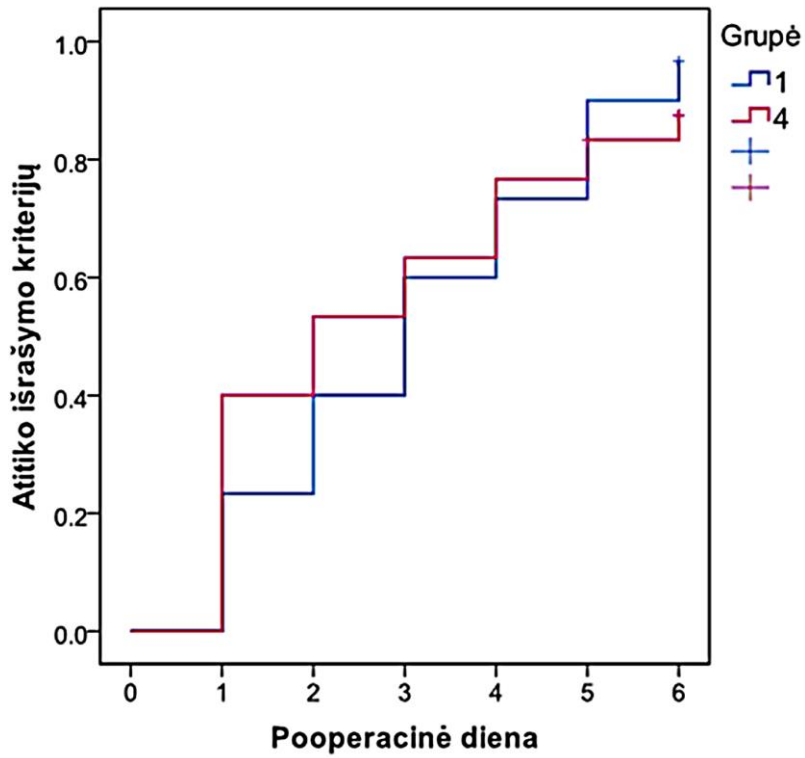
12 pav. 1, 2 ir 3 grupių atitikimo žaizdos gijimo išrašymo kriterijų grafikas



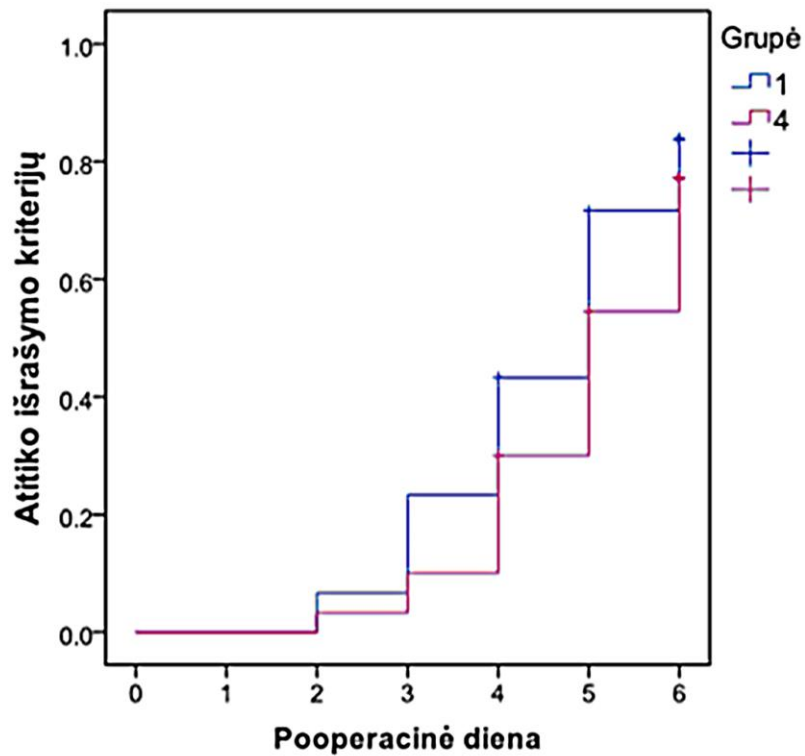
13 pav. 1, 2 ir 3 grupių atitikimo karščiavimo išrašymo kriterijų grafikas



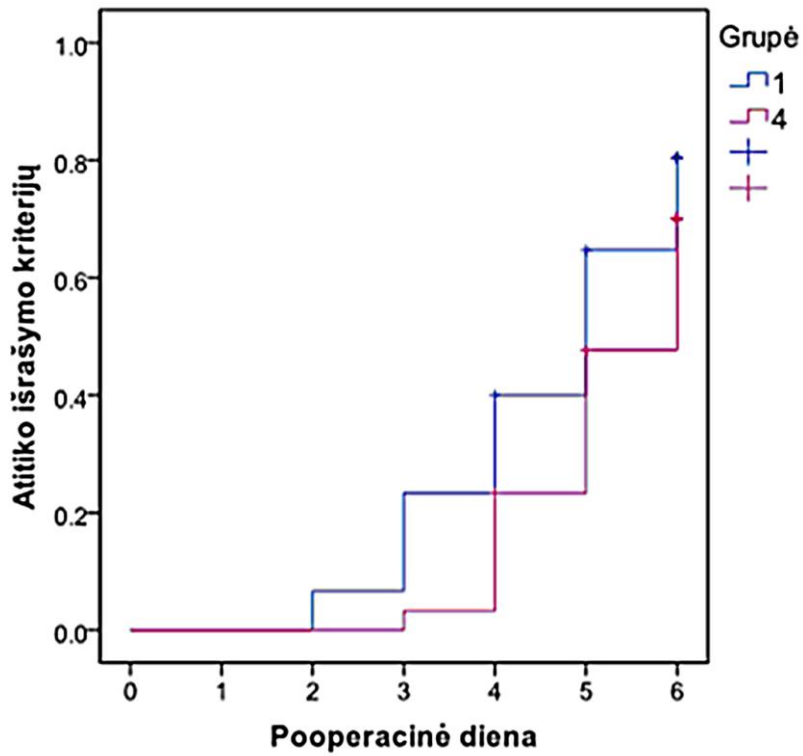
14 pav. 1 ir 4 grupių atitikimo išrašymo kriterijus grafikas



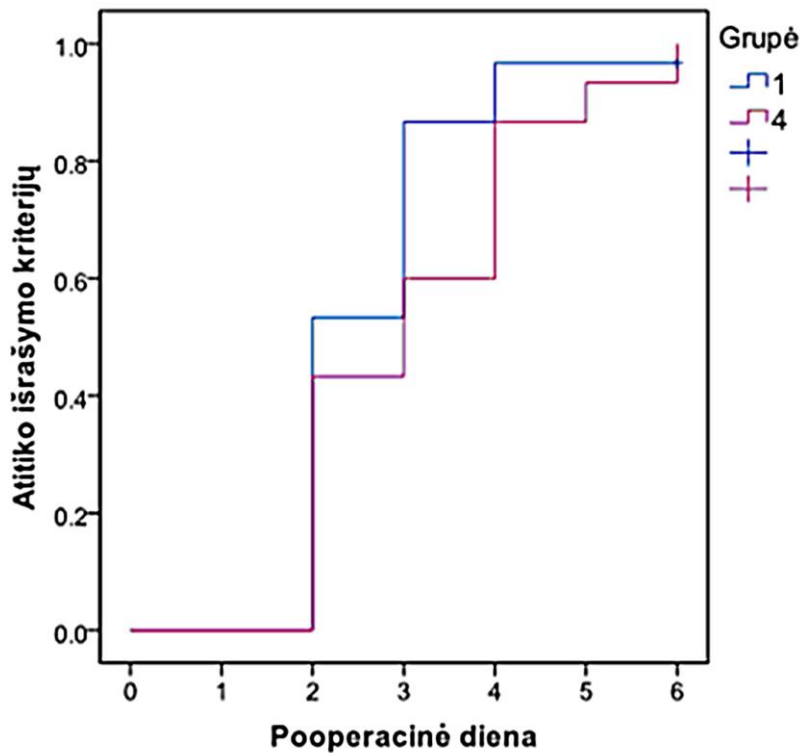
15 pav. 1 ir 4 grupių atitikimo skausmo išrašymo kriterijų grafikas



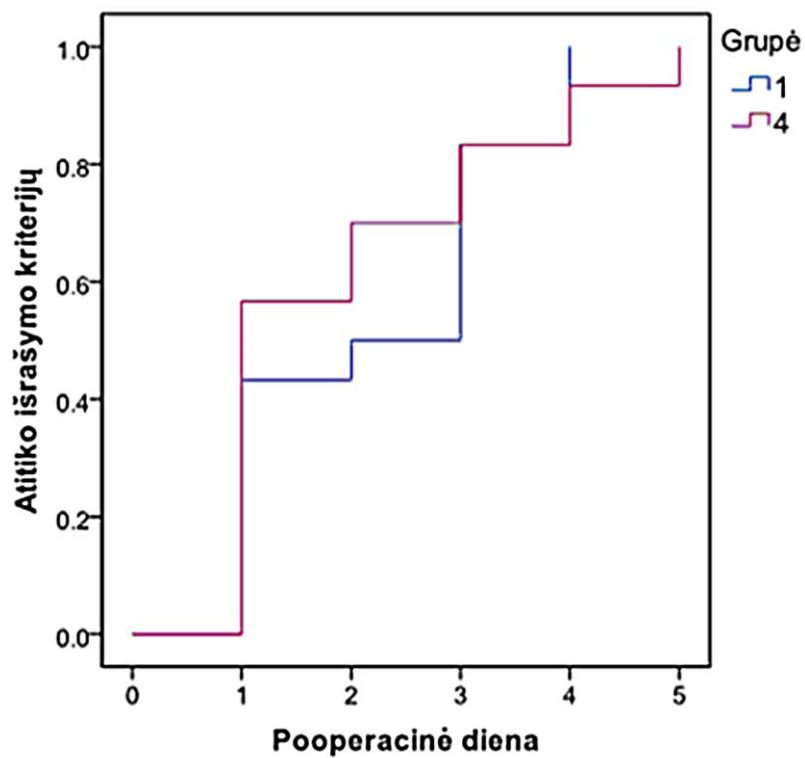
16 pav. 1 ir 4 grupių atitikimo skausmo malšinimo be narkotinių analgetikų išrašymo kriterijų grafikas



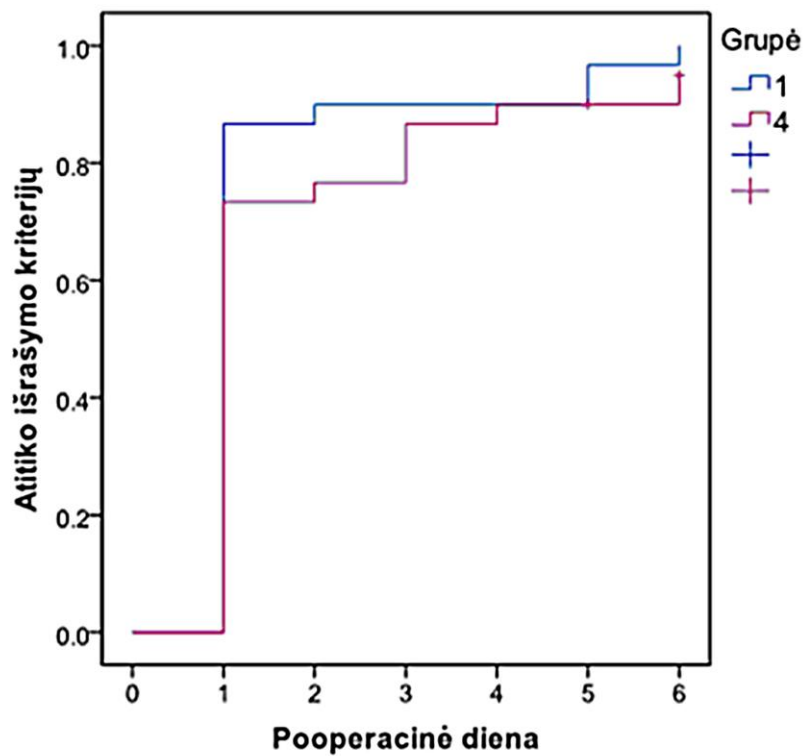
17 pav. 1 ir 4 grupių atitikimo skausmo intensyvumo ir malšinimo be narkotinių analgetikų išrašymo kriterijų grafikas



18 pav. 1 ir 4 grupių atitkimo dozuoto fizinio krūvio išrašymo kriterijų grafikas



19 pav. 1 ir 4 grupių atitikimo žaizdos gijimo išrašymo kriterijų grafikas



20 pav. 1 ir 4 grupių atitikimo karščiavimo išrašymo kriterijų grafikas

## Komplikacijos

Visos komplikacijos, įvykusios ankstyvuoju pooperaciniu periodu, pateiktos 17 lentelėje. Nustatyta 15 komplikacijų (12.5%), iš jų 7 (5.8%) susiję su manžetės naudojimu. Ligoniai pilnai pasveiko be pasekmių. Tik dėl vienos komplikacijos (bendro silpnumo ir lėtinio bronchito paūmėjimo) ligonei teko 2 dienomis ilgiau išbūti ortopedijos skyriuje. Visos neuropatijos buvo sensorinio tipo (dvi hipestezijos ir viena parestezija), jutimo sutrikimai praėjo hospitalizacijos laikotarpiu. Patikimo skirtumo tarp grupių komplikacijų nenustatyta.

17 lentelė. Ankstyvosios pooperacinės komplikacijos

| Komplikacijos                              | Grupė |   |   |   | p     |
|--|-------|---|---|---|-------|
|  | 1     | 2 | 3 | 4 |       |
| Nesusiję su manžetės naudojimu:            |       |   |   |   | 0,079 |
| Ūmus galvos smegenų kraujotakos sutrikimas | 1     |   |   |   |       |
| Širdies ritmo sutrikimai                   | 1     | 2 | 1 |   |       |
| Bendras silpnumas                          | 1     |   |   |   |       |
| Šlapimo takų uždegimas                     | 1     |   |   |   |       |
| Hematoma rieše                             | 1     |   |   |   |       |
| Susiję su manžetės naudojimu:              |       |   |   |   | 1,000 |
| Neuropatija                                | 1     | 1 | 1 |   |       |
| Serozinės pūslės                           | 1     |   |   | 2 |       |
| Plati hematoma                             |       |   | 1 |   |       |
| Viso:                                      | 7     | 3 | 3 | 2 | 0,295 |



## Rezultatų aptarimas

### Kraujo netekimo palyginimas

Tyrime nustatyta, jog pirminio kelio sąnario endoprotezavimo grupėje, kurioje manžetė naudota trumpiausiai tik cementavimo metu, kraujo netekimas buvo didžiausias.

Kai manžetė naudota nuo pjūvio iki cemento sukietėjimo, kraujo netekimas buvo mažesnis negu grupėje, kurioje manžetė buvo užspausta tik cementavimo metu. Kraujo netekimo skirtumas buvo patikimas visais absoliučiais ir santykiniais kraujo tūrio netekimo skaičiavimo būdais. Taip pat gautas patikimas skirtumas visais absoliučiais eritrocitų masės netekimo skaičiavimo būdais bei 7 iš 8 santykiniais eritrocitų masės netekimo skaičiavimo būdais.

Apskaičiuotas kraujo netekimas trumpiausio manžetės užspaudimo grupėje buvo didesnis negu grupėje, kurioje manžetė naudota visos operacijos metu. Skirtumas nustatytas visais absoliučiais kraujo tūrio, 3 iš 6 santykiniais kraujo tūrio, 5 iš 8 eritrocitų masės bei 4 iš 8 santykiniais eritrocitų masės netekimo skaičiavimo metodais.

Ilgalaikės manžetės užspaudimo grupių (nuo pjūvio iki cemento sustingimo ir visos operacijos metu) kraujo netekimas nesiskyrė.

Manžetės atleidimas prieš užsiuvant žaizdą teoriškai leidžia geriau valdyti kraujavimą ir užtikrinti kokybišką hemostazę.[17] Kita vertus, po išemijos būna padidėjęs fibrinolitinis aktyvumas, todėl anksčiau atleidus manžetę prieš užsiuvant žaizdą sudaromos sąlygos didesnam kraujo netekimui dėl fibrinolitinio proceso. Atleidžiant manžetę baigus operaciją ir uždėjus spaudžiantį tvarstį dėl tamponados efekto, galima sumažinti kraujo netekimą ir sumažinti fibrinolizės poveikį.

