

## Садржај

УВОД.....	1
Анеуризма Абдоминалне Аорте дефиниција .....	2
Епидемиологија Анеуризме Абдоминалне Аорте.....	3
Фактори ризика .....	3
Етиологија .....	4
Патогенеза .....	6
Знаци и симптоми.....	8
Дијагностика и лечење Анеуризме Абдоминалне Аорте .....	8
Отворена реконструкција Анеуризме Абдоминалне Аорте.....	14
Ендоваскуларна реконструкција Анеуризме Абдоминалне Аорте.....	18
Хемостаза .....	22
Хемостаза код хирушког лечења Анеуризме Абдоминалне Аорте.....	40
Класични хемостазни тестови.....	44
„Point of care“ хемостазни тестови.....	46
2.0.А Хипотеза .....	55
2.0.Б Циљеви истраживања .....	56
3.0. Материјал и методе истраживања .....	57
4.0. Резултати .....	63
5.0. Дискусија .....	140
6.0. Закључци .....	162
7.0. Литература.....	164

## 1.0 УВОД

### Анеуризма абдоминалне аорте

#### Нормална анатомија трбушне аорте

Абдоминална аорта представља главни крвни суд трбуха. Она настаје када десцедентна торакална аорта прође кроз аортни отвор на дијафрагми у нивоу доње ивице тела 12. ог торакалног пршљена и пролази кроз ретроперитонеални простор у средњој линији кичмног стуба до висине тела 4.ог лумбалног пршљена када се њен лумен нагло смањује и дели у две заједничке илијачне артерије на месту које је познато као рачва аорте.(Схема бр. 1.)

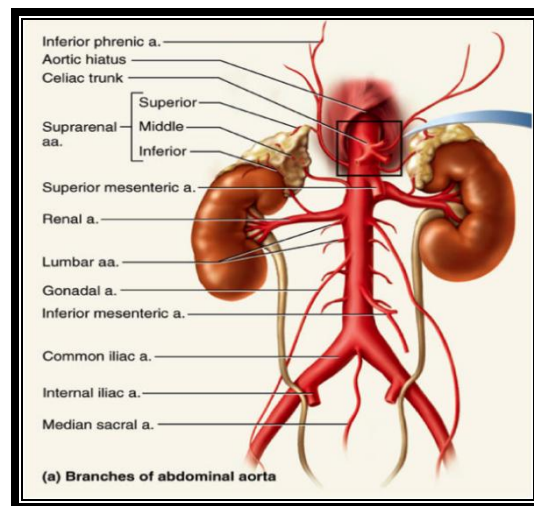


Схема бр.1 Анатомија трбушне аорте

Током свог тока кроз ретроперитонеум трбушне дупље абдоминална аорта даје своје висцералне и паријеталне гране. Висцералне гране су представљене цилијачним трункусом, горњом мезентеричном артеријом, левом и десном реналном артеријом и доњом мезентеричном артеријом. Висцералне гране служе за исхрану органа трбушне дупље. Паријеталне гране трбушне аорте исхрањују зидове трбушне дупље .

#### Дефиниција Анеуризме Трбушне Аорте

Анеуризма трбушне аорте (ААА) потиче од грчке речи *anéúryma* што у преводу значи дилатација аорте.(Схема бр.2.) ААА се дефинише као фокална дилатација лумена од 1,5 пута или више од референтне вредности нормалног аортног дијаметра.<sup>1</sup> Опште је прихваћено да су све аорте веће од 3цм у дијаметру означене као анеуризме.

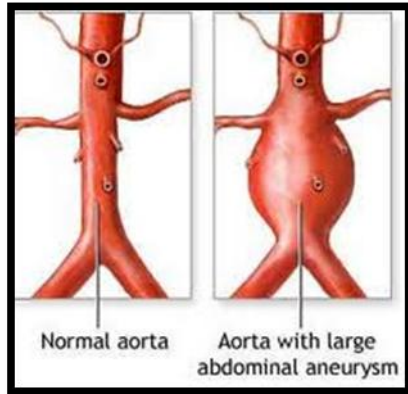


Схема бр.2 Нормална абдоминална аорта и ААА

## Епидемиологија ААА

### Преваленца и инциденца ААА

Резултати многих студија које су се бавиле преваленцом ААА говоре у прилог томе да је ААА блиско повезана са старосном доби и полом популације у којој је рађен скрининг као и дефиницијом односно дијаметаром абдоминалне аорте који је проглашен за анеуризму.

Прецизне студије о инциденци ААА су ретке, једна од бољих студија која је рађена у периоду од 1971 до 1980 године у САД говори о томе да је учесталост ААА 36,5 на 100 000 становника годишње.<sup>2</sup> Незанемарљиву улогу у свемо овоме има и скрининг ААА.

### Фактори ризика

Фактори ризика за настанак ААА су слични онима који погодују развоју атеросклерозе и последичних кардиоваскуларних обољења. Доказана је повезаност: пола, година старости, пушења и позитивне породичне анамнезе за развој ААА.

### Мушки пол и старост

Мушки пол је један од најважнијих ризикофактора за настанак ААА . Учесталост ААА расте са старењем како код особа мушког пола тако и код особа женског пола.

### Пушење

Пушење представља још један врло битан фактор ризика за настанак ААА. Ретроспективне и проспективне студије говоре у прилог томе да је пушење један од врло битних фактора ризика за развој ААА.<sup>3,4</sup>

## **Шећерна болест - *Dijabetes mellitus* - ДМ**

Преваленце јављања ДМ, у групи мушкараца са највећим ризиком за развој анеуризме абдоминалне аорте (ААА), старијих од 60 година, процењена је на 10-15%.<sup>5,6</sup>

Преваленца удруженог јављања ове две болести, у порасту је последњих година.<sup>7,8</sup>

Истраживачи АДАМ студије потврдили су негативну корелацију између дијабетеса и ААА у групи са малом (3.0-3.9цм) анеуризмом, међутим, резултати ова два истраживања нису показали везу између дијабетеса и великих анеуризми (>5.5цм). Могуће је, да дијабетес делује протективно једино у раним стадијумима развоја анеуризме, а да након тога механички фактори имају кључну улогу у експанзији анеуризме и одређивању њене величине.<sup>9</sup>

## **Позитивна породична анамнеза**

Снажан однос између позитивне породичне историје и настанка ААА одавно је познат<sup>10,11</sup> Генетика је врло значајна али за сада нису дефинисани генетски фактори који доводе до развоја ААА. Мушки рођаци, браћа, имају далеко већи ризик за развој такозване “породичне” ААА<sup>12,10</sup>

## **Географске варијације**

ААА је дефинитивно болест западног света, многе студије су показале да су ААА подложнији белци од азијата.<sup>13</sup>

## **Холестерол, триглицериди и ХТА**

Повишени ниво холестерола, триглицерида и хипертензија су вец помињани фактори за настанак ААА али са далеко мањим значајем у односу на досада поменуте.

## **Етиологија**

Према актуелној класификацији узроци настанка ААА су су:

- Конгенитални поремећаји
- Дегенеративни процеси- атеросклероза
- Поремећаји везивног ткива
- Инфламаторни артеритиси

- Дисекција
- Инфекција
- Параанастомотични процеси
- Повреде, дијагностичке и оперативне процедуре (псеудоанеуризме)

Далеко најчешћи узрок настанка анеуризми су дегенеративни процеси, за њих се првобитно мислило да су изазване атеросклерозом међутим данас је постало јасно да атеросклероза не може бити самостални узрок настанка анеуризматске болести. Многи пацијенти који имају атеросклеротски измењену трбушну аорту никада не развију ААА, чак постоје докази да пацијенти код којих се развије анеуризма абдоминалне аорте представљају уствари подгрупу у оквиру дегенеративних атеросклеротских процеса другачију од групе која пати од оклузивне атеросклеротске болести.<sup>(14)</sup> Поремећаји везивног ткива који доводе до појаве анеуризматске болести су најчешће *Ehlers-Danlons* синдром са својим подтипovima. Други по учесталости је *Marfanov* синдром где је утврђено постојање мутације на V и XV хромозому што резултира сниженим нивом фибрина III а као последицу има слабији зид артерија те је повећана склоност развоју анеуризми.

Инфламаторне ААА представљају варијанту ААА која се карактерише инфламаторним задебљањем зида анеуризме, перианеуризматском фиброзом и адхерентност за околне структуре. Често се настанак анеуризми висцералних артерија описује после напада акутног панкреатитиса, мада се у највећем броју ради о псеудоанеуризмама.<sup>15,16,17</sup>

Када се открије дисекција абдоминалне аорте готово увек је место почетка дисекције негде изнад на неком од типичних места на торакалној аорти. По *DeBakey*- овој класификацији дисекантне анеуризме тип I и тип III захватају и абдоминалну аорту. Свега око 2% дисекција је локализована на инфрареналном сегменту абдоминалне аорте.

Инфекција као узрок настанка ААА у прошлости је играла много већу улогу (пре антибиотска ера).<sup>18</sup> Данас изузетно ретко свега 1 до 2% а као узрочници се спомињу гљивице, а од бактерија салмонеле, хламидије итд. са високом стопом смртности.<sup>19</sup>

Посебно треба споменути параанастомотичне анеуризме које готово увек представљају неуспех хирушког лечења. Могу бити праве параанастомотичне анеуризме или сто је чешће псеудоанеуризме.

Повреде, дијагностичке и оперативне процедуре увек су узрок настанка лажних анеуризми – псеудоанеуризме.

## Патогенеза ААА

Првобитно се мислило да је атеросклеротски процес и дегенерација зида аорте тј. атеросклероза основни узрок настанк ААА, међитим задњих година је недвосмислено доказано да је мултикаузалитет једино исправно објашњење за настанак ААА.<sup>20</sup>

Анеуризматска болест превасходно захвата артериску медију и адвентицију и карактерише се губитком еластина, повећаним прометом колагена, апоптозом глатких мишићних ћелија и појавом и развојем хроничног упалног процеса. Биохемијске студије су показале смањење количине колагена и еластина у зиду крвног суда и то у медији и адвентицији ААА.<sup>21, 22</sup> Код ААА у зиду је повећана концентрација активираних матрикс металопротеиназе (ММПс) посебно ММП 2 и ММП 9, у односу на здрави зид аорте<sup>23,24,25</sup> Идентификован је повишен ниво хомоцистеина у плазми код болесника са ААА што се може тумачити тако да повишен ниво хомоцистеина може довести до промена у ендотелу зида аорте и формирању анеуризме.<sup>26</sup>

## Класификација ААА

John и William Hunter су први класификовали анеуризме још у 18- ом веку. Они су класификовали анеуризме на основу хистолошког налаза на праве (оне које имају сва три слоја у свом зиду) и лажне које то немају (зид анеуризме чини само један фиброзни слој). Праве анеуризме су даље морфолошки подељене на фузиформне и сакуларне. У трећу групу су хистолошки класификовали анеуризме које су настале као последица дисекције зида артерије.<sup>27,28</sup>

Према смерницама које је дао заједнички савет Удружења за Васкуларну хирургију Северне Америке и Међународног удружења за Кардиоваскуларну хирургију, све анеуризме треба класификовати према локализацији (место), етиологији, хистолошким и морфолошким карактеристикама и према симптомима.

## Локализација

Анеуризме се могу појавити било где на васкуларном систему укључујући и срце. У 80-95 % анеуризме су локализоване у инфрареналном сегменту трбушне аорте. Разлог за ову локализацију је недовољно јасан, постоји мноштво теорија које то објашњавају, као што је смањење еластина у дисталним партијама аорте што резултира суштинском слабашћу дисталних партија<sup>29</sup>, затим недостатак „*vasa vasorum*“ у инфрареналном сегменту што доводи

до исхемских промена и последичне слабости зида<sup>30</sup>, као и већи биомеханички стрес због рачвања аорте са наглим смањењем дијаметра.

### Еволуција ААА

Природна еволуција ААА је да се током времена повећава и на крају да руптурира. Руптура се дефинише као прекид континуитета зида ААА са екстравазацијом крви у околину и удружена је са оператвним морталитетом од око 50%<sup>31</sup> и укупним морталитетом преко 90%. Постоје докази да је дијаметар ААА једини релевантни показатеље претеће руптуре.<sup>32</sup> Међутим друге студије су показале да дијаметар не може бити једини параметар за предвиђање претеће руптуре ААА јер не показује прецизну дистрибуцију силе среса. Анализирајући морфологију ААА и хидродинамику уз употребу савремених софтвера откривено је да је волумен ААА бољи предиктор за руптуру од дијамета<sup>33, 34</sup> Поготово ако се уз дијаметар анализи придода још једна битна морфолошка особина а то је тортуозитет долази се до могућности за прецизинују предикцију претеће руптуре ААА.<sup>35</sup>

Студија Vardulakia и сарадника је и тебеларно дала предвиђања за руптуру ААА у односу на дијаметар током 5 година од иницијалне дијагнозе . (Табела бр.1.)<sup>36</sup>

Иницијални дијаметар	Друго мерење	Процена за руптуру (%) ААА током 5 година				
		1	2	3	4	5
30		0,2	0,4	0,7	1,1	1,7
	30	0,2	0,4	0,6	0,9	1,3
	35	0,3	0,7	1,1	1,6	2,4
	40	0,4	0,8	1,4	2,4	4,0
40		0,6	1,7	3,0	4,8	7,5
	40	0,7	1,5	2,5	3,7	5,6
	45	0,9	2,0	3,4	5,4	8,7
	50	1,1	2,5	4,5	7,9	12,9
45		1,4	3,1	5,4	8,8	13,1
	45	1,2	2,7	4,7	7,7	11,8
	50	1,6	3,6	6,4	10,5	15,9
	55	2,1	4,8	8,6	14,0	20,5
50		2,5	6,0	11,1	18,3	26,9
	50	2,2	5,2	9,7	16,4	25,0
	55	2,8	6,8	12,8	21,4	31,3
	60	3,6	8,8	16,5	26,6	37,7

Табела бр.1. Предвиђања за руптуру ААА у односу на дијаметар током 5 година од иницијалне дијагнозе.

AAA представља значајан узрок смртности али потенцијално превентабилан утрок смрти. Учесталост AAA је у сталном порасту што представља изазов за Здравствени систем како на превентивном нивоу, идентификација и елиминација фактора ризика ако је могућа, тако и на нивоу лечења AAA а преваходно у јасно дефинисаним циљевима скрининга AAA. Иако атеросклероза и AAA деле заједничке факторе ризика јасно је атеросклероза није једини и одлучијући фактор у развоју AAA. Стопа смртности од AAA то јест последичне руптуре је у сталном пораст. Апсолутно је потврђено да ако се AAA не лечи она тежи да се повећа и на крају руптурира што резултира високом стопом смртности, за нелечене чак 100%.

Узимајући у обзир да је наша популација једна од најстаријих у Европи а и у Свету за очекивати је да се инциденца AAA повећава из године у годину те да ће се број оперисаних такође повећавати. Циљ здравственог система наше земље треба да буде усмерен на рано откривање, тј. Скрининг ризичне популације, редовно праћење и благовремено лечење а све са циљем превенције руптуре и последичног смртог исхода.

### **Симптоматологија AAA**

Клиничко патолошке манифестације AAA су последица експанзивног раста када долази до компресије околних органа, ерозије околних структура, тромботичне оклузије, микро и макро емболизације дистално од AAA, дисекције, инфламације, инфекције и руптуре AAA.

### **Дијагноза и третман AAA**

#### **Историја болести**

Чак и у одсуству типичних клиничких симптома и знакова, познавање фактора ризика за настанак и развој AAA може нам омогућити њено правовремено откривање. Начелно, ово је болест старије популације.<sup>37</sup> Демографски подаци из Србије су оскудни, ретке валидне студије указују да је просечна животна доб болесника оперисаних због руптуре AAA  $67.0 \pm 7.5$ , а то значи у просеку пет година мање него у америчкој студији.<sup>38</sup> Већина AAA је асимптоматска, у тренутку дијагностиковања преко 75% све док не достигне одређену величину када руптурира, тада настају манифестације руптуриране AAA.<sup>39</sup>

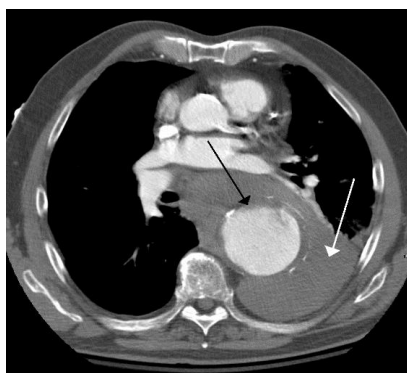


## Асимптоматске ААА

Већина анеуризми је асимптоматска и открива се случајно током рутинских прегледа при дијагностиковању других обољења. Понекад пацијенти осете или напипају пулсирајућу масу у трбуху. Својим растом, притиском и истањењем задњег зида долази до појаве бола у леђима. Могу се појавити симптоми акутне исхемије доњих екстремитета који настају као последица дисталне емболизације.<sup>40</sup>

## Симптоматске и руптуриране ААА

Већина ААА постаје симптоматска или због акутне експанзије и претеће руптуре или због настале руптуре. РААА се класично манифестује тријасом који подразумева јак бол у стомаку и леђима, хипотензијом и палпабилном пулсирајућом масом у трбуху.<sup>41,42</sup>



Слика бр. 1. МСЦТ приказ руптуриране ААА

## Клинички преглед

Већина клинички значајних ААА се може открити клиничким прегледом, палпацијом мада сензитивност прегледа зависи од величине ААА, хабитуса пацијента и вештине испитивача.<sup>43</sup>

## Скрининг

Циљ скрининга је да редукује морталитет који настаје руптурирањем ААА, а што је могуће постићи ранијом дијагнозом и елективном операцијом. ААА је погодна за скрининг пошто има дуг латентни асимптоматски период и може се ефикасно лечити ако се на време

дијагностикује. УЗ преглед абдомена је метода избора јер је неинвазиван, јефтин и прилично једноставан за извођење а притоме је високо сензитиван и специфичан.

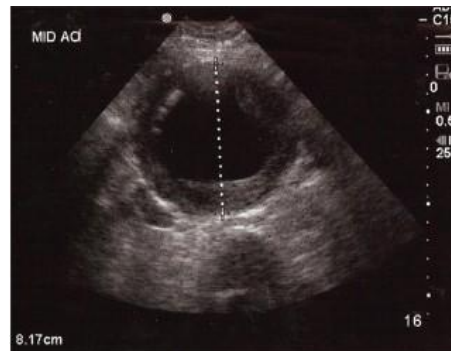
## Радиолошка снимања - „*Imaging*“ прегледи

### „*Plain*“ радиографија

Стандардна радиографија трбуха у АП и ЛЛ позицији се не користи за дијагностику ААА мада се велики број ААА ,око 70%, може видети на нативном снимку абдомена , јер у свом зиду садржи калцијум који се визуализује на нативној радиографији. Стандардна „*plain*“ радиографија може поставити дијагнозу али не може искључити ААА и не може одредити дијаметар као и постојање руптуре ААА.<sup>44</sup>

### Ултразвук

Дијагностика ААА треба да започне ултрасонографским прегледом –колор доплер скен (ЦДС) . ЦДС је метода избора за скрининг, детекцију и праћење ААА.<sup>45,46,47</sup> Генерално узевши ЦДС би требало користити за дијагностику и праћење ААА све док ААА не достигне дијаметар који је предвиђен за оперативно лечење, преко 5цм када у даљем току треба користити неку од напреднијих „*imaging*“ техника у склопу преоперативне припреме.



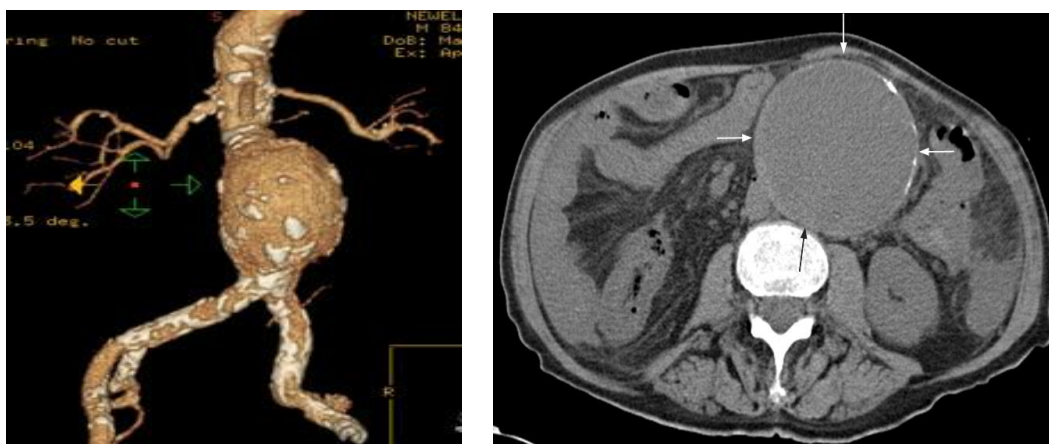
Слика бр.2 УЗ ААА

### Компјутеризована томографија (ЦТ )

ЦТ је много скупља дијагностичка процедура у односу на ЦДС али уједно и има све предности које ЦДС има као недостатке тј.није лимитирана гојазношћу и метеоризмом. ЦТ је оптимална метода за планирање лечења ААА. Врло прецизно се идентификује екстравазација са употребом контраста и идентификује руптура ААА.

### Мултислајсна (МС) ЦТ ангиографија

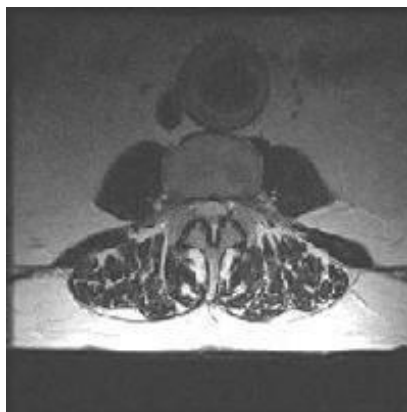
МСЦТ са својом 3Д реконструкцијом апсолутно заменила ЦТ и класичну ангиографију.<sup>48,49</sup> Минимално је инвазивна и може се изводити амбулантно, даје одличан увид у морфологију, екстензивност, као и однос ААА са висцералним артеријама као и присуство аортоилијачне оклузивне болести. Са контрастом је веома специфична и сензитивна метода у детекцији руптуре ААА.<sup>50</sup> МСЦТ је незаменљива техника код планирања оперативног лечења а посебно при евалуацији и процени за EVAR процедуре.



Слика бр. 3 и 4. МСЦТ приказ ААА

### Магнетна резонанца (МР)

Магнетном резонанцом могу да се добију снимци у све три димензије и у 3д формату али без употребе јонизујућег зрачења или употребу потенцијално токсичних контраста али се у нашим условима готово и не користи због малог броја расположивих апарата и мале пропусне моћи због дугог трајања снимања.



Слика бр. 5. НМР аортографија

## Аортографија

Примена класичне тј. дигиталне контрастне аортографије готово је у потпуности потиснута новим „imaging“ техникама пре свега МСЦТ-ом.



Слика бр. 6. Класична дигитална аортографија

## Праћење болесника са ААА

Уколико је ААА између 2.6 и 2.9 цм. за пацијенте неоптерећене коморбидитетом саветује се праћење ЦДС-ом на 5 година. На 3 године уколико је аорта дилатирана између 3 и 3.4 цм.<sup>51,52</sup> Пацијентиима са асимптоматском ААА дијаметра 3.5 – 4.4 цм саветује се контролни ЦДС преглед једном годишње. Код оних чија је ААА 4.5 и 5.4 цм а није им индиковано ОП лечење треба да се контролишу на 6 месеци. Уколико се детектује ААА, потребно је урадити МСЦТ преглед да би се искључило постојање руптуре. Зависно од налаза процењује се степен хитности хирушког лечења.

## Лечење ААА

Лечење ААА може бити оперативно и неоперативно.

**Неоперативно лечење ААА- „Medical management“ пацијената са ААА**  
Постоје два фокуса на које је усмерена пажња када је у питању лечење оболелих од ААА. Први је спречавање експанзије малих ААА, и даје лекарима простор да покушају да зауставе даљу експанзију употребом лекова а други аспект је такозвана оптимизација фактора ризика код групе пацијената код којих је неопходна хирушка интервенција. Све бољим разумевањем патогенезе ААА отварају се нови видови и евентуалне могућности медицинског деловања на сам процес настајања и развоја ААА. Покушано је са употребом Доксициклина као инхибитора ММП, НСАИЛ ради контроле инфламације<sup>53</sup>, те применом макролидних антибиотика ради ерадикације инфекта из зида ААА<sup>54</sup> да се заустави експанзија ААА. Последње студије које су рађене говоре о томе да употреба статина смањује ниво експанзије ААА.<sup>55,56</sup> као и употреба бета блкатора.

## Индикације за хирушко лечење асимптоматских ААА

Апсолутно је јасно да све симптоматске и руптуриране ААА захтевају неодложну хирушку интервенцију, међутим проблем је са асимптоматским ААА. Одлука за лечење асимптоматске ААА заснована је на процени оперативног ризика, ризику од руптуре и очекиване дужине живота пацијента. Најзначајнији предиктор руптуре ААА је њен пречник што је и приказано на табели бр.2.<sup>57</sup>

ААА Дијаметар (цм)	Ризик од Руптуре (%/г)
< 4	0
4-5	0.5-5
5-6	3-15
6-7	10-20
7-8	20-40
>8	30-50

Табла бр. 2. Дијаметар ААА и очекивани годишњи ризик од руптуре

Поред пречника анеуризме и фактори као што су пол, стопа увећања ААА, позитивна породична историја, присуство хроничне опструктивне болести плућа (ХОБП), пушење, хипертензија, тип ААА такође утичу на ризик од руптуре.

Асимптоматске фузиформне ААА величине од 5,5 цм треба хирушки лечити. Елективни третман је такође индикуван код пацијената који имају сакуларну ААА 4,5 цм или већу, затим пораст пречника анеуризме за 0,5 цм или више током једне године. Што се тиче жена прихваћено је да дијаметар од 4,5 цм код жена представља индикацију за хирушко лечење.<sup>58</sup>

## Преоперативна припрема – “оптимизација” пацијената који имају ААА

Апсолутно је познато да пацијенти који имају ААА имају и повећану преваленцу за коронарну болест од остатка популације<sup>59</sup> а постоперативни морталитет је најчешће последица кардиоваскуларног морбидитета.<sup>60</sup> Подаци указују да је код ових пацијената преоперативна припрема у смислу лечења коронарне болести субоптимална.<sup>61</sup> Узимајући у

обзир ове податке потребно је преоперативно извршити адекватну припрему пацијента у смислу стабиловања коронарне и других хроничних болести које могу утицати на морталитет код хирушког лечења ААА.

### **Значај коморбидитета код хирушког лечења ААА**

Код ААА дефинисано је више независних фактора ризика који утичу на појаву постоперативних компликација. То су: кариолошко обољење, плућне болести (ХОБП), ренална инсуфицијенција (креатинин > 2 мг/дл), ДМ, хематолошки и хемостазни поремећаји и цереброваскуларна болест.

## **Хирушко лечење - реконструкција ААА**

### **Историјат хирушког лечења ААА**

Почеци хирургије абдоминалне аорте датирају још од 19 века када је 1817, *Astley Cooper* урадио лигатуру абдоминалне аорте на бифуркацији а након руптуре леве спољашње илијачне артерије код 38 огодишњег мушкарца који је преминуо наредног дана.<sup>62</sup> После њега многи великани васкуларне хирургије су покушали да на исти или сличан начин реше проблем анеуризме (*J.H. James, Tillaux, R.T. Morris, William Halstead*) све док *Rudolph Matas*<sup>63</sup> готово век после *Coopera* није саопштио прву успешну лигатуру ААА Априла 1923 године код 28 годишње жене. Марта месеца 1951, *Charles Dubost*- Француз први користи хомографт за реконструкцију након ресекције ААА,<sup>(62)</sup> Следећи велики помак у васкуларној хирургији је направљен увођењем дакронских и ПТФЕ протеза за реконструкцију. Као и увођење EVAR процедуре у лечењу ААА од стране Пародија 7. Септембра, 1990 године у Институту за Кардиоваскуларне болести у *Buenos Aires*-у у Аргентини.<sup>64</sup>

### **Отворена реконструкција (ОР)**

Отворена реконструкција ААА подразумева приступ аорти на два начина транс- или ретроперитонеалним путем; проксималну и дисталну контролу крварења- клемовање; парцијалну ресекцију анеуризме уз прешивање или лигирање лумбалних артерија које полазе из ње и замену оболелог сегмента аорте синтетским графтом. Графт се анастомозира проксимално и дистално са релативно здравим делом аорте, односно када ситуација налаже дистално са илијачним или феморалним артеријама. Усавршавањем графтног и шиваћег

материјала уз констатнтно усавршавање хирушке технике и анестезије дошло се до тога да је отворена реконструкција ААА сигурна метода лечења ААА са прихватљивим ризицима и задовољавајућим постоперативним резултатима.

### **Хирушки приступ код ОР ААА**

ОР ААА се најчешће ради кроз медијалну лапаротомију трансперитонеалним приступом. Овај приступ нам омогућава добар увид у стање органа трбушне дупље са адекватном контролом готово целе абдоминалне аорте са добрим приступом илијачним артеријама. Постоји могућност приступа и кроз мини медијалну лапаротомију као и попречним резом непосредно испод или изнад пупка. Са наводним предностима због мање траума али са изразито тешком контролом проксималног и дисталног дела ААА и тешком контролом евентуалног крварења.<sup>65</sup> Адекватну алтернативе трансперитонеалном приступу представља ретроперитонеални приступ. Овај приступ има предност код супрареналних ААА, као и код пацијената са анамнезом о претходним зрачењима, „хостилним“ абдоменом, претерано гојазних пацијената, а по неким ауторима и код пацијената са потковичастим бубрегом или са инфламаторном анеуризмом.<sup>66,67</sup> Оба приступа имају своје предности, недостатке, лимите, контраиндикације, а самим тим и индикације .

### **Хепаринизација болесника током ОР ААА**

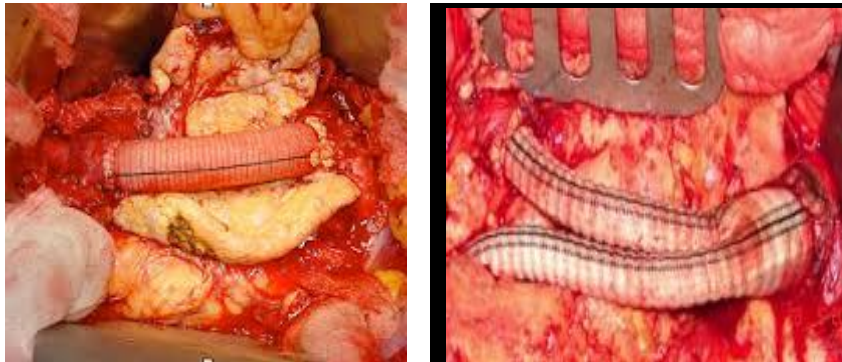
Клемовање аорте током ОР ААА захтева системску хепаринизацију. Она се постиже давањем од 75 до 100 и.ј./кг ТТ пет минута пре клемовања. Након завршене процедуре на крвним судовима ефекат хепарина се неутралише протамин сулфатом (1 мг Протамин сулфата и.в. на 100 и.ј Хепарина).<sup>68</sup> Хепаринизација је обавезна код елективних операција, док неки аутори код руптурираних анеуризми са масивним крварењима њу избегавају, али уз „flashing“ пре пуштања крви у графт или уз директну хепаринизацију дисталних артерија после пласирања проксималне клеме.

### **Графтни материјал**

Графт за ОР ААА мора бити непорозан; доказане добре удаљене проходности; прилагодљив за креирање анастомозе; отпоран на инфекцију, дилатацију и реакцију одбацивања; и наравно прихватљиве цене. Данас је једностуко или двостуко плетени или

ткани полиестер (Dacron®) обложен са биолошким материјалима (колаген, желатин, албумин) графт избора у нашим условима .<sup>69,70</sup>

Могу се користити и РТФЕ експандирани графтови који имају одређених предности али су значајно скупљи.<sup>71,72</sup> Графт за реконструкцију ААА може бити тубуларног или бифуркационог облика.



На сликама бр. 6. и 7. Приказана завршена реконструкција ААА уз употребу Дакронског “TUBE” и бифуркационог графта

### **Избор анестезије током ОР ААА**

Хирушка реконструкција ААА се ради у општој<sup>73</sup>, епидуралној а најчешће у комбиновај анестезији код пацијента са значајним оперативним ризиком.<sup>74</sup> Надокнада течности и начини надокнаде крви и крвних деривата, су од великог значаја у ОР ААА. Што се тиче комбиноване надокнаде колоидима и кристалоидима, позитиван биланс течности може бити предиктор нежељеног исхода.<sup>75</sup> Непосредна постоперативна нега на одељењу интензивне неге након отвореног хирушког лечења ААА је апсолутно индикована до стабилизације оперисаних болесника најчешће 24 х. након чега се у стабилном стању могу преместити на матичну клинику - одељење, у јединици полуинтензивне неге уколико имају значајан коморбидитет или у класичну болесничку собу .

### **Хирушко лечење руптуриране ААА**

Руптура абдоминалне аорте (РААА) остаје и даље смртоносно стање упркос томе што је готово пре 60 година учињена прва успешна реконструкција ААА са хомографтом.<sup>76,77</sup>

Рани извештаји реконструкције РААА од стране *Cooley i DeVakey* бележе стопу преживљавања од око 50% што се упркос готово шездесетогодишњем напору није значајно променило.<sup>78</sup> Овај повећани пероперативни морталитет се објашњава комбинацијом



фактора који укључују недовољну преоперативну припрему због хитности операције, мање времена за евалуацију и корекцију коморбидних стања као и тиме што током хитних интервенција нису увек доступни најискуснији анестезиолошки и хируршки тимови.<sup>79</sup>

Хитна операција ААА се најчешће ради класичном (отвореном ) техником мада има центара који располажу како кадровским тако и техничким условима да и акутне симптоматске ААА односно ААА са претећом руптуром, и руптуриране ААА али хемодинамски стабилне пацијенте, лече ендоваскуларном техником EVAR. У САД се бележи пораст EVAR процедура код PAAA<sup>80, 81</sup>

### **Компликације хирушког лечења ААА**

Компликације хирушког лечења ААА се из дидактичких разлога деле на ране и касне опште и специфичне.

#### **Ране компликације**

Интраоперативно крварење и даље представља значајан проблем у збрињавању ААА Поједине узроке крварења можемо избећи модификовањем хирушке технике тј следити хирушку тактику и прилагодити је свакој новонасталој ситуацији уз одличну хирушку технику, али поједина крварења могу настати проблемима везаним за функционисање хемостазног система.

Поред крварења могу се јавити и деклампинг хипотензија, бубрежне инсуфицијенције, повреда уретера, исхемија доњих екстремитета настале дисталном емболизацијом или интраоперативном тромбозом крвних судова, гастроинтестиналне компликације - исхемијски колитис и акутни холециститис.

#### **Касне компликације**

Јављају се око 10% пацијената код којих је учињена реконструкција ААА .

Могу настати касне инфекције графта,псеудоанеуризме на местима анастомоза, аортоентеричне и аортоvensке фистуле, оклузије графта,анеуризме проксимално и дистално од анастомозе, сексулане дисфункције ( ретроградна ејакулација и импотенција)<sup>82,83</sup> атхезиони илеус као и постинцизионе херније.

#### **Очекивано преживљавање и квалитет живота након хирушке реконструкције ААА**

Петогодишње преживљавање пацијената који су успешно оперисали ААА је смањена у односу на популацију исте старости и пола а то је изгледа резултат коморбидних стања а преваходно кардиоваскуларних болести<sup>84</sup>. И ако се анеуризма по својој генези разликује од

оклузивне артеријске болерсти она се по опасности од смртног исхода може сматрати еквивалентом оклузивне коронарне болести. Квалитет живота након елективних реконструкција ААА се није погоршао док је након РААА погоршан . Пацијенти са EVAR процедуром су навели да имају бољи квалитет живота након оперативног лечења у односу на класично оперисане.<sup>85</sup>

## ЕНДОВАСКУЛАРНА РЕКОНСТРУКЦИЈА ААА - EVAR

Историјат EVARA се везује за Пародија ( Аргентина, Буенос Аирес) који је 1991 године први објавио резултате ендоваскуларног лечења 5 пацијента са ААА који су били непогодни за класично хиуршко лечење.<sup>86</sup> Они су третирани стентовима који су били постављени на крајевима дакронских протеза. Стентови су пласирани ретроградно кроз феморалне артерије. За планирање и процена дали се може урадити EVAR процедура потребна је преоперативна евалуација МСЦТ-ом ААА са контрастом.

Без обзира на стална технолошка усавршавања стент графтова , све ААА и даље нису погодне за EVAR процедуре. На табели бр.3. је приказано минимум морфолошких услова аортоилијачног сегмента који морају да буду испуњени да би се урадила EVAR процедура.

Категорија	Минимум	Максимум
	Врат анеуризме	
Дијаметар	17мм	32мм
Дужина врата	>10мм	>10мм
Угао између супрареналне аорте и врата	<60	<60
Угао између врата и осе анеуризме	<60	<90
Паријетални тромб	<50% циркуференције	
Калцификације врата анеуризме	<50% циркуференције	
Дилатација врата	<3мм на 10мм дужине врата	
Фокална дилатација врата	<3мм током 15 мм дужине врата	
Дијаметар лумена аортне бифуркације	>20мм за бифуркациони графт	
	Илијачне артерије	
Дужина врата на илијачним артеријама	>15мм	
Дијаметар лумена	>7мм	< 22мм
Угао између уздужне осе аорте и илијачне артерије	<60	
Калцификације да не буду читавом циркуференцијом		

Табела бр. 3. Приказује минималне морфолошке услове које треба да има ААА да би се урадила EVAR процедура

Приступ за пласман протезе је кроз два ингвинална реза од 2 цм преко којих се приступа заједничким феморалним артеријама кроз које се реконструише ААА тако да нема потребе за лапаротомијом. Кроз феморалне артерије се пласирају жичани водичи, катетери, стент графтови и балони при реконструкцији ААА. Стент графтови који се сада користе припадају трећој и четвртој генерацији по развоју. Према сваком пацијенту односно у односу на димензије и морфологију ААА преоперативно се бира величина, тип стент графта и планира тип реконструкције ААА. Најчешће се користе бифуркациони стент графтови из једног или више делова а ређе се ради реконструкција са униилијакалним стент графтом и контралатералним оклудером а да се у наставку операције уради феморофеморални “by pass” .(Слике бр. 8, 9 и 10)



Слике бр. 8, 9 и 10. Приказана је МСЦТ аортографија са схемом и пласираним бифуркационим стент графтом

Интраоперативно је неопходно користити ренген апарат, скопију и графију ради позиционирања стент графтова и контроле позиције и успешности реконструкције. Процедура се може изводити у локалној анестезији, нема клемовања аорте са својим хемодинамским реперкусијама.<sup>87</sup>

### Индикације за ендоваскуларни третман

EVAR процедура је индикована код пацијената који имају индикацију за оперативно лечење ААА чија морфологија испуњава услове за изводјење процедуре а при томе имају значајан коморбидитет тј. нису фит за ОР.

### Избор графта

Након што се на основу МСЦТ налаза ААА констатује да је EVAR процедура изводљива и

индикована узимају се мере аортоилијачног сегмента а према пропозицијама произвођача стент графта за који смо се одлучили. У случају да се анеуризма простире тик уз реналне артерије, такозвана јукстаренална ААА или да се простире и изнад реналних артерија онда у обзир долази употреба фенестрираних или разгранатих графтова који су за наше економске услове тешко доступни због своје цене коштања (Схема бр. 3.)

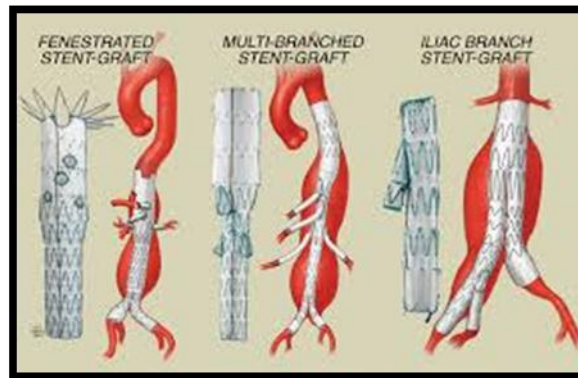


Схема бр. 3. Изглед фенестрираног и разгранатог стент графта

### **ЕВАР процедура код симптоматске ААА и РААА**

Увођењем ЕВАР процедуре у лечење асимптоматске ААА логично се поставило питање и места ЕВАР процедуре у лечењу симптоматских и РААА. Хитне ЕВАР процедуре имају своју специфичност како у одабиру пацијената тако и у анестезиолошком приступу.

Најважнији моменат у целој хитној ЕВАР процедури јесте тај да болница у датом тренутку располаже како са материјалом (широк дијапазон стент графтова) тако и са кадром који је едукован за ову процедуру. Хитна ЕВАР процедура се може урадити само код хемодинамски стабилних пацијената.

### **Компликације ЕВАР –а**

ЕВАР процедура може имати компликације које могу бити опште које су својствене свим хирушким интервенцијама и специфичне везане за ЕВАР процедуру.

Специфичне компликације ЕВАРА су ендолик, ендотензија, миграција стент графта, руптура анеуризме, фрактура стента, оклузија графта, инфекција графта и аортоентерича фистула.<sup>88</sup>

### **Ендолик и ендотензија**

Ендолик и ендотензија представљају најспецифичније компликације ЕВАР процедуре.

Ендолик се дефинише као интраанеуризматско околграфтно цурење односно постојање протока крви.<sup>89,90</sup> Ендолик се класификује у 5 различитих група. Тип I када имамо цурење

на месту сидрења стент графта, тип II није везан за графт директно већ представља цурење, односно ретроградни „*flow*” из лумбалних артерија или АМИ или мањих колатералних артерија.<sup>91</sup> Тип III настаје због цурења директно кроз графт и последица је најчешће фабричких пропуста током израде стент графта. Тип IV је врло сличан типу три и врло га је тешко разликовати од типа III јер се дефинише као пропуштање због порозности стент графт материјала. Тип III и IV су најчешће последица пропуста у дизајну стент графта.<sup>92</sup> Тип V ендолика је задњи придодат и није класични ендолик јер по дефиницији представља увећање притиска и дијаметра ААА након ендоваскуларне реконструкције у одсуству ендолика и назива се ендотензија.<sup>93</sup>

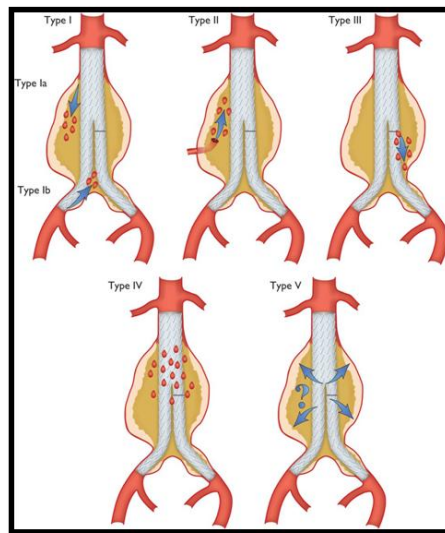


Схема бр. 4. Приказани су типови ендолика

Поред горе наведених компликација може се јавити и тромбоза крака стент графта, миграција стент графта, дислокација и дисрупција компонента стент графта.

**Постоперативно праћење пацијената оперисаних од ААА ОР и EVAR техником** МСЦТ контрола у интервалима од 5 година након ОР. Након EVAR-а контролни МСЦТ се препоручује након 1, 6 и 12 месеци, а потом на годишњем нивоу.<sup>94,95</sup>

### Остали начини третмана ААА

Поред EVAR-а током последњих 20 година, у третману ААА су се појавиле још неке нове методе: ОР са “мини лапаротомијом”<sup>96</sup> тотална лапароскопска хирургија ААА<sup>97</sup> и роботска хирургија ААА.<sup>98</sup>

## ХЕМОСТАЗА

Хемостаза је процес, у коме растворљиви протеини у крви реагују једни са другима, који доводи до формирања нерастворљивог фибриноског угрушка уз присуство Вирховљеве тријаде. Са друге стране процес фибринолизе, представља распад фибрина унутар крвног угрушка. У нормалним условима, ова два процеса су уравнотежена, што омогућава одржавање нормалног тока крви и његово функционисање. Системски поремећаји хемостазе тј. поремећаји њихове равнотеже инволвирани су у многим патолошким процесима као што је инфаркт миокарда, тромбоза дубоких вена, цереброваскуларни инсулт и дисиминована интраваскуларна коагулопатија.

### Крв

Крв је течна ткиво састављено од живих ћелија, протеина, неорганских молекула, и највише воде. Крв циркулише у затвореном васкуларном систему који се састоји од срца као пумпе, артерија, вена и капилара. Срце генерише својим радом пулсатилни притисак који се у крвним судовима претвара у ламинарни ток.<sup>99</sup> Крв је састављена од ћелијских елемената које се налазе у течном медијуму познатом као плазма. Ћелијски елементи су црвена крвна зрнца, бела крвна зрнца и тромбоцити. Функција црвених крвних зрнаца или еритроцита је првенствено транспорт кисеоника до ћелија и ткивима. Бела крвна зрнца или леукоцити, првенствено служе за заштиту организма од штетних чинилаца који делују од споља али и за контролу функционисања имуног система који надгледа рад ћелија унутар организма. Међутим у задње време се дошло до сазнања да и леукоцити тј. првенствено моноцити али и друге лозе леукоцита имају значајну улогу у процесу коагулације и то преко активације инфламације и тромбозе.<sup>100</sup> Тромбоцити имају важну улогу у процесу одржавања интегритета крвотока кроз процес познат као хемостаза.<sup>101</sup> У нормалним физиолошким условима, крв је увек течна и циркулише унутар затвореног васкуларног система. Уколико дође до нарушавања интегритета васкуларног система крв и крвни судови заједно имају способност да процесом коагулације спрече губитак крви. Природна равнотежа између прокоагулантних и антикоагулантних механизма назива се хемостаза. Кад дође до поремећаја овог стања јавиће се крварење или коагуација (тромбоза). Главне компоненте хемостазног система се грубо могу поделити у васкулатуре, тромбоците и компоненте коагулационе каскаде. Након повреде крвног суда долази до синхронизоване реакције крвног суда, тромбоцита и крвних протеина – фактора коагулације са циљем

заустављања крварења.<sup>102</sup> Одмах након повреде, тромбоцити се везују за оштећено место на крвном суду и формирају примарни хемостатски чеп. Оштећено васкуларно ткиво на које се каче тромбоцити изазива њихову биохемијску и морфолошку промену што ће довести до њихове активације и агрегације. Активирани тромбоцити обезбеђују место и услове за активирање коагулационих фактора који ће довести до формирања фибрина као централне структурне компоненте крвног угрушка тј. Коагулума.<sup>103</sup> До формирања фибрина долази низом акција а директно под утицајем тромбина који је и уједно крајњи ензим коагулационе каскаде.<sup>104</sup> Коначно, фибринолитички систем након успешне поправке тј. репарације крвног суда има задатак да раствори крвни угрушак и да доведе до рестаурације нормалног протока крви .

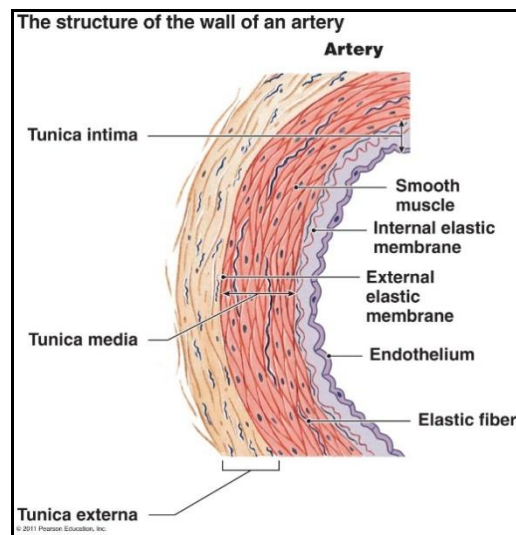
Поремећаји хемостазе могу бити наследна или стечена стања у оквиру разних болести, као што су атеросклероза или малигнитети. Многи конгенитални поремећаји хемостазе произилазе из квантитативних или квалитативних недостатака фактора коагулације. Хемофилије А и Б, као и von Willebrand-ове болести су најчешћи наследни поремећаји крварења настали као резултат недостатака фактори VIII i IX, i von Willebrand faktor (vWF)

<sup>105</sup> Симптоми Хемофилије варирају од благих до озбиљних крварења у зглобовима или централном нервном систему која се могу појавити спонтани или након повреда а могу бити и опасна по живот <sup>106</sup> Код тежих случајева неопходно је да се ради супституција недостајућих фактора да би се могло контролисати крварење. У скорашње време могућа је и генска терпија Хемофилије Б.<sup>107</sup> Постоји и група супротних поремећаја хемостазе од хемофилије , такође наследних, која се карактерише прекомерним афинитетом за стварање тромба и носи назив Тромбофилија. Најчешћи се ради о мутацији у генима за В фактор коагулације, протромбин, и протеин Ц, као и недостатак у синтези протеина С, антитромбина, и постојање антифосфолипидног синдрома.<sup>108</sup>

Акутна артеријска тромбоза, одговорана за инфаркт миокарда и шлога, је водећи узрок смрти у индустријски развијеним земљама. У САД, акутна дубока венска тромбоза (ТДВ) и плућна емболија (ПЕ) доводе до око 300.000 смртних случајева годишње што је трећи узрок смртности после инфаркта миокарда и шлога.<sup>109</sup> Фактори ризика за тромбоемболизам су како генетска предиспозиција тако и патолошко стање организма ( инфекција, имобилизација, тумор итд.) или комбинација ова два стања.

## Функција ендотела

Већина крвних судова се састоје од три слоја: тунике интимае, тунике медије, и тунике адвентиције (слика 1). Туница интима састоји од монослоја ендотелијалних ћелија које облажу лумен крвног суда и субендотхелиалног слоја. Туница медија се састоји од кружно распоређених глатких мишићних ћелија и матрикса од протеогликана. Туница адвентиција се првенствено састоји од фибробласта, колагених влакана, нервних ћелија и нутријентних капилара.



Слика бр. 11. Ел. микроскопија-пресека крвног суда

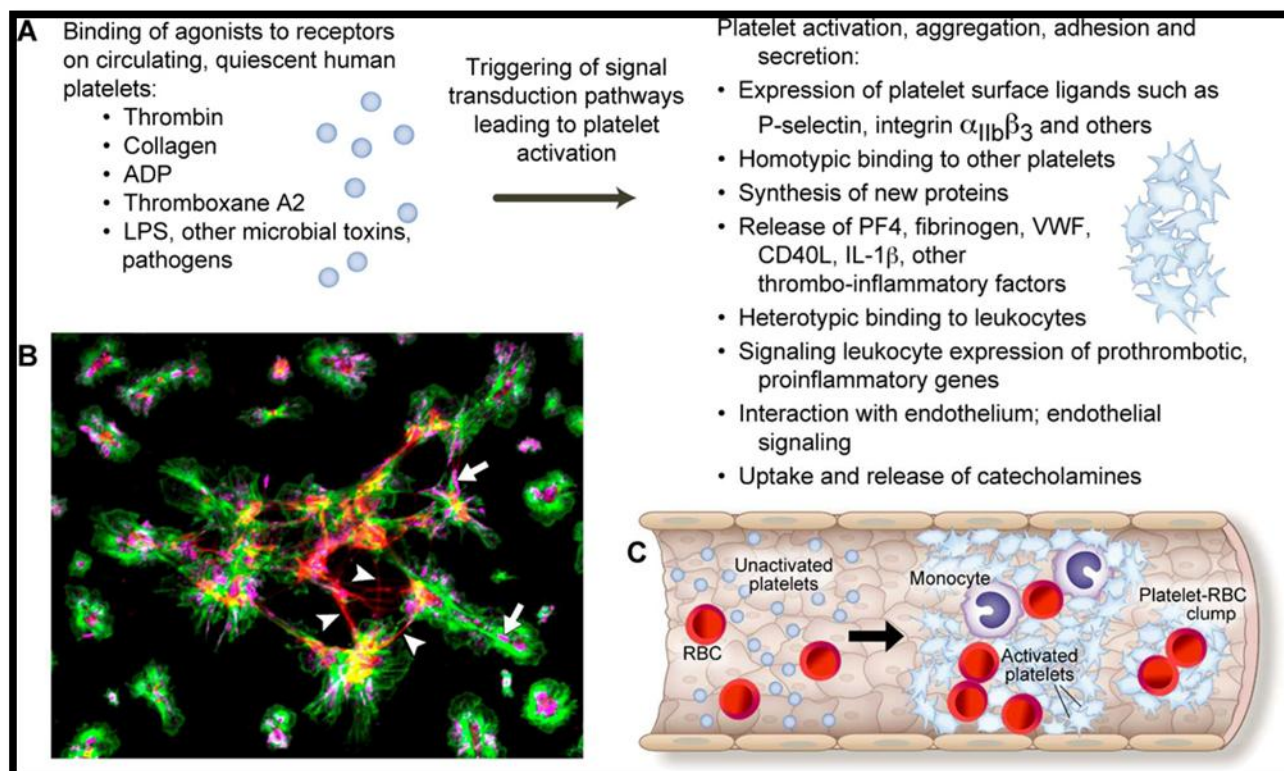
Схема бр. 5. Структура крвног суда.

Колаген, које се налази у екстрацелуларном матриксу адвентиције, је место везивања тромбоцита након повреде крвног посуде. Ендотелијалне ћелије, које су у директном контакту са крвљу, служе као заштитна баријера која спречава крв да дође у контакт са субендотелним ткивом које је веома тромбогено. Тромбогеност субендотелног ткива потиче од стране протеина који се налазе у медији и адвентицији. Под нормалним условима, ендотелијалне ћелије спречавају коагулацију крви одржавајући равнотежу између прокоагулантних и антикоагулантних фактора.<sup>110</sup> Дисфункција ендотела је укључена у бројне поремећаје као што су атеросклероза, дијабетес, хипертензија итд.<sup>111</sup>

## Улога тромбоцита

Тромбоцити су најмање ћелије (2-4 микрона у пречнику) настају од мегакариоцита сложеним механизмом фрагментације, тј тхромбопоезом.<sup>112</sup> Тромбоцити су дискоидне ануклеарне ћелије које циркулишу у крви са временом полуживота од око 110 сати.<sup>112</sup>





Слика бр.12. Ел.микроскопија , тромбоцити у фазама од неktivног до комплетне активације

Нормалан број тромбоцита код људи креће се у распону од 150.000 до 450.000 тромбоцита по микролитру.<sup>113</sup> Смањење број тромбоцита испод 150.000 /  $\mu$ л резултира тромбоцитопенијом која је повезана са повешћаним ризиком од крварења. Број тромбоцита већи од 600.000 /  $\mu$ л може довести до тромботичних стања која су опасна по живот.<sup>113</sup>

### Фактори коагулације и коагулациона каскада

Сви фактори се синтетишу и циркулишу крвотоком у облику неактивних прекурсора.(Табела бр.3.) Њихова активација се дешава под утицајем ензима-протеаза и то одвајањем једног или дв пептидна дела.<sup>114</sup> У свом активном облику неки постају ензими (FIIa, FVIIa, FIXa, FXa, FXIa, FXIIa ) а неки кофактори, као FVa, FVIIIa и киноген (НК)

Фактори	Име фактора	Природа фактора	Извор	Пут активације,Функција
I	Фибриноген	Плазма протеин	Јетра	Конверзија у нерастворљив фибрин
II	Протромбин	Плазма протеин	Јетра*	Заједнички пут Тромбн –финбриноген-фибрин
III	Ткивни фактор ТФ	Гликопротеин плазма мембране	Ткиво	Активација спољашњег пута
IV	Јон Калцијума	Неоргански јон	Плазма	Потребан током целог процеса хемостазе
V	Проакцелерин	Плазма протеин	Јетра, тромбоцити	Заједнички пут
VII	Проконвертин	Плазма протеин	Јетра*	Спољашњи и унутрашњи пут
VIII	Антихемофилни фактор	Плазма протеин	Јетра, плућа, ендотел	Унутрашњи пут. Хемофилија А – недостатак
IX	Плазма тромбопластин компонет (РТС)	Плазма протеин	Јетра*	Заједнички пут Хемофилија Б- недостатак
X	Stjuart-ov фактор	Плазма протеин	Јетра*	Заједнички пут
XI	Плазма тромбопластин антецедент (РТА)	Плазма протеин	Јетра	Унутрашњи пут Хемофилија Ц- недостатак
XII	Hageman-ov фактор	Плазма протеин	Јетра	Унутрашњи пут
XIII	Фибрин стабилизујући фактор	Плазма протеин	Јетра, коштан срж	Повезује фибрин и даје му чврстину

\*Витамин К зависни фактори

Табела бр. 3. Фактори когулације- особине, извор и њихова функција

Са изузетком FXIII, сви когулациони протеин су ензими – серин протеазе који врше хидролизу циљних протеина на врло сличан начин као њихови најближи хомолози трипсин и химотрипсин.<sup>11426</sup> Након оштећења крвног суда, примарни тромбоцитни чеп најчешће није довољан да заустави крварење .Зато се укључују когулациони протеини који у низу ензимских реакција доводе до формирања нерастворљивог фибринског коагулума , што

додатно стабилизује тромбоцититни чеп . Серија ензимских реакција које доводе до конверзија фибриногена у фибрин назива се коагулациона каскада.<sup>115</sup> Према овом концепту, активирање фактора коагулације наставља се серијским активирањем протеина по принципу каскадне реакције. Овим је објашњено како настаје убрзавање реакције коагулације као и како настаје појачано генерисање тромбина. Након открића ткивног фактора (ТФ), каскада је претрпела неколико ревизија. Историјски гледано, коагулациона каскада је подељена на два велика пута - спољашњих и унутрашњи. Термин "спољашњи" значи да се основни покретач не налазе у крви; док термин "унутрашњи" означава да су све неопходне компоненте присутне у крви.<sup>114</sup> Спољашњи пут започиње када крв дође у контакт са ТФ који је презентован од стране ћелија.

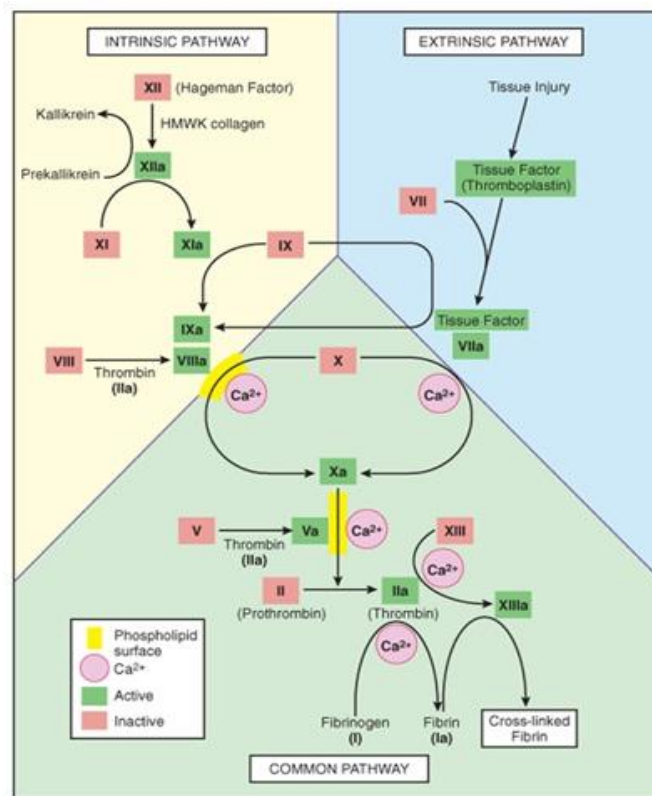


Схема бр. 6. Ревидирана коагулациона каскада

Као што је приказано на схеми бр. 6., ови путеви су испреплетени а веома сложени „feedback“ механизми имају директан утицај на завршну фазу процеса коагулације, односно генерисања тромбина и формирање фибрина.<sup>116</sup> Опште је прихваћено да спољашњи пут игра главну улогу у иницирању коагулације изазване повредом крвног суда која је праћена формирањем примарног тромбоцитног чепа- коагулума.<sup>116</sup> Активирање унутрашњег пута

јавља се када крв дође у контакт са стаклом или другим анјонским површинама. Оба пута, спољашњи и унутрашњи конвергирају у такозвани заједнички пут. Тромбин је централни ензим коагулационе каскаде, такође познат као FIIa. Активација тромбина се одвија у два корака, од меизотромбина до тромбина<sup>117</sup> Поред тога што катализује формирање фибрина тромбин има улогу и у растварању вишка фибрина насталог током инфламације. Крајњи циљ тромбина је фибриноген.<sup>118</sup> Тромбин конвертује фибриноген у фибрин секвенцијалном хидролизом  $\alpha$ -ланца и  $\beta$ -ланца, након чега се ослобађа фибринопептид А и Б у значајним количинама, док  $\gamma$ -ланци остају непромењени.<sup>119</sup> Тако настаје фибрински мономер, излагањем нових рецептора фибрински мономери се везују не-ковалентним везама и формирају димере, а од њих настају протофибрили. Протофибрили се повезују бочно и формирају мрежу гуситих влакна која формирају нерастворљив фибрински угрушак.<sup>120</sup> Када Фибрин почиње да се формира, долази до убрзавања конверзије FXIII у FXIIIa под утицајем тромбина. FXIIIa је трансгутаминаса која катализује ковалентно унакрсно повезивање суседних фибрин мономера.<sup>121</sup>

### **Ткивни Фактор - TF- „Tissue faktor“**

TF- игра кључну улогу у покретању коагулације крви. TF (тромбопластин, ЦД142, раније фактор коагулације III) је интегрални мембрански гликопротеин конститутивно експримиран од стране фибробласта и ћелија глатких мишића.

### **Унутрашњи пут**

Када крв дође у контакт са стаклом или другим негативно наелектрисаним материјалом као што је каолин, азбест или целит, коагулум се формира у року од неколико минута. Уколико је стаклена епрувета претходно обложена парафином или силиконом, плазма неће коагулирати дуже од 24 сата. Након контакта са стаклом, FXII постаје активиран, а резултујући ензим, FXIIa иницира унутрашњи пут коагулације.<sup>122</sup> Унутрашњи пут такође укључује Кининоген велике молекулске тежине (НК), Плазма Каликреин (РК) и FXI.<sup>123</sup> Непостојње крварења код пацијента са дефицијенцијом НК, РК и FXII дошло се до закључка да ови протеини нису потребни за физиолошку коагулацију.<sup>124</sup> Од првобитног модела унутрашњег пута коагулације врло брзо се дошло до његове значајне ревизије. Убрзо је доказано да FXI може бити ефикасније активиран од стране тромбина него од стране FXIIa.<sup>125</sup>

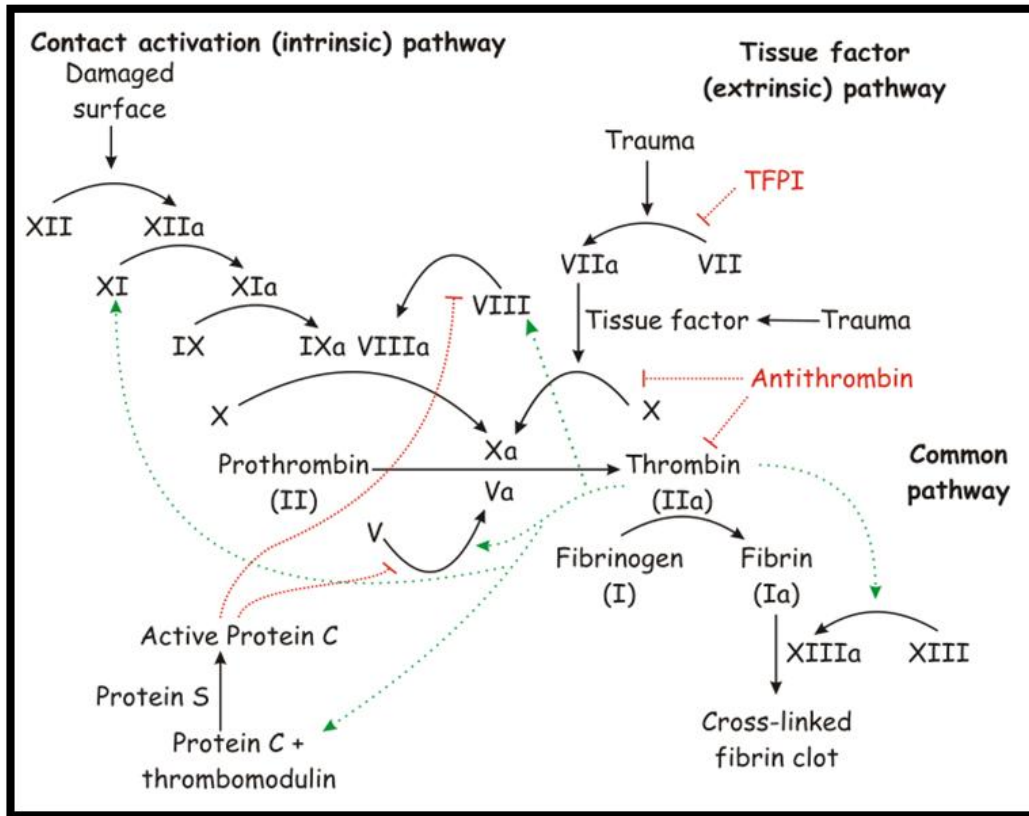


Схема бр. 7. Ревидирани модел когулационе каскаде

Ревидирани модел когулационе каскаде (схема бр. 7.) наводи да FXI у унутрашњем путу служи за пропацију и консолидовање прокоагулантног одговора преко повратних механизма. Модерни поглед на когулацију се заснива на томе да у почетку TF генерише малу количину тромбина који је брзо и ефикасно инактивиран од стране TFPI кога синтетишу апиалне грануле ендотелних ћелија.<sup>126</sup> TFPI формира кватернарни комплекс који се састоји од TFPI, FXa, FVIIa и TF који се искључује генерисање FXa.<sup>126</sup> Природа молекуларних догађаја током унутрашњег пута још увек није потпуно јасна. Чињеница да гени за фактора XI, прекаликреина и FXII нису пронађени код нижих врста као што су рибе, сугерише да су они на еволутивној лествици настали недавно. Остаје питање: Која је еволутивна предност ових протеина код сисара? Скорашњи студије код мишева са дефицијенцијом FXII и FXI показале су да ове животиње имају поремећаје формирања артеријских тромбова.<sup>127</sup> Ова запажања дају нам могућност да претпоставимо да унутрашњи пут игра значајну улогу у тромбозама али не и у нормалном процесу хемостазе.