Lygindami ilgalaikio manžetės užspaudimo grupes, kai pripučiama prieš pjūvį ir vienoje grupėje atleidžiama sustingus cementui, kitoje užsiuvus žaizdą, mes

nenustatėme patikimų kraujo netekimo skirtumų. Trys metaanalizės lygina ilgalaikes manžetės naudojimo taktikas: nuo pjūvio iki cemento sustingimo bei iki žaizdos užsiuvimo. Rama ir kt.[16] pateikia 11 atsitiktinės imties studijų (872 ligoniai, 893 kelio endoprotezavimo operacijos) analizę. Tik trijose studijose lygintas apskaičiuotas kraujo netekimas naudojant Gross formulę. Patikimai didesnis kraujo netekimas buvo atleidžiant manžetę anksčiau. Taip pat vertintas išmatuotas operacinis, pooperacinis bei bendras kraujo netekimas. Bendras išmatuotas kraujo netekimas skyrėsi penkiuose tyrimuose. Pooperacinis išmatuotas kraujo netekimas aštuoniuose apžvelgtuose tyrimuose nesiskyrė. Deja, Rama metaanalizė turi nemažai trūkumų. Tik 6 iš 11 tyrimų įtraukė tik cementinio tvirtinimo endoprotezus. Vienoje studijoje įtraukti ir vienpusiai endoprotezai.[130] Duomenys apie papildomas chirurgines procedūras (pvz., šoninių girnelę fiksuojančių audinių atlaisvinimas) pateikti tik viename tyrime, dviejuose tyrimuose tokių ligonių nebuvo, kituose tyrimuose apie tai duomenų nėra. Tyrimuose naudoti skirtingi antikoagulantai: viename aspirinas, kitame varfarinas, likusiuose mažo molekulinio tankio heparinai. Viename tyrime antikoagulantai nenaudoti, dviejuose – duomenų nėra. Viename tyrime vienoje grupėje taikyti antikoagulantai, kitoje netaikyti. Tyrimuose drenas laikytas nuo 1 iki 3 parų, trijuose straipsniuose dreno naudojimo taktika nepateikta. Randomizacijos slaptumas buvo adekvatus tik dviejuose tyrimuose, vos vienas tyrimas buvo dvigubai aklas.

Zan ir kt.[17] metaanalizėje lygina 16 randomizuotų tyrimų ir pateikia išvadą, kad perioperacinis kraujo netekimas yra didesnis atleidus manžetę sustingus cementui negu užsiuvus žaizdą. Iš 16 tyrimų vos keturiuose lyginamas apskaičiuotas kraujo netekimas, nors pripažįstama, jog šis metodas yra pranašesnis negu vizualiniai. Aštuonių tyrimų analizė pateikia didesnę bendrą išmatuotą kraujo netekimą; apibendrintais šešių tyrimų duomenimis didesnis pooperacinis išmatuotas kraujo netekimas ankstyvo manžetės atleidimo

grupėje. Pagal hemoglobino pokyčius skirtumų tarp grupių nenustatyta. Devyni tyrimai pateikia, jog operacijos laikas trumpesnis pripūtus manžetę visos operacijos metu, todėl išlieka diskusija, kiek įtakoja didesnį kraujo netekimą ilgesnė operacija.

Kelio endoprotezo tvirtinimo būdas literatūroje yra diskutuotinas. Ranawat ir kt.[131] metaanalizėje pateikia geresnius funkcinis rezultatus, mažiau komplikacijų ir retesnes girnelės sąnario problemas naudojant cementinį tvirtinimą. Juo labiau yra diskutuotina manžetės nauda implantuojant becementinio tvirtinimo kelio endoprotezus. Kitaip negu Rama[16] ir Zan[17] Zhang ir kt.[15] į metaanalizę įtraukė tik cementinio tvirtinimo atvejus. Jis apžvelgė aukštos kokybės tyrimus, atrinko 11 atsitiktinės imties studijų. 670 kelio endoprotezavimo atvejų. Pagal hemoglobino pokyčius, hemotransfuzijų poreikį ir kiekį patikimo skirtumo grupėse nenustatyta.

Išliekant literatūroje diskusijai apie manžetės naudą ir žalą kelio sąnario endoprotezavimo metu, kaip alternatyva visiškam manžetės nenaudojimui yra siūlomas kraujotakos sustabdymas tik cementavimo metu.[18] Lygindami manžetės vartojimą tik cementavimo metu su užspaudimu nuo pjūvio iki cemento sustingimo mes nustatėme patikimai didesnį apskaičiuoto kraujo netekimą grupėje, kurioje manžetė buvo pripūsta trumpiausiai (27 skaičiavimo metodais iš 28). Mittal ir kt.[8] iškėlė hipotezę, kad kraujo transfuzijų dažnis nesiskiria, lyginant su manžetės naudojimu nuo pjūvio iki cemento sustingimo. Buvo suplanuota į tyrimą įtraukti 230 ligonių. Atlikus tarpinę duomenų analizę nustatė, jog transfuzijų dažnis buvo patikimai didesnis (ŠS 7.38, P = 0.015) grupėje, kur manžetė buvo užspausta tik cementavimo metu. Transfuzijų prisireikė 10 ligonių iš 31 trumpalaikio manžetės naudojimo grupėje ir 2 iš 34 – ilgalaikio. Tyrimas nutrauktas įtraukus vos 65 ligonius. Autorių nuomone, geresnis funkcinis rezultatas taikant manžetę tik cementavimo metu nėra proporcingai adekvatus keliamai eritrocitų masės transfuzijų komplikacijų rizikai.[132-136] Lyginant su mūsų

duomenimis eritrocitų masės perpylimo bendras poreikis Mittal tyrime buvo didesnis 2,2 karto, o lyginant atskirai trumpalaikę manžetės grupę net 4,8 karto, nors autoriai pateikia, jog po operacijos 31 ligoniui atlikta autologinė hemotransfuzija iš drenavimo sistemos. Daugiau negu 1,5 karto didesnį kraujo netekimo skirtumą galėjo sąlygoti virš 1,5 karto ilgesnė vidutinė operacijos trukmė Mittal tyrime, be to, beveik visų operacijų metu protezuota girnelė. Taip pat operacijų metu buvo naudota drenažo sistema užtikrinanti galimybę perpilti atgal ligoniui dalį žaizdos drenažo turinio. Mes neatspaudėme drenažo sistemos iki kitos dienos ryto nesant kraujavimo į tvarsčius, ženklaus tinimo ar veržimo. Naudojant sistemą autologinei hemotransfuzijai iš žaizdos drenu galima grąžinti tik per pirmas šešias valandas surinktą turinį, t.y., drenas turi būti atspausdintas ankstyvuoju pooperaciniu periodu. Sudarytas neigiamas slėgis gali sąlygoti didesnį kraujo netekimą pooperaciniu periodu. Li ir kt.[137] metaanalizės duomenimis vėlyvas drenu atspaudimas (ypač ne anksčiau kaip 6 val. po operacijos) mažina kraujo netekimą nedidindamas pooperacinių komplikacijų rizikos.

Tarwala ir kt. 2014m.[89] publikuotame tyrime taip pat lygino manžetės vartojimą tik cementavimo metu su užspaudimu nuo pjūvio iki cemento sustingimo. Tarwala tyrime nelygino kraujo transfuzijų grupėse, nes 48 ligoniai iš 72 2-3 sav. iki operacijos davė vieną vienetą eritrocitų masės. Autologinis kraujas buvo sulašintas operacijos metu arba tuoj pat po to. Tarwala nustatė tik patikimai didesnį intraoperacinį kraujo netekimą (vizualiai vertintas siurblio turinys ir tvarsliava) trumpo kraujotakos sustabdymo grupėje. Pooperacinis drenažas ir hemoglobino pokyčiai nebuvo patikimai skirtingi. Priešingai negu Mittal ir kt.[8] Tarwala ir kt. nuomone nustatytas 100 ml didesnis apskaičiuotas kraujo netekimas trumpalaikio manžetės naudojimo grupėje nėra kliniškai svarbus. Vertinant hemodinamikos pokyčius skirtumų tarp grupių nebuvo. Tyrime neaprašyta, kokiais principais vertintas hemodinamikos stabilumas. Juo labiau, nestabili hemodinamika

perioperaciniame laikotarpyje turėtų būti neadekvačios, nesavalaikės terapijos arba urgentinės būklės (greito ir masyvaus kraujavimo netekimo, kraujotakos sutrikimo ir kt.) pasekmė. Galbūt tokia pavojingo kraujavimo rizika galėtų būti vertinama toje grupėje, kur manžetė yra laikoma užspausta visos operacijos metu ir yra didesnė rizika nepastebėti plataus spindžio kraujagyslės sužalojimo. Literatūros duomenimis magistralinių kraujagyslių pažeidimai kelio sąnario endoprotezavimo metu yra labai reti, norint nustatyti kliniškai reikšmingą skirtumą tarp grupių, reiktų didelės imties, todėl abejotina, ar pastarosios Tarwala išvados pakankamai mokliškai pagrįstos.

Fan ir kt.[21] nenustatė kraujo netekimo skirtumų lygindami manžetės naudojimą nuo cementavimo iki operacijos pabaigos ir visos operacijos metu. Fan lygino tik išmatuojamą kraujo netekimą bei hemoglobino vertes. Jis rėmėsi 1991 m. straipsniu,[138] jog hemoglobinas gali atspindėti prarastą kraujo kiekį. Hemoglobino sumažėjimas naudojant manžetę tik cementavimo laikotarpiu buvo didesnis, tačiau nepatikimas ( $p=0,125$ ). Studijos imties dydis buvo skaičiuotas skausmo vertinimui, todėl tyrimo imtis yra nepakankama kraujo netekimo lyginimui. Tikėtina, jog įtraukus reikiamą skaičių ligonių skirtumas tarp grupių taptų patikimas.

Šiuo metu be mūsų publikuotų duomenų yra dar vienas naujas nerandomizuotas tyrimas, lyginantis tris skirtingas manžetės naudojimo taktikas. Huang ir kt. 2014m.[7] publikacijoje pateikia prospektyvinės nerandomizuotos studijos duomenis. Lygintos identiškios trys manžetės užspaudimo grupės. Visi 90 ligonių (po 30 kiekvienoje grupėje) operuoti vieno chirurgo minimaliai invazyviu pjūviu po vidiniu plačiuoju raumeniu. Visiems naudotas vienos firmos cementinis kelio endoprotezas. Nustatyta, jog kraujo netekimas vertinant hemoglobino ir hematokrito pokyčius buvo didžiausias užspaudus manžetę tik cementavimo laikotarpiu. Tačiau skirtumas pastebėtas tik tyrime, atliktame iškart po operacijos. Bendras kraujo netekimas, kurį rodo pirmos, antros ir trečios parų tyrimai bei apskaičiuotas netekto kraujo kiekis,

grupėse nesiskyrė. Atlikto tyrimo rasti kraujo netekimo skirtumai patvirtino prielaidą, jog kraujo netekimas operacijos metu yra mažesnis užspaudus manžetę nuo pjūvio iki cementavimo pabaigos arba paskutinės siūlės, ir atvirkščiai, didžiausias netekimas – manžetę užspaudus tik cementavimo laikotarpiu. Žemesni hemoglobino ir hematokrito rodikliai grupėje galėtų būti didesnio kraujo netekimo požymis, tačiau esant sąlyginai nedideliame tiriamųjų skaičiui rezultatus gali iškreipti priešoperaciniai skirtumai. Svarbesnis rezultatas turėtų būti šių rodiklių pokytis. Be to, netekto kraujo kiekis įvairaus svorio ligoniams turintiems skirtingą cirkuliuojančio kraujo tūrį gali ženkliai skirtis, esant tam pačiam hemoglobino pokyčiui. Taip pat diskutuotinas Huang teiginys, jog kraujo netekimo skirtumus niveliavo minimaliai invazyvi audinius tausojanti chirurginė technika. Huang duomenimis eritrocitų masės transfuzijų prisireikė 11 ligonių iš 90, nors kritinė hemoglobino riba hemotransfuzijai buvo gana žema 70 g/l arba kliniškai reikšminga anemija. Mūsų duomenimis, eritrocitų masės transfuzija atlikta 6 iš 90 ligonių. Vidutinė operacijos trukmė, o taip pat ir ilgalaikė manžetės vartojimo trukmė buvo beveik 1,5 karto ilgesnė negu mūsų tyrime.

### **Kraujo netekimo matavimų metodikų problemos**

Vienas iš manžetės naudojimo tikslų – sumažinti kraujo netekimą. Abejonių nekyla, kad užspaudus manžetę visos operacijos metu, intraoperacinis kraujavimas bus minimalus. Tačiau po operacijos didelė netekto kraujo dalis patenka į audinius, todėl jo vizualiniais būdais nustatyti negalima. Taip pat kraujo netenkama hemolizės būdu.[90] Tyrimai, pateikiantys tik siurblio ir drenažo duomenis yra nepakankamai tikslūs. Dalis netekto kraujo lieka neišmatuotas, pvz. patekęs ant operacinės grindų. Išmatuojamas kraujo netekimas sudaro vos 50% tikro kraujo netekimo.[90] Įvairių operacijų metu nematomas kraujo netekimas gali labai skirtis. Vienas iš būdų palyginti kraujo netekimą – kraujo transfuzijų skaičiavimas.[87] Deja, šis metodas taip pat nėra

pakankamai jautrus, kraujo transfuzijos taikomos tik esant dideliam kraujo netekimui. Po kelio sąnario endoprotezavimo jos yra retos, indikacijos eritrocitų masės transfuzijoms yra individualios, priklauso nuo ligonio bendros būklės, anemijos netoleravimo, ligoninės algoritmų, todėl jų reikšmė yra pakankamai apytikslė, be to, esant mažiems kraujo netekimo skirtumams reikalingas didelis tiriamųjų skaičius. Kraujo netekimas gali būti tiksliausiai apskaičiuojamas naudojantis matematiniais metodais, kurie taikomi numatant Hct sumažėjimą po autologinio kraujo paėmimo ir/ar priešoperacinio kraujo atskiedimo. Visose formulėse yra naudojamas cirkuliuojančio kraujo tūrio apskaičiavimas. Kraujo netekimo įvertinimas nebūtų problema, jeigu būtų galima palyginti cirkuliuojantį kraujo tūrį prieš ir po kraujavimo. Deja, cirkuliuojantis kraujo tūris klinikinėje praktikoje dažniausiai yra nežinomas, o matematinėmis formulėmis apskaičiuotas vidutinis kraujo tūris dažniausiai nesutampa su kontroliniais tiesioginiais matavimais. 1995 m. Tarptautinės hematologijos standartizacijos tarybos ekspertų grupė nustatė, jog nėra vienos pranašesnės normalaus kraujo tūrio skaičiavimo formulės.[91] Vis dėlto apskaičiuoto kraujo tūrio netikslumas laikomas pagrindine priežastimi, dėl kurios po autologinio kraujo paėmimo Hct sumažėjimas būna žymiai didesnis negu prognozuotas. Šią prielaidą remia ir tiesioginiai kraujo tūrio matavimai, kurie dažniausiai reikšmingai nesutampa su matematiniais rezultatais. Be to, literatūroje aprašomas ne vienas perioperacinės paciento mirties atvejis dėl nepakankamo kraujo perpylimo, kai kraujo netekimo ir eritrocitų perpylimo tūrio skaičiavimai rėmėsi normalaus kraujo tūrio formulėmis ir Hb arba Hct dinamika.[92] Pastarųjų dešimtmečių skaičiavimo metodikos ieškojimais neduoda norimo tikslumo. Nustatyta, kad ilgiausiai – nuo 1974 iki 2003 metų – praktikoje naudota Bourke ir Smith formulė[93] duodavo paklaidą net iki 20%.[94] Vėliau 2003 metais sukurta ir iki šiol naudojama Meier formulė sumažino prognozių paklaidą net iki 8%.[94, 95] Nors formulėmis apskaičiuotas normalus kraujo tūris neretai yra visiškai netikslus ir todėl

klinikinėje praktikoje beveik nenaudojamas, tos formulės dar yra plačiai naudojamos mokslo tyrimuose, nes šiuo metu joms nėra patikimos alternatyvos. Dar vienas faktorius apsunkinantis kraujo netekimo apskaičiavimą yra tai, kad cirkuliuojančio kraujo tūris kinta įvairiais klinikiniais atvejais, t.y. ir perioperaciniu laikotarpiu. Kraujo tūris mažėja[25-27] po chirurginių intervencijų. Be to, cirkuliuojančio kraujo tūris kinta priklausomai nuo kraujo netekimo, o taip pat ir naudojamų atstatymui skysčių.[28, 29] Įvairiose klinikinėse situacijose cirkuliuojančio kraujo tūrio ir kraujo netekimo formulių tikslumas gali skirtis. Tyrimuose autoriai naudoja vieną skaičiavimo metodą. Mes taikėme dvi matematinės normalaus tūrio formules: iki šiol populiariausią Nadler[139] bei Tarptautinės hematologijos standartizacijos tarybos ekspertų grupės formules.[91] Kraujo netekimui skaičiuoti naudojome klasikinę, Gross, Shander modifikuotą Gross bei homeostazinę kraujo tūrio formules. Sudėjus visus kartu absoliučius ir santykinis kraujo tūrio bei eritrocitų masės netekimo apskaičiuotus vertinimo būdus mes naudojome 28 skirtingus metodus.

Arterinio ir veninio kraujo praskiedimas skiriasi priklausomai nuo hidratacijos.[14] Mūsų tyrimo metu kraujo netekimo skaičiavimams naudoti arterinio, o ne veninio kraujo mėginiai, taip sumažinama kapiliaruose vykstančių skysčių pokyčių įtaka, nes veninis kraujas gali būti ženkliai praskiestas. Taip pat vengiant fiziologinių hemoglobino koncentracijos svyravimų paros metu tyrimai buvo imti visiems ligoniams vienu metu 7 val. ryte.