## Савремени концепт коагулације крви

Каскадни модел је лабораторјским тестовима коагулације успешно објаснио коагулацју крви у лабораторјским тестовима дакле „in vitro“, међутим остали су главни недостаци тј. немогућност адекватног објашњења хемостатских поремећаја „in vivo“.

Недостатак FXII или НК у лабораторјским тестовима хемостазе продужује АПТТ време што није праћено адекватним поремећајем тј крварењем код пацијента. Истовремено, болесници са недостатком FIX или FVIII имају озбиљна крварења, без обзира што је њихов спољашњи пут коагулације потпуно функционалан. Због свега тога концепт коагулације је морао да претрпи промене и да се са каскадног модела пређе на сложенији и динамичнији модел – Ћелијски модел коагулације.

## Ћелијски модел коагулације

У последњој декади дошло је до значајних промена у разумевању парадигме хемостазе у „in vivo“ условима. Неколико кључних открића, која се не односе само на факторе коагулације и на мембране ћелија, довеле су до тога да је схваћено да је ткивни фактор (TF) примарни физиолошки активатор хемостазе чију синтезу контролишу ћелије. Откриће да комплекс TF / VIIa може активирати FIX као и FX<sup>128</sup>, и схватање да тромбин може директно активирати FXI показала су да је спољашњи и унутрашњи пут „in vivo“ тесно повезани један са другим и да су међусобно зависни.<sup>124</sup> Важна промена се десила када је откривено да тромбоцити могу обезбедити површину за активирање FXI од стране тромбина у физиолошким условима.<sup>126</sup> Тако је постало јасно да је TF главни фактор хемостазе а да тромбоцити имају главну улогу у генерисању тромбина.

Нови модел је предложен 2001 године и широко је прихваћен као водич за хемостазу „in vivo“. Он дели хемостазу на три фазе, иницијација, амплификација и пропација.<sup>129</sup>(схема бр.8.)

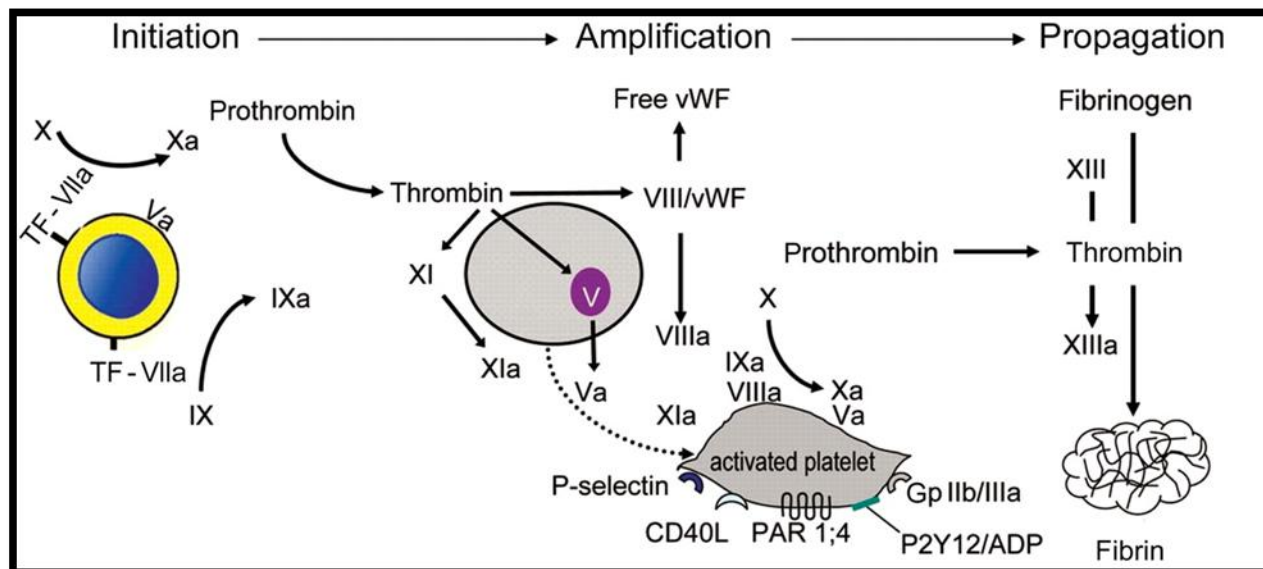


Схема бр.8. Телијски модел коагулације

Иницијациона фаза јавља се локално, на месту оштећења ткива док се амплификација и пропација дешавају на површини активираних тромбоцита.

### Контрола коагулације

У нормалним физиолошким условима, генерисање тромбина контролише неколико механизма. Плазма садржи природне инхибиторе коагулације у моларном вишаку у односу на прокоагулансе. Инхибиторни протеини играју посебно важну улогу у контроли коагулације а то су: антитромбин III, протеин Ц, протеин С и ткивни фактор инхибиције путева коагулације или *TFPI*.(130) (Схема бр.9.)

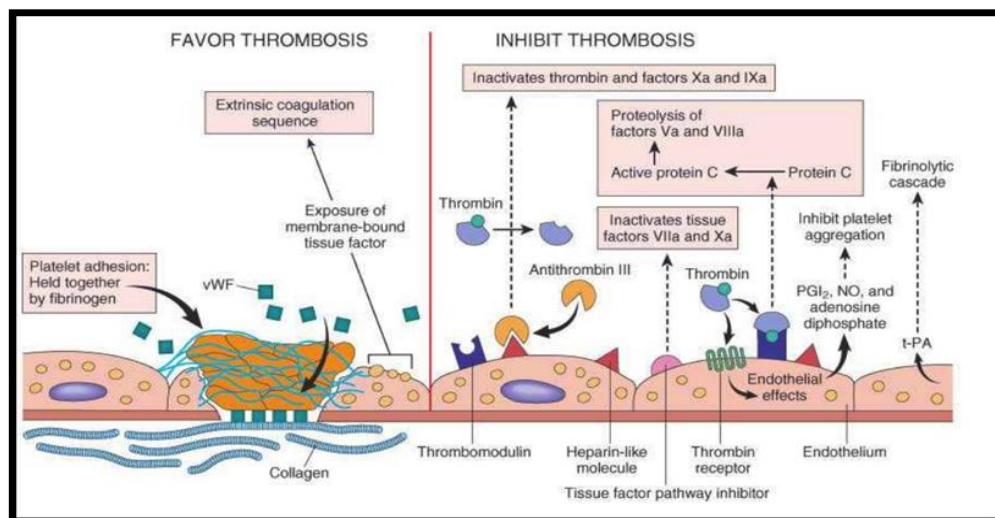


Схема бр. 9. Механизми контроле хемостазе

## Фибринолиза

Када се формира угрушак и кад се повреда санира, постоји потреба за уклањањем фибринског чепа како би се обновио нормалан проток крви. Распад фибрина или фибринолиза, почиње у року од неколико сати након формирања фибринског чепа. Фибринолизу катализује плазмин који настаје од плазминогена.<sup>131</sup> Плазмин катализује хидролизу фибрина. Главни ендогени плазминоген активатор је ткивни активатор плазминогена (t-PA) и урокиназа активатор плазминогена (U-PA). (Схема бр.10)

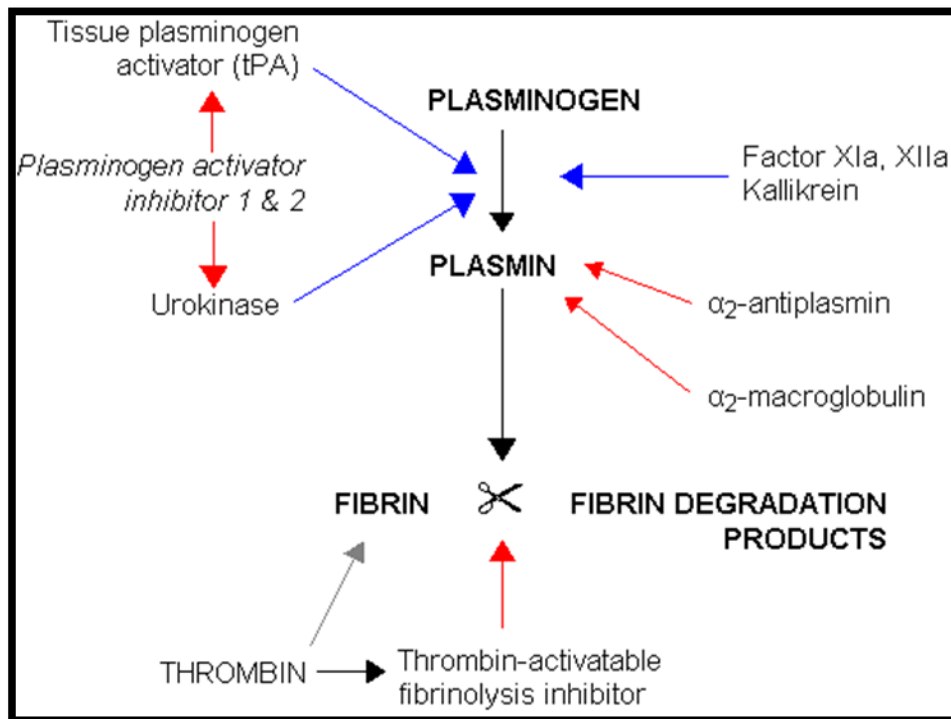


Схема бр. 10. Контрола фибринолизе

## Наследна оболења коагулације

Када се наочиглед без разлога појаве поремећаји хемостазе онда је најчешће у питању полиморфизам гена за контролу хемостазе. Ти исти полиморфизми умешани су у патогенезу сепсе и имуног одговора као и у развој атеросклерозе.<sup>132,133</sup> Сви ти поремећаји у названи једним именом-Наследне коагулопатије.



## Наследене коагулопатије - Дефицијенције фактора

**Хемофилија А и Б** представљају 80% наследних склоности ка крварењу, наслеђују севезано за X хромозом, захватају углавном мушкарце и представљају најчешће наследне коагулопатије.<sup>134</sup> Узроковане су дефицијенцијом фактора VIII ( класична хемофилија) и FIX (Christmas обољење). Код Хемофилије крварење настаје услед поремећаја “секундарне хемостазе”. Формирање тромбоцитног угрушка је нормално али не долази до стабилизације угрушка фибрином због неадекватног генерисања тромбина. Хемофилија А и Б се клинички разликују . Дијагноза хемофилије потврђује се лабораториским тестом за специфични фактор . У зависности од концентрације фактора , тенденција ка крварењу се класификује као блага , умерена или тешка .<sup>135</sup> За Хемофилију А данас се користи рекомбинатни концентрат FVIII и циљ је да се концентрација одржава на 3% као превенција крварењу док код планиране хирушке интервенције мора се постићи и 80% концентрације који треба одржавати у наредне две недеље на не мање од 30% . За пацијенте са Хемофилијом Б , жељени ниво FIX је 30 % за мање крварење и већи од 50% за велика крварења , са нивоима одржавања 20 % до 40 % за 2 недеље после интервенције. За лечење хемофилије од скора нам на располагању стоји и генска терапија.

### *Von Willebrandova болест*

Дефицијенција vWF фактора може се презентовати као хемофилија,. Ово је најчешће крварење са инциденцом од 1% у неким популацијама. Најчешћи наследни поремећај хемостазе код људи настаје због мутације у гену за vWF. То је генетски поремећај који се карактерише квантитативним или квалитативним променама vWF. VWF има важну улогу јер служи као спона између ендотела и тромбоцита, учествује у процесу стварања угрушка и као носач и стабилизатор FVIII.<sup>136</sup> Клинички се презентује као лако крварење у меким ткивима или појавама епистакси и менорагија – лакши облик или као крварења у зглобова као код класичне хемофилије – тежи облик. Код већине болесника дијагноза се поставља током испитивања неког од разлога током појаве крварења након баналних повреда или планираних хирушких интервенција. Лечење се спроводи најчешће са дезмопресином и концентрованим FVIII и vWF код тежих облика а може се као помоћно средство користити и транексамична киселина као антифибринолитик.<sup>137</sup>

Остале дефицијенције фактора су веома ретке а срећу се следеће:

**Дефицијенција FV** Има веома широк опсег клиничких манифестација. Тешка дефицијенција FV (нивои <1% од нормалног) презентују се са абнормалним склоностима ка модрицама, крварењима меког ткива и епистакси.

**Дефицијенција FVII** Клиничка манифестација може да буде слична онима са хемофилијом (ниво мањи од 1% ) Најчешће презентације огледају се у лакој настајању модрица, крварењима у меком ткиву и менорагијама у жена. За лечење нам стоји на располагању ССП, и рекомбинантни концентровани FVII.

**Дефицијенција FX** Обично они са нивоом мањим од од 15% од нормалног могу имати тешка крварења у већој хирургији и у трауми. Третман стандардне дефицијенције FX је са ССП и концентратом протромбинског комплекса- PCC.

**Дефицијенција FXI** Крварење обично настаје када је ниво фактора мањи или једнак од 20% од нормале и обично након хирургије или трауме. Ризик крварења је значајно повишен у пацијената који узимају Аспирин. Када је неопходно лечење се спроводи са ССП и криопреципитатима. Доступни су и концентрати FXI.

### **Абнормалности фибриногена**

**Дисфибриногенија** је су најчешће наследне абнормалности фибриногена, и то његове структуре и функције. Клинички, већина пацијената је асимтоматска али се могу презентовати са крварењем или тромбоемболијским компликацијама или обоје.

### **Поремећаји тромбоцита**

#### **Болест Циновских тромбоцита**

Спада у групу веома ретких болести која се карактерисе тромбоцитопенијом, великим тромбоцитима и различитим хеморагијским симптомима.

#### **Гланцманова Тромбастија**

Одликује се дефектом у тромбоцитном рецептору  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$  интегрин.(138) Клинички , она се манифестује са мукокутаном крварењем, са продуженим временом крварење , нормалним бројем тромбоцита , али без макроскопске агрегације тромбоцита . Крварења су третирају трансфузијом тромбоцита.

## **Поремећај складиштења у тромбоцитним гранулама - Storage Pool Disorders**

Увде се у принципу ради у недостатку или поремећају садржаја и функције тромбоцитних гранула. Врло често је поремећај секреторне функције тромбоцита удружен са неким од системских поремећаја организма.<sup>139</sup>

### **Васкуларни дефект**

Наследна стања која воде ка дефекту васкуларног корита укључују Mifan-ов синдром и Osler-Weber-Rendu оболење. Могу да повећају крварење преко механизма који нису сасвим најаснији.<sup>140</sup>

### **Стечена оболења коагулације**

Ова група оболења укључује инхибиторе фактора као и стечена оболења која захватају тромбоците и функцију ендотела. Инхибитори фактора коагулације могу се класификовати као неутралишући, не-неутралишући и ексцититирајући. То су обично аутоантитела. Најчешћи инхибитор је инхибитор FVIII, и назива се стечена хемофилија, али су пронађени и инхибитори тромбина и протромбин, фибриногена, vWF и фактора V, VII, IX, X и XI. Они се виђају у одговору на инфламаторне процесе као што је реуматоидни артритис и друге аутоимуне болести као што је системски лупус еритематозус (SLE) и Sjogren-ов синдром или чак код инфламаторног синдрома дебелог црева. Такође се појављују током трудноће, пуерперијума и код неких тумора. Могу се појавити код употребе различитих лекова укључујући аминогликозиде, пеницилине, валпроичну киселину итд. Виђају се код цирозе јетре и након великих хируршких интервенција. Третман крварења укључује надокнаду недостајућих фактора док се њихвим нивоом не надјача ниво антитела и не поврати коагулациони профил на нормалу. Дугорочни третман подразумева имуносупресивну терапију са стероидима или другим агенсима и плазмаферезу са имуноабсорпцијом.

### **Фармаколошки фактор – лековима изазване коагулопатије**

#### **Антитромбоцитни лекови**

Клинички гледано постоји изузетно јака веза између ААА и ризика од кардиваскуларног инсульта тј. Инфаркта те узимајући у обзир овај податак постоји изузетно јак разлог да се у терапију, као превенција, уведу антиагрегациони лекови на првом месту препарати АСА.<sup>141</sup> На схеми бр.11. приказана су таргет места за дејство антитромбоцитних лекова.

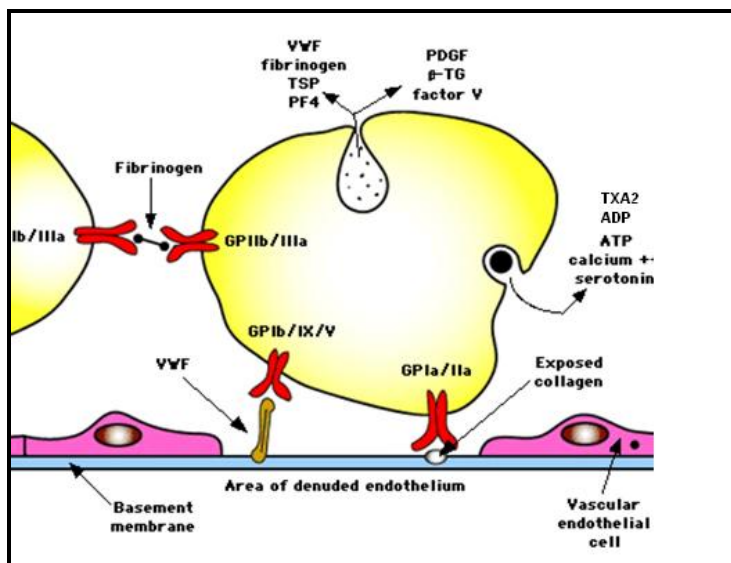


Схема бр.11. Таргет места за дејство антитромбоцитних лекова

Као резултат тога многи пацијенти са ААА ће и пре планиране операције бити на терапији антитромбоцитним лековима а најчешће препаратима АСА. Да би се анулирао ефекат дејства поменутих лекова потребно је да прође од 5 до 7 дана тј. да се синтетису нови функционални тромбоцити или уколико ситуација налаже дати Дезмопресин или трансфузију тромбоцита.

## Хепарин

Хепарин или не фракционисани хепарин је физиолошки антикоагуланс, спречава формирање и ширење угрушка у крви. У стандардној клиничкој употреби је од 1956 године од када се користи као стандардни антикоагулант у кардиоваскуларној хирургији.

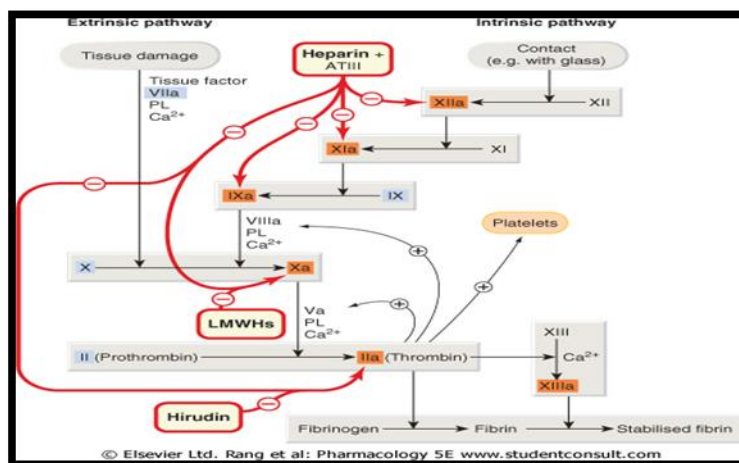


Схема бр.12. Механизам дејства *Heparina*, *LMWH* и *Hirudina*

Хепарин се у организму везије за АТШ и повећањем његове активности долази до инактивације одређених фактора коагулације а нарочито FXa.(Схема бр.12.) Хепаринско дејство се мери преко аПТТ и АЦТ-а. Интравенски ординирани хепарин има време полуживота око 90 минута а ако се ординира поткожно полуживот је око 8 сати. Хепарин се интраоперативно користи врло често и тада се ординира интравенски због кратког полуживота као и могућности да се његово дејство анулира са Протамином и то на следећи начин: 1 мг протамина за 100 IU Хепарина, међутим мора се узети у обзир и трајање операције и метаболисање хепарина те је најбоље неутрализацију радити уз одређивање АСТ-а.<sup>142</sup> Хепарин значајно менја коагулацију и може бити узрок значајног крварења током реконструкције ААА.

### **Орални антикоагуланси - Не витамин К антагонисти**

Oralni antikoagulansi - Ne vitamin K antagonisti, su direktni inhibitori trombina (*Dabigatran*) i oralni inhibitori Xa (*Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban*).<sup>143</sup> Oni se za razliku od heparina mogu vezati i za thrombin unutar koaguluma. Могу бити узрок значајног крварења током хирушког лечења ААА.

### **Антагонисти Vitamina K**

Дикумарол и његови аналози (етилбискумацетати и варфарин) су антагонисти витамина К и инхибишу синтезу протромбина као и фактора VII, IX i X у јетри а делују и на нивоу протеина Ц и С. Зато би се могло рећи да су они индиректни антикоагуланси. Пре операције се мора анулирати њихово дејство јер изазивају хеморагијске компликације.

### **Хиперкоагулабилна стања**

Као и поремећаји крварења и ова стања могу да буду категоризована као наследна или стечена.

### **Наследна хиперкоагулабилна стања**

Представљају 5 -15% пацијената са венским тромбоемболизмом (VTE). Најчешћа наследна хиперкоагулабилна стања су: Мутација FV-Leiden, генска мутација протромбина 20210A, дефицијенције протеина Ц и С, дефицијенција Антитромбин III, хиперхомоцистенемија и

хомоцистенурија, дисфибриногемиије, дефицијенција FХII, дефицијенција Хепарин ко фактор II и других хепарином везујућих молекула, Синдром лепљивих тромбоцита као и друге абнормалности које могу да буду генетски засноване а укључују повећање нивоа FХI и ХIII.

### **Стечена хиперкоагулабилна стања**

Најчешћи узрок у овој групи је синдром антифосфолипидних антитела (АПА) Најчешћа од ових антитела су лупус антикоагулантна (ЛА), антикардиолипинска (АЦЛ) и антибета2 гликопротеин1 антитела (Б2Г). Ова стања могу бити примарна, што значи да нису повезана са другим аутоимуним оболењем. Могу се презентвати са VTE или артеријском тромбозом. Антифосфолипидна антитела могу бити у вези са инфекцијом, карциномом, лековима и хемодијализом.

**Хепарином индукована тромбоцитопенија (ХИТ)** Ово стање се појављује у 1 - 30% пацијената третираних хепарином. Већина малигнитета је удружена са већом инциденцом тромбозе а нарочито аденокарциноми и мијелопролиферативне болести. Пацијенти са **хормонском терапијом** или са **оралним контрацептивима** у терапији и повећаним нивоом FVIII имају 10 пута већи ризик за VTE у поређењу са онима који немају ове ризико факторе.

### **Венска тромбоза**

*Rudolph Virchow* је још у 19 веку поставио основне постулате патофизиологије венске тромбозе која се састоји од стазе, оштећења крвног суда и хиперкоагулабилности крви, што чини познат *Вирховљев триас*.<sup>144</sup> Венска тромбоза је чест клинички ентитет, повезан са бројним стеченим и наследним поремећајима коагулације. Врло често иде у склопу неких болести и стања као што су рак, хирургија, употреба интраваскуларних катетера затим у склопу можданог удара, употребе појединих лекова, наследна хиперкоагулабилна стања и др.<sup>145</sup> Допринос појединих елемената *Вирховљеве тријаде* у склопу венског тромбоемболизма варира од случаја до случаја као и према врсти венске тромбозе, а такође и између венских и артеријских тромбоза.

### **Артеријска тромбоза**

Најчешћи узроци смртности код људи у развијеном свету у средњој доби су последице артеријске тромбозе као што је инфаркт миокарда или мождани удар. Иако су клиничке

манифестације инфаркта миокарда и možданог удара различите, оне су резултат истог процеса - формирање тромба на основи атеросклеротског плака уз поремећаје протока крви.<sup>146</sup> Атеросклеротски плак може да егзулцерише и тако пражњењем свог садржја доведе до акутне тромбозе. Последњих година је проучавањем структуре атеросклеротског плака дошло се до сазнања да је састав плака битнији за предикцију руптуре плака од његове величине или степена стенозе а самим тим и појаве тромбозе.<sup>147</sup> *TF* који присутан у садржају атеросклеротског плака игра главну улогу у иницијацији тромбозе након руптуре плака.<sup>148</sup> Након оштећења зида крвног суда, тромбоцити су способни да адхерирају за оштећени зид крвног суда. У плаку су присутни атхезиони молекули на које се каче тромбоцити, као што су колаген, и оксидирани липиди.<sup>149</sup> За разлику од венске тромбозе, где главну улогу игра активација фактора коагулације код артеријске тромбозе то није случај јер су ови фактори вероватно уклоњени високим протоком крви у артеријском систему. Главни фактори ризика за артеријску тромбозу су оштећење зида крвног суда, хипертензија и васкуларне аномалије, то доводи до турбуленције и измењеног протока крви, што омогућава адхезију тромбоцита. Сходно томе, хиперактивност тромбоцита такође игра важну улогу у патогенези артеријске тромбозе што нам значајно помаже у терапијском смислу јер употреба антитромбоцитних лекова има ефекта код артеријске тромбозе а врло ограничен ефекат код венске тромбозе.

## **Хемостаза и ААА**

### **Поремећај хемостазе код пацијената са асимптоматском ААА**

Код ААА могу се детектовати поремећаји хемостазе и фибринолизе. Код ААА врло често постоји субклиничка активација механизма коагулације због постојања хроничног инфламаторног стања али без клиничких манифестација. У једној студији приказано је да чак 39% испитаних пацијената са ААА је имало повишен ниво Фибрин деградационих продуката што би могло говорити у прилог постојања компензоване коагулопатије.<sup>150</sup> Врло ретко код не руптуриране ААА се може јавити чак и ДИК синдром (дисиминована интраваскуларна коагулација)<sup>151</sup> што се делимично може објаснити потрошном коагулопатијом која је настала због поремећаја тока тј. турбуленције крви кроз саму ААА.<sup>152</sup> Обим коагулопатије је у корелацији са тортуозитетом ААА и дебљином интрамуралног тромба али не и са величином ААА.<sup>153</sup> Узимајући у обзир поменуто предлаже се да кад год код ААА постоји сумња на постојање предиспозиција за појаву ДИК синдрома обавезно је

урадити лабораторијске претраге које би то потврдиле или оповргле. Пацијенти са ААА могу сасвим случајно да имају и неку од хередитарних коагулопатија а ако се планира интервенција обратити и пажњу на евентуални фармаколошки утицај на хемостазу код пацијента који се припрема за оперативно лечење.

### **Поремећај хемостазе код пацијената са руптурираном ААА**

Неконтролисано крварење код руптуре ААА је један од главних узрока смрти у интраоперативном и непосредном постоперативном периоду. Скоро увек постоји потрошна коагулопатија која уједно и представља најчешћи разлог за појаву непосредног постоперативног крварења које захтева хирушку ревизију оперисаног пацијента. Потрошна коагулопатија настаје како због директног губитка крви, дилуције током надокаде кристалоидима и колоидима, тако и због потрошње фактора коагулације при формирању ретроперитонеалног хематома тако да поновни улазак у хирушку ревизију има лошу прогнозу.<sup>154</sup> Постоје подаци који указују да када се код ових пацијената појави стање хиперфибринолизе то има веома лошу прогнозу у односу на стање са повећаном протромбогеном активношћу и хипофибринолозом.

### **Хемостаза и хирушка реконструкција ААА**

Крварење и тромбоза са свим својим компликацијама (мултиорганско отказивање, инфаркт миокарда, цереброваскуларни инсулт и тромбоемболизми) у већини случајева су одговорни за интраоперативни и постоперативни морталитет и морбидитет пацијената који су оперисани од ААА. Физиолошки одговор на хирушку интервенцију је инфламација са најчешће прокоагулантним ефектом. Превенција тромбоемболијских компликација током хирушке интервенције а уједно и борба против крварења представља велики изазов за хирушки тим који још увек није превазиђен. Интраоперативно крварење може настати из техничких разлога тзв. „хирушко“ тј. због хирушког неуспеха у контроли хемостазе али може бити и последица постојања хеморагијске дијетезе тј. поремећаја у процесу хемостазе. Врло често се ова два процеса препилићу и уводе пацијента у веома опасно стање зачараног круга у коме се губи велика количина крви и доводи до потенцијално опасног стања по живот пацијента. Постоји велики број механизма који доводе до поремећаја баланса између коагулације и крварења током хирушког лечења ААА. Коректан и благовремен



третман ових поремећаја може помоћи да се превенирају могући поремећаји и спречи појава компликација .

## **Пре-оперативни хемостазни статус**

### **Анамнеза, физички преглед**

Препознавање пацијента са поремећајем хемостазе укључује адекватно узимање анамнезе и „*skrininig*“ испитивање хемостазе. Добијање података о крварењу мукозе затим епистаксе, крварењима десни или менорагијама може бити удружено са поремећајем тромбоцита (тромбоцитопенија, или vonWillebrand-овом болести, итд), док крварење у зглобовима или мишићима, пре се догађа код хемофилије. Пацијенти са историјом мијелопролиферативних, мијелодиспластичних или са лимфопрлиферативним болестима могу такође имати повећану склоност крварењу која се не мора открити у рутинским преоперативним испитивањима. Инсуфицијенција бубрега ствара склоност ка крварењима преко дисфункције тромбоцита. Недавна спленектомија може индуковати тромбоцитемију предиспонирајући тако тромбозу. Историја поремећаја хемостазе као што су бројне епизоде дубоке венске тромбозе (*TDV*) могу оправдати скрининг за тромбофилију. Поједини лекови имју значајан утицај и модификују процес хемостазе. Лекови као што су *Agrenox*, *Plavix*, *Aspirin* и другу нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) утичу на функцију тромбоцита тако што врше њихову инхибицију и тиме фаворизују крварење. Употреба оралних антикоагулантних лекова такође значајно утиче на хемостазу. Естроген или естрогену слични лекови као што су фитоестрогени дају предиспозицију за тромботичне епизоде. Све ово илуструје важност испитивања о употреби биљних препарата исто као и конвенционалних фармакотерапеутика када се процењује хемостазни статус пацијента у смислу поваћане склоностима крварењу или тромбози.

### **Фактори који интраоперативно утичу на хемостазу**

#### **Одговор на операцију**

Добро је познато да велике операције а посебно операције анеуризме абдоминалне аорте у васкуларној хирургији, изаивају системски одговор имунолошког система, који на крају резултира активирањем хемостазног система у смислу активирања коагулације или фибринолозе. Обично се баланс помера на страну коагулације тј настаје прокоагулантно

стање што понекад може довести до исхемије појединих органа. Међутим ако се наруши баланс и поремете фини механизми контроле хемостазе може доћи до претеране активације прокоагулантних елеманта и појаве дисиминоване интраваскуларне коагулације као једне од најтежих компликација која је врло тешка за терапију и представља по живот опасно стање за пацијента.

### Утицај анестетика на хемостазу

Већ дуже време је познато да волатилни анестетици као што је Халотан , Изофлуран продужују време крварења и то тако што доводе до поремећаја агрегабилности тромбоцита. Примећено је да *Propofol* који се такође користи током операција може утицати на измену хемостазног система и то да има негативне ефекте на хемостазу, такође се као један од фактора за промену хемостазе наводи и липидна емулзија *Propofola*<sup>155</sup> Кореански истраживачи су потврдили утицај *Propofola* на смањену агрегабилност преко смањене колаген и АДП индуковане агрегабилности тромбоцита<sup>156</sup> Овакви подаци би могли да нам сугеришу да је *Propofol* непожељан у операцијама где очекујемо повећане губитке крви тј. крварење.<sup>157</sup> Међутим овакве налазе нису потврдили други аутори.

Класичне – отворене операције ААА се изводе у општој анестезији док би се ендоваскуларне процедуре могле изводити у локалној или регионалној анестезији, што код нас још увек није случај тако да и њих радимо у општој анестезији што све може резултирати променама у хемостажном систему и код пацијената оперисаних ендоваскуларно. Промене које се дешавају на нивоу тромбоцита су мале али ако се узме у обзир кумулативни ефекат то би могло довести до повећања крварења код одређених пацијената.

### Хепарин

Хепарин се рутински користи од већине васкуларних хирурга током ОП ААА и EVAR процедуре.<sup>158</sup> Употреба хепарин је скопчана са повећаним ризиком од крварења током хирушке реконструкције ААА .Међутим по тврдњама других аутора системска хепаринизација током операције ААА не повећава крварење ни ти потребе за трансфузијама крви.Хепарин се даје интравенски у дози од 1мг по килограму телесне тежине као превенција за дисталну тромбозу или емболизацију када је аорта клемована. Потврђен је значајан утицај на смањење постоперастивног инфаркта код оперисаних пацијената од

ААА.<sup>159</sup> Код хирушког лечења РААА није потврђен бенефит од профилактоичког давања интравенског хепарина.<sup>160</sup> У литературе нема релевантних клиничких студијаа које би потврдиле или оповргле значај употребе хепарина током ОР ААА и EVAR процедуре.

### **Радиолошки контраст**

Радиолошки контраст је медијум који се користи током ендоваскуларне реконструкције ААА и омогућава нам правилну оријентацију, позиционирање стент графта као и контролу након пласирања графта. Познато је да контрастна средства могу деловати и анти и прокоагулантно. Од раније је познато да готово сви контрастни медијуми мењају систем хемостазе и то тако што инхибирају агрегацију и супримирају коагулацију.<sup>161</sup> Примећено је да чак и када се користе у дозама које су руртинске долази до поремећаја агрегабилности тромбоцита и поремећаја полимеризације фибрина<sup>162</sup> Неки нискомолекуларни јонски контрасти могу довести до хипервискозности али и до дегранулације тромбоцита а самим тиме и до изазивања интраваскуларне тромбозе.<sup>163</sup>

### **Температура**

Примећено је да чак и блага хипотермија током хирушког лечења ААА доводи повећаног губитка крви.<sup>164</sup> Врло често долази до развоја хипотермије што ремети функцију тромбоцита и сам процес коагулације крви.<sup>165</sup> На низим температурама успорено је формирање коагулума.<sup>166</sup> Хипотермија значајно повећава учесталост постоперативног крварења а самим тиме и рану постоперативну смртност а посебно год руптурираних ААА.<sup>167</sup> Зато се предлаже употреба грејача у облуку електричних ћебади, или ваздушних грејача типа фенова уз интраоперативно грејање инфузионих раствора

### **Употреба кристалоида и колоида**

Код пацијената код којих се изводи елективна реконструкција ААА неопходна је надокнада у циркулишућем волумену да би се кориговала хипотензија и хиповолемија . Најчешће се корекција волумена врши кристалоидима (Физиолошки раствор, Хартман итд) и колоидним растворима (ХЕС, Дехтран) а ређе се надокнада волумена ради уз употребу свеже смрзнуте плазме. Познато је да употреба синтетских колоида (ХЕС, Декстран) ремети хемостазу у смислу повећања крварења.Употреба кристалоида са друге стране делује на повећање коагулабилности.<sup>168</sup> Код руптурираних ААА ако се врши агресивна надокнада волумена

ради подизања притиска а пре хируршке контроле крварења доказано је да то значајно повећава постоперативни морталитет те је неопходно надокнађивати волумен тек након клематовања аорте.<sup>169</sup>

### **Дијагностика поремећаја хемостазе**

Постоји велики број лабораторијских тестова који се користе за процену разкичених делова и аспеката хемостазног система, неки тестови се користе у свакодневној клиничкој пракси док се поједини користе у научноистраживачке сврхе а поједини су још у фази научног развоја. Већи број клиничких хемостазних тестова посматра само поједине аспекте хемостазе а не систем у целини, као резултат тога стандардни клинички хемостазни тестови не одражавају хемостазу у целости веће само њене поједине делове што нас може завести у тумачењу како резултата тестова тако и њихову корелацију са клиничким стањем пацијента.

### **Стандардни хемостазни тестови**

За већину пацијената у васкуларној хирургији стандардни преоперативни хемостазни тестови укључују: број тромбоцита, интернационално стандардизовано време (ИНР), и активирано парцијално тромбопластинско време (аПТТ). На основу података из анамнезе, клиничког прегледа и налаза стандардних хемостазних тестова индикују се додатни тестови и анализе.

### **Број тромбоцита и функција тромбоцита**

Он представља најчешће извођени тест хемостазе који је јефтин и брзо се изводи. Број тромбоцита од 50000/ $\mu$ Л требало би да обезбеди адекватну хемостазу, док тај број од 10000/ $\mu$ Л или мање може резултирати спонтаним крварењима. Низак број тромбоцита може да укаже на претећи поремећај коагулације мада и изузетно низак број али функционалних тромбоцита може и даље да генерише довољну количину тробина и да контролише хемостазу.<sup>170</sup> Број тромбоцита преко 600000/ $\mu$ Л може бити узрок тромбозе. Бројањем тромбоцита и обраћањем пажње само на њихов број занемарена је једна веома важна ствар а то је њихова функционалност. Тест функционалности тромбоцита тј. агрегабилности се мора користити заједно са осталим тестовима ако се жели правилна и адекватна интерпретација хемостазе у целини.<sup>171, 172, 173</sup>

## Протромбинско Време, Активирано Парцијално Тромбопластинско Време и Тромбинско Време

Протромбинско време (ПТ), тромбинско (ТВ) и активирано парцијално тромбопластинско време (аПТТ) спадају у класичне глобалне хемостазне тестове. Они су развијени у доба када је хемостаза посматрана као каскадни процес и представљају тестове прве линије. Они се често изводе без дијагнозе и клиничких индикација за поремећај хемостазе (сцреенинг тестови). Они треба да укажу у ком правцу треба да иде даље испитивање поремећаја хемостазе ако га има. Ови тестови веома добро корелирају са унутрашњим (аПТТ) и спољашњим (ПТ) путем хемостазе. Међутим примећено је да ови тестови веома често не корелирају са клиничком сликом, на пример: дефицит FХII повећава аПТТ али нема крварења. Променом схватања хемостазе тј. преласком са каскадног на ћелијски модел, где је ткивни фактор (TF) главни покретач хемостазе, дошло се до закључка да је потребно сасвим другачије сагледати процес хемостазе а посебно у „ин виво“ условима. Међутим и ако су добро документовани недостаци ових тестова они и даље перзистирају и наставиће да се користе у клиничкој пракси још доста дуго.

### Протромбинско Време

ПТ мери време потребно за настанак фибрина из плазме осиромашене тромбоцитима, тј. плазме без тромбоцита (PPP) након додатка ПТ реagensа. Мери “спољашњи” и “заједнички” пут коагулације FII, V, VII, X, фибриноген. ПТ Реагенс садржи тромбопластин (ткивни фактор и фосфолипиди) и  $Ca^{2+}$ . Постоје и користе се различити извори тромбопластина - хумани, животињски (зечји, говеђи), добијени из различитих ткива (мозак, плацента, плућа) рекомбинантни, а то све доводи до различите осетљивост различитих тромбопластина на дефицијенцију фактора коагулације из спољашњег пута (то је узрок различитих резултата код истог пацијента). Да би могли да се упореде различити тромбопластини морају се калибрисати према интернационалном стандарду - *ISI (International Sensitivity Index)* а налаз се изражава у облику ИНР вредности. Референтно време за људе без ОАТ је 0,9 -1,2.

$$INR = \left[ \frac{PT(сек)bolesnika}{PT(сек)svedoka} \right]^{ISI}$$

*INR (international normalised ratio)*

### **аПТТ - Активирано Парцијално Тромбопластинско Време**

То је време за које рекалцификована плазма (ППП - плазма осиромашена тромбоцитима) коагулише након додатка каолина означава се као активисано парцијално тромбопластинско време (аПТТ). Мери “унутрашњи” и “заједнички” пут коагулације тј. факторе II, V, X, VIII, IX, XI, XII, PK и HMWK. аПТТ се користи са ПТ тестом као глобални тест у испитивању хемостазе, скрининг дефицијенције фактора коагулације из унутрашњег пута, праћење терапије нефракционисаним хепарином (UFH), скрининг за присуство на лупус антикоагуланс и остале инхибиторе коагулације. Продужен аПТТ се јавља код: -дефицита фактора унутрашњег пута, присуства инхибитора коагулације, терапије хепарином, присуства лупус антикоагуланса, недостатка FXII. Скраћен аПТТ се виђа током акутне инфламације због повећаног FXII. аПТТ изражавање резултата је најчешће у секундама и нормалне вредности су 26 до 33 с.

### **ТВ - Тромбинско време**

Мери време потребно за настанак фибрина после додатка говеђег тромбина (реагенс) у ППП Конверзијом фибриногена у фибрин одвајају се фибринопептид А и Б и настају фибрин полимери.ТВ одговара концентрацији фибриногена у плазми. Уобичајени узроци продуженог тромбинског времена су: хипофибриногемиија (ДИК, парапротеини, болести јетре), терапија хепарином, дисфибриногемиија ( наследна, стечена), хипоалбуминемиија. Одривање ТТ се користи за: праћење фибринолитичке терапије, скрининг стања хиперкоагулабилности, откривање хипофибриногемиије и дисфибриногемиије, разликовање између хепарином изазваних лажних продужења ТТ и стварних хипофибриногемиија. Референтни интервал се може израчунати у односу на нормалну плазму са дозвољеним одступањем од 2с. Типичан референтни интервал износи 15-20с .

### **Не стандардни хемостазни тестови – „POINT OF CARE“ тестови**

#### **Ротациона тромбоеластометрија- *ROTEM***

Тромбеластографију је први пут описао 1948. године Hartert. Раније машине нису биле прецизне а самим тим ни ти поуздане па се тек у скорије време развојем савремене технологије и развојем електронике дошло до тога да уз садашњу технологију и ранију

идеју могуће је прецизно и поуздано мерити промене у хемостази. У ROTEM систему узорак се налази у чашици у коју је зароњен цилиндрични пин. Између пина и чашице је простор од 1мм, испуњен крвљу. Узорак: ПУНА КРВ (услови најприближнији физиолошким) загрејана је на телесној температури. Пин се ротира лево – десно, под углом од  $4,75^\circ$ . Услед згрушњавања крви мења се угао под којим се ротира пин, и ова промена се детектује на оптичком читачу. (Схема бр.13) Ротација пина је обрнуто пропорционална формирању коагулума.

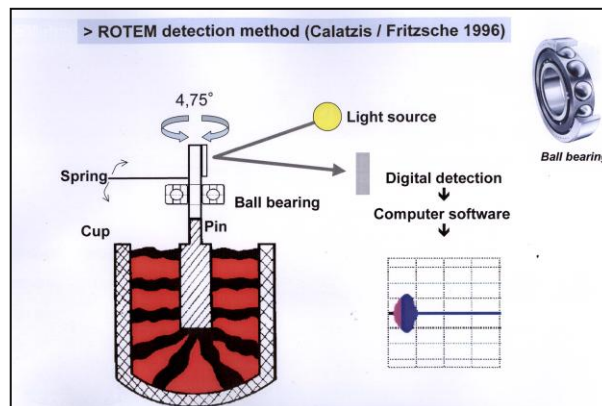


Схема бр. 13. Механизам рада ROTEM апарата

Параметри изведени из ROTEM-а су:

- CT- време коагулације, дефинише се као период од почетка коагулације до достигања амплитуде од 2 мм
- CFT - време формирања коагулума што је период од 2-20 мм амплитуде
- угао  $\alpha$  -нагиб који прати кинетику формирања коагулума
- MCF максимална чврстина угрушка.<sup>174</sup>

Што је и приказано на табели бр.4. са тумачењем налаза и приказом референтних вредности.

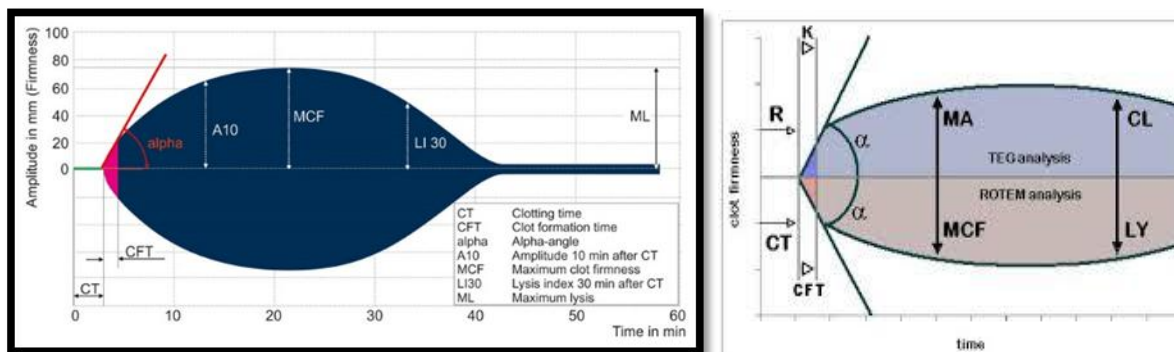
ПАРАМЕТАР (СИНОНИМ)	ЗНАЧЕЊЕ	Ј.мере	Реф. вредности
<b>CT Clotting Time</b> ( <i>R-time</i> )	Време коагулације. Време од стартовања до почетка формирања угрушка од 2мм. ↑ код дефицита фактора ↓ код хиперкоагулабилности	Мин.	6-8 мин
<b>CFT Clot Formation Time</b> ( <i>K-Time</i> )	Кинетика (брзина) формирања угрушка тј. време од иницијације згрушавања до достизања чврстоће угрушка од 20мм ↓ код повишеног фибриногена и хиперкоагулабилности ↑ код присуства антикоагуланата	Мин.	3-6 мин
<b><i>α angle</i></b>	Кинетика формирања угрушка. Заједно са <i>CFT</i> је у функцији брзине полимеризације. ↑ код повишеног фибриногена ↓ код присуства антикоагуланаса	СТЕПЕН (°)	50 до 60
<b>MCF Maximum Clot Firmness (MA)</b>	Мери се чврстоћа и стабилност угрушка. Чврстоћа угрушка зависи од везаности фибрина, присуства тромбоцита (везивања преко GPIIb/IIIa), FXIII, фибринолизе.	mm	50 до 60
<b>Ly30, Ly60</b>	Представљају проценат фибринолизе 30 и 60 мин након што је формиран угрушак. <i>Ly30</i> > 7,5% хиперфибринолиза	%	

Табела бр.4. Тумачење налаза и референтне вредности РОТЕМ параметара <sup>175</sup>

Метода одређује: поремећај функције тромбоцита, дефицит фактора коагулације, стабилност и квалитет угрушка, присуство антикоагуланаса, патолошку фибринолизу. Промене које се детектују се компјутерски обрађују и презентују у виду графикана. (Графикон бр. 1 и 2.)

На графикон се поред динамике формирања угрушка може мерити и детектовати квалитет формираног угрушка као и његова стабилности и лиза.





Графикон 1. и 2. Схематки приказ РОТЕМ и ТЕГ налаза

На апарату постоји могућност истовременог рада већег броја тестова ( четири канала) код пацијената у свим ситуацијама када је време од пресудног значаја. Апарат пружа могућност да се ураде *Extem*, *Intem*, и *Fibtem* као регуларни скрининг тестови. А користимо *Heptem* као замену за *Intem* када је пацијент на терапији хепарином ( или радити у пару када је потребно донети одлуку о укидању терапије хепарином). Користимо *Aptem* за потврду фибринолизе. (Табела бр.5.)

ТЕСТ	РЕАГЕНС И	ПРИНЦИП И СТАБИЛНОСТ	ДИЈАГНОСТИЧКИ ЗНАЧАЈ
<b>EXTEM</b>	<b>Ex-TEM</b>	Активација помоћу ткивног фактора. Реагенс је одмах спреман за употребу. 8 дана стабилан.	Скренинг тест: Функције тромбоцита, плазматске коагулације, полимеризације фибрина, слабо осјетљив на хепарин.
<b>INTEM</b>	<b>In - TEM</b>	Активација унутарашњим коагулацијским активатором. Реагенс је одмах спреман за употребу. -8 дана стабилан.	Скренинг тест: Функције тромбоцита, плазматске коагулације, полимеризације фибрина, осетљив на хепарин, нискомолекуларни хепарин или хирудин.
<b>HEPTEM</b>	<b>HeP-TEM</b>	Активација унутрашњим коагулацијским активатором у присуству хепариназе. Лиофилизовани реагенс раствара се с 200 $\mu$ л хеп-ТЕМ Дилуента.- 30 дана стабилан.	Доказивање присуства хепарина. Тест се изводи с ин-ТЕМ –ом и хеп-ТЕМОМ.Поређењем резултата ХЕПТЕМА и ИНТЕМА доказује се присуство хепарина..
<b>APTEM</b>	<b>Ap-TEM</b>	Активација ткивним фактором у присуству апротинина. Реагенс је одмах спреман за употребу -14 дана стабилан.	Доказивање хиперфибринолизе. Тест се изводи с ех-ТЕМОМ и ап-ТЕМОМ. Поређењем резултата АПТЕМА И ЕХТЕМА доказује се присуство хиперфибринолизе.

<b>ФИБТЕМ</b>	<b>Фиб-ТЕМ</b>	Активација ткивним фактором у присуству инхибитора тромбоцита. Реагенс је одмах спреман за употребу. – 14 дана стабилан.	Откривање дисфункције тромбоцита или мањка фибриногена, поремећај полимеризације фибрина. Инхибитори тромбоцита (из реагенса) блокирају функцију тромбоцита у згрушавању. Настали угрушак резултат је деловања само фибриногена. Тест се изводи с ех-ТЕМОМ и фиб-ТЕМОМ. Упоређују се резултати ФИБТЕМА и ЕХТЕМА
<b>КОНТРОЛА</b>		8 сати стабилна на 2-8°C. Замрзнута стабилна 39 дана.	

На табели бр.5. Приказани су тестови који се раде на РОТЕМ апарату са дијагностичким значајем

У савременој медицини, где минути одлучују о животу пацијента, *ROTEM* анализатор је пронашао своје место због низа предности које поседује: обезбеђује брзу дијагностику-непосредно поред пацијента, врши детекцију и диференцијацију хируршких од не хируршких крвављења, омогућава циљану терапију, резултати доступни у периоду 5-10 минута, смањује боравак болесника у болници, омогућава уштеду крви и крвних деривата те самим тим смањује ризик од компликација, поседује могућност чувања базе података на меморијској картици. Међутим *ROTEM* не детектује следећа страња: Ефекте Аспирина, *Clopidogrela* или *Reopro*® на тромбоците, не детектује дејство неких антикоагуланаса на пример *LMWH* и не детектује дефицијенцију *Von Willebrand*-овог фактора. Вазно је навести и да се на основу самог изгледа *ROTEM* налаза веома брзо може поставити сумња или чак и дијагноза поремећаја хемостазе, што је приказано на следећој схеми бр.14.

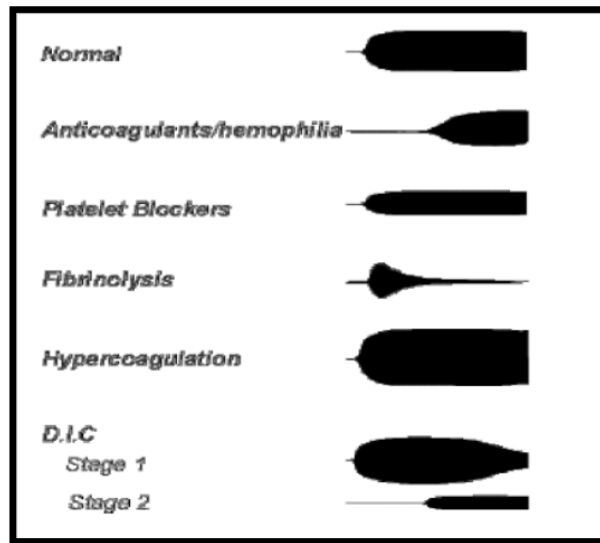


Схема бр.14. Интерпретација налаза на основу облика тромбеластографа

### **Multiplate – анализа агрегабилности тромбоцита**

Као што је познато тромбоцити играју веома важну ако не и кључну улогу у процесу хемостазе. Они такође имају своју улогу у развоју артеријске тромбозе и последичног инфаркта миокарда и цереброваскуларног инсулта-шлога. Број тромбоцита није довољно информативан јер не представља предикцију за крварења или тромбозу. Пацијенти који су на антиромбоцитној терапији интраоперативно и постоперативно значајно крваре због измењене функције тромбоцита.<sup>176</sup> Веома важан параметар за ту предикцију представља функција тромбоцита. Функција тромбоцита може бити поремећена не само наследним болестима тромбоцита већ и лековима.

Узимајући у обзир да се данас користи велики број препарата који мењају функцију тромбоцита појавила се и потреба да се мери та промена функције тј. да се квантификује и верификује терапијски одговор на антиромбоцитну терапију. Мултиплате анализатор нам омогућава да верификујемо и квантификујемо ту промену функције тромбоцита.<sup>177</sup> Анализе се могу урадити пре интервенције и самим тим спречити појава компликација у смислу одлагања хируршке интервенције или кориговања измењених функција тромбоцита у смислу давања трансфузије тромбоцита или ињекције Дезмопресина. Овом анализом ми у ствари стратификујемо и ризик од крварења током операција. Мултиплате анализом ми имамо и могућност мониторинга антиромбоцитне терапије.<sup>178</sup>

Механизам мерења функције тромбоцита заснива се на мерењу брзине њихове агрегације.(Схема бр. 15.)

### Area under the curve (AUC)

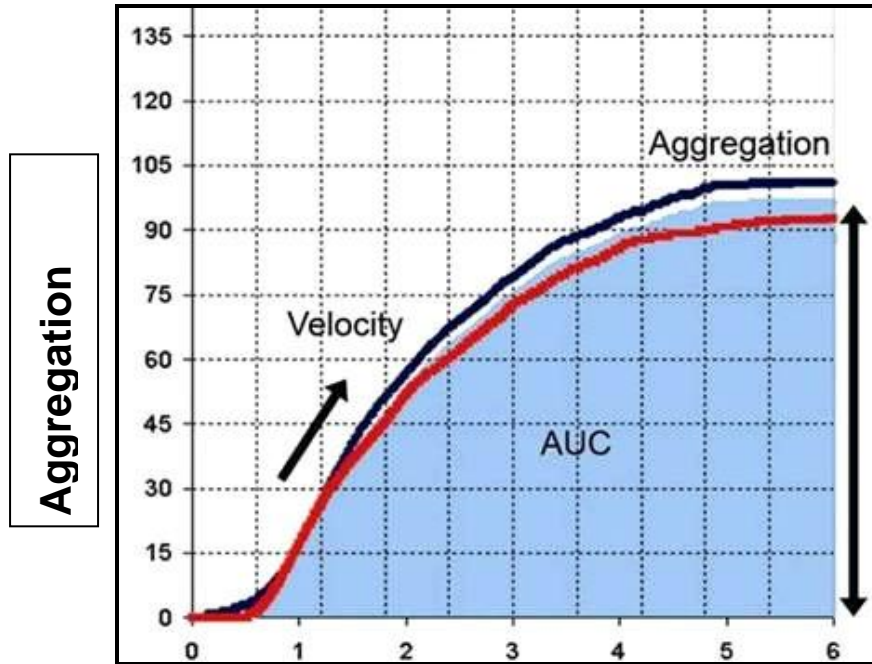


Схема бр.15. Изглед *Multiplate* налаза

Параметри који се прате током теста су површина испод криве, агрегација и брзина агрегације.Активирани тромбоцити се везују за површину сензора и тако граде једну врсту изолоатора што повећава импеданцу између електрода сензора што се бележи и преноси на дијаграм.

Тестови који се раде током анализе функције тромбоцита су *ASPI*, *ADP*, *COL*, *TRAP* и *RISTO* тест. Овим тестовима можемо одредити базалну функцију тромбоцита, различите путеве њихове активације као и одговор на различите антиромбоцитне лекове што је и приказано на табели бр. 6. и схемама 16, 17, 18 и 19.) у наставку.

ТЕСТ	Активира	Сензитиван	Није сензитиван
<i>ASPI test</i>	<i>arachidonic acid</i> : конвертује се у <i>TXA2</i> од стране тромбоцитне	<i>aspirin</i> , <i>llb/llla</i> антагонисти	<i>clopidogrel</i> , <i>vWF</i>
<i>ADP test</i>	<i>ADP</i> : Везује се за <i>ADP</i> рецепторе на тромбоцитима	<i>clopidogrel</i> , <i>llb/llla</i> антагонисти	<i>aspirin</i> , <i>vWF</i>
<i>ADP test HS</i>	<i>ADP + prostaglandin E1</i> (Простагландин је природни инхибитор и повећава осетљивост теста за	<i>clopidogrel</i> , <i>llb/llla</i> антагонисти	<i>aspirin</i> , <i>vWF</i>
<i>TRAP test</i>	<i>TRAP-6 (thrombin receptor activating peptide)</i> : <i>TRAP-6</i> је потентни агонист који имитира тромбином акивирање тромбоцита	<i>llb/llla</i> антагонисти	<i>vWF</i> , <i>aspirin</i> , <i>clopidogre</i>
<i>COL test</i>	<i>collagen</i> : колаген активира тромбоците и изазива ослобађање арахидонске киселине из тромбоцитне мембране, која се конвертује од стране	<i>aspirin</i> , <i>llb/llla</i> антагонисти	<i>clopidogrel</i> , <i>vWF</i>
<i>RISTO test</i>	<i>Ristocetin</i> : <i>vWF</i> зависна активација тромбоцита путем <i>Gplb</i> рецептора	<i>Bernard-Soulier</i> синдром, тешка <i>vWD</i> , <i>aspirin</i>	средње тешка <i>vWD</i>

Табела бр.6. Тестови који се раде на *Multiplat* анализатору и њихова тумачења

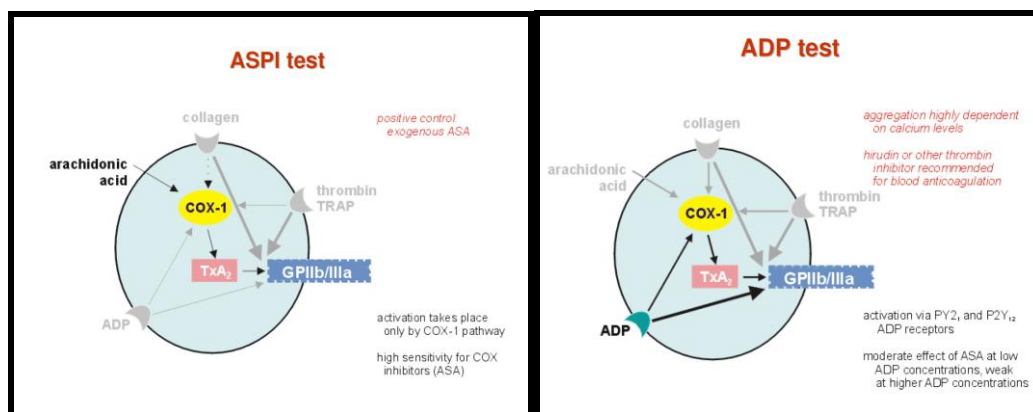


Схема бр.16 и 17. *ASPI* тест служи и за мониторинг терапије *COX1* инхибиторима као што је Аспирин док *ADP* тест служи за мониторинг терапије *Klopidogrelom* и *llbllla* антагонистима

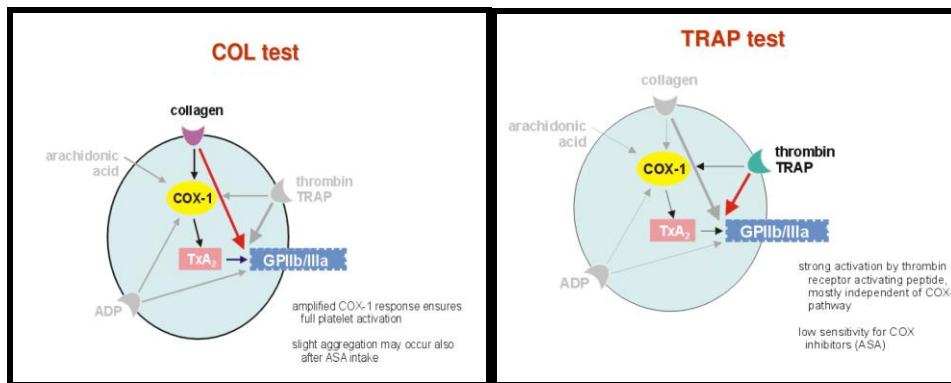
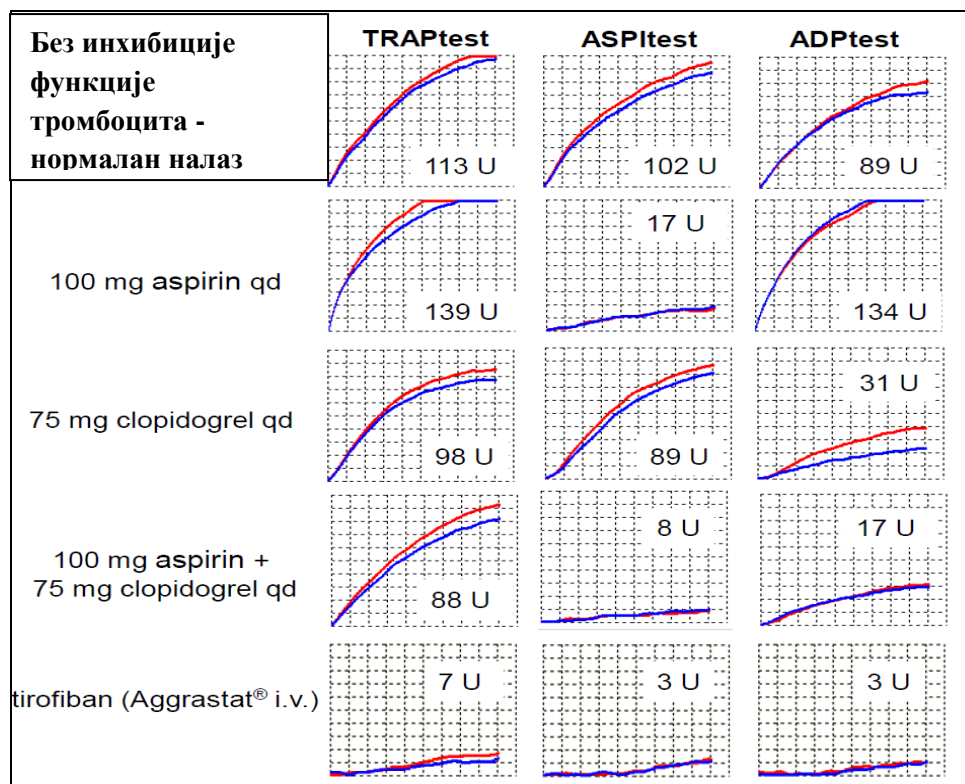


Схема бр.18. и 19. COL тест служи за мониторинг терапије Аспирином и *IbIIIa* антагонистима док TRAP тест служи за мониторинг терапије са *IbIIIa* антагонистима као што је *Aggrastat-om*.

Најчешће се у клиничкој пракси користе *ASPI*, *ADP* и *TRAP* тест што је и приказано на следећем графикону. (Графикон бр.3.)



Графикон бр. 3. Приказан је налаз нормалне агрегације тромбоцита и одговор тромбоцита на употребу антитромбоцитних лекова

## 2.0.A ХИПОТЕЗА

1. На основу измерених хемостазних параметара пре и током интервенције може се предвидети ризик од крварења и потреба за трансфузијом крви и крвних продуката.
2. Интраоперативни губитак крви је главни предиктор хемостазних поремећаја током реконструкције ААА.
3. Током отворене реконструкције ААА долази до већих поремећаја хемостазе него током ЕВАР процедуре.

## 2.0.Б КЛИНИЧКИ ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

Имајући у виду досадашња сазнања о хирушкоком лечењу ААА и компликацијама током лечења клинички циљеви били су:

1. Утврдити повезаност између хемостазних параметара мерених класичним хемостазним тестовима и такозваним „Point of Care“ тестовима са појавом крварења и тромбозе током и након отворене и ендоваскуларне реконструкције анеуризме абдоминалне аорте.

2. На основу хемостазних параметара и клиничке процене пре, током и након операције утврдити карактеристике хемостазних поремећаја који су карактеристични за нехирушко и хирушко крварење код хирушког лечења ААА.

3. На основу карактеристика болесника, величине ААА, биохемијског и општег хематолошког профила као и хемостазних параметара креирати скор за предикцију значајног крварења код болесника са ААА који се лече отвореном хирушкоком техником и ЕВАР-ом.

4. Употребом „Point of Care“ („Rotem“ и „Multiplate“) теста идентификовати поремећај хемостазе и функције тромбоцита и на основу добијених резултата вршити циљану и специфичну корекцију хемостазе са циљем смањења потрошње целе крви и њених деривата као и смањење раног постоперативног морталитета и морбидитета.