### **Ligonų hidratacijos standartizacija individualia skysčių terapija**

Egzistuoja įvairios skysčių skyrimo strategijos nuo vieno kraštutinumo (liberali taktika – skiriami „dideli“ skysčių kiekiai) prie kito (restriktyvi – skiriami „maži“ skysčių kiekiai), bet nė viena nebuvo pranašesnė už kitą.[110] Negana to, nepasiekta susitarimo, koks sulašintų skysčių tūris gali būti laikomas „dideliu“,



o koks – „mažu“. Buvo nustatyta, kad skysčių poreikis skiriasi priklausomai nuo individualių fiziologinių savybių ir klinikinių aplinkybių, iš jų – organizmo reakcijos į anesteziją bei operaciją.[10] Kraujo atskiedimo standartizavimas kraujo tyrimų paėmimo metu reikšmingai pagerina parametrų reikšmės interpretaciją ir jų dinamikos klinikinį įvertinimą. Kraujo atskiedimas fiziologiškai svyruoja paros bėgyje, dėl ko keičiasi ir Hb bei Hct parametrai.[11] Todėl, esant nedideliame kraujo netekime, gali būti sunku atskirti kraujavimą nuo hidratacijos sukeliama Hct mažėjimo. Vien dėl hidratacijos pokyčių įtakos perioperaciniams Hct ir Hb tyrimams, kraujo netekimo apskaičiavimas remiantis šių parametrų dinamika yra netikslus. Pridėjus normalaus kraujo tūrio formulę netikslumą, kraujo netekimo palyginimas tos pačios chirurginės intervencijos pacientų tarpe tampa neobjektyviu. Vadovaujantis galiojančiomis kraujo tyrimų atlikimo taisyklėmis, kraujo atskiedimo standartizavimo tikslu rekomenduojama 60 min. iki tyrimo nenaudoti jokių skysčių ir maisto. Pirmiausia, tą retai įmanoma užtikrinti perioperaciniame laikotarpyje. Antra, gausūs tyrimai panaudojantys tūrio kinetinę analizę parodė, kad net griežtai kontroliuotas skysčių apribojimas iki Hb ar Hct tyrimų paėmimo yra neefektyvus. Minėti tyrimai nustatė, kad tuo metu individų hidratacijos būklė gali reikšmingai skirtis.[12-14] Suprantama, kad be individualių fiziologinių savybių tokius skirtumus sąlygoja ir skirtinga hidratacijos būklė, buvusi iki skysčių apribojimo.[102] Manoma, kad standartizuotą plazmos atskiedimą galima pasiekti objektyviais metodais optimizavus širdies ir kraujagyslių sistemos veiklą, t.y. optimizavus cirkuliaciją, todėl daugiau nei prieš dešimtmetį tradicinę praktiką, kai skysčių tūris nustatomas iš anksto, pakeitė individualus skysčių skyrimas, t. y. į tikslą nukreipta skysčių terapija. Cirkuliacijos optimizavimui vertinamas širdies sistolinio tūrio atsakas į skiriamą infuziją, o taip pat ir infuzinis plazmos atskiedimo mėginys. Atlikti tyrimai parodė, kad skirtingos hidratacijos ligoniams skiriasi mIPA apimtis optimizuojant būklę,[115, 118] t.y. individualus

skysčių skyrimas leidžia tinkamai kalibruoti ligoonio būklę bei tiksliau atstatyti cirkuliuojančio kraujo tūrį. Mes kėlėme hipotezę, jog kraujo netekimo apskaičiavimas ir palyginimas taptų daug tikslesnis, jeigu Hct ir Hb tyrimų paėmimo metu būtų standartizuotas plazmos atskiedimas. Vis dėlto mūsų tyrimo duomenimis taikant TST ir mIPA galutiniuose rezultatuose kraujo netekimo skirtumai grupėse sumažėjo ir tapo nepatikimi visais naudotais kraujo netekimo skaičiavimo metodais. Buka ir kt.[140] aprašo pooperacinę tranzitorinę kraujagyslių endotelio disfunkciją, kuri gali sąlygoti didesnės dalies skysčių patekimą į audinius dėl plazmos koncentracijos, o taip pat ir hemoglobino koncentracijos padidėjimą. Tokie skysčių pasiskirstymo skirtumai buvo netiesiogiai stebėti vertinant plazmos atskiedimo efektyvumą, taikant mažąjį infuzinį plazmos atskiedimo mėginį prieš ir po operacijos. Esant labiau išreikštai tranzitorinei kraujagyslių endotelio disfunkcijai, atliekant į tikslą nukreiptą skysčių terapiją didesnė kraujo skysčių dalis patenka į audinius, sąlygodama didesnę hemoglobino koncentraciją.

### **Metodologinės tyrimų problemos**

Šiuolaikinėje įrodymais grįstoje medicinoje svarias išvadas pateikia metaanalizės. Deja, metaanalizės dažnai turi metodologinių trūkumų. Visų pirma, tyrimai, kuriuose nenustatoma skirtumų, yra mažiau publikuojami, todėl apžvelgiant duomenų bazes gali būti pervertintas gydymo efektas. Tikėtina, jog tai buvo viena iš priežasčių, kodėl Rama[16] ir Zan[17] metaanalizių duomenys prieštarauja Zhang[15] rezultatams. Dėl kokybiškų studijų trūkumo išvados grindžiamos prastesnės kokybės tyrimais. Dideli tyrimų dizaino ar ligoonių populiacijos skirtumai gali sąlygoti publikacijų heterogeniškumą, todėl jų duomenys negali būti lyginami. Pavyzdžiui, Smith ir Hing[19] į manžetės naudojimo palyginimą įtraukė Kiss ir kt.[141] publikaciją, kurioje vienoje grupėje taikyta hipotenzinė epidurinė nejautra, kitoje normotenzinė. Harvey ir kt.[22] tyrime grupėse naudoti skirtingi

antikoagulantai. Padala ir kt.[142] skirtingoms manžetės naudojimo grupėms naudojo skirtingą taktiką: vienai grupei naudojo adrenalino ir druskos tirpalo injekcijas į minkštuosius audinius, kitai tik žaizdos dreną. Tokių tyrimų rezultatai negali būti įtraukti į metaanalizę, grindžiančią manžetės naudojimo įtaką kraujavimui.

Dažna problema – metodologiniai atsitiktinės imties trūkumai įtraukiant ligonius į grupes. Dažniausias metaanalizių objektas yra atsitiktinės imties studijos. Rama ir kt.[16] metaanalizėje vos du tyrimai pilnai atitiko atsitiktinės imties reikalavimus. Smith ir Hing[19] įtraukė Katsumata ir kt.[75] tyrimą, kuriame lygintos dvi skirtingos grupės gydytos skirtingose ligininėse. Galimos metaanalizės ir kohortiniams tyrimams, jos turi savo reikalavimus, tačiau jos taikytinos tais atvejais, kai negalima ligonių atskirai suskirstyti į grupes. Pavyzdžiui, ieškome vėžio rizikos faktorių populiacijoje.

Tik nedaugelyje tyrimų užtikrinamas dvigubai aklas vertinimas. Zan ir kt.[17] dėl mažos apimties nepašalino tyrimų turinčių didelius nukrypimus nuo vidurkio.

Dalis tyrimų nepateikia tyrimo galios skaičiavimo ir ligonių imties pagrindimo. Dar viena problema – mažas tiriamųjų skaičius studijose. Į metaanalizės įtraukiami vos po 10 ligonių grupėse turintys tyrimai.[19]

Skirtingos trukmės manžetės naudojimo taktikas lygina trys metaanalizės. Rama ir kt.[16] Zan ir kt.[17] bei Zhang ir kt.[15] lygina dvi grupes: manžetė abiejose grupėse pripučiama prieš pjūvį, tačiau trumpesnės aplikacijos grupėje atleidžiama sustingus cementui, kitoje grupėje oras iš manžetės išleidžiamas užsiuvus žaizdą. Rama ir Zan metaanalizės pateikia duomenis apie didesnį kraujo netekimą trumpesnio manžetės užspaudimo grupėje. Atskirai vertina matuojamą kraujo tūrio netekimą operacijos ir pooperaciniu metu, tačiau toks vertinimas nėra korektiškas dėl neįvertinto kraujavimo į audinius. Net 50% kraujo netekimo sudaro nematomas kraujo netekimas, kraujavimas į audinius, taip pat kraujo netekimas hemolizės būdu.[90] Rama ir kt. vos 4

tyrimų duomenimis, o Zan dar papildomai vienu teigia, jog apskaičiuotas kraujo netekimas taip pat yra didesnis trumpos manžetės aplikacijos grupėje. Dėl mažos apimties[16] nebuvo pašalinti tyrimai turintys didelius nukrypimus nuo vidurkio. Taip pat nebuvo naudotas tyrimų kokybės vertinimas, į metaanalizę buvo įtraukti ir žemesnio lygio tyrimai, kuriuose nebuvo užslaptinta tiriamojo grupė, vos du tyrimai pilnai atitiko atsitiktinės imties reikalavimus. Zan ir kt.[17] neįtraukė mūsų tyrimo į metaanalizę, nors jis pilnai atitiko įtraukimo kriterijus ir buvo pasiekiamas tyrėjų analizuotoje duomenų bazėje. Esant tokiam mažam lyginamų publikacijų skaičiui (vos du autoriai yra nustatę didesnį kraujo netekimą ankstyvo manžetės atleidimo grupėje), taip pat įvertinus riziką, jog tyrimai nenustatę skirtumų yra mažiau publikuojami, metaanalizės gali pervertinti gydymo efektą. Zhang metaanalizė[87], o taip pat ir mūsų duomenys nepatvirtino Rama ir Zan rezultatų.

Viena didžiausių problemų, apsunkinanti tyrimų rezultatų palyginimą, o taip pat ir galinti paversti skirtumus nereikšmingais, yra gausybė faktorių galinčių įtakoti kraujo netekimą. Kraujavimui įtakos gali turėti: ligozės lydinčios ligos, vartojami vaistai, ūgis, kūno svoris, lytis, kelio patologija, deformacija, kontraktūra, operacijos apimtis ir trukmė, endoprotezo modelis, chirurgo įgūdžiai, manžetės techninės charakteristikos, spaudimas ir trukmė, dreno ar įvairių žaizdos drenažo sistemų naudojimas, dreno atspaudimo laikas ir siurbimo slėgis, anesteziologo įtaka (nuskausminimo rūšis, arterinis kraujo spaudimas operacijos metu, infuzinė terapija), naudojamos lokalsios ir hemostazę gerinančios priemonės, kojos pakėlimas, spaudžiantys tvarščiai, šalčio aplikacija.

Tikėtina didelę reikšmę kraujo netekimui gali turėti endoprotezo tvirtinimo modelis. Naudojant mechaninio tvirtinimo protezą iš atverto spongiozinio kaulo kraujavimas bus didesnis, negu tvirtinant cementu.[143] Cementas ne tik mechaniškai obturuoja nupjautą spongiozinį kaulą, bet ir kaisdamas polimerizacijos metu padaro audinio paviršių nepralaidžiu kraujui.

Cementinio, ir mechaninio tvirtinimo protezų lyginimas kartu didina duomenų išsibarstymą bei pasikliaujamą intervalą, netolygus atvejų pasiskirstymas grupėse gali smarkiai iškreipti kraujavimo rezultatus. Be to, be cementinio tvirtinimo kelio endoprotezavimo metu nereikalingas nekraujuojantis kaulas geresnei cemento aplikacijai, todėl vienas iš manžetės naudojimo privalumų netenka prasmės.

Operacijos trukmė – vienas iš kertinių faktorių, įtakančių kraujavimo rezultatus. Operacijos trukmę sąlygoja kelio deformacijos dydis, priešoperacinė judesių amplitudė, ligonio nutukimas, priešoperacinis pasiruošimas, chirurgo ir operacinės komandos patirtis. Nuo operacijos trukmės tiesiogiai priklauso ir manžetės naudojimo trukmė. Huang ir kt.[7] tyrime nuo pjūvio iki cemento sustingimo grupėje užspaustos manžetės vidutinis laikas buvo ilgesnis negu mūsų tyrimo visos kelio endoprotezavimo operacijos metu naudotos manžetės trukmė. Nedideliuose tyrimuose ligonių polimorfiškumas gali turėti lemiamos įtakos vertinant rezultatus, ypač, kai skirtumai tarp grupių nėra dideli. Metaanalizėse į tokį tiriamųjų heterogeniškumą neatsižvelgiama, nors tai taip pat gali turėti įtakos rezultatams. Nors ir nebuvo nustatyta, jog kraujo netekimas skirtingai ilgalaikio manžetės užspaudimo grupėse, tačiau pastebėta, jog operacijos laikas trumpesnis, kai manžetė atspaudžiama užsiuvus žaizdą. Kuo trumpesnė operacija tuo mažesnis kraujo netekimas.[22] Zan ir kt.[17] duomenimis kraujo netekimas padidėja atspaudus manžetę po cementavimo lyginant su visos operacijos metu sustabdyta kraujotaka, taip pat ir operacijos trukmė yra trumpesnė negaištant laiko kraujavimo stabdymui ir atleidus manžetę anksčiau. Nebuvo nustatyta, kuris faktorius (ar operacijos trukmė, ar manžetės naudojimas) turėjo didesnės įtakos kraujo netekimui.[17] Mūsų tyrime operacijos, o taip pat ir ilgalaikės manžetės užspaudimo trukmė dažnai buvo ženkliai trumpesnė negu panašių tyrimų. Tai galėjo sąlygoti įtraukimo kriterijai (nedidelė kelio deformacija, kontraktūra bei KMI mažiau 40 kg/m<sup>2</sup>),

neprotezuojama girnelė bei komandos ir operuojančio chirurgo patirtis. Tikėtina, jog esant labiau pažengusiai ligai, kito tipo implantui ar mažiau patyrusiam gydytojui, kraujo netekimas bei skirtumai individualiais atvejais galėtų būti didesni. Dėl didesnės kraujavimo rizikos iš mūsų tyrimo iškrito ligoniai, kuriems atliktas girnelės šoninių struktūrų atlaisvinimas bei tie, kuriems reikėjo sinovektomijos.

Dar vienas svarbus faktorius, į kurį neatsižvelgia daugelis tyrimų, tai pirminė diagnozė. Reumatoidinio artrito atveju tiek ligoniai, tiek operacijos apimtis, tiek kraujavimas gali ženkliai skirtis nuo pirminės artrozės endoprotezavimo. Šių duomenų metaanalizės dažniausiai nepateikia, o juo labiau neanalizuoja jų įtakos rezultatams. Reumatoidinis artritas buvo vienas iš mūsų tyrimo ligonių atmetimo kriterijų.

Taip pat lygintuose tyrimuose gana įvairiai naudota giliųjų venų trombozės profilaktika. Literatūros duomenimis gana plačiai paplitęs traneksaminės rūgšties naudojimas patikimai sumažina kraujo netekimą.[144] Krešėjimą veikiančios medžiagos naudotos prieš operaciją ar kraujo netekimo vertinimo metu taip pat gali įtakoti skirtingus tyrimų ar apžvalgų rezultatus, todėl literatūros duomenis reikėtų lyginti su tam tikromis išlygomis. Dalis autorių kartu su vietiniais anestetikais naudoja lokalias adrenomimetikų injekcijas, sukeliančias vazokonstrikciją ir galimai sumažinančias kraujo netekimą.

Žaizdos drenažas pasižymi bene daugiausiai skirtingų naudojimo taktikų: nuo visiško nenaudojimo iki aktyvaus siurbimo 2-3 dienas. Taip pat įvairuoja siurbimo slėgis, dreno atspaudimo laikas, sistemos leidžiančios supilti surinktą žaizdos turinį atgal į kraują. Metaanalizės duomenimis vėlyvas dreno atspaudimas mažina kraujo netekimą.[137, 145] Daugelis drenažo sistemų, leidžiančių grąžinti surinktą žaizdos turinį gali būti naudojamos tik pirmas 6 val., todėl mes naudojome paprastą vakuuminį dreną ir laikėme jį užspaustą iki kitos dienos ryto, jei nebūdavo kraujavimo į tvarsčius, ženklaus tinimo ar tempimo dėl didėjančio kraujo kiekio sąnaryje. Tai ir kt.[146] apskritai abejoja,

ar rutiniškai reiktų naudoti drenažą, net ir laikinai užspaudžiant. Tai ir kt. tyrimo duomenimis paliekant žaizdos dreną ir vėlai atspaudžiant kraujo netekimas ir hospitalizacijos laikas yra blogesni negu grupėje, kai kelio sąnarys visai nebuvo drenuotas. Parker metaanalizėje[147] apžvelgdamas 36 tyrimus ir 5464 įvairių ortopedinių procedūrų nustatė, jog donorinio kraujo transfuzijų buvo daugiau grupėje, kurioje žaizda buvo drenuota (RS 1,25; 95% PI, 1.01-1.51), tačiau infekcijos, hematomų ar kartotinių operacijų dažnis nesiskyrė. Vis dėlto visiškai dreno nenaudojimas ir jo saugumas (ypač užspaudus manžetę viso kelio endoprotezavimo metu) turėtų būti papildomai ištirtas.