### 3.0. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА

#### 3.1. Врста студије:

Користили смо клиничку, опсервациону, нерандомизирану случај-контрола“ студију за процену промена у хемостазном систему током отворене (ОР) и ендоваскуларне (ЕВАР) реконструкције ААА.

#### 3.2. Место и студијска популација:

Истраживање је спроведено у Војномедицинској академији- Клиници за Васкуларну и Ендоваскуларну хирургију, Институту за медицинску биохемију, Институту за Радиологију, Институту за Медицинска Истраживања и Клиници за Анестезију и Интезивну терапију у периоду од 2011. до 2014. године. Испитивање је извршено у склопу Научно Истраживачког (НИ) задатка: *"Компарација ендоваскуларне реконструкције анеуризме абдоминалне аорте у односу на отворену-конвенционалну реконструкцију: клинички, патофизиолошки и молекуларни аспекти"*, одобреног одлуком Научног Наставног већа ВМА бр 16/494 од 27.03.2008. године, а у оквиру НИ Пројекта ВМА: *"Клинички, патофизиолошки и молекуларни аспекти трауме и инфламације"*. Студија је обухватила 70 пацијента који су оперисани због ААА у Клиници за Васкуларну и Ендоваскуларну хирургију ВМА, класичном и ендоваскуларном техником. Узорковање за испитивање је обављено по принципу „згодног“ узорка- уз задовољење критеријума за укључење у студију. Прву групу чинили су пацијенти код којих је ААА оперисана класичном (отвореном) техником (ОР група - 40 ), а другу групу пацијената који су оперисани ендоваскуларном техником (ЕВАР група - 30). Код свих пацијената ААА је потврђена МСЦТ налазом. Сви пацијенти који су оперисани имали су индикације за реконструкцију ААА по важећим и светски признатим критеријумима за лечење ААА<sup>179</sup> . Студијом су обухваћени и пацијенти код којих је учињена реконструкција симптоматске и руптуриране ААА као и пацијенти који су користили препарате АСА и клопидогрел у терапији.

Из студије су искључени пацијенти код којих се преоперативно знало да болују од хематолошких обољења, да су користили оралне антикоагулантне лекове, бубрежни болесници (серум креатинин већи од 200  $\mu\text{mol/L}$ ), болести јетре, активних инфламаторних болести и малигнитета.

### 3.3. Клиничка методологија

Анализирани су клинички и лабораторијски (општи хематолошки, биохемијски, имунолошки, хемостазни) параметри стандардни и нестандардни („Point of care“) хемостазни тестови. Крв је узимана венепункцијом на стандардан начин. Параметри су праћени преоперативно, интраоперативно, непосредно постоперативно, првог, трећег, седмог, четрнаестог и тридесетог дана. Непосредно преоперативно, интраоперативно и постоперативно је одређиван хемостазни статус ротационом тромбеластометријом (ROTEM). Анализирани су демографски и клинички параметри: старост, пол, коморбидитет, преоперативни скор америчке асоцијације анестезиолога (АСА)<sup>180</sup>, величина ААА, трајање операције, дужина клемовања аорте за ОР, количина изгубљене крви, количина надокнађене крви, интраоперативна диуреза, количина инфундованих кристалоидних и колоидних раствора, количина надокнађене крви и продуката крви (тромбоцити, концентровани фибриноген, криопреципитат, свежа смрзнута плазма (ССП)) и количина добијеног контраста за ЕВАР процедуру. Основни хематолошки профил подразумевао је праћње број леукоцита, еритроцита, тромбоцита, хематокрит, грам хемоглобин што смо пратили помоћу Advia120, Advia2120, Sapphire.

Основне биохемијске параметре глукоза, уреа, креатинин, укупни протеини, албумини одређивани су помоћу *Advia1800*, *Dimension Max* а ЦРП помоћу *Imunohemija BNIII*. Стандардним хемостазним тестовима пратили смо аПТТ, ПВ, ТВ, Д-димер, ИНР, помоћу *HEMOSTAZA BCS HP*, *BCT*, а нестандардним тестовима „Point of care“ - „ROTEM“ и „Multiplate“ тестом пратили смо нестандардне хемостазне параметре. Одређиван је и ниво фактора коагулације тј. фибриногена, антитромбина III, ФII, ФV, ФVII, ФVIII, ФX, као и агрегабилност и функција тромбоцита такође помоћу *HEMOSTAZA BCS HP*, *BCT*. Поменути параметри су одређивани у горе наведеним интервалима. Нестандардни хемостазни тестови („Point of care“) су одређивани помоћу: ROTEM® delta уређаја интраопериативно у 4 тачке ( А. Пре увођења у анестезију, Б. 10 минута након постављене проксималне клеме на врат ААА, Ц. 10 минута након отпуштања аортне клеме, Д. сат времена након завршене операције за ОР групу а за ЕВАР групу А. Пре увођења у анестезију, Б. 10 минута након постављеног уводника за тело СГ, Ц. 10 минута након постављене контралатералне ноге СТ тј. након успостављања крвотока у доњим екстремитетима, Д. сат времена након завршене операције. ) а функција тромбоцита помоћу

*Multiplate* анализатора Dynabyte GmbH, Munich, Germany, . Евидентиране су оште и специфичне компликације у раном постоперативном периоду (срчана декомпензација, респираторна инсуфицијенција, крварење, реинтервенције и конверзије за ЕВАР групу, рана инфекција оперативне ране, као и рани постоперативни морбидитет и морталитет. Свим пацијентима је детаљно објашњен план истраживања, а њихова сагласност била је на добровољној основи, са потписом на формулару одобреном од етичког комитета. Клиничко истраживање је одобрено од стране Етичког комитета Војномедицинске академије дана 24.03.2011. године.

### **3.4..ХИРУРШКА ТЕХНИКА**

#### **3.4.а. ОР група**

Хируршки приступ ААА код свих пацијената у ОР групи била је медијална лапаротомија са трансперитонеалним приступом абдоминалној аорти и илијачним крвним судовима. Након отварања трбушне дупље и стандардне хируршке експлорације органа трбуха приступи се ААА на следећи начин: трансверзални колон се помери пут кранијално, а танка црева пут латерално. Затим се учини мобилизација дуоденума у свом делу који је у контакту са ААА. У следећем кораку се пресече фасција ретроперитонеума у делу од рачве аорте до висине реналних крвних судова. Идентификује се доња мезентерична артерија која се двоструко лигира и пресече. Након тога се уради идентификација леве реналне вене, која својим попречним током пролази изнад врата анеуризме, а у око 1% она иде ретроартално и могућа је њена повреда са значајним крварењем током постављања клеме. Затим се ради дисекција врата ААА све до нивоа одвајања бубрежних артерија и његова припрема за постављање клема .При препарисању врата ААА води се рачун да се не повреди лева гонадална вена која се улива у леву реналну вену, а са десне стране на доњу шуљу вену која блиско належе на ААА а чија повреда такође даје масивна крварења. Дистално препарисање и контрола крвних судова зависи од планиране реконструкције. Уколико се ради интерпозит тубуларног графта биће довољно и препарисати и припремити за клемовање обе заједничке илијачне артерије, дисталније за аортобилијачну или у нивоу препона за аортобифеморалну реконструкцију. Обратити пажњу да се током њиховог препарисања не повреди пратеће вене као и уретери. Током рада не манипулисати анеуризмом на груб начин да не би дошло

до дисталне емболизације из интралуминалног тромба који може довести исхемије екстремитета. Сачувати еригентне нераве, ради очувања сексуалне функције. Уколико се током реконструкције ААА појаве знаци исхемије левог колона, неопходно је реимплантирати доњу мезентеричну артерију у реконструисану аорту. Након што се припреми аорта за клемовање да се хепарин интравенски у дози од 100 иј/ кг ТТ и сачека 5 мин након чега се приступи клемовању аорте . Након проксималног и дисталног клемовања аорте учини се уздужна аортотомија, целом дужином анеуризматске вреће. Евакуише се тромб и тромботичне наслагe на зиду анеуризме. Идентификују се лумбалне артерије које се реше шав лигатурама Најпре се креира проксимална анастомоза између аорте и графта по типу Т-Т анастомозе ендоеуризматски, континуираним проленским шавом 3-0. У већини случајева, могуће је креирати дисталну анастомозу непосредно пре аортне бифуркације такође ендоеуризматски (тубуларни графт). Уколико се анеуризма простире и на заједничке илијачне артерије, или су оне атеросклеротски измењене тако да је проток ка доњим екстремитетима редукован, онда се дисталне анастомозе креирају пре рачвања илијачних артерија по типу Т-Т анастомозе, или на заједничким феморалним артеријама по типу Т-Л анастомозе (бифуркациони графт). Током реконструкције води се рачун да се сачува проток, барем кроз једну унутрашњу илијачну артерију, ради адекватне васкуларизације сигмоидног колона и органа мале карлице. Након завршене реконструкције и отпштања васкуларних клема уколико нема значајног хирушког крварења даје се Протамин интравенски у адекватној дози у односу на Хепарин ( 100 ИЈ Хепарина :1мг Протамина). Након успостављене циркулације и контроле хемостазе уради се сутура остатака анеуризматске вреће преко графта а затим и сутура ретроперитонеума. Танка црева, колон и оментум врате у првобитни положај и затвори лапаротомијска инцизија на типичан начин. Уколико је рађена реконструкција на феморалним крвним судовима , у оперативне ране се ставе дренажи ради контроле крварења и евакуације евентуалног садржаја а операитне инцизије затворе на типичан начин. Након завршене операције и превијања оперативних рана пацијент се премешта у јединицу хирушке интензивне неге. Сваки пацијент је непосредно преоперативно, као и наредних седам дана након операције добијао антибиотик парентерално

#### **3.4.b. ЕВАР група**

Ендоваскуларна реконструкција ААА извршена је отвореним приступом кроз феморалне артерије (хирушка препарација феморалних крвних судова у ингвиналном пределу-инцизија коже 2цм ). Након пласирања уводника и интраваскуларног катетера у супрареналну регију учињена је класична контрастна ангиографија, са јодним контрастом (*Optiray 350*, произвођач *Tusco*) ради одређивања нивоа бубрежних артерија, рачве дисталне аорте и позиције илијачних артерија. Дато је 5000ИУ хепарина интравенски и након 5мин пласиран је уводник за трункус графта и прекинута циркулација кроз АФС исте стране. Уводник је пласиран до нивоа реналних артерија и након контроле позиције тела СГ извршена је његова имплантација у инфраренални сегмент аорте и почетни део илијачне артерија, након тога је из супротне феморалне артерије учињено пласирање контралатералног илијачног екстендера стент графта и на тај начин извршена је ексклузија ААА из циркулације. Опет је учињена контролна аортографија са контрастом ради верификације положаја СГ, постојања ендолика, и потврде ексклузије ААА. Након констатовања да је позиција уредна и да нема значајног ендолика приступи се затварању артериотомијских инцизија и након тога отпуштање клема са артерија. Учини се егзактна хемостаза, поставе дренажи у обе феморалне инцизије и ране затворе и превију на типичан начин. Након тога пацијент се премешта у Хирушку јединицу интензивне неге на даље посматрање. Укупна количина једног контрастног средства коју је сваки пацијент ЕВАР групе добио током процедуре кретала се између 100мл и 150 мл ( просечно око 120 мл). И ОП и ЕВАР реконструкција код свих пацијената рађена је у општој ендотрахеалној анестезији. Сваки пацијент је непосредно преоперативно добио парентерално антибиотик најчешће Цефироксим 1,5 гр., као и наредних седам дана.

### **3.5. АНЕСТЕЗИЈА код ААА**

За премедикацију користићен је Бенседин 10мг интрамускуларно непосредно пред увођење пацијента у операциони блок. Свим пацијентима је преоперативно пласиран уринарни катетер за интраоперативно и постоперативно праћење диурезе. Пацијентима код ОР пласирана је и назогастрична сонда која је стајала до успостављања перисталтике црева. Интраоперативни мониторинг се састојао у континуираном праћењу електрокардиограма и срчане фреквенце, , неинвазивном и инвазивном праћењу артеријског притиска, сатурације хемоглобина кисеоником методом пулсне оксиметрије, континуираном праћењу централног венског притиска, праћењу диурезе, губитака крви и непрекидном клиничком праћењу

пацијента.Надокнада волумена је вршена раствором Рингер лактата 15 мл/кг/х. Индикација за трансфузију ресуспендованих еритроцита је била вредност хемоглобина испод 80 г/Л.Пре клемовања аорте код оворене класичне хирушке реконструкције,а непосредно пре пласирања стент графта код ендоваскуларне реконструкције, примењиван је хепарин у дози од 100 иј/ кг ТТ. Непосредно по буђењу пацијенти су транспортовани у јединицу интензивне неге. Првог постоперативног дана пацијенти код којих је учињена класична, отворена реконструкција ААА су транспортовани на одељење уколико су испуњени следећи критеријуми:хемодинамска стабилност, одсуство знакова инсуфицијенције виталних органа и стабилни лабораторијски параметри. Пацијенти код којих је учињена ендоваскуларна реконструкција су након мониторинг у хирушкој интензивној нези у трајању од два сата,транспортовани на одељење.

### 3.6. Статистичка обрада података

У овој студији коришћене су дескриптивне и аналитичке статистичке методе.

Од дескриптивних, коришћени су:

- Апсолутни и релативни бројеви (н, %)
- Мере централне тенденције (аритметичка средина, медијана)
- Мере дисперзије (стандардна девијација, интервал варијације)

Од аналитичких статистичких метода, коришћени су тестови разлике и анализа повезаности.

Од тестова разлике коришћени су:

- параметарски (*t test* и *MIX* модел)
- непараметарски (*Hi-kvadrat* тест, *Mann-Whitney U* тест).

Подаци који нису имали нормалну расподелу, трансформисани су логаритамском трансформацијом ради добијања нормалне расподеле која је један од услова за извођење параметарских метода.

За испитивање повезаности, коришћена је корелациона анализа (*Pirsonova* и *Spirmanova*), а да би се одредили статистички значајни предиктори крварења, коришћена је линеарна регресиона анализа.

Резултати су приказани табеларно и графички.

*P* вредност која је узета за одбацивање нулте хипотезе је 0,05.

Величина узорка је израчуната на основу разлике у губитку крви , током класичне и ЕВАР операције а на основу прегледа литературе<sup>181, 182</sup>.

Сви подаци су обрађени у *SPSS 20.0* софтверском пакету (*Čikago, Illinois, SAD*).

## 4.0. РЕЗУЛТАТИ

У студију је ушло укупно 70 пацијената, подељених у две групе, у зависности од хирушке процедуре. Прва, ЕВАР група броји 30 пацијената (42,8%), док друга, ОР броји 40 пацијената (57,2%). Просечна старост свих пацијената у студији износи  $67,4 \pm 9,1$  година. Најмлађи пацијент имао је 42 године док је најстарији пацијент имао 87 година старости. Од укупно 70 пацијената, 66 пацијената (94,3%) су мушког пола, док су 4 пацијента (5,7%) женског пола.

Дескриптивна статистика ЕВАР и ОР групе у односу на социодемографске карактеристике је приказана у табели 1.

	Група		Резултат тестирања
	ЕВАР	ОР	
Старост	$68,8 \pm 11,0$	$66,3 \pm 7,4$	$t=1,153; p=0,253$
Пол мушки	29 (96,7%)	37 (92,5%)	$X^2=0,552; p=0,630$
Дијаметар анеуризме	$7,03 \pm 1,23$	$6,64 \pm 2,03$	$Z=-1,679; p=0,096$
АСА скор			
2	2 (6,9%)	17 (43,6%)	
3	13 (44,8%)	18 (46,2%)	$X^2=16,818; p<0,001$
4	14 (48,3%)	4 (10,3%)	

Табела 1. Социодемографске карактеристике пацијената и клиничке карактеристике у односу на групе

Из табеле се види да се ради о групама пацијената са сличном дистрибуцијом по старости, полу и дијаметру анеуризме. Једина значајна разлика између група односи се на АСА скор. Већа учесталост вишег скорa је у ЕВАР групи пацијената, док пацијенти групе ОР имају већу учесталост пацијената са мањим скором.

Даље је анализирана разлика између група по питању карактеристика саме операције. Дистрибуција пацијената у односу на карактеристике операције према испитиваним групама приказана је у табели 2.

	Група		Резултат тестирања
	ЕВАР	ОР	
Трајање операције	102,9±34,8 (120)	167,0±58,1 (150)	Z=-4,564; p<0,001
Интраоперативно крварење	389,6±161,6 (350)	1058,2±722,9 (800)	Z=-5,914; p<0,001
Интраоперативно крварење			
<800 мл	28 (96,6%)	19 (48,7%)	X <sup>2</sup> =17,829; p<0,001
800+ мл	1 (3,4%)	20 (51,3%)	
Сатна диуреза	4,85±2,56 (4,16)	4,91±2,71 (4,16)	Z=-0,056; p=0,955
Дужина клеме	-	59,0±24,6 (50)	-
Количина контраста	135,2±7,3	-	-

Табела 2. Карактеристике операције у односу на групе

Трајање операције и интраоперативно крварење, очекивано су статистички значајно већи у отвореној операцији, што је и потврђено Mann-Whitney U тестом и Ни-квадрат тестом, док је сатна диуреза готово идентична у обе групе. Дужина клеме и количина контраста специфични су за испитивану групу тако да су групе по овом питању неупоредиве.

Сви пацијенти добијали су супституциону терапију на основу индикација.

Дескриптивна статистика свих параметара супституционе терапије по групама приказана је у табели 3.



	Група		Резултат тестирања
	ЕВАР	ОР	
Трансфузија крви	1(3,4%) (340мл±0,0)	26 (66,7%) (1200мл±860)	$X^2=27,766$ ; $p<0,001$ ).
ССП	0 (0%)	7 (17,9%)	$X^2=5,802$ ; $p=0,037$
Кристалоиди	1120,7415,2 (1000)	5051,3±1271,1 (5000)	$t=-18,059$ ; $p<0,001$
Колоиди	1 (3,4%)	25 (64,1%)	$X^2=25,910$ ; $p<0,001$
Хепарин	5000±0,0	7730,77±1213,1 (8000)	$t=-14,058$ ; $p<0,001$
Протамин	0 (0%)	37 (94,9%)	$X^2=60,351$ ; $p<0,001$
Транексамична кис.	0 (0%)	1 (2,6%)	$X^2=0,755$ ; $p=1,000$
Хемокомплетан	0 (0%)	3 (7,7%)	$X^2=2,334$ ; $p=0,255$
Криопреципитат	0 (0%)	1 (2,6%)	$X^2=0,755$ ; $p=1,000$
Тромбоцити	0 (0%)	4 (10,3%)	$X^2=3,160$ ; $p=0,130$

Табела 3. Супституциона терапија по групама

На основу резултата из табеле 3, видимо да се групе значајно разликују по количини трансфундоване крви, ССП-у, кристалоидима, колоидима, хепарину и протамину, док остале разлике нису значајне. Наиме, када су у упитању протамин, транексамична киселина, хемокомплет, криопреципитат и тромбоцити, ниједан пацијент у групи ЕВАР нема позитиван овај параметар, док у групи ОР има одређен број пацијената који имају позитивне ове параметре.

Сваки од наведених параметара је већи, односно учесталији у групи ОР у односу на групу ЕВАР.

У оба терапијска приступа праћена је и појава и учесталост компликација. Дистрибуција пацијената у односу на компликације приказана је у табели 4.

	Група		Резултат тестирања
	ЕВАР	ОР	
Срчано попуштање	1 (3,3%)	6 (15%)	$X^2=2,593$ ; $p=0,226$
ХОБП	1 (3,3%)	5 (12,5%)	$X^2=1,838$ ; $p=0,228$
ССИ	1 (3,3%)	6 (15%)	$X^2=2,593$ ; $p=0,226$
Тромбоемболија	0	1 (2,5%)	$X^2=0,761$ ; $p=1,000$
Повреда уретера	0	1 (2,5%)	$X^2=0,761$ ; $p=1,000$
Повреда ДШВ	0	1 (2,5%)	$X^2=0,761$ ; $p=1,000$
Повреда УИВ	0	1 (2,5%)	$X^2=0,761$ ; $p=1,000$
Ендолеак	2 (6,7%)	0	$X^2=2,745$ ; $p=0,180$
Егзитус	0	3 (7,5%)	$X^2=2,351$ ; $p=0,255$

Табела 4. Компликације у односу на групе

Из табеле се види да нема значајних разлика између ове две групе по компликацијама. Евидентно је да је нешто већи проценат компликација као што су срчано попуштање, ХОБП, ССИ у групи ОТВОРЕНА, али ова разлика није статистички значајна. Такође, смртни исход није забележен у групи ЕВАР док је у групи ОТВОРЕНА било пацијената са смртним исходом. Ова разлика такође, није статистички значајна.

Даља анализа односи се на поређење испитиваних група по лабораторијским параметрима, поређењем између група и компарацијом вредности параметара унутар самих група у одређеним временским периодима када је рађена анализа.

### Гликемија у односу на групе

Групе пацијената су упоређиване у односу на гликемију у сваком од 7 мерења. Дескриптивна статистика испитиваног параметра по групама је приказана у табели 5.

Мерење	Група				<i>p</i> вредност
	ЕВАР		ОР		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
преоперативно	5.14	.97	5.42	1.46	0.404
постоперативно	5.93	1.07	9.06	2.33	<0.001
1. дан	6.16	1.21	7.68	2.37	0.008
3. дан	6.16	1.47	6.32	1.91	0.810
7. дан	5.89	1.22	6.03	1.35	0.666
14. дан	4.52	.76	6.22	1.32	<0.001
30. дан	5.27	1.48	5.82	.93	0.107

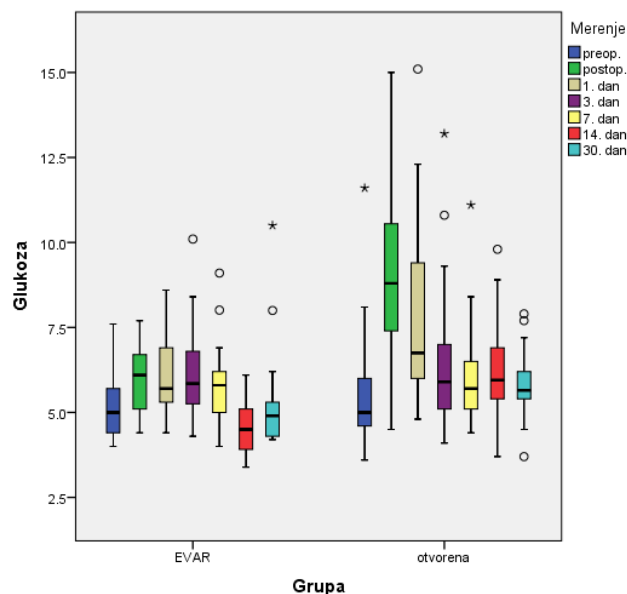
Табела 5. Гликемија у односу на групе

Из табеле се види да у обе групе постоји раст гликемије али је евидентно да је он већи у ОР групи. Тиме се добијају значајне разлике у постоперативном мерењу, првом дану и 14. дану. На крају, обе групе имају сличне вредности, исто као што је то било и на почетку, пре операције.

Анализирајући ове податке МИХ моделом утврђено је да постоји статистички значајна разлика између група ( $F=14,930$ ;  $p<0,001$ ), постоји значајна разлика у између ових седам мерења ( $F=30,162$ ;  $p<0,001$ ), а постоји и статистички значајна интеракција врсте операције и времена ( $F=9,756$ ;  $p<0,001$ ).

Накнадним поређењима је утврђено да је већина значајних разлика између мерења значајна у групи, док је мали број значајних разлика у групи ЕВАР.

Дистрибуција пацијената у односу на гликемију у ових седам мерења је приказана и графички (Графикон 1).



Графикон 1. Гликемија у односу на групе

### Уреа у односу на групе

Аналогно анализи разлике група у односу на гликемију, анализирана је и уреа. Обзиром да је дистрибуција у овом случају није нормална, дескриптивна статистика приказана је у виду аритметичке средине са стандардном девијацијом и медианом, а статистичка анализа је рађена на трансформисаним подацима.

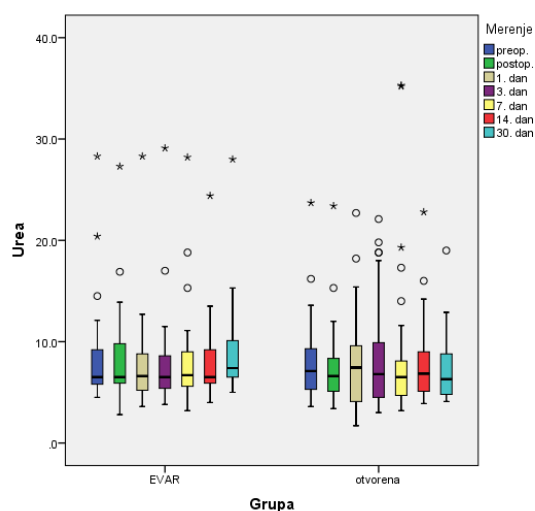
Дескриптивна статистика урее у односу на групе је приказана у табели 6.

Мерење	Група						p вредност
	ЕВАР			ОР			
	Аритметичка средина	СД	Медиан	Аритметичка средина	СД	Медиан	
преоперативно	8.47	5.12	6.5	7.92	3.91	7.1	0.657
постоперативно	8.20	4.79	6.5	7.36	3.71	6.6	0.430
1. дан	7.76	4.73	6.6	7.56	4.46	7.4	0.621
3. дан	7.98	4.98	6.5	8.26	5.05	6.8	0.916
7. дан	8.16	5.06	6.7	8.59	7.36	6.5	0.883
14. дан	8.06	3.97	6.5	7.83	3.99	6.8	0.684
30. дан	8.83	4.50	7.4	7.30	3.27	6.3	0.039

Табела 6. Уреа у односу на групе

Као што се види из табеле, промена урее је далеко мања него што је била промена гликемије. Наиме, просечне вредности и медијане благо варирају у времену у обе групе и разлика је једино статистички значајна на крају праћења.

Линеарним МИХ моделом утврђено је да нема статистички значајне разлике у промени испитиваног параметра код свих пацијената заједно ( $F=2,079$ ;  $p=0,069$ ), али је веома близу конвенционалног нивоа значајности, нема статистички значајна разлике између група ( $F=0,386$ ;  $p=0,537$ ), али постоји статистички значајан утицај групе на промену испитиваног параметра у времену ( $F=2,336$ ;  $p=0,043$ ). Дистрибуција пацијената у односу на уреу у ових седам мерења је приказана и графички (Графикон 2).



Графикон 2. Групе у односу на уреу

### Креатинин у односу на групе

Као и у случају урее, дескриптивна статистика везана за креатинин приказана је у виду аритметичке средине са стандардном девијацијом и медианом, а статистичка анализа је рађена на трансформисаним подацима.

Дескриптивна статистика кретинина у односу на групе је приказана у табели 7.

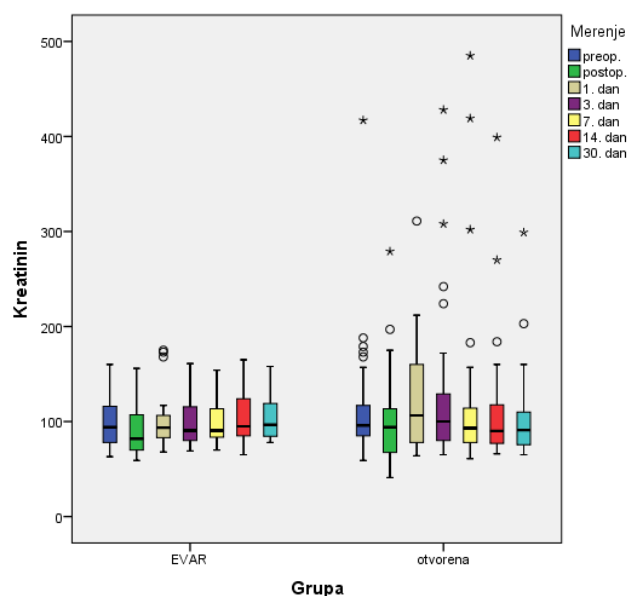
Мерење	Група						р вредност
	ЕВАР			ОР			
	Аритметичка средина	СД	Медиан	Аритметичка средина	СД	Медиан	
преоперативно	99.0	25.8	94	112.4	58.9	96	0.266
постоперативно	90.9	24.8	82	100.2	46.5	94	0.341
1. дан	99.7	28.4	93	118.9	51.9	106	0.079
3. дан	98.9	24.4	90	129.3	85.1	100	0.090
7. дан	99.1	23.6	90	121.3	91.5	93	0.223
14. дан	102.8	25.7	95	111.7	64.6	90	0.525
30. дан	102.8	22.9	96	102.8	46.5	91	0.966

Табела 7. Креатинин у односу на групе

Слично уреи, креатинин варира током времена у обе групе, али разлике између група нису значајне ни у једној од горе поменутих временских тачака.

На основу резултата МИХ модела утврђено је да постоји статистички значајна разлика у промени испитиваног параметра код свих пацијената заједно ( $F=8,490$ ;  $p<0,001$ ), нема статистички значајна разлике између група ( $F=1,478$ ;  $p=0,229$ ), а постоји статистички значајан утицај групе на промену испитиваног параметра у времену ( $F=2,649$ ;  $p=0,024$ ).

Ипак, та интеракција, иако значајна, слично као и када је у питању уреа, није клинички толико евидентна као што је то случају код гликемије. Дистрибуција пацијената у односу на креатинин у ових седам мерења је приказана и графички (Графикон 3).



Графикон 3. Групе у односу на креатинин

## Протеини по испитиваним групама

Протеини и албумин су праћени код свих пацијената и аналогно претходним анализама, урађена је дескриптивна и аналитичка статистика за наведени параметар.

Дескриптивна статистика протеина по групама за свако мерење посебно, приказана је у табели 8.

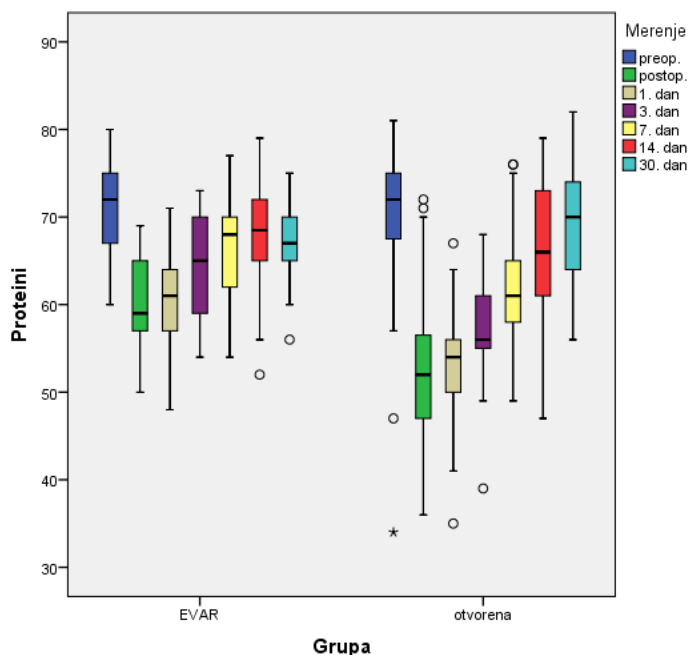
Мерење	Група				p вредност
	ЕВАР		ОР		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
преоперативно	70.6	5.7	69.2	9.2	0.519
постоперативно	59.8	5.6	52.6	9.4	0.002
1. дан	60.6	6.2	52.9	6.5	<0.001
3. дан	64.5	5.9	56.9	5.5	<0.001
7. дан	66.7	6.6	62.0	6.5	0.009
14. дан	67.8	6.5	66.0	7.9	0.449
30. дан	66.7	4.8	69.3	6.3	0.166

Табела 8. Групе у односу на протеине

За разлику од урее и креатинина, промена протеина по групама је доста другачија. Наиме, пад вредности протеина далеко је већи у ОР групи него што је то у ЕВАР групи. Даљи ток у оба случаја је враћање вредности протеина на почетни ниво, при чему је исти евидентнији у ОР групи.

На основу резултата МИХ модела утврђено је да постоји статистички значајна разлика у промени испитиваног параметра код свих пацијената заједно ( $F=44,927$ ;  $p<0,001$ ), статистички значајна разлика између група ( $F=11,732$ ;  $p=0,001$ ), постоји и статистички значајан утицај групе на промену испитиваног параметра у времену ( $F=6,598$ ;  $p<0,001$ ).

Дистрибуција пацијената у односу на протеине у ових седам мерења је приказана и графички (Графикон 4).



Графикон 4. Групе у односу на протеине

### Албумини по испитиваним групама

Слично протеинима, испитивани су и албумин у ове две групе. Дескриптивна статистика албумина по групама за свако мерење посебно приказана је у табели 9.

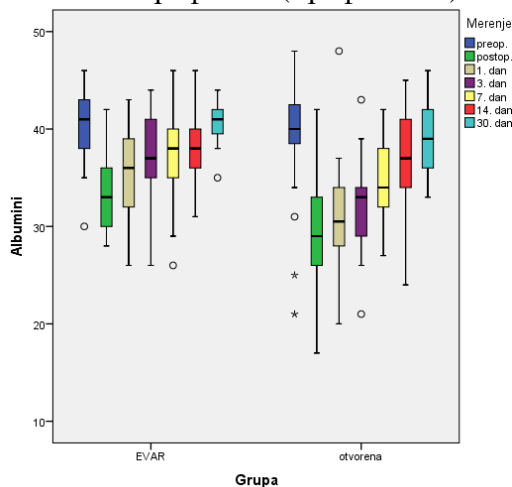
Мерење	Група				p вредност
	ЕВАР		ОР		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
преоперативно	40.48	3.91	39.72	5.25	0.564
постоперативно	32.95	3.78	29.16	5.52	0.007
1. дан	35.52	4.16	30.58	5.14	<0.001
3. дан	37.38	4.57	32.11	4.35	<0.001
7. дан	36.90	4.72	34.92	3.84	0.082
14. дан	38.43	3.28	36.97	4.65	0.254
30. дан	40.65	2.27	39.19	3.67	0.117

Табела 9. Групе у односу на албумине

Слично протеинима, постоји варијабилитет вредности албумина у времену у обе групе, али је он израженији у групи пацијената ОР. На основу резултата МИХ модела утврђено је да постоји статистички значајна разлика у промени испитиваног параметра код свих



пацијената заједно ( $F=41,593$ ;  $p<0,001$ ), статистички значајна разлика између група ( $F=13,787$ ;  $p<0,001$ ), постоји и статистички значајан утицај групе на промену успитиваног параметра у времену ( $F=3,233$ ;  $p=0,009$ ). Дистрибуција пацијената у односу на албумине у ових седам мерења је приказана и графички (Графикон 5).



Графикон 5. Групе у односу на албумине

### Леукоцити по испитиваним групама

Свим пацијентима праћени су и фактори инфламације. Један од њих су и леукоцити. Дескриптивна статистика леукоцита по групама за свако мерење посебно приказана је у табели 10.

Мерење	Група				p вредност
	ЕВАР		ОР		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
преоперативно	7.32	1.98	8.19	2.53	0.133
постоперативно	8.01	3.26	13.65	4.61	<0.001
1. дан	9.83	2.87	12.91	4.10	0.001
3. дан	8.94	2.14	10.94	4.28	0.024
7. дан	7.84	1.85	10.46	3.36	<0.001
14. дан	9.21	1.88	9.81	2.45	0.302
30. дан	7.85	3.19	8.71	1.88	0.132

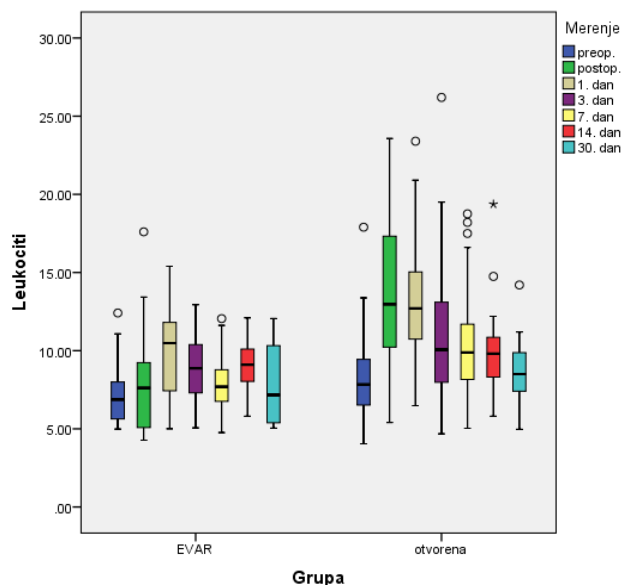
Табела 10. Групе у односу на леукоците

Анализирајући резултате из табеле 10, евидентно је да постоји варијација просечних

вредности у времену код обе групе пацијената, али је евидентно да у постоперативном период, далеко је већи скок вредности леукоцита у ОР групи. Тестирањем разлика између овде две групе установљено је да су просечне вредности врло сличне у преоперативном период и на крају, али постоје статистички значајне разлике у постоперативном току, што је и приказано у табели.

МИХ моделом је утврђено да постоји статистички значајна разлика у промени испитиваног параметра код свих пацијената заједно ( $F=14,156$ ;  $p<0,001$ ), статистички значајна разлика између група ( $F=16,688$ ;  $p<0,001$ ), а постоји и статистички значајан утицај групе на промену испитиваног параметра у времену ( $F=5,006$ ;  $p<0,001$ ).

Дистрибуција пацијената у односу на леукоцитие у ових седам мерења је приказана и графички (Графикон б).



Графикон б. Групе у односу на леукоците

### ЦРП по испитиваним групама

Поред леукоцита, праћен је и ЦРП као неспецифични параметар запаљења. Дескриптивна статистика ЦРП-а по групама приказана је у табели 11. Пошто се ради о параметру који нема нормалну расподелу, поред аритметичке средине и стандардне девијације, приказана је и медијана. Логаритамском трансформацијом је добијена нормална расподела па је аналитичка статистика рађена на трансформисаним подацима.

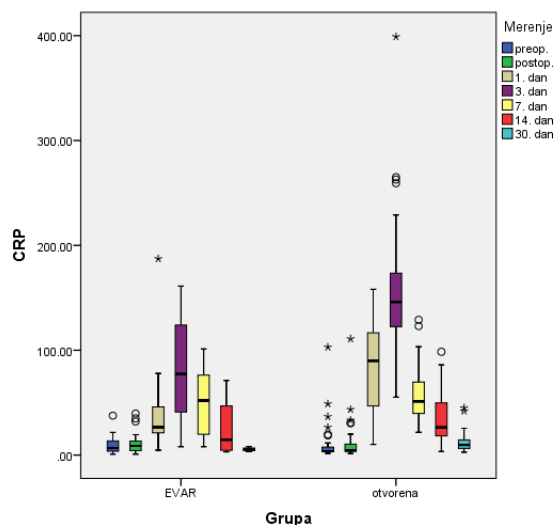
Мерење	Група						Р вредност
	ЕВАР			ОР			
	Аритметичка а средина	СД	Медиан	Аритметичка средина	СД	Медиан	
преоперативно	9.51	8.76	6.76	10.36	18.12	3.70	0.743
постоперативно	12.22	11.05	8.76	11.61	19.01	4.41	0.378
1. дан	40.71	38.58	26.61	83.22	41.68	89.80	<0.001
3. дан	82.46	47.73	77.35	156.74	65.27	146.0	<0.001
7. дан	48.96	30.85	52.0	55.70	25.93	51.16	0.111
14. дан	24.12	23.73	14.6	34.47	23.21	26.5	0.005
30. дан	5.51	2.40	5.4	12.47	9.26	9.65	0.328

Табела 11. Групе у односу на ЦРП

Слично леукоцитима, вредности ЦРП-а варирају током времена у свакој групи посебно. Ипак, евидентно је да је скок вредности нешто већи у ОР групи .

Анализирајући ове податке МИХ моделом утврђено је да постоји статистички значајна разлика у промени испитиваног параметра код свих пацијената заједно ( $F=98,632$ ;  $p<0,001$ ), постоји статистички значајна разлика између група ( $F=6,027$ ;  $p=0,017$ ), а постоји и статистички значајан утицај групе на промену испитиваног параметра у времену ( $F=7,694$ ;  $p<0,001$ ).

Дистрибуција пацијената у односу на ЦРП у ових седам мерења је приказана и графички (Графикон 7).



Графикон 7. Групе у односу на ЦРП

## Еритроцити по испитиваним групама

У даљој анализи испитивана је промена еритроцита по испитиваним групама. Дескриптивна статистика еритроцита по групама за свако мерење посебно приказана је у табели 12.

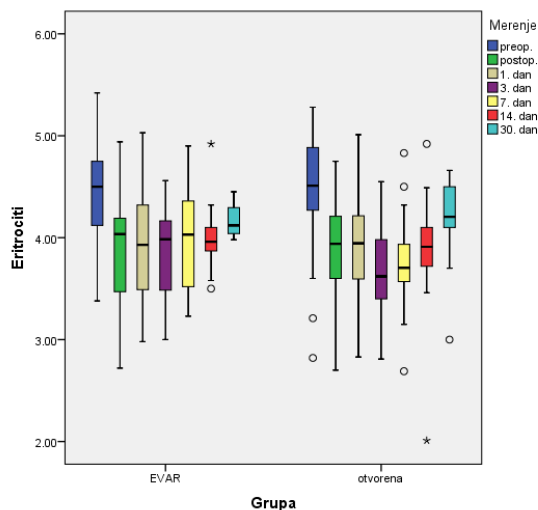
Мерење	Група				P вредност
	ЕВАР		ОР		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
преоперативно	4.44	.55	4.47	.56	0.891
постоперативно	3.87	.57	3.88	.45	0.968
1. дан	3.94	.57	3.93	.51	0.937
3. дан	3.86	.45	3.64	.46	0.090
7. дан	3.95	.50	3.74	.39	0.064
14. дан	4.01	.32	3.91	.45	0.387
30. дан	4.17	.20	4.20	.33	0.671

Табела 12. Групе у односу на еритроците

Иако постоји промена вредности у свакој групи посебно, евидентно је да нема значајних разлика између група по просечним вредностима еритроцита у свакој тачки мерења.

На основу резултата МИХ модела утврђено је да постоји статистички значајна разлика у промени испитиваног параметра код свих пацијената заједно ( $F=17,748$ ;  $p<0,001$ ), нема статистички значајна разлике између група ( $F=0,566$ ;  $p=0,455$ ), а нема ни статистички значајног утицај групе на промену испитиваног параметра у времену ( $F=1,055$ ;  $p=0,400$ ).

Дистрибуција пацијената у односу на еритроците у ових седам мерења је приказана и графички (Графикон 8).



Графикон 8. Групе у односу на еритроците

## Хемоглобин по испитиваним групама

Аналогно анализи еритроцита, анализиран је и хемоглобин. Дескриптивна статистика хемоглобина по групама за свако мерење посебно приказана је у табели 13.

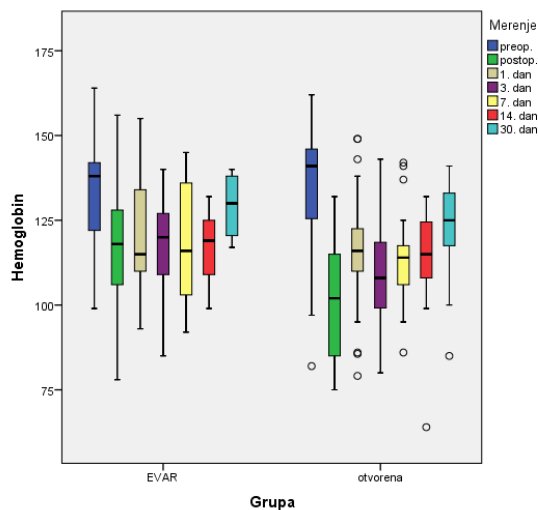
Мерење	Група				p вредност
	ЕВАР		ОР		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
преоперативно	134.3	16.8	134.8	17.9	0.936
постоперативно	117.3	18.7	101.5	16.8	0.001
1. дан	118.9	17.0	116.5	15.9	0.550
3. дан	117.9	14.4	108.7	13.8	0.017
7. дан	119.8	16.0	112.4	11.6	0.040
14. дан	116.5	10.5	114.3	12.5	0.484
30. дан	129.2	10.6	123.9	12.2	0.714

Табела 13. Групе у односу на хемоглобин

Као и када су у питању еритроцити, постоји врло сличан тренд промене вредности хемоглобин. Ипак, разлика је у томе што је овде постоперативно већи пад, који је и статистички значајно већи у ОР групи. Такође, разлике су значајне и у трећем и седмом дану између група.

На основу резултата МИХ модела утврђено је да постоји статистички значајна разлика у промени испитиваног параметра код свих пацијената заједно ( $F=24,070$ ;  $p<0,001$ ), статистички значајна разлика између група ( $F=3,968$ ;  $p=0,051$ ), на самој граници конвенционалног нивоа значајности од 0,05), а постоји и статистички значајан утицај групе на промену испитиваног параметра у времену ( $F=3,958$ ;  $p=0,002$ ).

Дистрибуција пацијената у односу на хемоглобин у ових седам мерења је приказана и графички (Графикон 9).



Графикон 9. Групе у односу на хемоглобин

## Фактори коагулације

У даљој анализи испитивани су фактори коагулације, односно тромбоцити, фибриноген, фактор II, III, V, VII, VIII, X и АТЗ.

## Тромбоцити по испитиваним групама

Први испитивани фактор коагулације по групама су тромбоцити. Дескриптивна статистика тромбоцита по групама и у наведеним временским тачкама, приказана је у табели 14.

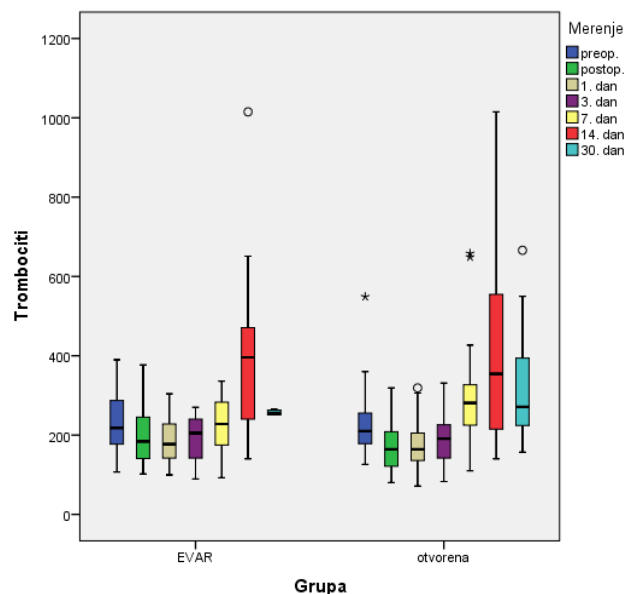
Мерење	Група				p вредност
	ЕВАР		ОР		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
преоперативно	227.52	71.39	227.00	78.09	0.978
постоперативно	194.59	65.82	172.79	58.35	0.048
1. дан	185.92	58.83	172.27	55.81	0.333
3. дан	190.11	56.16	187.39	60.66	0.863
7. дан	228.60	72.27	287.29	116.62	0.017
14. дан	409.12	221.49	397.58	219.92	0.501
30. дан	257.00	7.12	320.34	133.87	0.229

Табела 14. Групе у односу на тромбоците

Из табеле се види да је тренд промене тромбоцита врло сличан у обе групе, са одређеним варијацијама. Разлике су ипак евидентне у постоперативном периоду и седмог дана.

МIX моделом је утврђено да постоји статистички значајна разлика у промени испитиваног параметра код свих пацијената заједно ( $F=16,812$ ;  $p<0,001$ ), нема статистички значајна разлике између група ( $F=0,729$ ;  $p=0,396$ ), али постоји статистички значајан утицај групе на промену испитиваног параметра у времену ( $F=3,735$ ;  $p=0,004$ ).

Дистрибуција пацијената у односу на тромбоците у ових седам мерења је приказана и графички (Графикон 10).



Графикон 10. Групе у односу на тромбоците

### Фибриноген по испитиваним групама

Након тромбоцита, анализиран је фибриноген по групама и у свакој временској тачки посебно. Дескриптивна статистика наведеног крвног параметра приказана је у табели 15.

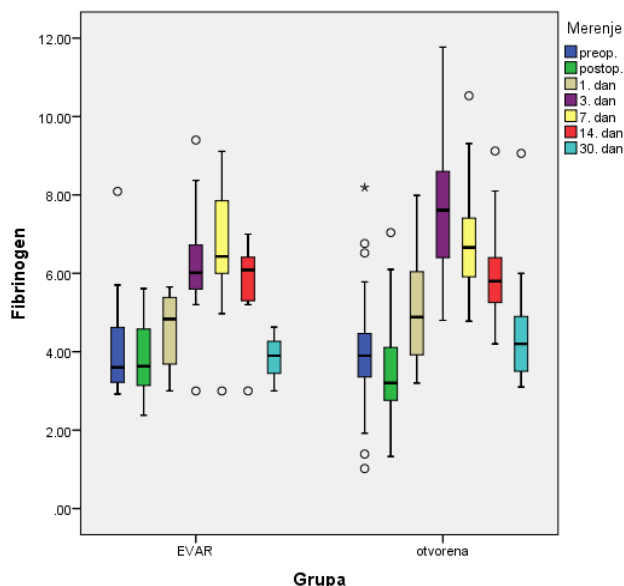
Мерење	Група				p вредност
	ЕВАР		ОР		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
преоперативно	4.16	1.37	3.94	1.48	0.610
постоперативно	3.81	.96	3.38	1.22	0.183
1. дан	4.55	1.01	5.06	1.24	0.169
3. дан	6.22	1.41	7.60	1.57	0.003
7. дан	6.72	1.64	6.78	1.27	0.908
14. дан	5.69	1.24	5.99	1.17	0.805
30. дан	3.84	.82	4.38	1.26	0.667

Табела 15. Фибриноген по групама

Слично као и код тромбоцита, постоји сличност у тренду промене вредности вибриногена, али са варијацијама у одређеним временским тачкама. Разлика између група је значајна у 3. дану, док остале разлике нису статистички значајне. На основу резултата MIX модела утврђено је да постоји статистички значајна разлика у промени испитиваног параметра код

свих пацијената заједно ( $F=50,402$ ;  $p<0,001$ ), нема статистички значајне разлике између група ( $F=0,179$ ;  $p=0,674$ ), али постоји статистички значајан утицај групе на промену испитиваног параметра у времену ( $F=4,986$ ;  $p<0,001$ ).

Дистрибуција пацијената у односу на фибриноген у ових седам мерења је приказана и графички (Графикон 11).



Графикон 11. Групе у односу на фибриноген

### Фактор коагулације II у односу на испитиваним групе

Дескриптивна статистика фактора коагулације II у односу на групе приказана је у табели 16.

Мерење	Група				p вредност
	ЕВАР		ОР		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
преоперативно	1.08	.25	1.16	.26	0.272
постоперативно	.83	.27	.87	.22	0.487
1. дан	.94	.17	.88	.22	0.309
3. дан	1.16	.25	1.15	.25	0.908
7. дан	1.22	.31	1.23	.28	0.729
14. дан	1.07	.28	1.23	.25	0.031
30. дан	1.14	.17	1.19	.19	0.254

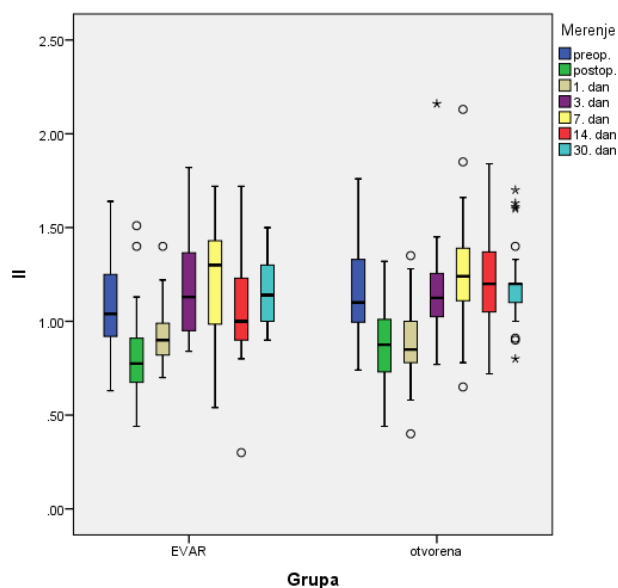
Табела 16. F II у односу на групе



Слично као и код претходник крвних параметара и овде постоји сличност у тренду просечних вредности. Наиме, из табеле се види да су све просечне вредности врло сличне и једина статистички значајна разлика је у 14. дану.

На основу резултата MIX модела утврђено је да постоји статистички значајна разлика у промени испитиваног параметра код свих пацијената заједно ( $F=18,734$ ;  $p<0,001$ ), нема статистички значајне разлике између група ( $F=1,123$ ;  $p=0,294$ ), а не постоји ни статистички значајан утицај групе на промену испитиваног параметра у времену ( $F=1,853$ ;  $p=0,105$ ).

Дистрибуција пацијената у односу на фацтор II у ових седам мерења је приказана и графички (Графикон 12 )



Графикон 12. Групе у односу на фацтор коагулације II

## Фактор коагулације V у односу на испитиваним групе

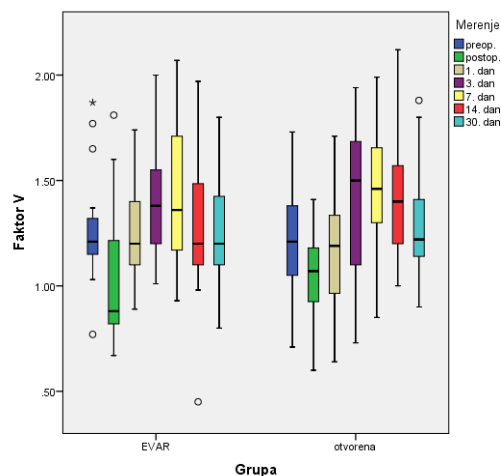
Аналогно фактору коагулације II, дескриптивна статистика фактора коагулације V је приказана у табели 17.

Мерење	Група				p вредност
	ЕВАР		ОР		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
преоперативно	1.27	.26	1.20	.26	0.331
постоперативно	1.03	.33	1.04	.19	0.922
1. дан	1.25	.22	1.16	.26	0.179
3. дан	1.40	.29	1.41	.35	0.818
7. дан	1.43	.34	1.44	.28	0.877
14. дан	1.28	.36	1.43	.28	0.079
30. дан	1.27	.23	1.29	.23	0.434

Табела 17. Групе у односу на фактор коагулације V

Готово идентична ситуација као што је била код фактора коагулације II је и код фактора коагулације V. Наиме, просечне вредности у сваком мерењу су врло сличне у обе групе, са једином разликом у 14. Дану, која у овом случају није статистички значајна, али је релативно близу конвенционалном нивоу статистичке значајности од 0,05. На основу MIX модела је утврђено да постоји статистички значајна разлика у промени испитиваног параметра код свих пацијената заједно ( $F=14.735$ ;  $p<0,001$ ), нема статистички значајне разлике између група ( $F=0.051$ ;  $p=0,822$ ), а не постоји ни статистички значајан утицај групе на промену испитиваног параметра у времену ( $F=1.637$ ;  $p=0,153$ ).

Дистрибуција пацијената у односу на фактор V у ових седам мерења је приказана и графички (Графикон 13).



Графикон 13. Групе у односу на фактор коагулације V

## Фактор коагулације VII у односу на испитиваним групе

Као и фактори II и V, дескриптивна статистика фактора коагулације VII је приказана у табели 18.

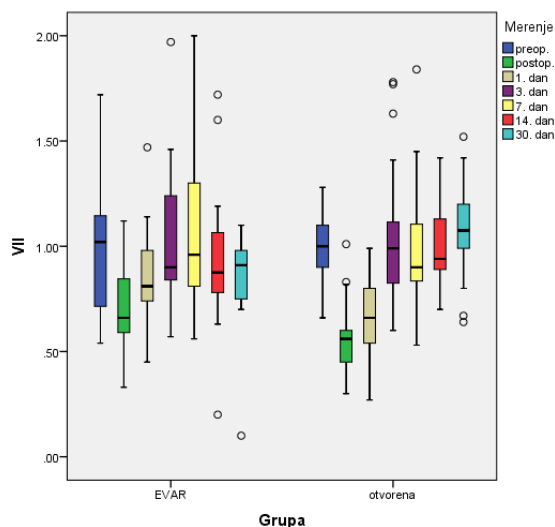
Мерење	Група				p вредност
	ЕВАР		ОР		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
преоперативно	.99	.30	1.00	.16	0.677
постоперативно	.70	.22	.56	.14	0.002
1. дан	.85	.21	.66	.18	<0.001
3. дан	1.03	.33	1.01	.28	0.769
7. дан	1.08	.35	.98	.26	0.193
14. дан	.92	.33	1.00	.18	0.211
30. дан	.84	.21	1.08	.19	<0.001

Табела 18. Фактор коагулације VII

За разлику од претходна два фактора коагулације, разлике по групама код фактора коагулације VII су значајне у више мерења, односно у постоперативном, првом дану и последњем дану.

На основу резултата MIX модела утврђено је да постоји статистички значајна разлика у промени испитиваног параметра код свих пацијената заједно ( $F=52,331$ ;  $p<0,001$ ), нема статистички значајне разлике између група ( $F=0,256$ ;  $p=0,615$ ), али постоји статистички значајан утицај групе на промену испитиваног параметра у времену ( $F=10,639$ ;  $p<0,001$ ).

Дистрибуција пацијената у односу на фактор VII у ових седам мерења је приказана и графички (Графикон 14).



Графикон 14. Групе у односу на фактор коагулације VII

## Фактор коагулације VIII у односу на испитиваним групе

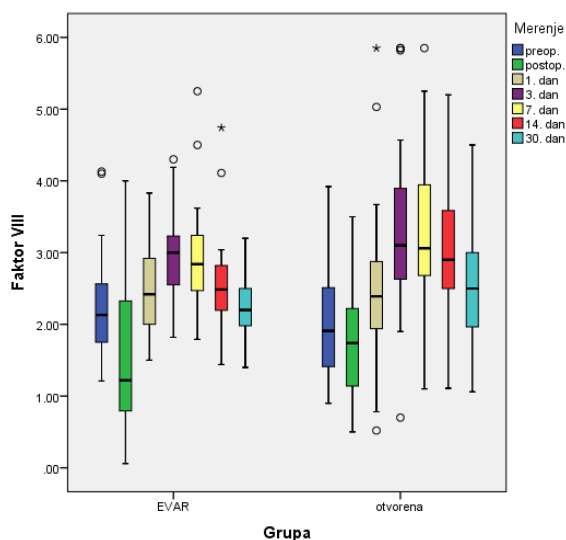
Као и претходни фактори коагулације, дескриптивна статистика фактора коагулације VIII је приказана у табели 19.

Мерење	Група				р вредност
	ЕВАР		ОР		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
преоперативно	2.29	.83	2.00	.72	0.109
постоперативно	1.61	1.06	1.72	.68	0.646
1. дан	2.53	.68	2.42	1.02	0.586
3. дан	2.99	.71	3.31	1.08	0.213
7. дан	2.96	.81	3.35	.91	0.107
14. дан	2.62	.84	2.95	.86	0.205
30. дан	2.22	.40	2.50	.76	0.107

Табела 19. Фактор коагулације VIII

За разлику од фактора коагулације VIII где постоје евидентне разлике између група, фактор коагулације VIII има сличан тренд као фактор коагулације II или V где су разлике мале и нису статистички значајне. На основу резултата MIX модела утврђено је да постоји статистички значајна разлика у промени испитиваног параметра код свих пацијената заједно ( $F=27,353$ ;  $p<0,001$ ), нема статистички значајне разлике између група ( $F=0,709$ ;  $p=0,403$ ), али постоји статистички значајан утицај групе на промену испитиваног параметра у времену ( $F=2,718$ ;  $p=0,022$ ).

Дистрибуција пацијената у односу на фактор VIII у ових седам мерења је приказана и графички (Графикон 15).



Графикон 15. Групе у односу на фактор коагулације VIII

## Фактор коагулације X у односу на испитиване групе

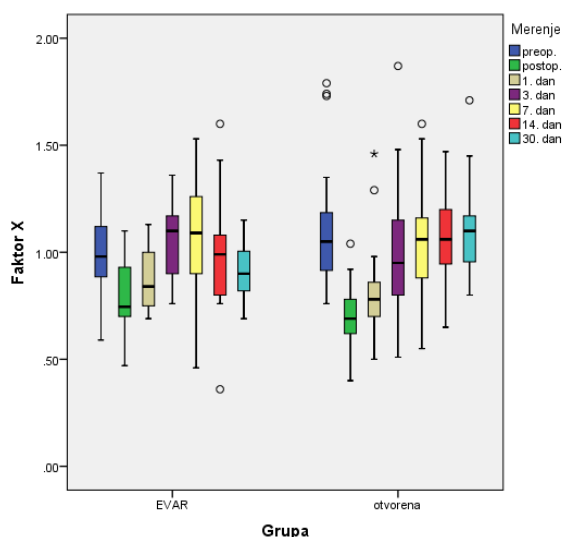
Последњи у низу фактора коагулације, фактор коагулације X је приказан у табели 20.

Мерење	Група				p вредност
	ЕВАР		ОР		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
преоперативно	1.00	.22	1.09	.25	0.157
постоперативно	.79	.18	.70	.13	0.029
1. дан	.87	.14	.80	.18	0.113
3. дан	1.04	.16	1.00	.26	0.521
7. дан	1.06	.28	1.03	.22	0.735
14. дан	.99	.25	1.05	.19	0.330
30. дан	.91	.13	1.09	.17	<0.001

Табела 20. Фактор коагулације X у односу на групе

Фактор коагулације X показује значајне разлике између група у постоперативном мерењу и у последњем мерењу, док су остала мерења врло слична између група. На основу MIX модела уврђено је да постоји статистички значајна разлика у промени испитиваног параметра код свих пацијената заједно ( $F=25,506$ ;  $p<0,001$ ), нема статистички значајне разлике између група ( $F=0,149$ ;  $p=0,701$ ), али постоји статистички значајан утицај групе на промену испитиваног параметра у времену ( $F=5,533$ ;  $p<0,001$ ).

Дистрибуција пацијената у односу на фактор X у ових седам мерења је приказана и графички (Графикон 16)



Графикон 16. Групе у односу на фактор коагулације X

### Антитромбин III у односу на испитиване групе

Поред фактора коагулације који су горе наведени, анализиран је и антитромбин III. Дескриптивна статистика антитромбина III по групама за сваку временску тачку посебно, приказана је у табели 21.

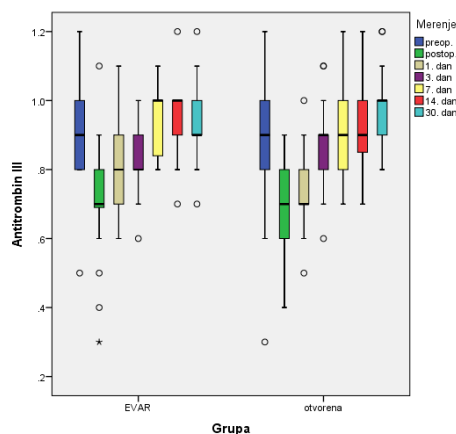
Мерење	Група				p вредност
	ЕВАР		ОР		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
преоперативно	.885	.146	.915	.169	0.423
постоперативно	.723	.178	.681	.124	0.216
1. дан	.785	.138	.735	.106	0.104
3. дан	.824	.094	.859	.112	0.204
7. дан	.950	.105	.884	.124	0.057
14. дан	.945	.109	.938	.116	0.839
30. дан	.933	.119	.981	.107	0.051

Табела 21. Групе у односу на антитромбин III

Из табеле се види да постоје разлике између група које су на самој граници конвенционалног нивоа значајности у седмом и тридесетом дану. Али посматрајући графикон и тренд кретања просечних вредности у времену видимо да иако разлика постоји, она клинички није велика.

На основу резултата MIX модела утврђено је да постоји статистички значајна разлика у промени испитиваног параметра код свих пацијената заједно ( $F=30,908$ ;  $p<0,001$ ), нема статистички значајне разлике између група ( $F=0,050$ ;  $p=0,824$ ), али постоји статистички значајан утицај групе на промену испитиваног параметра у времену ( $F=5,141$ ;  $p<0,001$ ).

Дистрибуција пацијената у односу на антитромбин III у ових седам мерења је приказана и графички (Графикон 17).



Графикон 17. Групе у односу на антитромбин III

## Д димер у односу на испитиване групе

Након фактора коагулације, анализиран је Д димер. Дескриптивна статистика наведеног параметра приказана је табеларно (Табела 22). Због хетерогености самих података, логаритамска трансформација је урађена пре извођења саме анализе. Наиме, Д димер показује веома велики варибилитет па је анализа на изворним подацима неадекватна, осим примене непараметарских тестова. Како MIX модел даје далеко више информација, подаци су трансформисани логоритмовањем и анализа је рађена на таквим подацима. У табели су приказане просечне вредности и стандардне девијације Д димера у изворном облику.