Kraujo netekimas ir jo mažinimas išlieka didelė problema sąnarių endoprotezavime. Vienas pagrindinių didelės anemijos gydymo būdų – donorinio kraujo perpylimas – dėl savo klinikinių ir ekonominių trūkumų turėtų būti naudojamas tik esant būtinybei.[41-45] 2010 m. gegužę 63-ojoje Pasaulinės Sveikatos Organizacijos (PSO) asamblėjoje priimta rezoliucija,[46] kad PSO užtikrintų šalyse narėse saugų ir racionalų kraujo produktų naudojimą. Vienas iš prioritetinių tikslų – tai operacinio kraujo netekimo sumažinimas, todėl manžetės naudojimas kelio sąnario endoprotezavimo metu yra visiškai pagrįstas. Mūsų duomenimis sustabdžius kraujotaką nuo operacijos pradžios iki cemento sustingimo ar operacijos pabaigos, patikimai sumažinamas kraujo netekimas per pirmą parą. Trumpalaikis manžetės užspaudimas tik cementavimui didina kraujo netekimą, todėl turėtų būti naudojamas tik tuomet, kai ilgas manžetės užspaudimas pagrįstai padidintų operacijos riziką. Tokiu atveju, galbūt, reikėtų visai nenaudoti manžetės. Šiuo metu nepakanka duomenų, įrodančių, jog manžetės naudojimas *in vivo* pagerina cementavimo technikos ilgaamžiškumą. Ledin ir kt.[6] prospektyviniame atsitiktinės imties tyrime matavo kelio komponentų migraciją radiostereometrijos būdu penkiasdešimčiai ligonių po 6 mėn., 1 ir 2 metų. Nenustatė komponentų migracijos skirtumų naudojant ir nenaudojant manžetę kelio endoprotezavimui. Panašius rezultatus pateikia Molt ir kt.[47]

teigdamas, jog manžetės naudojimas nepagerina cemento fiksacijos. Vis dėlto radiostereometrinė analizė tiksliai neatspindi klinikinių rezultatų. Nors abiejuose straipsniuose tiriamųjų imtis buvo apskaičiuota korektiškai, tačiau nebuvo pakankama, kad galėtų palyginti didelius migracijos nuokrypius turinčius ligočius, kuriems potencialiai ateityje gali išklbti endoprotezai. Ilgesnio stebėjimo laikotarpio ir didesnės apimties tyrimai reikalingi manžetės įtakos cementavimo kokybei ir protezo išlikimo ilgaamžiškumui įrodyti.

### **Artimosios išeitys**

Literatūroje nėra pakankamai įrodymų dėl manžetės įtakos ligočio ankstyvam išrašymui iš ligočinės.[148] Mes nustatėme, kad trumpesnis hospitalizacijos laikotarpis buvo taikant manžetę nuo operacijos pradžios iki cemento sustingimo, šie ligočiai anksčiau atitiko visus išrašymo kriterijus negu tie, kuriems manžetė išleista po operacijos. Tyrimų apžvalgos pateikia, kad net 19-31% ligočių nepasitenkinimo po kelio sąnario endoprotezavimo priežastis yra skausmas.[149] Bourne ir kt.[150] tyrimas parodė, jog skausmas, neatitinkantis ligočio lūkesčių, yra stipriausias faktorius, lemiantis nepasitenkinimą. Pooperacinis skausmas, manoma, yra ypatingai svarbus ligočio savijautai.[151, 152] Mes nustatėme, jog ilgiausios manžetės aplikacijos grupės ligočiams buvo didesnis skausmas, jie vėliau atsisakė narkotinių analgetikų bei blogiau atliko dozuoto fizinio krūvio mėginį negu tie, kuriems manžetė naudota nuo operacijos pradžios ir atleista prieš užsiuvant žaizdą. Grupės, kurioje manžetė naudota tik cementavimui, pacientai anksčiau nustojo kraujuoti į tvarščius negu tie, kuriems manžetė buvo pripūsta nuo operacijos pradžios iki cemento sustingimo. Mūsų tyrime funkcinių rezultatų skirtumų tarp trumpiausios ir ilgiausios manžetės naudojimo taktikų nenustatyta.

Literatūroje nėra pakankamai tyrimų, kad galima būtų apibendrinti funkcines išeitis naudojant skirtingas manžetės naudojimo taktikas, todėl Rama,[16]



Zan[17] ir Zhang[15] metaanalizėse rezultatų nepateikė. Barwell[120] lygino grupes, kuriose manžetė užspaudžiama prieš pjūvį, tačiau vienoje atleidžiama sustingus cementui, kitoje – užsiuvus žaizdą. Buvo nustatytas patikimai stipresnis skausmas (mediana 4 ir 1,  $p=0,001$ ), taip pat ligoniai vėliau atlikdavo tiesios kojos kėlimo testą (mediana 2,8 ir 5 dienos,  $p=0,00001$ ) grupėje, kurioje manžetė naudota visos operacijos metu. Mūsų tyrime nenustatyti kojos kėlimo testo skirtumai grupėse galimai dėl ankstyvo keturgalvio raumens funkcijos atsistatymo, antrą parą nekėlė kojos vos 2 iš 90 ligonių. Fan ir kt.[21] pateikia ženkliai mažesnį skausmą 3, 5, 7 ir 14 pooperacinę dieną grupėje, kai manžetė naudota tik cementavimo metu.

Tarwala ir kt.,[89] Mittal ir kt.[8] bei Rathod ir kt.[52] taip pat nenustatė keturgalvio raumens jėgos, skausmo ir analgetikų poreikio skirtumų lygindamas grupes, kuriose manžetė naudota tik cementavimui ir nuo pjūvio iki cemento sustingimo, tačiau Fan ir kt.[21] lygindamas manžetės naudojimą tik cementavimo ir visos operacijos metu, nustatė patikimai mažesnį skausmą trumpo kraujotakos sustabdymo grupėje. Huang ir kt.[7] lygindamas analogiškas grupes kaip ir mūsų tyrime nenustatė skausmo bei hospitalizacijos trukmės skirtumų. Daugelio tyrimų,[7, 52, 89, 120, 153, 154] o taip pat ir mūsų duomenimis judesių amplitudė naudojant skirtingą manžetės užspaudimo trukmę grupėse nesiskyrė, tačiau Fan ir kt.[21] pateikia duomenis apie didesnę judesių amplitudę 3 ir 5 pooperacinę parą, naudojant manžetę tik cementavimo metu, tačiau 7 ir 14 dieną skirtumas jau nebebuvo patikimas. Chang ir kt.[70] pateikia duomenis apie didesnį kelio lenkimo kampą grupėje, kai manžetė atspausta po cementavimo, negu atspaudus manžetę po žaizdos užsiuvimo. Panašius duomenis pateikia Ledin ir kt.[6], nustatytas mažesnis skausmas ir didesnė judesių amplitudė grupėje, kai manžetė nenaudota, nors abiem atvejais judesių amplitudė buvo pakankama normalios funkcijos užtikrinimui. Li ir kt.[68] nustatė didesnę judesių amplitudę ir geresnius tiesios

kojos kėlimo rezultatus nenaudojant manžetės. Tačiau Tai ir kt.[24] bei Alcelik ir kt.[18] metaanalizėse tokių skirtumų nepatvirtino.

Mes nustatėme, jog ilgai užspaudus manžetę didėja kojos tinimas. Tinimas buvo patikimai didesnis toje grupėje, kurioje manžetė buvo užspausta visos operacijos metu, negu manžetę naudojant tik cementavimo metu ar atspaudžiant prieš užsiuvant žaizdą. Tokį skirtumą parodė matavimas ties girnelės viršutiniu kraštu, tačiau matuojant 10 cm virš girnelės krašto patikimo skirtumo negavome. Tinimo vertinimas matuojant galūnės apimtį kritikuojamas dėl didelės skirtingų ir to paties tyrėjo matavimų paklaidos. Dėl šlaunies formos sunku tiksliai atlikti matavimą, ypač atitolus nuo girnelės, tačiau nėra kito adekvataus paprasto būdo įvertinti kojos tinimą. Fan ir kt.[21] taip pat pateikia, jog manžetės naudojimas tik cementavimo metu sumažina kojos tinimą lyginant su manžetės naudojimu visos operacijos metu. Panašius rezultatus pateikia Barwell ir kt. lygindamas manžetės pripūtimą cementavimui ir nuo pjūvio iki cemento sustingimo. Li ir kt.[68] tyrime nustatė, jog pooperacinis kojos tinimas yra mažesnis nenaudojant manžetės. Huang ir kt.[7] bei Rathod ir kt.[52] pateikia duomenis, jog ilgalaikis kraujotakos sustabdymas padidina CRB ir IL-6 kiekį kraujo serume. Tai galėtų būti didesnio audinių pažeidimo bei uždegimo požymis. Mažesnis serumo kreatinkinazės padidėjimas nustatytas grupėje, kai manžetė naudota trumpiau – tik cementavimo metu. Galimai ilgesnis išemijos laikas kelio endoprotezavimo grupėse, kai kraujotaka buvo sustabdyta nuo pjūvio iki cemento sustingimo ar operacijos pabaigos, sąlygojo didesnį serumo kreatinkinazės kiekį po operacijos, tai galėjo būti didesnio nematomo raumens pažeidimo požymis[7], nors kliniškai tai nebuvo reikšminga, nes funkciniai rezultatai bei skausmo intensyvumas grupėse nesiskyrė. Priešingai pateikia Tai ir kt.[78], CRB ir kreatinfosfokinazės kiekis kraujyje labiau padidėjo be manžetės operuotų ligonių grupėje, tačiau tai taip pat neprailgino hospitalizacijos ir funkcinio atsistatymo periodo. Panašius klinikinius

rezultatus pateikia Tarwala ir kt.[89], jog manžetės naudojimas tik cementavimo metu, galimai pagerina cemento fiksaciją, tačiau operacijos trukmė, komplikacijos ir atsistatymas nesiskiria nuo ilgesnio manžetės užspaudimo.

Vis dėlto reikalingi papildomi prospektyviniai atsitiktinės imties tyrimai, kurių pagrindinis tikslas būtų funkcinį rezultatų vertinimas bei jų klinikinė nauda lyginant skirtingas manžetės taktikas po kelio sąnario endoprotezavimo.

### **Komplikacijos**

Pagrindinis veiksnys, lemiantis manžetės žalą – tai komplikacijos.[6, 18, 19] Kiekviena komplikacija gali pabloginti funkcinį atsistatymą bei sukelti bereikalingą diskomfortą ligoniui.[20] Manžetės naudojimas gali pažeisti odą, minkštuosius audinius ir raumenis, nervus, aterosklerozines kraujagysles, sukelti patinimą ir kelio kontraktūrą, retais atvejais – ūmią plaučių edemą ir širdies nepakankamumą.[18] Ilgesnis manžetės laikas, sąlygojantis didesnę audinių išemiją, yra esminis komplikacijų rizikos faktorius.[15] Tai patvirtina ir daugelis studijų.[15, 24, 49, 50] 10 min. ilgesnis užspaustos manžetės laikymas padidina komplikacijų riziką.[20] Papildomos 30 min. išemijos didina nervų pažeidimo riziką (šansų santykis 2,8).[51] Rathod[52] ir Fan[21] pateikia, kad trumpesnis manžetės užspaudimas (tik cementavimo metu) sumažina ankstyvų komplikacijų dažnį.

### **Komplikacijų dažnis**

Zan ir kt. metaanalizėje[17] pagal 10 tyrimų duomenis[9, 119-126] pateikia, kad atleidus manžetę po cemento sustingimo buvo nustatyta mažiau ir didžiųjų (ŠS=0.32; 95% PI 0.10-1.00; p=0,05), ir mažųjų (ŠS=0.39; 95% PI 0.23-0.67; p=0,0007) komplikacijų. Rama ir kt.[16] duomenimis šioje grupėje yra ne tik mažesnis lokalių komplikacijų dažnis, bet buvo mažiau ir kartotinių operacijų negu manžetę pripūtus visai operacijai. Zhang ir kt.[15] apibendrina,

jog atleidus manžetę po cementavimo bendras ( $n = 468$ ,  $RS = 0.50$ ,  $95\% PI$   $0.26-0.95$ ,  $p=0.034$ ), o taip pat ir didžiųjų ( $n = 326$ ,  $RS = 0.33$ ,  $95\% PI$   $0.11-0.99$ ,  $p=0.049$ ) komplikacijų skaičius mažėja. Butt ir kt.[49] duomenimis, kuo ilgesnis manžetės laikas, tuo ilgesnė sekrecija iš žaizdos ( $p=0,03$ ). Mittal[8] lygindamas manžetės taikymą tik cementavimo metu nerado didžiųjų komplikacijų skirtumų. Alcelik ir kt.[18] nustatė, kad mažosios komplikacijos yra dažnesnės naudojant manžetę kelio sąnario endoprotezavimo metu.

Saugus išemijos laikotarpis nėra tiksliai apibrėžtas. Literatūroje rekomenduojama neviršyti 2 val. sveikiems ligoniams.[62, 127] Fitzgibbons ir kt.[127] nuomone dauguma manžetės sukeltų komplikacijų yra mažosios, greitai praeinančios, todėl esant būtinybei galima manžetę laikyti ilgiau. Didesnė komplikacijų rizika gali būti vyresnio amžiaus pacientams ar turintiems kraujagyslių pažeidimų. Buvo nustatyta didesnė komplikacijų tikimybė ASA2 ir ASA3 grupėje negu ASA1 (atitinkamai šansų santykis 2,5 ir 2,9), t.y. ligoniams, turintiems lydinčių ligų, manžetė turėtų būti taikoma ypač atsargiai.[20] Rama ir kt. metaanalizėje[16] pateikia, jog revizinių operacijų skaičius dėl komplikacijų buvo ženkliai didesnis grupėje, kurioje manžetė buvo pripūsta visos operacijos metu negu išleidžiant orą po cementavimo. Atitinkamai vidutinė manžetės trukmė buvo 80 ir 69 min. Mūsų tyrime operacijos, o taip pat ir manžetės trukmė buvo trapesnės (mediana 60 ir 34 min.). Tai galėjo būti viena iš priežasčių, dėl kurios mes nenustatėme komplikacijų skirtumo grupėse. Vis dėlto manžetės trukmė turėtų būti maksimaliai trumpa. Butt[49], Jacob[50] ir Ramma[16] nustatė didesnį komplikacijų skaičių ilgiau užspaudus manžetę. Olivecrona ir kt.[16] duomenimis kiekviena papildoma dešimt minučių išemijos didina komplikacijų riziką.

Komplikacijų dažniui turi įtakos ne tik išemijos trukmė, bet ir manžetės spaudimas. Mūsų tyrime manžetės spaudimą nustatė ir palaikė automatinė pneumatine spaudimo palaikymo sistema (Automatic Tourniquet System

A.T.S. 3000, Zimmer Orthopaedic Surgical Products, Dover, OH, USA). Manžetės spaudimo mediana 307 mmHg [258; 333], svyravo nuo 211 iki 400 mmHg. Daugelis literatūros šaltinių pateikia 300-350 mmHg vidutinį spaudimą.[62, 77, 80] Žemesnis manžetės spaudimas sumažina komplikacijų riziką.[155] Taikant hipotenziją visos operacijos metu, galima ženkliai sumažinti spaudimą, reikalingą sustabdyti kraujotaką galūnėje operacijos metu. Automatinės manžetės spaudimo palaikymo sistemos leidžia individualiai parinkti žemesnį spaudimą, tačiau išsaugojant operacinį lauką be kraujo.

Komplikacijų dažnį gali įtakoti manžetės ypatybės, paminkštinimas odai apsaugoti, užspaudimo trukmė ir spaudimas.[156]

Vis dėlto komplikacijos nėra tik manžetės naudojimo pasekmė, jų priežastys yra daugialypės, be to, dalies komplikacijų diagnostika yra apsunkinta, pvz., GVT. Norint įrodyti vieno iš daugelio faktorių įtaką komplikacijų išsivystymui reikalinga didelės apimties klinikinis tyrimas. Mūsų tyrimo imtis skaičiuota kraujo netekimui palyginti, nors ir nenustatyta patikimų komplikacijų skirtumų tarp grupių, esami įrodymai nėra pakankami.

### ***Giliųjų venų trombozė***

Trombembolijos yra vienos sunkiausių didelės apimties ortopedinių operacijų komplikacijos. Teoriškai, ne tik didelės operacijos, bet ir manžetės naudojimas dėl venostazės ir galimo aterosklerozės pažeistų kraujagyslių traumavimo didina GVT riziką.[18] Keletas tyrimų pateikia, jog manžetės naudojimas didina fibrinolizę ir koaguliaciją.[75, 76] KE operacijų metu manžetės naudojimas gali indukuoti elastazės išsiskyrimą iš neutrofilų bei reaktyvių deguonies produktų susidarymą[75], tai gali įtakoti GVT ir PE išsivystymą. Mūsų tyrime ankstyvajame pooperaciniame laikotarpyje (per 6 dienas po operacijos) nebuvo nustatyta kliniškai reikšmingų GVT. Deja, papildomi tyrimai nustatyti nebylias GVT nebuvo taikomi, be to, stebėjimo periodas įvertinti GVT dažnį

buvo trumpas. Giliųjų venų trombozių dažnis po kelio sąnario endoprotezavimo netaikant trombozių profilaktikos siekia 72-84%. [138, 157] Rama [16] metaanalizėje palyginęs manžetės naudojimą visos operacijos metu ir atleidžiant prieš žaizdos susiuvimą nenustatė GVT komplikacijų skirtumų, diagnozė nustatyta flebografijos metu tik tiems ligoniams, kuriems GVT buvo kliniškai įtarta. Fan ir kt. [21] pateikia, jog simptominių GVT grupėje, kai manžetė buvo užspausta visos operacijos metu buvo patikimai daugiau (20%) negu sustabdant kraujotaką tik cementavimo metu (0%). Vidutinė operacijos trukmė Fan tyrime manžetę naudojant nuo pjūvio iki operacijos pabaigos truko  $120 \pm 8$  min, manžetės trukmė šioje grupėje  $75 \pm 14$  min. Toks skirtumas susidarė, nes užtrukus operacijai daugiau negu 90 min. manžetė būdavo atspaudžiama. Mūsų tyrime vidutinė operacijos ir išemijos trukmė buvo ženkliai mažesnė, tai galėjo būti vienas iš svarbiausių faktorių, jog kliniškai reikšmingų GVT artimajame pooperaciniame periode nebuvo.

GVT ir PE skirtumų nerado ir Huang [7], Mittal [8], Zan [17]. Harvey ir kt. [22] visiems ligoniams atliko flebografijas ir nenustatė GVT skirtumo (16 ligonių naudota manžetė nuo pradžios iki cemento sustingimo, 36 nuo pradžios iki pabaigos). Zhang metaanalizė [15] prieštarauja šiems teiginiams, remdamasi straipsnių [7, 18, 119, 122, 130] apžvalga pateikia, kad manžetės užspaudimas visos operacijos metu padidina didžiųjų ir bendrų komplikacijų riziką. Vis dėlto tokie rezultatai kol kas nėra tvirtai pagrįsti ir reikalauja tolimesnių tyrimų. Net ir lyginant kelio endoprotezavimą su ir be manžetės Alcelik metaanalizėje nenustatyta GVT rizikos skirtumų. Panašius rezultatus pateikia Li metaanalizė, nors ir nustatytas didesnis GVT ir PE dažnis ligoniams, kuriems operacija atlikta su manžete, tačiau šis skirtumas nebuvo patikimas. Tai metaanalizėje [24] nustatė patikimai didesnę tromboembolinių komplikacijų skaičių naudojant manžetę (13%) negu nenaudojant (6,1%), tačiau atskirai kliniškai reikšmingų GVT ir PE skirtumas nebuvo patikimas, nors dažniau diagnozuota naudojant manžetę. Tai į metaanalizę įtraukė du tyrimus, kai GVT

buvo nustatinėjamos ultragarsiniu tyrimu.[24] Fukuda ir kt.[84] nustatė 77,8% GVT naudojant manžetę ir 85,7% nenaudojant, Wakankar ir kt.[69] nustatė vos 1 GVT atvejį iš 37 su manžete, be manžetės GVT nedidino (iš 40). Vis dėlto GVT ultragarsiniu tyrimu patvirtinta diagnozė labai priklauso nuo tyrėjo interpretacijos. Sudėjęs prieštarigus rezultatus Tai[24] skirtumo nenustatė. Kato ir kt.[158] bei Wauke ir kt.[159] operacijos metu atliko transezofagalinę echokardiografiją. Abu tyrimai nustatė padidėjusį dalelių kiekį atleidus manžetę visiems ligoniams. Nenaudojant manžetės ultragarsinio signalo pakitimai nustatyti įvairiais operacijos etapais. Histologiniai šių kraujo embolų tyrimai nustatė tik trombus[160], riebalų, kaulų čiulpų ar cemento dalelių nebuvo rasta. Nors transezofaginės echokardioskopijos tyrimas yra perdėtai jautrus, ir embolizmo duomenys neatspindi kliniškai reikšmingų atvejų, tačiau tai parodo, kokia svarbi yra adekvati GVT profilaktika.

### ***Kraujagyslių ir nervų sužalojimai***

Literatūroje aprašoma su manžetės naudojimu susijusios komplikacijos – nervų[51], kraujagyslių[161] pažeidimas, rbdomiolizė[162], poodžio nekrozė[163]. Mūsų tyrime nustatytos tik kelios sensorinio tipo neuropatijos, kurios praėjo hospitalizacijos laikotarpiu. Jacob[50] aprašo, jog nervų pažeidimų rizika didėja ilgiau taikant manžetę (ŠS 1,28, 95% PI 1,09-1,50, p=0,003). Mūsų tyrime skirtumų tarp grupių nebuvo nustatyta galimai dėl gana trumpos operacijos, o taip pat ir manžetės naudojimo trukmės, net ir sustabdant kraujotaką visai operacijai, manžetė laikyta pripūsta vidutiniškai 60 min. Kraujagyslių sužalojimai kelio sąnario endoprotezavimo metu yra reti (0,1%, 37 iš 39196 atvejų).[83] Ankstyva diagnostika ir savalaikis gydymas yra ypač svarbūs šių sužalojimų pasekmėms.[15] Vis dėlto atstačius kraujotaką prieš užsiuvant žaizdą, mes papildomai galime įsitikinti, ar nėra magistralinių kraujagyslių pažeidimo, tuo pačiu sumažiname pavėluotos diagnostikos riziką.

## **Operacijos trukmė**

Mes nustatėme, jog operacijos trukmė yra patikimai trumpesnė grupėje, kai manžetė buvo užspausta visos operacijos metu negu kontrolinėje grupėje, kai manžetė buvo atspausta po cementavimo, tačiau skirtumas su identiškąs taktikos 1 grupė buvo nepatikimas. Nors skirtumas ir nebuvo patikimas, tačiau operacijos trukmė buvo ilgesnė trumpiausio manžetės užspaudimo grupėje. Galimai didesnės imties tyrime skirtumai galėtų būti reikšmingi. Fan pateikia, jog naudojant manžetę tik cementavimo metu operacijos trukmė patikimai ilgesnė negu užspaudus manžetę visos operacijos metu. Zan[17] ir Thorey[126] tyrimų duomenimis ankstyvas manžetės atspaudimas po cementavimo prailgina operacijos laiką. Tai metaanalizėje[24] apibendrinamas rezultatus nustatė, jog operacijos trukmė naudojant ir nenaudojant manžetę nesiskyrė, kai manžetė buvo atspausta po cementavimo, tačiau patikimai skyrėsi, kai manžetė buvo užspausta visos operacijos metu.

## **Individualios skysčių terapijos įtaka artimosiomis išėjimams**

Mūsų tyrime 1 ir 4 (kontrolinės) grupės manžetės taktika (nuo pjūvio iki cemento sustingimo) atliekant KE nesiskyrė. Nustatėme, jog 1 grupė, kuriai buvo taikytas į tikslą nukreiptas skysčių algoritmas, anksčiau atitiko išrašymo kriterijus. Racionalus skysčių skyrimas perioperaciniu laikotarpiu gali ženkliai pagerinti išėjimą.[36, 103] Sia ir kt.[164] pateikia geresnes gydymo išėjimą, taikant į tikslą nukreiptą skysčių terapijos algoritmą, atliekant Cezario operacijas. Giglio ir kt. metaanalizėje[165] pateikia mažesnį virškinimo sistemos komplikacijų skaičių atliekant didelės apimties chirurgines operacijas. Aja ir kt. metaanalizės[166] duomenimis naudojant į tikslą nukreiptą skysčių algoritmą mažėja komplikacijų bei trumpėja hospitalizacijos laikas kardiochirurginių operacijų metu. Universalios skysčių skyrimo rekomendacijos nėra iki šiol žinomos, nes jos turėtų būti individualios



operacijos apimčiai ir pačiam ligoniui.[104] Daugeliu atvejų infuzinių skysčių skyrimas gali plačiai įvairuoti priklausomai nuo gydytojo praktikos ir kraujo netekimo. Nepaisant daugelio abejonių,[105, 106] širdies minutinio tūrio atsakas į skysčių skyrimą plačiai naudojamas perioperacinei funkciniai hipovolemijai koreguoti ir pagerina gydymo rezultatus.[36] Deja, kristaloidų infuzijomis pasiekiamą hemodinamikos optimizaciją gali sukelti audinių tinimą (edemą). Ji kenkia gydymo eigai. Tai iš dalies paaiškina neigiamą hemodinamikos gerinimo skysčiais įtaką gydymo baigtims.[167] Mes savo tyrime papildomai taikėme minimalų infuzinį plazmos atskiedimo (mIPA) mėginį. Šiuo mėginiu neinvazyviais metodais galima vertinti kraujo praskiedimo pokyčius bei jų dinamiką, sukeltą nedidelio kiekio intraveninių skysčių boliusų.[37, 168] Naudojant šį metodą, kai hemodinamikos parametrai optimizuojami skysčiais, būtų galima nustatyti, kada kyla edemos pavojus, o paskui pereiti prie alternatyvių hemodinamikos korekcijos priemonių, pavyzdžiui, vaistų.[169] Mūsų tyrime buvo nustatyta, jog abiejų kojų pooperacinis tinimas buvo mažesnis, taikant į tikslą nukreiptą skysčių terapijos algoritmą bei mIPA mėginį. Nors 1 grupės ligoniai gavo daugiau kristaloidų, skysčių balansas tarp intraveninių infuzijų bei vizualinių kraujo netekimo duomenų ir šlapimo kiekio grupėse nesiskyrė. Taip pat nesiskyrė diurezė. Grupės nesiskyrė pagal kitus parametrus, todėl esant vienodam skysčių balansui geresnėms pooperacinėms išėjimams daugiau įtakos negu tikėtoms galėjo turėti skysčių skyrimo greitis, laikas bei adekvačiai įvertintas fiziologinis organizmo atsakas.[170] Tiesa, toks skysčių skyrimas praktikoje nėra paprasta procedūra, tenka atlikti daugybės parametru stebėseną vienu metu, labai greitai vertinti pokyčius ir priimti sprendimą dėl tolimesnių veiksmų. Šiuo metu atliekamas klinikinis tyrimas įdiegiant pusiau uždarą grandinės sistemą, kuri ženkliai palengvintų personalo sprendimus bei leistų individualizuoti kristaloidų skyrimą bei derinti su kitomis hemodinamikos korekcijos

priemonėmis.[171, 172] Taip pat tęsiamas neinvazinių hemaglobino matavimo priemonių tikslumo tyrimas atliekant mIPA mėginį.[114, 115, 118, 171, 172]

## **Tyrimo trūkumai**

Mūsų tyrimas turi keletą trūkumų. Visų pirma, į tyrimą įtraukti tik mažos rizikos grupės ligoniai.[51] Tikėtina, jog ligoniai galėjo turėti mažiau aterosklerozinių kraujagyslių pakitimų. Taip pat į tyrimą nebuvo įtraukti ligoniai sergantys cukriniu diabetu. Antra, nebuvo įtraukti ligoniai turintys dideles kelio sąnario deformacijas, kontraktūras, naudotas kelio endoprotezo modelis labiau tausojantis kaulą bei užtikrinantis mažesnę atverto spongiozinio kaulo plotą. Neįtraukti ligoniai, kuriems reikėjo pašalinti kelio sąnario sinoviją ar atlaisvinti girnelę laikančius raiščius, t.y. tie, kuriems reikėjo didesnės apimties operacijos bei galimai galėję turėti didesnę kraujo netekimą. Trečia, ligonių vidutinė operacijos trukmė buvo apie 60 min., o ilgiausiai manžetė buvo užspausta 79 min. Mūsų tyrimo grupėje, kurioje manžetė buvo užspausta nuo pjūvio iki užsiuvimo, vidutinė manžetės trukmė buvo gerokai trumpesnė, negu daugelyje literatūroje pateiktų tyrimų, kai manžetė atspaudžiama po cemento sustingimo. Naudojant manžetę ilgiau ar esant didesniems skirtumams tarp grupių, rezultatai gali skirtis, galimai tai vienas iš faktorių, lemiantis prieštarigus literatūros duomenis. Ketvirta, visos operacijos buvo atliktos vieno chirurgo ir vienos operacinės komandos. Tiek operacinės technikos bei kraujavimo stabdymo įgūdžiai, tiek ligonio anesteziologinis gydymo protokolas gali įvairuoti ir turėti esminės įtakos kraujo netekimui. Penkta, tyrimo imtis pakankama kraujo netekimui palyginti, tačiau kitiems tikslams (klinikinėms išeitims, komplikacijoms) įvertinti reikalingas didesnės apimties tyrimas. Šešta, sekimo periodas (6 paros) buvo per trumpas vertinant trombombolines ir infekcines komplikacijas.

## **Rekomendacijos kitiems tyrimams**

Mes tikime, jog mūsų tyrimas padės apsispręsti gydytojams, kokią manžetės taktiką naudoti. Vis dėlto literatūroje esant prieštaringų nuomonių, didesnės apimties multicentrinis tyrimas reikalingas įrodyti, jog kraujo netekimui manžetės naudojimo faktorius yra svarbesnis negu chirurgo operacinė technika ir kraujavimo stabdymo įgūdžiai. Taip pat ateities tyrimai turėtų būti paskaičiuoti pakankama imtimi, kad įrodytų reikiama galia pooperacines išėtis ir komplikacijų dažnį. Ligoniu taikoma individuali skysčių terapija gali pagerinti gydymo rezultatus, sutrumpinti hospitalizacijos laikotarpį ir sumažinti komplikacijų skaičių. Tikslinė skysčių terapija ir mažasis infuzinis plazmos atskiedimo mėginys galėtų tapti rutininio perioperacinio gydymo dalimi. Reikalingi tolimesni tyrimai įvertinantys tikslinių stebėsenos parametrų svarbą ligonio hidratacijos korekcijai ir gydymo išėtims. Įrodymais grįstas skysčių skyrimo algoritmas ir automatizuota sistema galėtų ženkliai palengvinti personalo sprendimus, leistų individualizuoti kristaloidų skyrimą bei derinti su kitomis hemodinamikos korekcijos priemonėmis.

## Išvados

1. Kraujo netekimas per 24 val. nuo operacijos pradžios buvo mažiausias ilgesnio manžetės naudojimo metu, kai manžetė laikoma pripūsta nuo operacijos pradžios iki cementavimo ar operacijos pabaigos.
2. Eritrocitų masės transfuzijos yra retai reikalingos ligoniams, kuriems atliekama kelio sąnario endoprotezavimo operacijos. Transfuzijų dažnis skirtingos trukmės manžetės naudojimo taktikose nesiskyrė.
3. Ligoniams, kuriems manžetė pripūsta prieš kelio sąnario endoprotezavimo operaciją ir išleista po cementavimo, funkcinis atsistatymas buvo trumpesnis, be to, anksčiau atitiko išrašymo kriterijus, negu tie, kuriems manžetė buvo pripūsta visos operacijos metu.
4. Kraujo netekimo skirtumai buvo nustatyti dalimi skaičiavimo metodų, kai skirtumas tarp grupių buvo nedidelis. Mažiausiai patikimų skirtumų buvo lyginant eritrocitų masės netekimą. Kraujo tūrio netekimo rezultatai skaičiuojant įvairiais metodais labiau sutapo.
5. Individuali skysčių terapija naudojant į tikslą nukreiptą skysčių skyrimo algoritmą ir infuzinį plazmos atskiedimo mėginį sutrumpina hospitalizacijos laikotarpį.
6. Komplikacijų dažnis nesiskyrė, naudojant skirtingas manžetės taktikas.

## **Praktiniai pasiūlymai ir rekomendacijos**

1. Pirminio kelio sąnario endoprotezavimo metu optimalus kraujotakos sustabdymas manžete yra nuo pjūvio iki cemento sustingimo. Manžetės naudojimas tik kelio sąnario cementavimo metu didina kraujo netekimą. Kraujotakos stabdymas visos operacijos metu ir užsitęsęs apie 1 val. gali sulėtinti funkcinį ligonio atsistatymą ir yra sietinas su ilgesne pooperacine hospitalizacija.
2. Perioperacinė individuali skysčių terapija ligoniams, kuriems atliekamas pirminis kelio sąnario endoprotezavimas, gali sutrumpinti hospitalizacijos laikotarpį.

## Disertacijos tema paskelbtos publikacijos

1. Andrijauskas A, Sakavičiūtė I, Ivaškevičius J, Porvaneckas N, Kvederas G, Činčikas D, Mažunaitis J, Marmaitė U, Sakalaitė L, Andrijauskas P, Sakalauskaitė Perioperative fluid therapy: old problems, new solutions. *Lithuanian Surgery*, 2012, 10(1–2):7–20.
2. Andrijauskas A, Svensen CH, Ivaskevicius J, Porvaneckas N, Kvedaras G, Marmaitė U. Goal Directed Fluid Therapy Revised: Indirect Monitoring of Interstitial Fluid Accumulation During Mini Fluid Challenges with Crystalloids. *The Open Conference Proceedings Journal*, 2012, 3, 42-51.
3. Kvederas G, Porvaneckas N, Andrijauskas A, Svensen CH, Ivaskevicius J, Mazunaitis J, Marmaitė U, Andrijauskas P. A randomized double-blind clinical trial of tourniquet application strategies for total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2013, 21: 2790-9.
4. Markevičius V, Andrijauskas A, Navikas D, Svensen C, Porvaneckas N, Andriukaitis D, Kvederas G, Cincikas D, Andrijauskas P. Statistically Biased Calibration Method for the Real-time Adjustment of Noninvasive Haemoglobin Measurements in Semiautomated Infusion System. *Electronics and Electrical Engineering*, 2013, 19(7): 1392-1215.
5. Andrijauskas A, Sakavičiūtė I, Ivaškevičius J, Porvaneckas N, Činčikas D, , Kvederas G. Crystalloids and colloids: aspects of their co-administration in perioperative fluid therapy. *Lithuanian Surgery*. 2013, 12 (–2):13–19.
6. Andrijauskas A, Svensen CH, Porvaneckas N, Kvederas G, Cincikas D, Svediene S. Mini volume loading test (mVLT) for the evaluation of hydration status: initial validation in patients. *Archive Euromedica*. 2014, 4 (1):4-14.
7. Andrijauskas A, Markevicius V, Navikas D, Porvaneckas N, Andriukaitis D, Stankevicius E, Uvarovas V, Sipylaite J, Kvederas G, Gelzinis G. In Vivo

Testing of the Semi-Closed Loop Infusion System: the Preliminary Observations. *Electronics and Electrical Engineering*. 2015;21(1):28-32.