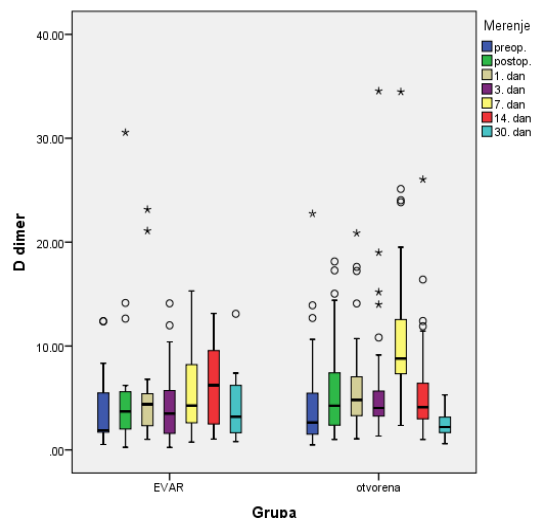
Мерење	Група				p вредност
	ЕВАР		ОР		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
преоперативно	3.80	3.58	4.28	4.55	0.712
постоперативно	5.59	6.87	5.70	4.58	0.202
1. дан	6.07	6.73	6.05	4.53	0.456
3. дан	4.57	4.08	6.07	6.04	0.034
7. дан	5.49	4.03	10.84	6.61	<0.001
14. дан	6.29	3.90	5.66	4.83	0.907
30. дан	4.05	3.10	2.48	1.21	0.051

Табела 22. Групе у односу на Д димер

Тренд просечних вредности Д димера у времену је сличан у обе групе са изузетком у трећем, седмом и тридесетом дану где је разлика између група статистички значајна.

На основу резултата MIX модела утврђено је да постоји статистички значајна разлика у промени испитиваног параметра код свих пацијената заједно ( $F=25,520$ ;  $p<0,001$ ), нема статистички значајне разлике између група ( $F=1,486$ ;  $p=0,228$ ), али постоји статистички значајан утицај групе на промену испитиваног параметра у времену ( $F=9,155$ ;  $p<0,001$ ).

Дистрибуција пацијената у односу на Д димер у ових седам мерења је приказана и графички (Графикон 18).



Графикон 18. Групе у односу на Д димер

### АПТТ у односу на испитиване групе

Након фактора коагулације, анализирани су и хемостазни тестови у сваком испитиваном времену и посебно по групама. Дескриптивна статистика АПТТ у односу на групе приказана је у табели 23.

Слично као и Д димер, у овом случају проблем је био у постоперативном времену у групи ЕВАР где постоји одређен број пацијената који има вредности АПТТ 200.

Да би се применили параметарски методи, какав је МИХ модел, урађена је логаритамска трансформација и трансформисани подаци су даље анализирани. У табели са дескриптивном статистиком приказани су изворни подаци АПТТ-а.

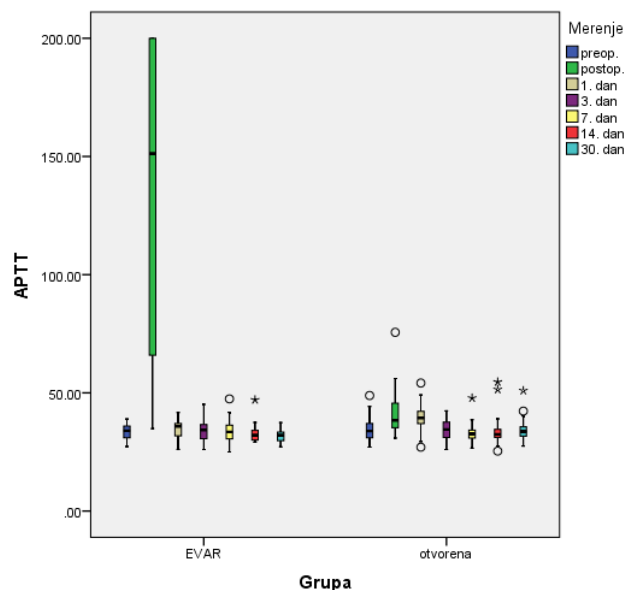
Мерење	Група				p вредност
	ЕВАР		ОР		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
преоперативно	33.50	3.42	34.61	4.96	0.420
постоперативно	136.28	68.86	41.28	9.03	<0.001
1. дан	34.88	4.24	39.38	5.69	0.003
3. дан	34.24	4.94	34.57	4.17	0.731
7. дан	34.02	4.89	32.90	3.77	0.360
14. дан	32.85	4.01	33.61	5.25	0.679
30. дан	32.06	2.79	34.08	4.22	0.048

Табела 23. Групе у односу на АПТТ



Из табеле се види да постоји огромна разлика у постоперативном периоду између испитиваних група, док је разлика у првом дану такође статистички значајна, али сада је просечна вредност већа у групи отворена. У даљем току, просечне вредности су сличне, са значајном разликом у тридесетом дану. На основу резултата MIX модела утврђено је да постоји статистички значајна разлика у промени испитиваног параметра код свих пацијената заједно ( $F=37,519$ ;  $p<0,001$ ), постоји статистички значајна разлике између група ( $F=18,653$ ;  $p<0,001$ ), а постоји и статистички значајан утицај групе на промену испитиваног параметра у времену ( $F=17,064$ ;  $p<0,001$ ).

Дистрибуција пацијената у односу на АПТТ у ових седам мерења је приказана и графички (Графикон 19).



Графикон 19. Групе у односу на АПТТ

### Тромбинско време у односу на испитиване групе

Након АПТТ, на сличан начин анализирано је и тромбинско време. И овде постоји проблем постоперативном период, где неколико пацијената има максималне вредности теста, односно 150. Уз тог разлога је рађена логаритамска трансформација и трансформисани подаци су коришћени у анализи.

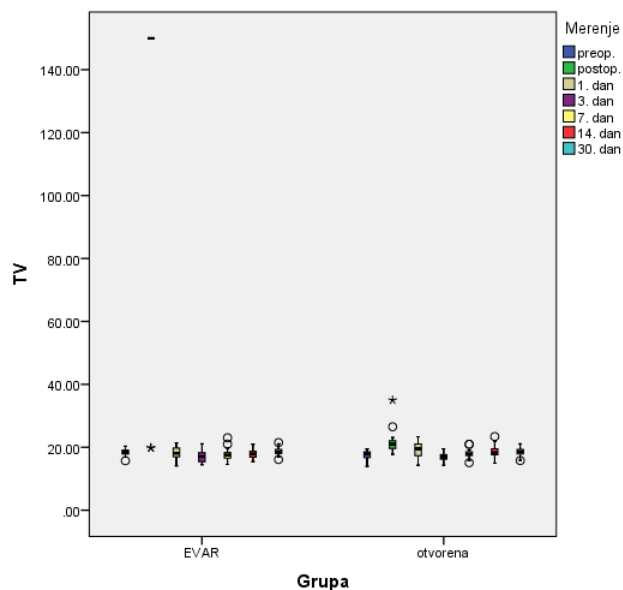
У табели 24. је приказана дескриптивна статистика тромбинског времена који нису трансформисани.

Мерење	Група				p вредност
	ЕВАР		ОР		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
преоперативно	18.40	1.14	17.50	1.49	0.021
постоперативно	137.60	39.16	21.27	2.85	<0.001
1. дан	18.17	1.82	19.18	2.16	0.083
3. дан	17.17	1.86	16.97	1.18	0.699
7. дан	17.57	2.07	18.00	1.11	0.205
14. дан	17.98	1.52	18.59	1.60	0.168
30. дан	18.74	1.33	18.54	1.25	0.593

Табела 24. Групе у односу на тромбинско време

Као и код АПТТ и овде постоји драстичан скок вредности у постоперативном времену у групи ЕВАР, док је у првом дану просечна вредност тромбинског времена чак и мања од просечне вредности тромбинског времена у групи Отворена. Остале разлике нису статистички значајне. На основу резултата MIX модела утврђено је да постоји статистички значајна разлика у промени испитиваног параметра код свих пацијената заједно ( $F=77,110$ ;  $p<0,001$ ), постоји статистички значајна разлике између група ( $F=208,572$ ;  $p<0,001$ ), а постоји и статистички значајан утицај групе на промену испитиваног параметра у времену ( $F=54,481$ ;  $p<0,001$ ).

Дистрибуција пацијената у односу на тромбинско време у ових седам мерења је приказана и графички (Графикон 20).



Графикон 20. Групе у односу на тромбинско време

## ИНР у односу на испитиване групе

Последњи од хемостазних тестова анализиран у овој студији је ИНР. За разлику од претходна два, овде је расподела нормална и нема екстремних вредности па је и дескрипција и анализа разђена на изоврним подацима.

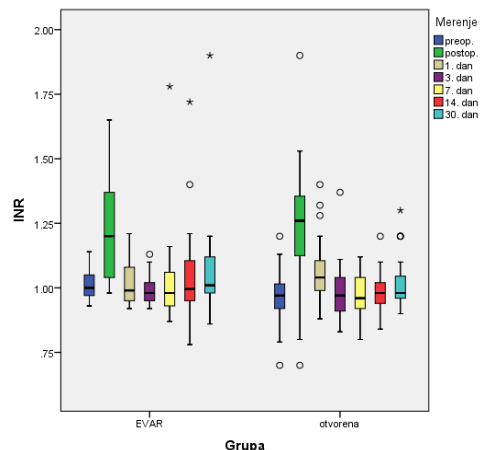
Дескриптивна статистика ИНР је приказана у табели 25.

Мерење	Група				p вредност
	ЕВАР		ОР		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
преоперативно	1.005	.059	.967	.089	0.081
постоперативно	1.223	.200	1.225	.228	0.966
1. дан	1.020	.085	1.063	.116	0.144
3. дан	.992	.062	.981	.101	0.634
7. дан	1.022	.190	.975	.073	0.177
14. дан	1.062	.207	.988	.072	0.048
30. дан	1.073	.216	1.018	.093	0.168

Табела 25. Групе у односу на ИНР

Као и у сталним хемостазним тестовима и овде постоји скок вредности ИНР у постоперативном времену, али не тако драстичан као што је то било у претходна два. Статистичком анализом је утврђено да је једино у четрнаестом дану разлика статистички значајна, док остале разлике нису. На основу резултата МИХ модела утврђено је да постоји статистички значајна разлика у промени испитиваног параметра код свих пацијената заједно ( $F=15,464$ ;  $p<0,001$ ), нема статистички значајне разлике између група ( $F=2,048$ ;  $p=0,158$ ), а не постоји ни статистички значајан утицај групе на промену испитиваног параметра у времену ( $F=1,909$ ;  $p=0,095$ ).

Дистрибуција пацијената у односу на ИНР у ових седам мерења је приказана и графички (Графикон 21).



Графикон 21. Групе у односу на ИНР

У даљој анализи података испитицали смо промене параметара основног хематолошког профила у 4 мерења интраоперативно.

### Еритроцити

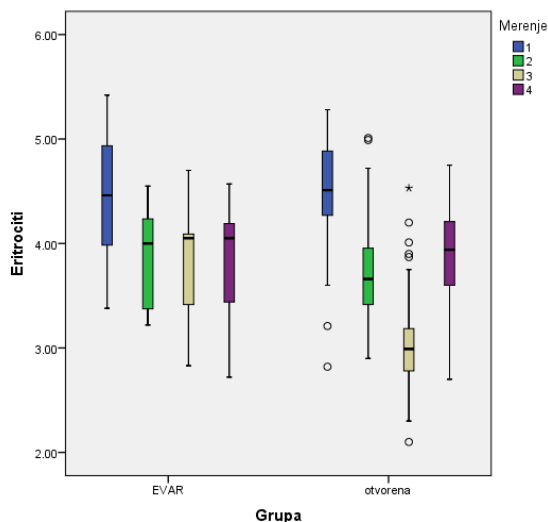
Дистрибуција еритроцита у односу на групе мерена интраоперативно представљена је на табели бр 26. Дескриптивна статистика наведеног параметра приказана је табеларно, овде је расподела нормална и нема екстремних вредности па је и дескрипција и анализа разђена на изворним подацима.

Мерење	Група				p вредност
	ЕВАР		ОР		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
А	4.4510	.60087	4.4762	.56312	.874
Б	3.8460	.46817	3.7790	.50224	.880
Ц	3.8473	.55659	3.0615	.53666	.000
Д	3.7888	.57664	3.8841	.47947	.671

Табела 26. Еритроцити у односу на групе

Из табеле се види да постоји статистички значајна разлика у броју еритроцита између ЕВАР и ОР групе само у тачки Ц ( $p < 0.001$ ). Није нађена статистички значајна разлика између група код свих мерења заједно ( $p = 0.162$ ), међутим, нађена је статистички значајна разлика у промени испитиваног параметра код свих пацијената заједно ( $F = 4191$ ,  $p < 0.001$ ), статистички значајан утицај групе на промену испитиваног параметра у времену ( $F = 13.58$ ,  $p < 0.001$ )

Дистрибуција пацијената у односу на еритроците у сва четири мерења је приказана и графички (Графикон 22).



Графикон бр.22. Еритроцити у односу на групе

**Хемоглобин**

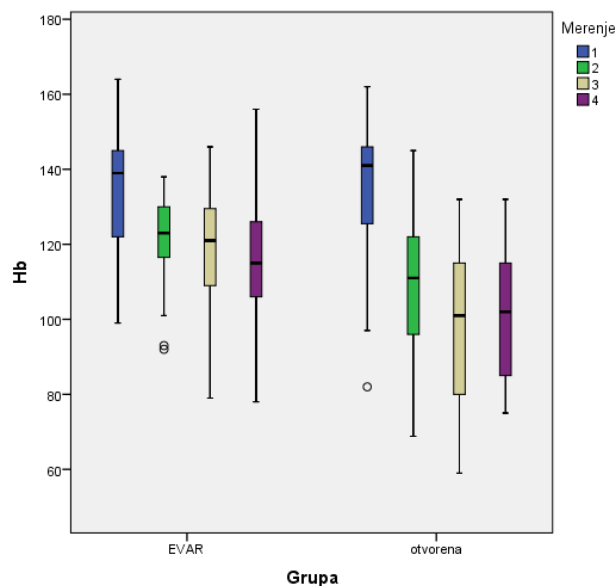
Дистрибуција хемоглобина у односу на групе приказана је на табели бр. 27.

Мерење	Група				р вредност
	ЕВАР		ОР		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
А	133.95	19.299	134.87	17.991	.855
Б	120.00	14.353	109.82	17.166	.177
Ц	118.07	18.588	96.05	21.702	.004
Д	115.24	19.939	101.56	16.852	.004

Табела бр. 27. Дистрибуција хемоглобина у односу на групе

Из табеле се види да постоји статистички значајна разлика у вредности хемоглобина између ЕВАР и ОР групе у тачки Ц и Д ( $p=0.004$ ). Нађена је статистички значајна разлика између група код свих мерења заједно ( $p=0.025$ ), статистички значајна разлика у промени испитиваног параметра код свих пацијената заједно ( $F=2951$ ,  $p<0.001$ ), као и статистички значајан утицај групе на промену испитиваног параметра у времену ( $F=3.731$ ,  $p=0.016$ )

Дистрибуција пацијената у односу на вредности хемоглобина у сва четири мерења је приказана је и графички (Графикон 23).



Графикон бр.23. Еритроцити у односу на групе

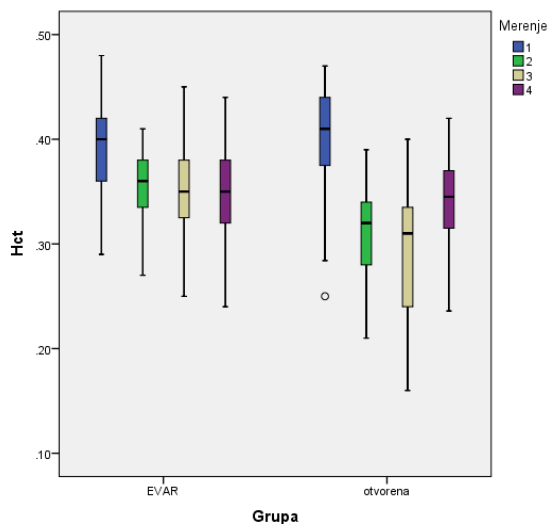
### Хематокрит

Дистрибуција хематокрита односу на групе приказана је на табели бр.28.

Мерење	Група				p вредност
	ЕВАР		ОР		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
А	.3962	.05599	.4002	.05339	.788
Б	.3533	.04186	.3131	.04180	.028
Ц	.3487	.05370	.2887	.06732	.007
Д	.3435	.05623	.3383	.04651	.722

Табела бр.28. Хематокрит у односу на групе

Из табеле се види да постоји статистички значајна разлика у вредности хематокрита између ЕВАР и ОР групе у тачки Б и тачки Ц ( $p=0.028$ ,  $p=0.007$ ). Није нађена статистички значајна разлика између група код свих мерења заједно ( $p=0.074$ ), али је нађена статистички значајна разлика у промени испитиваног параметра код свих пацијената заједно ( $F=3647$ ,  $p<0.001$ ), као и статистички значајан утицај групе на промену испитиваног параметра у времену ( $F=3.23$ ,  $p=0.029$ ) Дистрибуција пацијената у односу на вредности хемоглобина у сва четири мерења је приказана је и графички (Графикон 23).



Графикон бр.24. Хематокрит у односу на групе

### Тромбоцити

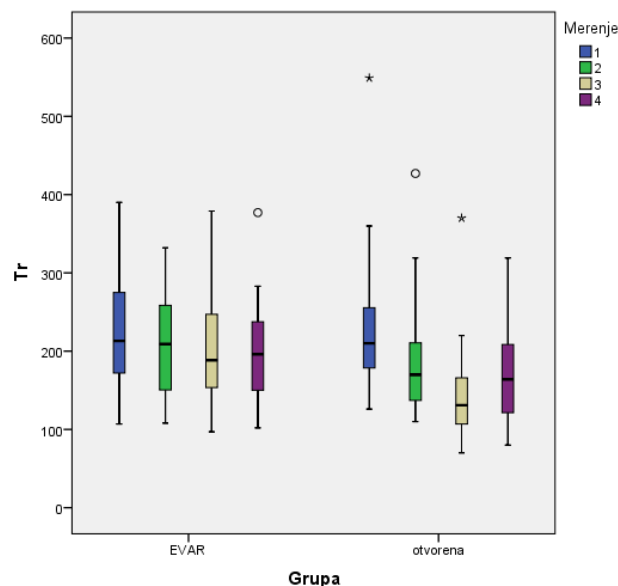
Дистрибуција тромбоцита у односу на групе приказана је на табели бр.29.

Мерење	Група				p вредност
	ЕВАР		ОР		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
А	221.38	72.206	227.00	78.090	.786
Б	209.19	66.937	184.54	68.552	.176
Ц	201.44	70.849	142.33	61.189	.002
Д	200.84	66.783	172.79	58.350	.142

Табела бр. 29. Тромбоцити у односу на групе

Из табеле се види да постоји статистички значајна разлика у вредности тромбоцита између ЕВАР и ОР групе само у тачки Ц ( $p=0.002$ ). Није нађена статистички значајна разлика између група код свих мерења заједно ( $p=0.149$ ), али је нађена статистички значајна разлика у промени испитиваног параметра код свих пацијената заједно ( $F=485$ ,  $p<0.001$ ), као и статистички значајан утицај групе на промену испитиваног параметра у времену ( $F=13.51$ ,  $p<0.001$ )

Дистрибуција пацијената у односу на вредности тромбоцита у сва четири мерења је приказана је и графички (Графикон 24).



Графикон бр.24. Тромбоцит у односу на групе

### Фибриноген

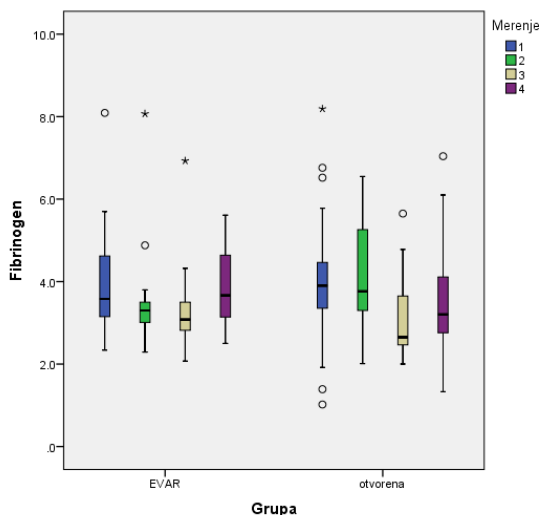
Дистрибуција фибриногена у односу на групе приказана је на табели бр.30.

Мерење	Група				p вредност
	ЕВАР		ОР		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
А	4.085	1.4541	3.946	1.4882	.577
Б	3.610	1.4240	4.132	1.3704	.472
Ц	3.395	1.2346	3.155	1.0371	.236
Д	3.887	.9160	3.389	1.2203	.266

Табела бр. 30. Фибриноген у односу на групе

Из табеле се види да не постоји статистички значајна разлика у вредности фибриногена између група у било којој тачки мерења. Није нађена статистички значајна разлика између група код свих мерења заједно ( $p=0.588$ ), али је нађена статистички значајна разлика у промени испитиваног параметра код свих пацијената заједно ( $F=529$ ,  $p<0.001$ ), као и статистички значајан утицај групе на промену испитиваног параметра у времену ( $F=4.2$ ,  $p=0.011$ ). Дистрибуција пацијената у односу на вредности фибриногена у сва четири мерења је приказана је и графички (Графикон 25).





Графикон бр.25. Фибриноген у односу на групе

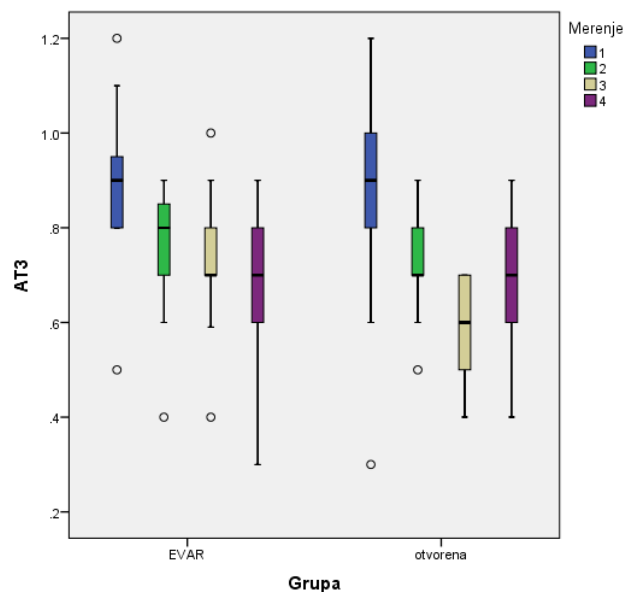
**Антитромбин III**

Дистрибуција Антитромбин III у односу на групе приказана је на табели бр.31.

Мерење	Група				p вредност
	ЕВАР		ОР		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
А	.880	.1470	.915	.1694	.553
Б	.753	.1407	.722	.1114	.839
Ц	.739	.1461	.594	.0998	.004
Д	.694	.1713	.679	.1232	.485

Табела бр. 31. Антитромбин III у односу на групе

Из табеле се види да постоји статистички значајна разлика у вредности антитромбина III између група само у тачки Ц ( $p=0.004$ ). Није нађена статистички значајна разлика између група код свих мерења заједно ( $p=0.343$ ), али је нађена статистички значајна разлика у промени испитиваног параметра код свих пацијената заједно ( $F=1769$ ,  $p<0.001$ ), као и статистички значајан утицај групе на промену испитиваног параметра у времену ( $F=7.7$ ,  $p<0.001$ ). Дистрибуција пацијената у односу на вредности антитромбина III у сва четири мерења је приказана је и графички (Графикон 26).



Графикон бр.26. Антитромбин III у односу на групе

**Фактор II- F II**

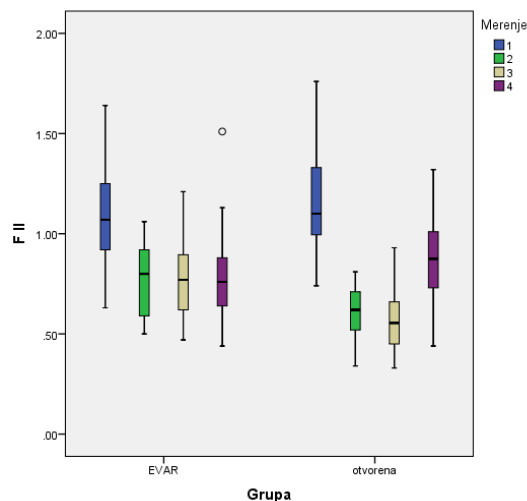
Дистрибуција **F II** у односу на групе приказана је на табели бр.32.

Мерење	Група				p вредност
	ЕВАР		ОР		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
А	1.0938	.25349	1.1631	.26298	.329
Б	.7827	.18779	.6129	.13322	.003
Ц	.7793	.22705	.5712	.15895	.001
Д	.8000	.27429	.8682	.21851	.491

Табела бр.32. **F II** у односу на групе

Из табеле се види да постоји статистички значајна разлика у вредности фактора коагулације **F II** између група у тачки Б и Ц ( $p=0.003$ ,  $p=0.001$ ). Није нађена статистички значајна разлика између група код свих мерења заједно ( $p=0.133$ ), али је нађена статистички значајна разлика у промени испитиваног параметра код свих пацијената заједно ( $F=1119$ ,  $p<0.001$ ), као и статистички значајан утицај групе на промену испитиваног параметра у времену ( $F=8.8$ ,  $p<0.001$ ).

Дистрибуција пацијената у односу на вредности фактора коагулације **F II** у сва четири мерења је приказана је и графички (Графикон бр. 27).

Графикон бр. 27.  $F II$  у односу на групе**Фактор V-  $F V$** 

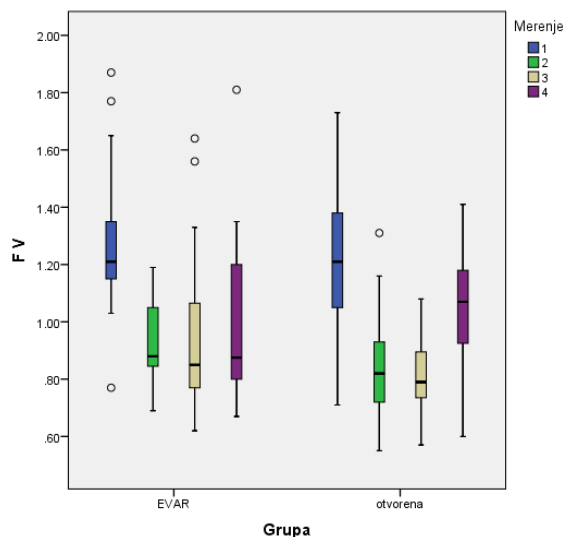
Дистрибуција  $F V$  у односу на групе приказана је на табели бр.33.

Мерење	Група				$p$ вредност
	ЕВАР		ОР		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
А	1.2765	.27448	1.2015	.26764	.343
Б	.9320	.14751	.8447	.19455	.184
Ц	.9753	.31124	.8044	.14436	.043
Д	.9886	.30877	1.0408	.19733	.980

Табела бр.33.  $F V$  у односу на групе

Из табеле се види да постоји статистички значајна разлика у вредности фактора коагулације  $F V$  између група у тачки Ц ( $p=0.043$ ). Није нађена статистички значајна разлика између група код свих мерења заједно ( $p=0.195$ ), али је нађена статистички значајна разлика у промени испитиваног параметра код свих пацијената заједно ( $F=1379$ ,  $p<0.001$ ), као и статистички значајан утицај групе на промену испитиваног параметра у времену ( $F=3.6$ ,  $p=0.024$ ).

Дистрибуција пацијената у односу на вредности фактора коагулације  $F V$  у сва четири мерења је приказана је и графички (Графикон бр.28.).

Графикон бр. 28. *F V* у односу на групе**Фактор VII - F VII**

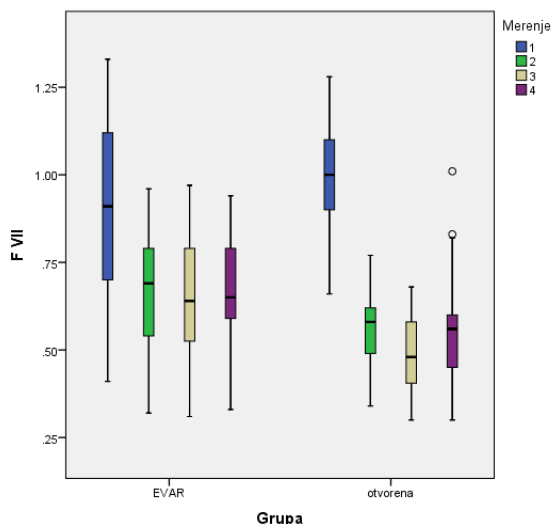
Дистрибуција *F VII* у односу на групе приказана је на табели бр.34.

Мерење	Група				<i>p</i> вредност
	ЕВАР		ОР		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
А	.8914	.26781	.9982	.15768	.056
Б	.6600	.18876	.5576	.11361	.022
Ц	.6547	.19246	.4880	.11936	.000
Д	.6781	.15707	.5608	.14282	.002

Табела бр. 34. *F VII* у односу на групе

Из табеле се види да постоји статистички значајна разлика у вредности фактора коагулације **F VII** између група у тачкама Б, Ц и Д ( $p=0.022$ ,  $p<0.001$  и  $p=0.002$ ). Нађена је статистички значајна разлика између група код свих мерења заједно ( $F=5.038$ ,  $p=0.029$ ), као и статистички значајна разлика у промени испитиваног параметра код свих пацијената заједно ( $F=1335$ ,  $p<0.001$ ), као и статистички значајан утицај групе на промену испитиваног параметра у времену ( $F=8.3$ ,  $p<0.001$ ).

Дистрибуција пацијената у односу на вредности фактора коагулације **F VII** у сва четири мерења је приказана је и графички (Графикон 29).

Графикон бр. 29. *F VII* у односу на групе

### Фактор VIII - *F VIII*

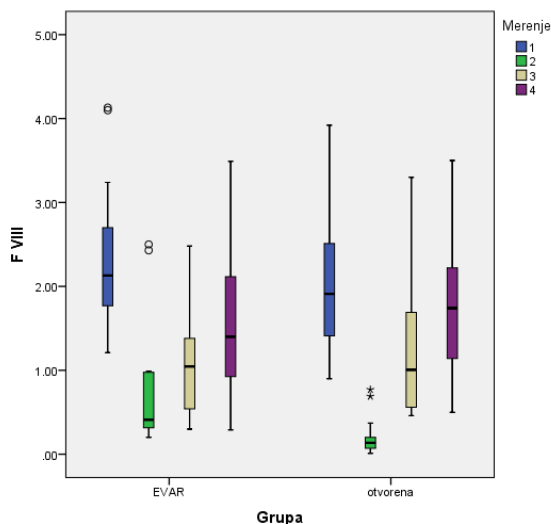
Дистрибуција *F VIII* у односу на групе приказана је на табели бр.35.

Мерење	Група				<i>p</i> вредност
	ЕВАР		ОР		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
А	2.2886	.79429	2.0010	.71986	.160
Б	.8573	.84117	.1950	.21192	.001
Ц	1.1171	.62040	1.2283	.77822	.614
Д	1.5606	.86849	1.7231	.68274	.556

Табела бр. 35. *F VIII* у односу на групе

Из табеле се види да постоји статистички значајна разлика у вредности фактора коагулације ***F VIII*** између група само у тачки Б ( $p=0.001$ ). Није нађена статистички значајна разлика између група код свих мерења заједно ( $p=0.262$ ). Нађена је статистички значајна разлика у промени испитиваног параметра код свих пацијената заједно ( $F=320$ ,  $p<0.001$ ), као и статистички значајан утицај групе на промену испитиваног параметра у времену ( $F=5.7$ ,  $p=0.003$ ).

Дистрибуција пацијената у односу на вредности фактора коагулације ***F VIII*** у сва четири мерења је приказана је и графички (Графикон бр. 30.).

Графикон бр. 30. *FVIII* у односу на групе**Фактор X - FX**

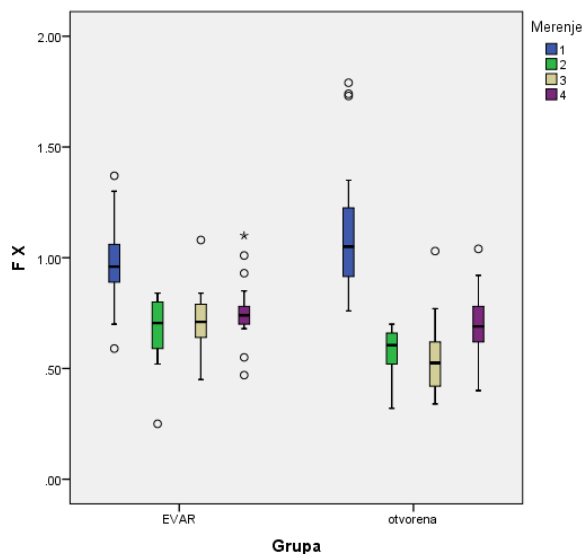
Дистрибуција *FX* у односу на групе приказана је на табели бр.36.

Мерење	Група				<i>p</i> вредност
	ЕВАР		ОР		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
А	.9738	.19389	1.0982	.25194	.054
Б	.6640	.18069	.5806	.09837	.078
Ц	.7185	.14787	.5494	.16661	.002
Д	.7629	.15024	.6974	.13258	.072

Табела бр.36. *FX* у односу на групе

Из табеле се види да постоји статистички значајна разлика у вредности фактора коагулације **FX** између група само у тачки Ц ( $p=0.002$ ). Није нађена статистички значајна разлика између група код свих мерења заједно ( $p=0.139$ ). Нађена је статистички значајна разлика у промени испитиваног параметра код свих пацијената заједно ( $F=1622$ ,  $p<0.001$ ), као и статистички значајан утицај групе на промену испитиваног параметра у времену ( $F=8.9$ ,  $p<0.001$ ).