8. Andrijauskas A, Ivaškevičius J, Porvaneckas N, Stankevičius E, Svensen CH, Uvarovas V, Švedienė S, Kvederas G. A mini volume loading test for indication of preoperative dehydration in surgical patients. *Medicina*. 2015; 51(2): 81-91.

## Disertacijos tema paskelbti pranešimai

1. Kvederas G, Porvaneckas N, Andrijauskas A, Svensen C. Randomized Double Blinded Clinical Trial of Tourniquet Application Strategies for Total Knee Arthroplasty: A Pilot Study. 13th EFORT Congress, 23-25 May 2012, Berlin, Germany.
2. Andrijauskas A, Svensen C, Ivaskevicius J, Porvaneckas N, Kvederas G, Andrijauskas P. Plasma dilution efficacy as target parameter for evaluation of fluid responsiveness in goal directed fluid therapy. The European Anaesthesiology Congress, 9-12 Jun 2012, Paris, France.
3. Andrijauskas A, Svensen C, Ivaskevicius J, Porvaneckas N, Kvederas G, Andrijauskas P. Noninvasive monitoring of hemoglobin (SpHbTM) during preoperative stepwise infusion of Ringer's acetate: accuracy for the evaluation of arterial plasma dilution. The European Anaesthesiology Congress, 9-12 Jun 2012, Paris, France.
4. Andrijauskas A, Svensen C, Ivaskevicius J, Porvaneckas N, Kvederas G, Andrijauskas P. Clinical interpretation of noninvasive hemoglobin (SpHbTM) revised: single-capillary-bed rather than arterial hemoglobin. The European Anaesthesiology Congress, 9-12 Jun 2012, Paris, France.
5. Kvederas G, Porvaneckas N, Andrijauskas A, Svensen C. „Impact of Tourniquet Application Timing during Total Knee Arthroplasty Surgery on Early Postoperative Recovery and Fitness to Discharge: A Randomized Double Blinded Clinical Trial. The 34th SICOT Orthopaedic World Congress, 17-19 October 2013, Hyderabad, India.
6. Kvederas G, Porvaneckas N, „Perioperative blood loss in total knee arthroplasty with different tourniquet application strategies. Randomized Double Blinded Clinical Trial". The 5<sup>th</sup> Baltic Congress of Traumatology and Orthopaedics. September 20-21, 2013, Riga, Latvia.



7. Kvederas G, Porvaneckas "Short time follow-up functional outcomes following total knee arthroplasty surgery with different tourniquet timing. Randomized Double Blinded Clinical Trial". The 5<sup>th</sup> Baltic Congress of Traumatology and Orthopaedics. September 20-21, 2013, Riga, Latvia.
8. Kvederas G, Porvaneckas N, Andrijauskas A, Kurtinaitis J, Svensen C. "Impact of perioperative optimization of fluid status by minimal volume load test (mVLT) during primary arthroplasty Surgery on Early Postoperative Recovery and Fitness to Discharge: A Randomized Double Blinded Clinical Trial." The 26th SICOT Triennial World Congress and 46th Brazilian Congress of Orthopedics and Traumatology, 19-22 November 2014, Rio de Janeiro, Brazil.

## Literatūros sąrašas

1. Berry DJ, Bozic KJ. *Current practice patterns in primary hip and knee arthroplasty among members of the American Association of Hip and Knee Surgeons*. J Arthroplasty, 2010. **25**(6 Suppl): p. 2-4.
2. Nishiguchi M, Takamura N, Abe Y, Kono M, Shindo H, Aoyagi K. *Pilot study on the use of tourniquet: a risk factor for pulmonary thromboembolism after total knee arthroplasty?* Thromb Res, 2005. **115**(4): p. 271-6.
3. Husted H, Toftgaard Jensen T. *Influence of the pneumatic tourniquet on patella tracking in total knee arthroplasty: a prospective randomized study in 100 patients*. J Arthroplasty, 2005. **20**(6): p. 694-7.
4. Komatsu T, Ishibashi Y, Otsuka H, Nagao A, Toh S. *The effect of surgical approaches and tourniquet application on patellofemoral tracking in total knee arthroplasty*. J Arthroplasty, 2003. **18**(3): p. 308-12.
5. Lombardi AV, Jr., Berend KR, Mallory TH, Dodds KL, Adams JB. *The relationship of lateral release and tourniquet deflation in total knee arthroplasty*. J Knee Surg, 2003. **16**(4): p. 209-14.
6. Ledin H, Aspenberg P, Good L. *Tourniquet use in total knee replacement does not improve fixation, but appears to reduce final range of motion*. Acta Orthop, 2012. **83**(5): p. 499-503.
7. Huang ZY, Pei FX, Ma J, Yang J, Zhou ZK, Kang PD, Shen B. *Comparison of three different tourniquet application strategies for minimally invasive total knee arthroplasty: a prospective non-randomized clinical trial*. Arch Orthop Trauma Surg, 2014. **134**(4): p. 561-70.
8. Mittal R, Ko V, Adie S, Naylor J, Dave J, Dave C, Harris IA, Hackett D, Ngo D, Dietsch S. *Tourniquet application only during cement fixation in total knee arthroplasty: a double-blind, randomized controlled trial*. ANZ J Surg, 2012. **82**(6): p. 428-33.

9. Steffin B, Green-Riviere E, Giori NJ. *Timing of tourniquet release in total knee arthroplasty when using a postoperative blood salvage drain.* J Arthroplasty, 2009. **24**(4): p. 539-42.
10. Holte K, Sharrock NE, Kehlet H. *Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess.* Br J Anaesth, 2002. **89**(4): p. 622-32.
11. Thirup P. *Haematocrit: within-subject and seasonal variation.* Sports Med, 2003. **33**(3): p. 231-43.
12. Hahn RG, SCVKIPftHR, Prough DS, Svensen CH eds. Informa healthcare USA, New York, USA; 2007. p.63-73.
13. Prough DS. Perioperative fluid management. In: IARS 2006 Review Course Lectures. Proceedings of the 80th Clinical and scientific Congress of the International Anesthesia Research Society; 2006 March U.
14. Svensen C, Drobin D, Olsson J, Hahn RG. *Stability of the interstitial matrix after crystalloid fluid loading studied by volume kinetic analysis.* Br J Anaesth, 1999. **82**(4): p. 496-502.
15. Zhang W, Liu A, Hu D, Tan Y, Al-Aidaros M, Pan Z. *Effects of the timing of tourniquet release in cemented total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* J Orthop Surg Res, 2014. **9**(1): p. 125.
16. Rama KR, Apsingi S, Poovali S, Jetti A. *Timing of tourniquet release in knee arthroplasty. Meta-analysis of randomized, controlled trials.* J Bone Joint Surg Am, 2007. **89**(4): p. 699-705.
17. Zan PF, Yang Y, Fu D, Yu X, Li GD. *Releasing of Tourniquet Before Wound Closure or not in Total Knee Arthroplasty: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.* J Arthroplasty, 2015. **30**(1): p. 31-7.
18. Alcelik I, Pollock RD, Sukeik M, Bettany-Saltikov J, Armstrong PM, Fisser P. *A comparison of outcomes with and without a tourniquet in total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* J Arthroplasty, 2012. **27**(3): p. 331-40.

19. Smith TO, Hing CB. *Is a tourniquet beneficial in total knee replacement surgery? A meta-analysis and systematic review.* Knee, 2010. **17**(2): p. 141-7.
20. Olivecrona C, Lapidus LJ, Benson L, Blomfeldt R. *Tourniquet time affects postoperative complications after knee arthroplasty.* Int Orthop, 2013. **37**(5): p. 827-32.
21. Fan Y, Jin J, Sun Z, Li W, Lin J, Weng X, Qiu G. *The limited use of a tourniquet during total knee arthroplasty: A randomized controlled trial.* Knee, 2014. **21**(6): p. 1263-8.
22. Harvey EJ, Leclerc J, Brooks CE, Burke DL. *Effect of tourniquet use on blood loss and incidence of deep vein thrombosis in total knee arthroplasty.* J Arthroplasty, 1997. **12**(3): p. 291-6.
23. Li X, Yin L, Chen ZY, Zhu L, Wang HL, Chen W, Yang G, Zhang YZ. *The effect of tourniquet use in total knee arthroplasty: grading the evidence through an updated meta-analysis of randomized, controlled trials.* Eur J Orthop Surg Traumatol, 2013.
24. Tai TW, Lin CJ, Jou IM, Chang CW, Lai KA, Yang CY. *Tourniquet use in total knee arthroplasty: a meta-analysis.* Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2011. **19**(7): p. 1121-30.
25. Hirasawa K, Kasuya H, Hori T. *Change in circulating blood volume following craniotomy.* J Neurosurg, 2000. **93**(4): p. 581-5.
26. Kasuya H, Onda H, Yoneyama T, Sasaki T, Hori T. *Bedside monitoring of circulating blood volume after subarachnoid hemorrhage.* Stroke, 2003. **34**(4): p. 956-60.
27. Sato K, Karibe H, Yoshimoto T. *Circulating blood volume in patients with subarachnoid haemorrhage.* Acta Neurochir (Wien), 1999. **141**(10): p. 1069-73.
28. Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortso E, Ording H, Lindorff-Larsen K, Rasmussen MS, Lanng C, Wallin L, Iversen LH, Gramkow

- CS, Okholm M, Blemmer T, Svendsen PE, Rottensten HH, Thage B, Riis J, Jeppesen IS, Teilum D, Christensen AM, Graungaard B, Pott F. *Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial*. *Ann Surg*, 2003. **238**(5): p. 641-8.
29. Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G, Weissman C, Einav S, Matot I. *Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery*. *Anesthesiology*, 2005. **103**(1): p. 25-32.
30. Grocott MP, Mythen MG, Gan TJ. *Perioperative fluid management and clinical outcomes in adults*. *Anesth Analg*, 2005. **100**(4): p. 1093-106.
31. Holte K, Kehlet H. *Fluid therapy and surgical outcomes in elective surgery: a need for reassessment in fast-track surgery*. *J Am Coll Surg*, 2006. **202**(6): p. 971-89.
32. Noblett SE, Snowden CP, Shenton BK, Horgan AF. *Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection*. *Br J Surg*, 2006. **93**(9): p. 1069-76.
33. Pearse R, Dawson D, Fawcett J, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED. *Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial [ISRCTN38797445]*. *Crit Care*, 2005. **9**(6): p. R687-93.
34. Wakeling HG, McFall MR, Jenkins CS, Woods WG, Miles WF, Barclay GR, Fleming SC. *Intraoperative oesophageal Doppler guided fluid management shortens postoperative hospital stay after major bowel surgery*. *Br J Anaesth*, 2005. **95**(5): p. 634-42.
35. Challand C, Struthers R, Sneyd JR, Erasmus PD, Mellor N, Hosie KB, Minto G. *Randomized controlled trial of intraoperative goal-directed fluid therapy in aerobically fit and unfit patients having major colorectal surgery*. *Br J Anaesth*, 2012. **108**(1): p. 53-62.

36. Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A. *A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients.* *Anesth Analg*, 2011. **112**(6): p. 1392-402.
37. Hahn RG, Andrijauskas A, Drobin D, Svensen C, Ivaskevicius J. *A volume loading test for the detection of hypovolemia and dehydration.* *Medicina (Kaunas)*, 2008. **44**(12): p. 953-9.
38. *Andrijauskas A, Svensen CH, Ivaskevicius J. In: Minimum volume loading test to evaluate hydration in healthy volunteers, Abstracts of Posters presented at the Annual Meeting of the International Anesthesia Research Society Vancouver, British Columbia, Canada May 21–24, 2011. Supplement to Anesth Analg 2011; 112(5): S-234.*
39. Klenerman L. *The tourniquet in surgery.* *Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume*, 1962. **44**(4): p. 937-943.
40. Younger AS, McEwen JA, Inkpen K. *Wide contoured thigh cuffs and automated limb occlusion measurement allow lower tourniquet pressures.* *Clin Orthop Relat Res*, 2004(428): p. 286-93.
41. Leal-Noval SR, Munoz M, Asuero M, Contreras E, Garcia-Erce JA, Llau JV, Moral V, Paramo JA, Quintana M. *Spanish Consensus Statement on alternatives to allogeneic blood transfusion: the 2013 update of the "Seville Document".* *Blood Transfus*, 2013. **11**(4): p. 585-610.
42. Liumbruno GM, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G. *Recommendations for the transfusion management of patients in the peri-operative period. I. The pre-operative period.* *Blood Transfus*, 2011. **9**(1): p. 19-40.
43. Liumbruno GM, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G. *Recommendations for the transfusion management of patients in the peri-operative period. II. The intra-operative period.* *Blood Transfus*, 2011. **9**(2): p. 189-217.

44. Liunbruno GM, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G. *Recommendations for the transfusion management of patients in the peri-operative period. III. The post-operative period.* Blood Transfus, 2011. **9**(3): p. 320-35.
45. Munoz M, Leal-Noval SR. *Restrictive transfusion triggers in major orthopaedic surgery: effective and safe?* Blood Transfus, 2013. **11**(2): p. 169-71.
46. *WHA 63.12 (resolution) Availability, safety and quality of blood products. 2010.* [Accessed on 27/08/2013]. Available at: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA63/A63\\_R12-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_R12-en.pdf).
47. Molt M, Harsten A, Toksvig-Larsen S. *The effect of tourniquet use on fixation quality in cemented total knee arthroplasty a prospective randomized clinical controlled RSA trial.* Knee, 2014. **21**(2): p. 396-401.
48. Kam PC, Kavanagh R, Yoong FF. *The arterial tourniquet: pathophysiological consequences and anaesthetic implications.* Anaesthesia, 2001. **56**(6): p. 534-45.
49. Butt U, Ahmad R, Aspros D, Bannister GC. *Factors affecting wound ooze in total knee replacement.* Ann R Coll Surg Engl, 2011. **93**(1): p. 54-6.
50. Jacob AK, Mantilla CB, Sviggum HP, Schroeder DR, Pagnano MW, Hebl JR. *Perioperative nerve injury after total knee arthroplasty: regional anesthesia risk during a 20-year cohort study.* Anesthesiology, 2011. **114**(2): p. 311-7.
51. Horlocker TT, Hebl JR, Gali B, Jankowski CJ, Burkle CM, Berry DJ, Zepeda FA, Stevens SR, Schroeder DR. *Anesthetic, patient, and surgical risk factors for neurologic complications after prolonged total tourniquet time during total knee arthroplasty.* Anesth Analg, 2006. **102**(3): p. 950-5.
52. Rathod P, Deshmukh A, Robinson J, Greiz M, Ranawat A, Rodriguez J. *Does Tourniquet Time in Primary Total Knee Arthroplasty Influence Clinical Recovery?* J Knee Surg, 2014.

53. Din R, Geddes T. *Skin protection beneath the tourniquet. A prospective randomized trial.* ANZ J Surg, 2004. **74**(9): p. 721-2.
54. Bulfone G, Marzoli I, Quattrin R, Fabbro C, Palese A. *A longitudinal study of the incidence of pressure sores and the associated risks and strategies adopted in Italian operating theatres.* J Perioper Pract, 2012. **22**(2): p. 50-6.
55. Feuchtinger J, Halfens R, Dassen T. *Pressure ulcer risk assessment immediately after cardiac surgery--does it make a difference? A comparison of three pressure ulcer risk assessment instruments within a cardiac surgery population.* Nurs Crit Care, 2007. **12**(1): p. 42-9.
56. Lindgren M, Unosson M, Krantz AM, Ek AC. *Pressure ulcer risk factors in patients undergoing surgery.* J Adv Nurs, 2005. **50**(6): p. 605-12.
57. McDonagh D. *Moisture lesion or pressure ulcer? A review of the literature.* J Wound Care, 2008. **17**(11): p. 461-4, 466.
58. *Recommended practices for the use of the pneumatic tourniquet in the perioperative practice setting.* Aorn j, 2007. **86**(4): p. 640-655.
59. Chiang YC, Lin TS, Yeh MC. *Povidone-iodine-related burn under the tourniquet of a child--a case report and literature review.* J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2011. **64**(3): p. 412-5.
60. Yang JH, Lim H, Yoon JR, Jeong HI. *Tourniquet associated chemical burn.* Indian J Orthop, 2012. **46**(3): p. 356-9.
61. Lundborg G, Dahlin LB. *Anatomy, function, and pathophysiology of peripheral nerves and nerve compression.* Hand Clin, 1996. **12**(2): p. 185-93.
62. Noordin S, McEwen JA, Kragh JF, Jr., Eisen A, Masri BA. *Surgical tourniquets in orthopaedics.* J Bone Joint Surg Am, 2009. **91**(12): p. 2958-67.
63. Dahlin LB, Shyu BC, Danielsen N, Andersson SA. *Effects of nerve compression or ischaemia on conduction properties of myelinated and*



- non-myelinated nerve fibres. An experimental study in the rabbit common peroneal nerve. Acta Physiol Scand, 1989. 136(1): p. 97-105.*
64. Dobner JJ, Nitz AJ. *Postmeniscectomy tourniquet palsy and functional sequelae. Am J Sports Med, 1982. 10(4): p. 211-4.*
65. Olivecrona C, Blomfeldt R, Ponzer S, Stanford BR, Nilsson BY. *Tourniquet cuff pressure and nerve injury in knee arthroplasty in a bloodless field: a neurophysiological study. Acta Orthop, 2013. 84(2): p. 159-64.*
66. Odinson A, Finsen V. *Tourniquet use and its complications in Norway. J Bone Joint Surg Br, 2006. 88(8): p. 1090-2.*
67. Abdel-Salam A, Eyres KS. *Effects of tourniquet during total knee arthroplasty. A prospective randomised study. J Bone Joint Surg Br, 1995. 77(2): p. 250-3.*
68. Li B, Wen Y, Wu H, Qian Q, Lin X, Zhao H. *The effect of tourniquet use on hidden blood loss in total knee arthroplasty. Int Orthop, 2009. 33(5): p. 1263-8.*
69. Wakankar HM, Nicholl JE, Koka R, D'Arcy JC. *The tourniquet in total knee arthroplasty. A prospective, randomised study. J Bone Joint Surg Br, 1999. 81(1): p. 30-3.*
70. Chang CW, Lan SM, Tai TW, Lai KA, Yang CY. *An effective method to reduce ischemia time during total knee arthroplasty. J Formos Med Assoc, 2012. 111(1): p. 19-23.*
71. Townsend HS, Goodman SB, Schurman DJ, Hackel A, Brock-Utne JG. *Tourniquet release: systemic and metabolic effects. Acta Anaesthesiol Scand, 1996. 40(10): p. 1234-7.*
72. Akata T, Kanna T, Izumi K, Kodama K, Takahashi S. *Changes in body temperature following deflation of limb pneumatic tourniquet. J Clin Anesth, 1998. 10(1): p. 17-22.*

73. Estebe JP, Davies JM, Richebe P. *The pneumatic tourniquet: mechanical, ischaemia-reperfusion and systemic effects*. Eur J Anaesthesiol, 2011. **28**(6): p. 404-11.
74. Olivecrona C. *The impact of tourniquet use in total knee arthroplasty*. 2013.
75. Katsumata S, Nagashima M, Kato K, Tachihara A, Wauke K, Saito S, Jin E, Kawanami O, Ogawa R, Yoshino S. *Changes in coagulation-fibrinolysis marker and neutrophil elastase following the use of tourniquet during total knee arthroplasty and the influence of neutrophil elastase on thromboembolism*. Acta Anaesthesiol Scand, 2005. **49**(4): p. 510-6.
76. Reikeras O, Clementsen T. *Time course of thrombosis and fibrinolysis in total knee arthroplasty with tourniquet application. Local versus systemic activations*. J Thromb Thrombolysis, 2009. **28**(4): p. 425-8.
77. Konrad G, Markmiller M, Lenich A, Mayr E, Ruter A. *Tourniquets may increase postoperative swelling and pain after internal fixation of ankle fractures*. Clin Orthop Relat Res, 2005(433): p. 189-94.
78. Tai TW, Chang CW, Lai KA, Lin CJ, Yang CY. *Effects of tourniquet use on blood loss and soft-tissue damage in total knee arthroplasty: a randomized controlled trial*. J Bone Joint Surg Am, 2012. **94**(24): p. 2209-15.
79. Tsarouhas A, Hantes ME, Tsougias G, Dailiana Z, Malizos KN. *Tourniquet use does not affect rehabilitation, return to activities, and muscle damage after arthroscopic meniscectomy: a prospective randomized clinical study*. Arthroscopy, 2012. **28**(12): p. 1812-8.
80. Clarke MT, Longstaff L, Edwards D, Rushton N. *Tourniquet-induced wound hypoxia after total knee replacement*. J Bone Joint Surg Br, 2001. **83**(1): p. 40-4.

81. Ahmed SM, Ahmad R, Case R, Spencer RF. *A study of microbial colonisation of orthopaedic tourniquets.* Ann R Coll Surg Engl, 2009. **91**(2): p. 131-4.
82. Brennan SA, Walls RJ, Smyth E, Al Mulla T, O'Byrne JM. *Tourniquets and exsanguinators: a potential source of infection in the orthopedic operating theater?* Acta Orthop, 2009. **80**(2): p. 251-5.
83. Troutman DA, Dougherty MJ, Spivack AI, Calligaro KD. *Updated strategies to treat acute arterial complications associated with total knee and hip arthroplasty.* J Vasc Surg, 2013. **58**(4): p. 1037-42.
84. Fukuda A, Hasegawa M, Kato K, Shi D, Sudo A, Uchida A. *Effect of tourniquet application on deep vein thrombosis after total knee arthroplasty.* Arch Orthop Trauma Surg, 2007. **127**(8): p. 671-5.
85. Vandebussche E, Duranthon LD, Couturier M, Pidhorz L, Augereau B. *The effect of tourniquet use in total knee arthroplasty.* Int Orthop, 2002. **26**(5): p. 306-9.
86. Aglietti P, Baldini A, Vena LM, Abbate R, Fedi S, Falciani M. *Effect of tourniquet use on activation of coagulation in total knee replacement.* Clin Orthop Relat Res, 2000(371): p. 169-77.
87. Zhang W, Li N, Chen S, Tan Y, Al-Aidaros M, Chen L. *The effects of a tourniquet used in total knee arthroplasty: a meta-analysis.* J Orthop Surg Res, 2014. **9**(1): p. 13.
88. Tetro AM, Rudan JF. *The effects of a pneumatic tourniquet on blood loss in total knee arthroplasty.* Can J Surg, 2001. **44**(1): p. 33-8.
89. Tarwala R, Dorr LD, Gilbert PK, Wan Z, Long WT. *Tourniquet use during cementation only during total knee arthroplasty: a randomized trial.* Clin Orthop Relat Res, 2014. **472**(1): p. 169-74.
90. Sehat K, Evans R, Newman J. *Hidden blood loss following hip and knee arthroplasty correct management of blood loss should take hidden loss*

- into account*. Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume, 2004. **86**(4): p. 561-565.
91. Pearson TC, Guthrie DL, Simpson J, Chinn S, Barosi G, Ferrant A, Lewis SM, Najean Y. *Interpretation of measured red cell mass and plasma volume in adults: Expert Panel on Radionuclides of the International Council for Standardization in Haematology*. Br J Haematol, 1995. **89**(4): p. 748-56.
  92. Rehm M, Orth V, Kreimeier U, Thiel M, Haller M, Brechtelsbauer H, Finsterer U. *Four cases of radical hysterectomy with acute normovolemic hemodilution despite low preoperative hematocrit values*. Anesth Analg, 2000. **90**(4): p. 852-5.
  93. Bourke DL, Smith TC. *Estimating allowable hemodilution*. Anesthesiology, 1974. **41**(6): p. 609-12.
  94. Meier J, Kleen M, Habler O, Kemming G, Messmer K. *New mathematical model for the correct prediction of the exchangeable blood volume during acute normovolemic hemodilution*. Acta Anaesthesiol Scand, 2003. **47**(1): p. 37-45.
  95. Shander A, RTIanhISB, Spence RK, Shander A. editors. Perioperative transfusion medicine. 2nd ed. Philadelphia, Baltimore, New York, London: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p. 465-480.
  96. Andrijauskas A. *Homeostatic blood states theory*. 2008: Universal-Publishers.
  97. Andrijauskas A., *Blood volume homeostasis: normal versus physiologic target volume, T.A.T.M., 2007, 9, Suppl.1, 39-41.*
  98. Mercuriali F, Inghilleri G. *Management of preoperative anaemia*. Br J Anaesth, 1998. **81 Suppl 1**: p. 56-61.
  99. Andrijauskas A, Ivaskевичius J, Zidinaviciute J. *Immediate postoperative transfusions after total hip arthroplasty: retrospective analysis comparing two methods of predicting post-transfusion hematocrit*. Lietuvos chirurgija. 2006;4(1):13-21.

100. Jacob M, Chappell D, Conzen P, Finsterer U, Rehm M. *Blood volume is normal after pre-operative overnight fasting.* Acta Anaesthesiol Scand, 2008. **52**(4): p. 522-9.
101. Brandstrup B. Replacement of fluid lost. In: Perioperative fluid therapy. Hahn RG PD, Svensen CH eds. Informa healthcare USA, New York, USA; 2007. p.436-7.
102. Holte K, Kehlet H. *Compensatory fluid administration for preoperative dehydration--does it improve outcome?* Acta Anaesthesiol Scand, 2002. **46**(9): p. 1089-93.
103. Michard F. *The burden of high-risk surgery and the potential benefit of goal-directed strategies.* Crit Care, 2011. **15**(5): p. 447.
104. Fawcett WJ, Mythen MG, Scott MJ. *Enhanced recovery: more than just reducing length of stay?* Br J Anaesth, 2012. **109**(5): p. 671-4.
105. Brandstrup B, Svendsen PE, Rasmussen M, Belhage B, Rodt SA, Hansen B, Moller DR, Lundbeck LB, Andersen N, Berg V, Thomassen N, Andersen ST, Simonsen L. *Which goal for fluid therapy during colorectal surgery is followed by the best outcome: near-maximal stroke volume or zero fluid balance?* Br J Anaesth, 2012. **109**(2): p. 191-9.
106. Srinivasa S, Taylor MH, Singh PP, Yu TC, Soop M, Hill AG. *Randomized clinical trial of goal-directed fluid therapy within an enhanced recovery protocol for elective colectomy.* Br J Surg, 2013. **100**(1): p. 66-74.
107. Bundgaard-Nielsen M, Holte K, Secher NH, Kehlet H. *Monitoring of perioperative fluid administration by individualized goal-directed therapy.* Acta Anaesthesiol Scand, 2007. **51**(3): p. 331-40.
108. Hahn RG. *Fluid therapy might be more difficult than you think.* Anesth Analg, 2007. **105**(2): p. 304-5.
109. Wiesenack C, Fiegl C, Keyser A, Prasser C, Keyl C. *Assessment of fluid responsiveness in mechanically ventilated cardiac surgical patients.* Eur J Anaesthesiol, 2005. **22**(9): p. 658-65.

110. Holte K, Klarskov B, Christensen DS, Lund C, Nielsen KG, Bie P, Kehlet H. *Liberal versus restrictive fluid administration to improve recovery after laparoscopic cholecystectomy: a randomized, double-blind study.* Ann Surg, 2004. **240**(5): p. 892-9.
111. Borup T, Hahn RG, Holte K, Ravn L, Kehlet H. *Intra-operative colloid administration increases the clearance of a post-operative fluid load.* Acta Anaesthesiol Scand, 2009. **53**(3): p. 311-7.
112. Hahn RG, Svensen C. *Plasma dilution and the rate of infusion of Ringer's solution.* Br J Anaesth, 1997. **79**(1): p. 64-7.
113. Andrijauskas A. *Systems and method for homeostatic blood states*, 2010, Google Patents.
114. Andrijauskas A, Svensen CH, Ivaskevicius J, Porvaneckas N, Kvedaras G, Marmaitė U. *Goal Directed Fluid Therapy Revised: Indirect Monitoring of Interstitial Fluid Accumulation During Mini Fluid Challenges with Crystalloids.* The Open Conference Proceedings Journal, 2012, 3, 42-51.
115. Andrijauskas A, Ivaškevičius J, Porvaneckas N, Stankevičius E, Svensen CH, Uvarovas V, Švedienė S, Kvederas G. *A mini volume loading test for indication of preoperative dehydration in surgical patients.* Medicina, 2015.
116. Andrijauskas A, Sakavičiūtė I, Ivaškevičius J, Porvaneckas N, Činčikas D, Kvederas G. *Kristaloidai ir koloidai perioperacinei skysčių terapijai: savybės ir dozavimo ypatumai.* Lietuvos chirurgija, 2014. **12**(1).
117. Andrijauskas A, Sakavičiūtė I, Ivaškevičius J, Porvaneckas N, Kvederas G, Činčikas D, Mažunaitis J, Marmaitė U, Sakalaitė L, Andrijauskas P. *Perioperacinė skysčių terapija: senos problemos, nauji sprendimai.* Lietuvos chirurgija, 2012. **10**(1).
118. Andrijauskas A, Svensen CH, Porvaneckas N, Kvederas G, Cincikas D, Svediene S. *Mini volume loading test (mVLT) for the evaluation of hydration status: initial validation in patients.*

119. Abbas K, Raza H, Umer M, Hafeez K. *Effect of early release of tourniquet in total knee arthroplasty*. J Coll Physicians Surg Pak, 2013. **23**(8): p. 562-5.
120. Barwell J, Anderson G, Hassan A, Rawlings I. *The effects of early tourniquet release during total knee arthroplasty: a prospective randomized double-blind study*. J Bone Joint Surg Br, 1997. **79**(2): p. 265-8.
121. Burkart BC, Bourne RB, Rorabeck CH, Kirk PG, Nott L. *The efficacy of tourniquet release in blood conservation after total knee arthroplasty*. Clin Orthop Relat Res, 1994(299): p. 147-52.
122. Christodoulou AG, Ploumis AL, Terzidis IP, Chantzidis P, Metsovitis SR, Nikiforos DG. *The role of timing of tourniquet release and cementing on perioperative blood loss in total knee replacement*. Knee, 2004. **11**(4): p. 313-7.
123. Hernandez-Castanos DM, Ponce VV, Gil F. *Release of ischaemia prior to wound closure in total knee arthroplasty: a better method?* Int Orthop, 2008. **32**(5): p. 635-8.
124. Hersekli MA, Akpınar S, Ozkoc G, Ozalay M, Uysal M, Cesur N, Tandogan RN. *The timing of tourniquet release and its influence on blood loss after total knee arthroplasty*. Int Orthop, 2004. **28**(3): p. 138-41.
125. Schuh A, Hausel M, Salminen S. *[Effect of tourniquet use on blood loss in total knee arthroplasty]*. Zentralbl Chir, 2003. **128**(10): p. 866-70.
126. Thorey F, Stukenborg-Colsman C, Windhagen H, Wirth CJ. *The effect of tourniquet release timing on perioperative blood loss in simultaneous bilateral cemented total knee arthroplasty: a prospective randomized study*. Technol Health Care, 2008. **16**(2): p. 85-92.
127. Fitzgibbons PG, Digiovanni C, Hares S, Akelman E. *Safe tourniquet use: a review of the evidence*. J Am Acad Orthop Surg, 2012. **20**(5): p. 310-9.
128. Holden DL, James SL, Larson RL, Slocum DB. *Proximal tibial osteotomy in patients who are fifty years old or less. A long-term follow-up study*. J Bone Joint Surg Am, 1988. **70**(7): p. 977-82.

129. Kvederas G, Porvaneckas N, Andrijauskas A, Svensen CH, Ivaskevicius J, Mazunaitis J, Marmaite U, Andrijauskas P. *A randomized double-blind clinical trial of tourniquet application strategies for total knee arthroplasty*. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2013. **21**(12): p. 2790-9.
130. Jorn LP, Lindstrand A, Toksvig-Larsen S. *Tourniquet release for hemostasis increases bleeding. A randomized study of 77 knee replacements*. *Acta Orthop Scand*, 1999. **70**(3): p. 265-7.
131. Ranawat CS, Meftah M, Windsor EN, Ranawat AS. *Cementless fixation in total knee arthroplasty: down the boulevard of broken dreams - affirms*. *J Bone Joint Surg Br*, 2012. **94**(11 Suppl A): p. 82-4.
132. Bong MR, Patel V, Chang E, Issack PS, Hebert R, Di Cesare PE. *Risks associated with blood transfusion after total knee arthroplasty*. *J Arthroplasty*, 2004. **19**(3): p. 281-7.
133. Hill GE, Frawley WH, Griffith KE, Forestner JE, Minei JP. *Allogeneic blood transfusion increases the risk of postoperative bacterial infection: a meta-analysis*. *J Trauma*, 2003. **54**(5): p. 908-14.
134. Prasad N, Padmanabhan V, Mullaji A. *Blood loss in total knee arthroplasty: an analysis of risk factors*. *Int Orthop*, 2007. **31**(1): p. 39-44.
135. Yavarikia A, Amjad GG, Davoudpour K. *The influence of tourniquet use and timing of its release on blood loss in total knee arthroplasty*. *Pak J Biol Sci*, 2010. **13**(5): p. 249-52.
136. Zhang FJ, Xiao Y, Liu YB, Tian X, Gao ZG. *Clinical effects of applying a tourniquet in total knee arthroplasty on blood loss*. *Chin Med J (Engl)*, 2010. **123**(21): p. 3030-3.
137. Li T, Zhuang Q, Weng X, Zhou L, Bian Y. *Non-continuous versus continuous wound drainage after total knee arthroplasty: a meta-analysis*. *Int Orthop*, 2014. **38**(2): p. 361-71.



138. Lotke PA, Faralli VJ, Orenstein EM, Ecker ML. *Blood loss after total knee replacement. Effects of tourniquet release and continuous passive motion.* J Bone Joint Surg Am, 1991. **73**(7): p. 1037-40.
139. Nadler SB, Hidalgo JH, Bloch T. *Prediction of blood volume in normal human adults.* Surgery, 1962. **51**(2): p. 224-32.
140. Bukal K, Ruzic A, Bazdaric K, Sokolic J, Vukic-Dugac A, Velcic-Brumnjak S, Sestan B, Gulan JR, Gulan G. *Total knee replacement surgery is followed by transitory endothelial dysfunction.* Coll Antropol, 2012. **36**(2): p. 611-6.
141. Kiss H, Raffl M, Neumann D, Hutter J, Dorn U. *Epinephrine-augmented hypotensive epidural anesthesia replaces tourniquet use in total knee replacement.* Clin Orthop Relat Res, 2005(436): p. 184-9.
142. Padala PR, Rouholamin E, Mehta RL. *The role of drains and tourniquets in primary total knee replacement: a comparative study of TKR performed with drains and tourniquet versus no drains and adrenaline and saline infiltration.* J Knee Surg, 2004. **17**(1): p. 24-7.
143. Porteous AJ, Bartlett RJ. *Post-operative drainage after cemented, hybrid and uncemented total knee replacement.* Knee, 2003. **10**(4): p. 371-4.
144. Yang ZG, Chen WP, Wu LD. *Effectiveness and safety of tranexamic acid in reducing blood loss in total knee arthroplasty: a meta-analysis.* J Bone Joint Surg Am, 2012. **94**(13): p. 1153-9.
145. Huang Z, Ma J, Pei F, Yang J, Zhou Z, Kang P, Shen B. *Meta-analysis of temporary versus no clamping in TKA.* Orthopedics, 2013. **36**(7): p. 543-50.
146. Tai TW, Jou IM, Chang CW, Lai KA, Lin CJ, Yang CY. *Non-drainage is better than 4-hour clamping drainage in total knee arthroplasty.* Orthopedics, 2010. **33**(3).
147. Parker MJ, Livingstone V, Clifton R, McKee A. *Closed suction surgical wound drainage after orthopaedic surgery.* Cochrane Database Syst Rev, 2007(3): p. Cd001825.

148. Husted H. *Fast-track hip and knee arthroplasty: clinical and organizational aspects*. Acta Orthop Suppl, 2012. **83**(346): p. 1-39.
149. Beswick AD, Wylde V, Gooberman-Hill R, Blom A, Dieppe P. *What proportion of patients report long-term pain after total hip or knee replacement for osteoarthritis? A systematic review of prospective studies in unselected patients*. BMJ Open, 2012. **2**(1): p. e000435.
150. Bourne RB, Chesworth BM, Davis AM, Mahomed NN, Charron KD. *Patient satisfaction after total knee arthroplasty: who is satisfied and who is not?* Clin Orthop Relat Res, 2010. **468**(1): p. 57-63.
151. Morze CJ, Johnson NR, Williams G, Moroney M, Lamberton T, McAuliffe M. *Knee pain during the first three months after unilateral total knee arthroplasty: a multi-centre prospective cohort study*. J Arthroplasty, 2013. **28**(9): p. 1565-70.
152. Vissers MM, de Groot IB, Reijman M, Bussmann JB, Stam HJ, Verhaar JA. *Functional capacity and actual daily activity do not contribute to patient satisfaction after total knee arthroplasty*. BMC Musculoskelet Disord, 2010. **11**: p. 121.
153. Newman JH, Jackson JP, Waugh W. *Timing of tourniquet removal after knee replacement*. J R Soc Med, 1979. **72**(7): p. 492-4.
154. Widman J, Isacson J. *Surgical hemostasis after tourniquet release does not reduce blood loss in knee replacement. A prospective randomized study of 81 patients*. Acta Orthop Scand, 1999. **70**(3): p. 268-70.
155. Olivecrona C, Ponzer S, Hamberg P, Blomfeldt R. *Lower tourniquet cuff pressure reduces postoperative wound complications after total knee arthroplasty: a randomized controlled study of 164 patients*. J Bone Joint Surg Am, 2012. **94**(24): p. 2216-21.
156. Olivecrona C, Tidermark J, Hamberg P, Ponzer S, Cederfjall C. *Skin protection underneath the pneumatic tourniquet during total knee*

- arthroplasty: a randomized controlled trial of 92 patients. Acta Orthop, 2006. 77(3): p. 519-23.*
157. Stulberg BN, Insall JN, Williams GW, Ghelman B. *Deep-vein thrombosis following total knee replacement. An analysis of six hundred and thirty-eight arthroplasties. J Bone Joint Surg Am, 1984. 66(2): p. 194-201.*
158. Kato N, Nakanishi K, Yoshino S, Ogawa R. *Abnormal echogenic findings detected by transesophageal echocardiography and cardiorespiratory impairment during total knee arthroplasty with tourniquet. Anesthesiology, 2002. 97(5): p. 1123-8.*
159. Wauke K, Nagashima M, Kato N, Ogawa R, Yoshino S. *Comparative study between thromboembolism and total knee arthroplasty with or without tourniquet in rheumatoid arthritis patients. Arch Orthop Trauma Surg, 2002. 122(8): p. 442-6.*
160. Berman AT, Parmet JL, Harding SP, Israelite CL, Chandrasekaran K, Horrow JC, Singer R, Rosenberg H. *Emboli observed with use of transesophageal echocardiography immediately after tourniquet release during total knee arthroplasty with cement. J Bone Joint Surg Am, 1998. 80(3): p. 389-96.*
161. Kumar SN, Chapman JA, Rawlins I. *Vascular injuries in total knee arthroplasty. A review of the problem with special reference to the possible effects of the tourniquet. J Arthroplasty, 1998. 13(2): p. 211-6.*
162. Palmer SH, Graham G. *Tourniquet-induced rhabdomyolysis after total knee replacement. Ann R Coll Surg Engl, 1994. 76(6): p. 416-7.*
163. Tamvakopoulos GS, Toms AP, Glasgow M. *Subcutaneous thigh fat necrosis as a result of tourniquet control during total knee arthroplasty. Ann R Coll Surg Engl, 2005. 87(5): p. W11-3.*
164. Sia A, Tan H, Sng B. *Closed-loop double-vasopressor automated system to treat hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section: a preliminary study. Anaesthesia, 2012. 67(12): p. 1348-1355.*

165. Giglio M, Marucci M, Testini M, Brienza N. *Goal-directed haemodynamic therapy and gastrointestinal complications in major surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials*. British Journal of Anaesthesia, 2009. **103**(5): p. 637-646.
166. Aya H, Cecconi M, Hamilton M, Rhodes A. *Goal-directed therapy in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis*. British journal of anaesthesia, 2013. **110**(4): p. 510-517.
167. Morris C, Rogerson D. *What is the optimal type of fluid to be used for peri-operative fluid optimisation directed by oesophageal Doppler monitoring?* Anaesthesia, 2011. **66**(9): p. 819-827.
168. Svensen CH, Stankevičius E, Broms J, Markevičius V, Andrijauskas A. *Evaluation of hydration status calculated from differences in venous and capillary plasma dilution during stepwise crystalloid infusions: a randomized crossover study in healthy volunteers*. Medicina, 2014. **50**(5): p. 255-262.
169. Andrijauskas A, Sakavičiūtė I, Ivaškevičius J, Porvaneckas N, Kvederas G, Činčikas D, Mažunaitis J, Marmaitė U, Sakalaitė L, Andrijauskas P. *Perioperative fluid therapy: old problems, new solutions*. Lithuanian Surgery, 2012. **10**(1).
170. Bellomo R. *Issue and challenges of fluid removal in the critically ill*. British journal of anaesthesia, 2014. **113**(5): p. 734-735.
171. Andrijauskas A, Markevicius V, Navikas D, Porvaneckas N, Andriukaitis D, Stankevicius E, Uvarovas V, Sipylaite J, Kvederas G, Gelzinis G. *In Vivo Testing of the Semi-Closed Loop Infusion System: the Preliminary Observations*. Elektronika ir Elektrotechnika, 2015. **21**(1): p. 28-32.
172. Markevičius V, Andrijauskas A, Navikas D, Svensen C, Porvaneckas N, Andriukaitis D, Kvederas G, Cincikas D, Andrijauskas P. *Statistically Biased Calibration Method for the Real-time Adjustment of Noninvasive*

*Haemoglobin Measurements in a Semi-automated Infusion System.*  
Elektronika ir Elektrotechnika, 2013. **19**(7): p. 65-71.

173. Poday J. *Haematological disorders.* In: Allman KG, Wilson IH, editors.  
*Oxford handbook of anaesthesia. 2nd edition.* Oxford university press;  
2006. p.198-215.

174. Spiess BD, Spence RK, Shander A. *Perioperative transfusion medicine.*  
LWW: USA, UK, Japan 2006. *Practice Guidelines for Perioperative Blood  
Transfusion and Adjuvant Therapies. An Updated Report by the American  
Society of Anesthesiologists Task Force.* USA, 2006.

175. Miller RD. *Update on blood transfusions.* Anesthesia and Analgesia,  
2000. **4**: p. 35-42.

# Priedai

## 1 priedas Biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimas



VILNIAUS UNIVERSITETAS  
MEDICINOS FAKULTETAS

Kodas 211950810, M.K.Čiurlionio 21/27, 03101, Vilnius Tel.(85)2398701, 2398700, faks.2398705, El.p. mf@mf.vu.lt

VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS  
M.K.Čiurlionio 21/27, LT-03101, Vilnius Tel.(85) 2686998, faks.(85) 2398705, el.p.: rbtek@mf.vu.lt

### LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2009-09-16 Nr. 158200-9-071-22

Biomedicininio tyrimo pavadinimas:

Kraujotakos operuojamoje galūnėje sumažinimo metodų įtaka peri-operaciniam kraujotekimui, transfuzijų dažniui ir artimosioms išėtimis, atliekant planinį cementinį kelio sąnario endoprotezavimą.

Protokolo Nr: 1

Versijos Nr: 2

Data: 2009-06-29

Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma lietuvių kalba:

Versijos Nr: 4

Data: 2009-09-02

Pagrindinis tyrėjas: N.Porvaneckas, A.Andrijauskas

Biomedicininio tyrimo vieta:

Įstaigos pavadinimas: VšĮ Vilniaus Universitetinė greitosios pagalbos ligoninės

Ortopedijos traumatologijos centras ir

Anesteziologijos reanimatologijos centras

Įstaigos adresas: Šiltnamių 29, Vilnius

Leidimas išduotas Vilniaus Regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto posėdžio, vykusio 2009 m. rugsėjo mėn. 15 d., sprendimu.

| Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto ekspertų grupės nariai |                            |                        |                   |
|---|----------------------------|------------------------|-------------------|
| Nr.   | Vardas, pavardė            | veiklos sritis         | dalyvavo posėdyje |
| 1   | doc. Dr.Laimutė Jakavonytė | filosofija             | taip              |
| 2   | doc. Dr. Kęstutis Žagminas | epidemiologija         | taip              |
| 3   | dr. Gytis Andriulionis     | teisė                  | ne                |
| 4   | dr. Marija Veniūtė         | visuomenės sveikata    | taip              |
| 5   | doc.dr. Jolanta Gulbinovič | medicina               | ne                |
| 6   | doc.dr. Vytautė Pečiulienė | medicina, odontologija | ne                |
| 7   | Laura Malinauskienė        | medicina               | taip              |
| 8   | dr. Gražina Pastavkaitė    | klinikinė psichologija | taip              |
| 9   | Ugnė Šakūnienė             | pacientų teisės        | ne                |

Pirmininkas



Gytis Andriulionis



VILNIAUS UNIVERSITETAS  
MEDICINOS FAKULTETAS

**VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS**  
M.K.Čiurlionio 21/27, 03101, Vilnius Tel./faks.:(85)2686998. el.p.: rbtek@mf.vu.lt

Biomedicininio tyrimo  
„Kraujotakos operuojamoje galūnėje sumažinimo  
metodų įtaka peri-operaciniam kraujo netekimui,  
transfuzijų dažniui ir artimosioms išeitims,  
atliekant planinį cementinį kelio sąnario endoprotezavimą“  
pagrindiniams tyrėjams  
N.Porvaneckas,  
A.Andrijauskas

2010-11-05 Nr. 158200-R-44

Dėl leidimo Nr. 158200-9-071-22 papildymo

#### PAŽYMA

Vilniaus regioninis biomedicininų tyrimų etikos komitetas susipažino su jūsų prašymu leisti papildyti biomedicininio tyrimo „Kraujotakos operuojamoje galūnėje sumažinimo metodų įtaka peri-operaciniam kraujo netekimui, transfuzijų dažniui ir artimosioms išeitims, atliekant planinį cementinį kelio sąnario endoprotezavimą“, kuriam atlikti 2009-09-16 išduotas leidimas Nr. 158200-9-071-22, protokolą.

Komiteto posėdžio, vykusio 2010-11-04 metu pritarta jūsų prašymui ir leidžiama:

1. Papildyti tyrimo protokolą ir pratešti tyrimo atlikimo terminą iki 2014 metų gruodžio 31 d.  
(protokolo versija Nr.4, data 2010.10.26)

Pirmininkas

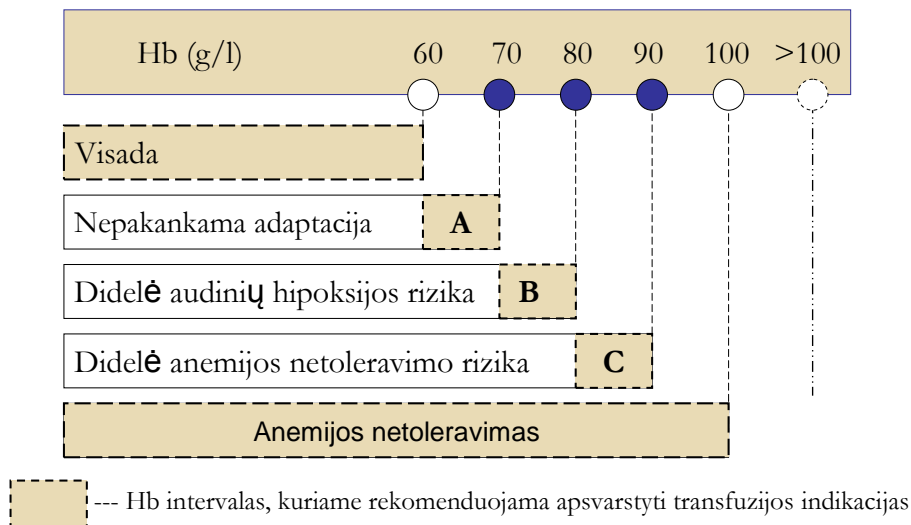


Gytis Andriulionis

## 2 priedas

**Individualios kritinės Hb reikšmės eritrocitų masės transfuzijai nustatymas.** Atsižvelgiant į rizikos faktorius, kritinė Hb reikšmė nustatoma priešoperacinės anesteziologo apžiūros metu. Perioperaciniais kraujo tyrimais nustatius Hb reikšmę, mažesnę negu kritinę, atliekamas anemijos toleravimo įvertinimas, o transfuzija atliekama, jei nustatomas netoleravimas (3 priedas).[173, 174]

Individualios kritinės Hb reikšmės nustatytamas



### **A** Nepakankamos adaptacijos anemijai rizika

1. Ribota galimybė didinti širdies susitraukimų dažnį
2. Kvėpavimo nepakankamumas
3. Kraujo alkalozė
4. Plazmos 2,3-DPG koncentracijos padidėjimas
5. Hipotermija.

### **B** Padidinta audinių hipoksijos rizika

1. Greitas arba didelis kraujo netekimas
2. Nepakankamumas kardiorespiracinis rezervas
3. Padidėjęs deguonies suvartojimas
4. Aterosklerozė.

### **C** Padidinta anemijos netoleravimo rizika

1. Epidurinė blokada
2.  $\beta$ -receptorių blokada
3. Hipertiroidizmas
4. Aterosklerozė.



### 3 priedas

#### Anemijos netoleravimo požymiai ir jų vertinimas[173-175]

##### ANEMIJOS NETOLERAVIMO POŽYMAI

##### A. SUBJEKTYVŪS POŽYMAI

1. Elgsenos sutrikimas:

- Sumišimas, nerimas ir blaškymasis

2. Regos sutrikimas:

- Mirgėjimas akyse (“muselių skraidymas”)

3. Kiti:

- Galvos svaigimas, alpimas.

##### B. OBJEKTYVŪS POŽYMAI

1. Miokardo išemijos požymiai:

- Krūtinės anginos pobūdžio skausmai ir ST depresija elektrokardiogramoje (EKG).

2. Kardialinio pobūdžio kraujotakos sutrikimas:

- Naujai atsiradusi aritmija, reikalaujanti gydymo.

3. Audinių hipoksijos požymiai:

- Padidėjusi arterinio kraujo laktatų koncentracija ± metabolinė acidozė.

### REZULTATŲ VERTINIMAS

#### NETOLERUOJA:

- SUBJEKTYVŪS POŽYMAI [ ≥2 ] ir / arba OBJEKTYVŪS ..... [ ≥1]