Дистрибуција пацијената у односу на вредности фактора коагулације **FX** у сва четири мерења је приказана је и графички (Графикон бр. 31).

Графикон бр.31.  $F X$  у односу на групе***D* димер - *D* димер**

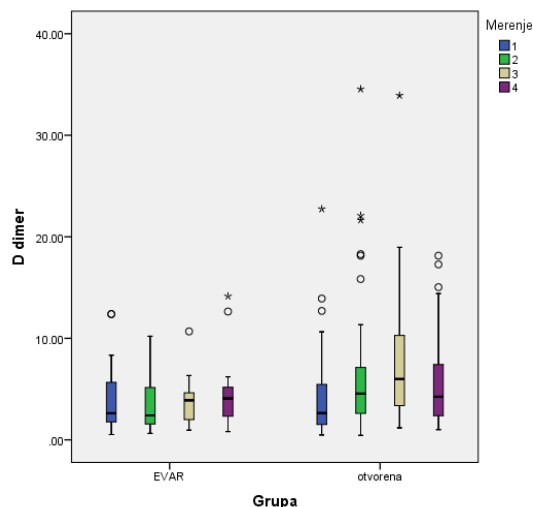
Дистрибуција ***D* димера** у односу на групе приказана је на табели бр.37.

Мерење	Група				<i>p</i> вредност
	ЕВАР		ОР		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
А	4.2383	3.68432	4.2751	4.54802	.769
Б	3.6286	2.77738	6.9026	7.29175	.144
Ц	3.9021	2.56117	7.9029	6.87851	.069
Д	4.7407	3.85921	5.7036	4.58076	.272

Табела бр. 37. *D*- димер у односу на групе

Из табеле се види да нема статистички значајне разлика у вредности д-димера између група. Није нађена статистички значајна разлика између група код свих мерења заједно ( $p=0.183$ ). Нађена је статистички значајна разлика у промени испитиваног параметра код свих пацијената заједно ( $F=128$ ,  $p<0.001$ ), али није било статистичког значајног утицај групе на промену испитиваног параметра у времену ( $p=0.350$ ).

Дистрибуција пацијената у односу на вредности ***d*-димера** у сва четири мерења је приказана је и графички (Графикон 32).



Графикон бр. 32. Д- димер у односу на групе

**ИНР- INR**

Дистрибуција **INR**-а у односу на групе приказана је на табели бр.38.

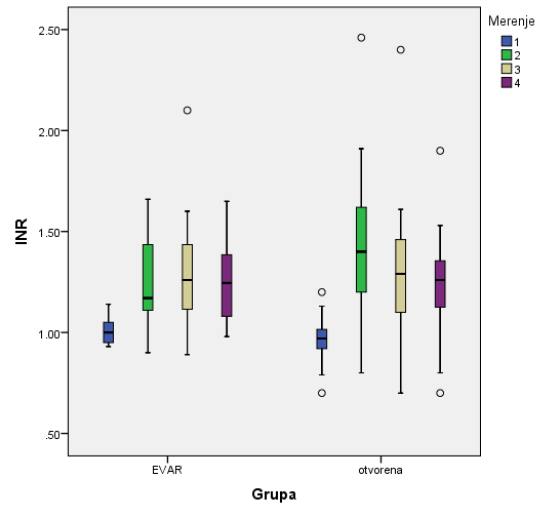
Мерење	Група				p вредност
	ЕВАР		ОР		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
А	1.0010	.05848	.9667	.08939	.126
Б	1.2719	.22675	1.3936	.34893	.182
Ц	1.3038	.28638	1.2636	.31294	.688
Д	1.2470	.19518	1.2254	.22829	.720

Табела бр.38. ИНР у односу на групе

Из табеле се види да нема статистички значајне разлика у вредности ИНР -а између група. Није нађена статистички значајна разлика између група код свих мерења заједно ( $p=0.866$ ). Нађена је статистички значајна разлика у промени испитиваног параметра код свих пацијената заједно ( $F=2178$ ,  $p<0.001$ ), али није било статистичког значајног утицај групе на промену испитиваног параметра у времену ( $p=0.240$ ).

Дистрибуција пацијената у односу на вредности ИНР-а у сва четири мерења је приказана је и графички (Графикон бр.33.)





Графикон бр.33. *ИИР* у односу на групе

У даљем тексту приказани су резултати РОТЕМ анализе, који обухватају Extem, Intem и Fibtem. Анализе су рађене интраоперативно у четири времена обележене са А, Б, Ц и Д.

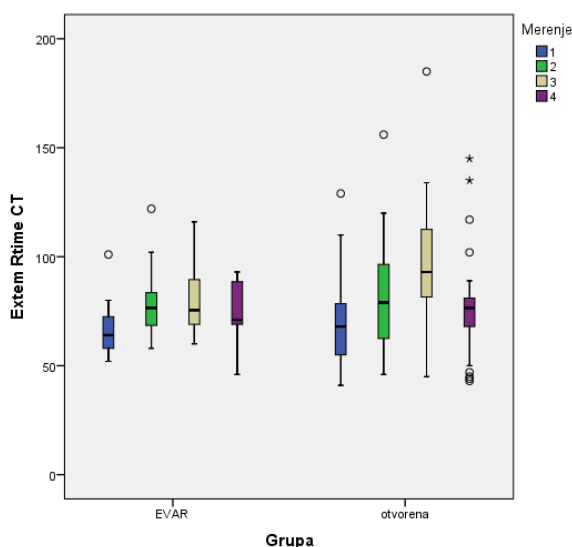
### Ехтем –СТ у односу на групе

Прво је урађена анализа Ехтем СТ у односу на групе. Дескриптивна статистика испитиваног параметра Ехтем – СТ приказана је у табели бр. 39.

Мерење	Група				p вредност
	ЕВАР		ОР		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
А	66.87	12.78	70.38	19.21	0.456
Б	79.13	16.10	81.08	24.15	0.768
Ц	80.69	17.28	94.10	27.93	0.081
Д	74.73	13.18	77.08	21.21	0.774

Табела бр. 39. Ехтем СТ у односу на групе

Из табеле се види да у обе групе постоји повећање просечних вредности а затим пад у последњем мерењу. Такође, нема значајних разлика између група у било ком од четири времена (временске тачке). На основу резултата MIX модела утврђено је да постоји статистички значајна разлика у промени испитиваног параметра код свих пацијената заједно ( $F=18,837$ ;  $p<0,001$ ), нема статистички значајне разлике између група ( $F=1,069$ ;  $p=0,306$ ), а не постоји ни статистички значајан утицај групе на промену испитиваног параметра у времену ( $F=1,613$ ;  $p=0,197$ ). Дистрибуција пацијената у односу на Ехтем СТ у ова четири мерења је приказана и графички (Графикон 34).Графикон 34. Групе у односу на Ехтем СТ



Графикон бр. 34. Ехтем СТ у односу на групе

## Ехтем CFT у односу на групе

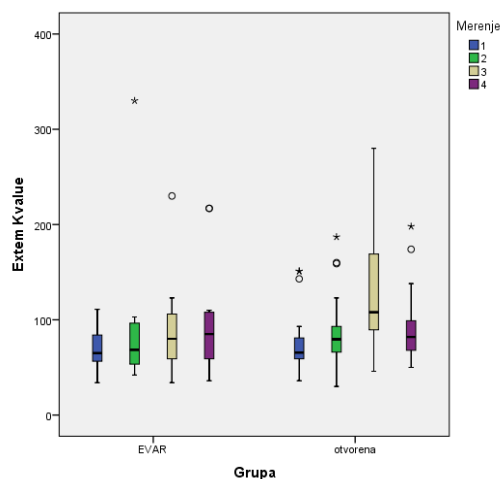
Након СТ анализиран је CFT. За разлику од претходног параметра, овде расподела није конвенционална па је за потребе анализа вршена логаритамска трансформација података, да би се добили подаци који су адекватни за параметарску анализу. Дескриптивна статистика је приказана у табели бр. 40. и односи се на изворне податке.

Мерење	Група				p вредност
	ЕВАР		ОР		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
А	70.27	22.330	73.97	25.560	0.572
Б	86.88	67.723	85.06	31.997	0.627
Ц	88.67	47.250	127.23	53.627	0.006
Д	99.08	57.456	88.32	31.430	0.944

Табела бр. 40. Ехтем CFT у односу на групе

Евидентан је скок просечне вредности испитиваног параметра у наведеној временској тачки и тај скок је далеко већи у групи Отворена у односу на Евар групу. На основу резултата МИХ модела утврђено је да постоји статистички значајна разлика у промени испитиваног параметра код свих пацијената заједно ( $F=8,715$ ;  $p<0,001$ ), нема статистички значајне разлике између група ( $F=1,925$ ;  $p=0,171$ ), али постоји статистички значајан утицај групе на промену испитиваног параметра у времену ( $F=3,350$ ;  $p=0,026$ ).

Дистрибуција пацијената у односу на Ехтем CFT у ова четири мерења је приказана и графички (Графикон бр. 35.).



Графикон 35. Ехтем CFT у односу на групе

## Ехтем угао Алфа у односу на групе

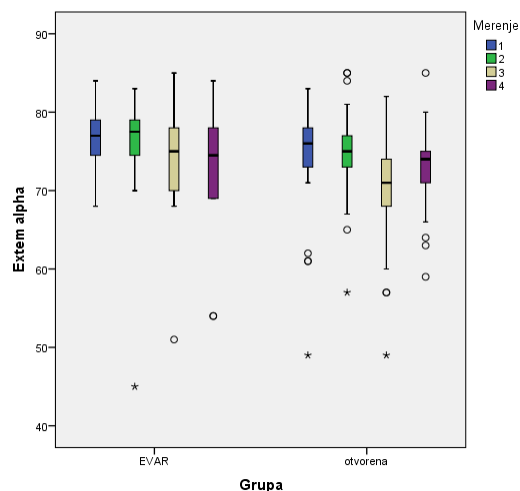
Аналогно претходним анализама, дескриптивна статистика Ехтем угао Алфа приказана је у табели бр. 41.

Мерење	Група				p вредност
	ЕВАР		ОР		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
А	76.53	3.87	74.36	6.44	0.208
Б	74.81	8.62	74.59	5.30	0.907
Ц	73.73	7.87	70.13	6.36	0.071
Д	72.57	8.81	73.23	5.04	0.804

Табела бр. 41. Ехтем угао Алфа у односу на групе

Просечне вредности обе групе показују сличан тренд у времену. Једино је евидентна просечна разлика у Ц временској тачки која је и близу конвенционалног нивоа значајности од 0,05 (али разлика није статистички значајна). На основу резултата MIX модела утврђено је да постоји статистички значајна разлика у промени испитиваног параметра код свих пацијената заједно ( $F=8,541$ ;  $p<0,001$ ), нема статистички значајне разлике између група ( $F=0,999$ ;  $p=0,322$ ), а не постоји ни статистички значајан утицај групе на промену испитиваног параметра у времену ( $F=2,072$ ;  $p=0,116$ ).

Дистрибуција пацијената у односу на Ехтем угао Алфа у ова четири мерења је приказана и графички (Графикон бр. 36.).



Графикон бр. 36. Ехтем угао Алфа у односу на групе

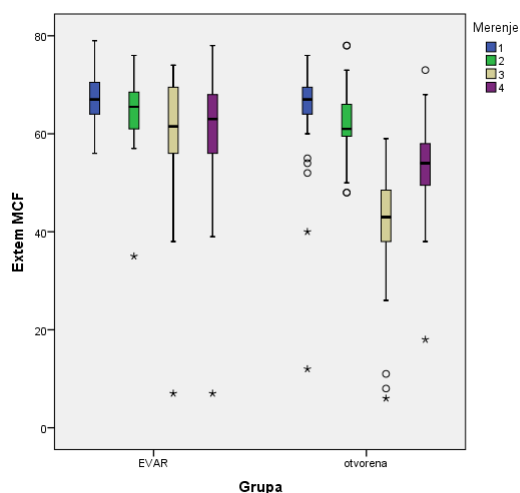
## Ехтем MCF у односу на групе

Дескриптивна статистика Ехтем MCF приказана је у табели бр. 42. Због дистрибуције података која није конвенционална, урађена је логаритамска трансформација и анализа података рађена је на трансформисаним подацима. Дескриптивна статистика приказана је на изворним подацима (нетрансформисаним) на табели бр. 42.

Мерење	Група				p вредност
	ЕВАР		ОР		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
А	66.93	5.98	64.54	10.82	0.448
Б	63.81	9.11	62.56	7.05	0.731
Ц	58.50	16.40	41.77	12.31	0.037
Д	58.71	17.71	53.77	9.20	0.915

Табела 42. Ехтем MCF у односу на групе

Из табеле се види да у оба случаја постоји пад вредности до Ц временске тачке, да би после ње кренуо пораст вредности. Такође, просечне вредности су сличне у обе групе пацијената, осим у Ц временској тачки где постоји далеко већи пад просечних вредности у ОР групи пацијената. На основу резултата MIX модела утврђено је да постоји статистички значајна разлика у промени испитиваног параметра код свих пацијената заједно ( $F=8,541$ ;  $p<0,001$ ), нема статистички значајне разлике између група ( $F=3,166$ ;  $p=0,081$ ), а не постоји ни статистички значајан утицај групе на промену испитиваног параметра у времену ( $F=1,433$ ;  $p=0,243$ ). Дистрибуција пацијената у односу на Ехтем MCF у ова четири мерења је приказана и графички (Графикон бр. 37.).



Графикон 37. Групе у односу на Ехтем MCF

## INTEM CT у односу на групе

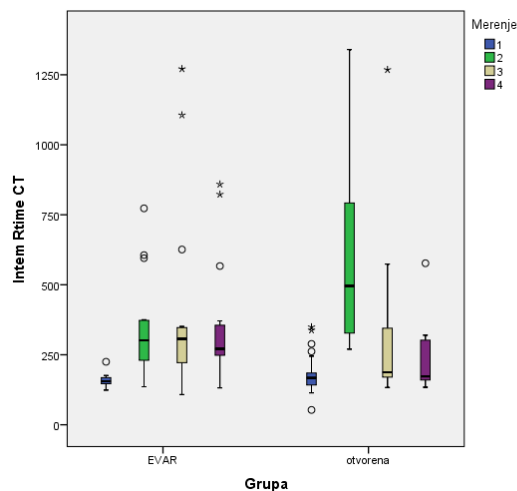
Аналогно Ехтем-у, урађене су исте анализе за Интем. Дескриптивна статистика *INTEM CT* у односу на групе приказана је у у табели бр. 43. Као у Ехтему и овде постоји проблем у дистрибуцији података па су подаци трансформисани логаритмовањем и као такви су анализирани.

Мерење	Група				p вредност
	ЕВАР		отворена		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
А	157.5	23.4	176.4	59.7	0.453
Б	345.4	174.1	595.8	315.6	0.001
Ц	404.6	326.2	272.3	203.7	0.049
Д	353.1	214.3	212.3	88.2	0.001

Табела бр.43. INTEM CT у односу на групе

Из табеле се види да постоји различит тренд просечних вредности и да је највећа разлика у Б временској тачки између група. Осим првог мерења, постоји значајна разлика у свим осталим мерењима између група. На основу резултата MIX модела утврђено је да постоји статистички значајна разлика у промени испитиваног параметра код свих пацијената заједно ( $F=65,747$ ;  $p<0,001$ ), нема статистички значајне разлике између група ( $F=0,214$ ;  $p=0,646$ ), али постоји статистички значајан утицај групе на промену испитиваног параметра у времену ( $F=11,736$ ;  $p<0,001$ ).

Дистрибуција пацијената у односу на INTEM CT у ова четири мерења је приказана и графички (Графикон бр. 38.)



Графикон 38. Групе у односу на INTEM CT

## INTEM CFT у односу на групе

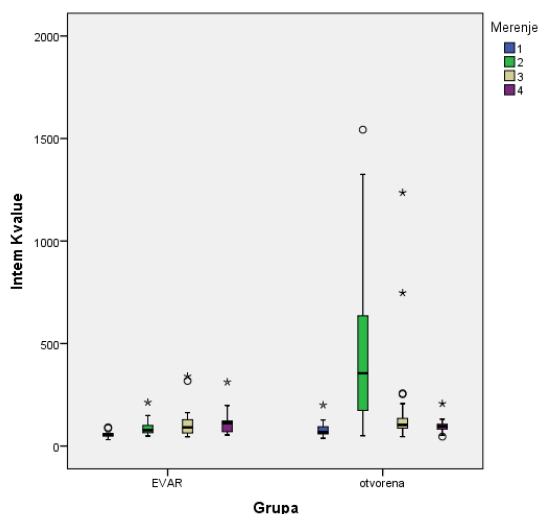
Слично осталим анализама, дескриптивна статистика INTEM CFT приказана је у табели бр. 44. и у овом лучају радило се о варијабли која нема конвенционалну расподелу па су подаци трансформисани логартмовањем и као такви анализирани статистичким тестовима.

Мерење	Група				p вредност
	ЕВАР		отворена		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
А	56.81	15.25	76.92	29.06	0.003
Б	91.75	43.56	469.42	390.08	<0.001
Ц	119.31	87.99	163.73	213.99	0.274
Д	121.14	71.39	95.08	26.83	0.250

Табела бр.44. INTEM CFT у односу на групе

Из табеле се види да постој огромна разлика у Б временској тачки, а значајне разлике су и у првој и у другој временској тачки између група. На основу резултата MIX модела утврђено је да постоји статистички значајна разлика у промени испитиваног параметра код свих пацијената заједно ( $F=37,532$ ;  $p<0,001$ ), постоји статистички значајна разлика између група ( $F=17,642$ ;  $p<0,001$ ), а постоји и статистички значајан утицај групе на промену испитиваног параметра у времену ( $F=15,180$ ;  $p<0,001$ ).

Дистрибуција пацијената у односу на INTEM CFT у ова четири мерења је приказана и графички (Графикон бр.39.).



Графикон бр.39. INTEM CFT у односу на групе

## INTEM ugao Alfa у односу на групе

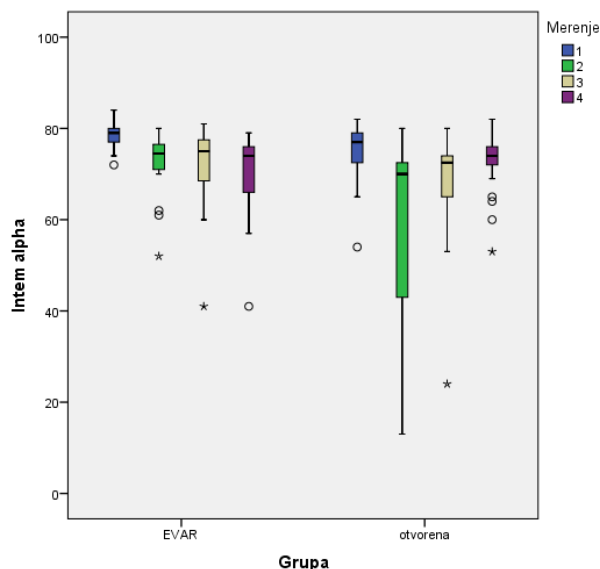
Као и претходне анализе, дескриптивна статистика испитиваног параметра, као и анализа података која је рађена на трансформисаним подацима, приказана је у табели бр. 45.

Мерење	Група				p вредност
	ЕВАР		ОР		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
А	78.25	3.02	75.15	6.28	0.075
Б	72.13	7.64	58.17	21.31	0.033
Ц	71.13	10.35	68.04	11.50	0.455
Д	69.00	11.22	72.58	6.26	0.195

Табела 45. INTEM ugao Alfa у односу на групе

Као што се види из табеле и графика, постоји тренд пада просечних вредности у обе групе, при чему је у Б временској тачки ова разлика статистички значајна и евидентно већа. На основу резултата MIX модела утврђено је да постоји статистички значајна разлика у промени испитиваног параметра код свих пацијената заједно ( $F=9,656$ ;  $p<0,001$ ), не постоји статистички значајна разлика између група ( $F=3,611$ ;  $p=0,065$ ), али је близу конвенционалног нивоа значајности, а постоји и статистички значајан утицај групе на промену испитиваног параметра у времену ( $F=3,361$ ;  $p<0,001$ ).

Дистрибуција пацијената у односу на INTEM ugao Alfa у ова четири мерења је приказана и графички (Графикон бр. 40.).



Графикон бр. 40. INTEM ugao Alfa у односу на групе



## INTEM MCF у односу на групе

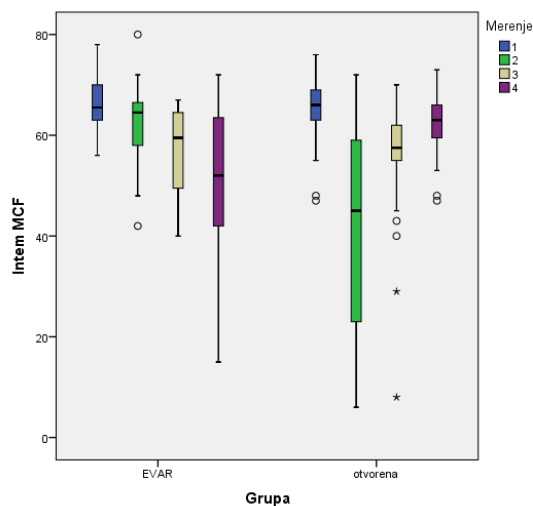
На исти начин као и претходне анализе, урађена је и анализа INTEM MCF. Дескриптивна статистика испитиваног параметра приказана је у табели бр. 46.

Мерење	Група				p вредност
	ЕВАР		ОР		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
А	66.25	5.18	64.87	6.40	0.449
Б	62.31	9.11	41.05	20.11	<0.001
Ц	56.81	8.99	55.63	11.50	0.705
Д	51.88	15.06	62.49	6.10	<0.001

Табела 46. INTEM MCF у односу на групе

Из табеле се види да постоји значајна разлика између група у временској тачки Б и Д. Наиме, просечна вредност овог параметра већа је у ЕВАР групи у тачки Б, а у истој групи је мања у тачки Д. На основу резултата MIX модела утврђено је да постоји статистички значајна разлика у промени испитиваног параметра код свих пацијената заједно ( $F=21,532$ ;  $p<0,001$ ), не постоји статистички значајна разлика између група ( $F=2,312$ ;  $p=0,134$ ), а постоји и статистички значајан утицај групе на промену испитиваног параметра у времену ( $F=12,122$ ;  $p<0,001$ ).

Дистрибуција пацијената у односу на INTEM MCF у ова четири мерења је приказана и графички (Графикон бр.41.).



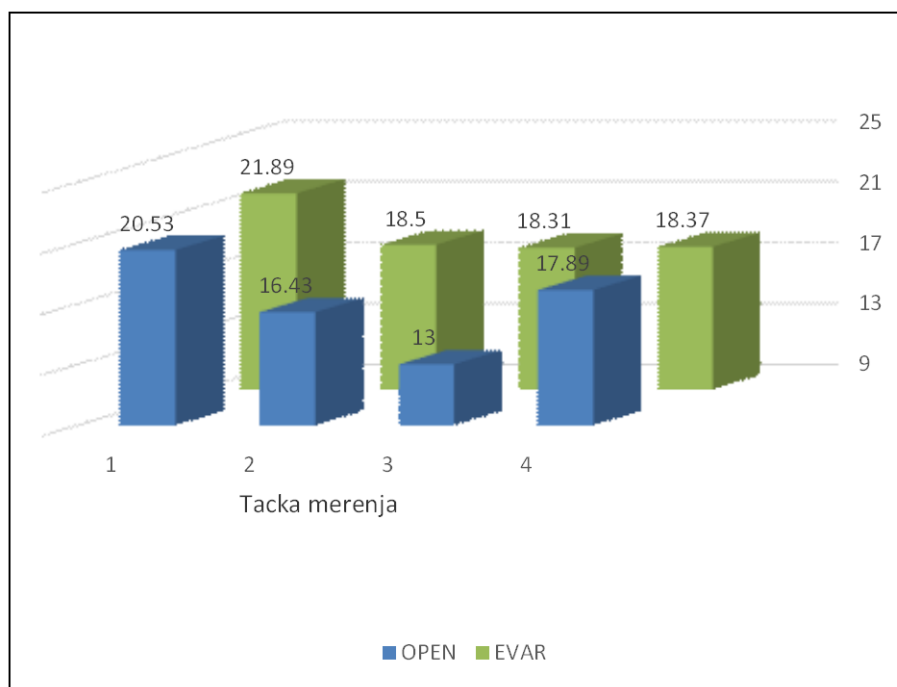
Графикон бр. 41. Интем МЦФ у односу на групе

## FIBTEM MCF у односу на групе

Анализа података вредности MCF-а у FIBTEM-у показала је значајан утицај фибриногена на чврстину коагулума у обе групе пацијената. Било је евидентно да вредности MCF-а у FIBTEM-у опадају споро у ЕВАР групи са враћањем на нормалне вредности један сат постоперативно (тачка Д).

Међутим, вредности су биле у референтним оквирима у свакој тачки. У ОР групи промене MCF-а у FIBTEM-у биле су израженије, највише у тачки Ц.

Динамика вредности MCF-а у FIBTEM-у у обе групе и у свим тачкама мерења приказана је на графикону 42.



Графикон бр. 42. FIBTEM MCF у односу на групе

Нађена је статистички значајна разлика у вредностима MCF-а у FIBTEM-у код свих пацијената заједно ( $F=50.402$ ;  $p<0.001$ ), али без статистички значајне разлике између група ( $F=0.179$ ;  $p=0.674$ ).

Међутим, нађен је статистички значајан утицај групе на вредности MCF-а у FIBTEM-у у времену у обе групе ( $F=4.986$ ;  $p<0,001$ ).

## Агрегабилност тромбоцита

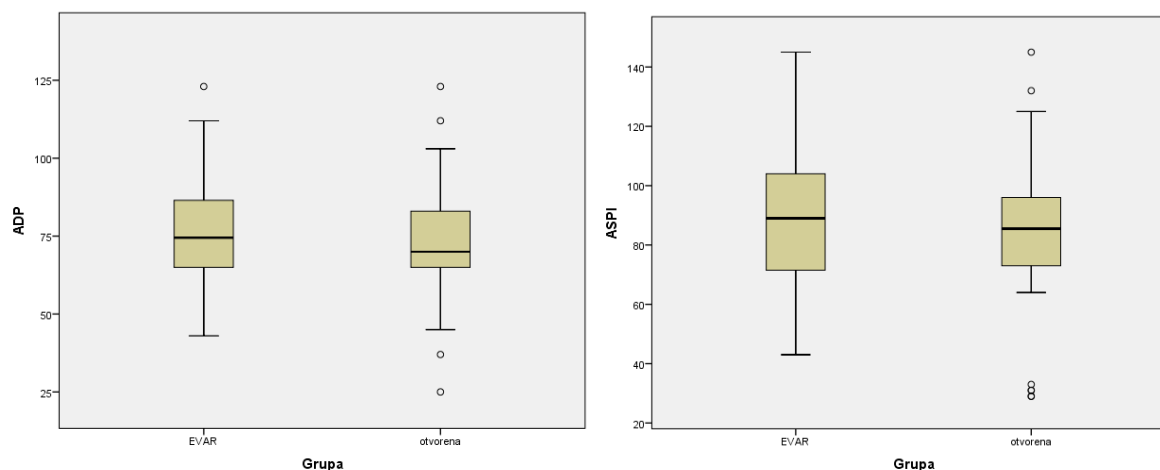
У анализирању података везаних за агрегабилност тромбоцита истраживали смо функционалност тромбоцита, односно, функцио њихових рецептора у смислу блокаде од стране антитромбоцитних лекова (Плавикс и Кардиопирин).

Анализа је обухватила параметре ADP и ASPI, који представљају маркере активност рецептора на површини тромбоцита. Параметри су рађени *Multiplate* анализатором и приказани су на табели бр. 47.

	Група	Н	Аритмет ичка средина	СД	Медиан	Минимум	Максимум
ADP	ЕВАР	30	77.04	18.674	74.50	43	123
	отворена	40	73.11	19.587	70.00	25	123
	Укупно	70	74.77	19.159	71.50	25	123
ASPI	ЕВАР	30	88.75	24.491	89.00	43	145
	отворена	40	83.37	27.220	85.50	29	145
	Укупно	70	85.65	26.040	86.00	29	145

Табела 47. ADP и ASPI и њихова вредност између група ЕВАР и ОП

Није нађена статистички значајна разлике између група по вредностима ADP ( $t=0,822$ ;  $p=0,414$ ), као ни вредностима ASPI између група ( $t=0,828$ ;  $p=0,411$ ). Подаци су представљени и графички на графиконима бр. 43 и 44.



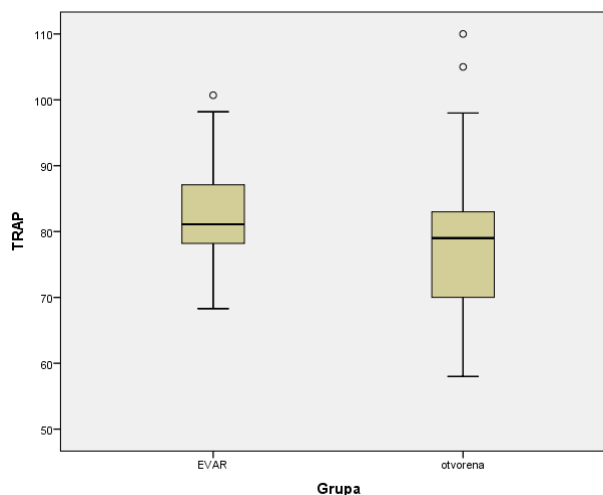
Графикон бр. 43 и 44. ADP , ASPI и њихова дистрибуција између група ЕВАР и ОП

У даљој анализи испитиване су вредности параметра TRAP који су такође представља базалне функције тромбоцита. Ово тестирање се такође одређује *Multiplate* анализатором.и приказано је на табели бр. 48.

Група	Аритметичка средина	СД	Медиан	Минимум	Максимум
ЕВАР	82.75	7.272	81.10	68	101
ТРАП					
отворена	78.11	11.694	79.00	58	110
Укупно	80.11	10.221	80.00	58	110

Табела 48. *TRAP* тест и њихова вредност између група ЕВАР и ОР

Није нађена статистички значајна разлика између група у вредностима TRAP параметра ( $t=1,877$ ;  $p=0,065$ ). Дистрибуција пацијената је приказана и графички ( графикон бр. 45.)



Графикон бр.45. *TRAP* тест и њихова дистрибуција између група ЕВАР и ОР

У даљој анализи испитиван је утицај количине изгубљене крви у односу на хемостатске параметре. Испитивана је само група пацијената код које је урађена отворена реконструкција ААА – ОР група јер је једино код ње регистровано значајно крварење.

Испитиван је основни хематолошки профил у односу на интраоперативно крварење (Леукоцити, хемоглобин, еритроцити, хематокрит и тромбоцити).

У наредним табелама (Табела бр. 49, 50, 51, 52 и 53.) приказана је дескриптивна статистика са анализама међугрупних разлика као и резултатима MIX модела параметара крвне слике.

### Леукоцити у односу на интраоперативно крварење

Дескриптивна статистика испитиваног параметра, као и анализа података која је рађена на трансформисаним подацима, приказана је у табели бр. 49.

Мерење	Интраоп. крварење				p вредност
	<800		800+		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
преоперативно	7.16	1.50	9.17	2.93	0.001
постоперативно	12.36	3.58	14.87	5.21	0.089
1. дан	12.03	3.99	13.76	4.13	0.190
3. дан	10.02	4.88	11.81	3.53	0.196
7. дан	9.86	3.70	11.03	2.99	0.284
14. дан	9.44	1.71	10.17	3.00	0.364
30. дан	8.51	1.97	8.90	1.82	0.524
Време	F=11.507; p<0.001				
Група	F=3.381; p=0.074				
Време*Група	F=2.218; p=0.063				

Табела бр. 49. Леукоцити у односу на интраоперативно крварење

На основу резултата из табеле бр.49. видимо да постоји значајна разлика у преоперативном и раном постоперативном току, док остале временске тачке не показују значајну разлику. На основу резултата MIX модела утврђено је да постоји значајна разлика у времену код свих пацијената заједно, нема значајне разлике између група и интеракције, али је евидентно да су обе близу конвенционалног нивоа значајности од 0.05.

**Хемоглобин у односу на интраоперативно крварење**

Дескриптивна статистика испитиваног параметра, као и анализа података која је рађена на трансформисаним подацима, приказана је у табели бр. 50.

Мерење	Интраоп. крварење				p вредност
	<800		800+		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
преоперативно	138.84	14.38	131.10	20.51	0.183
постоперативно	111.58	13.83	92.04	13.82	<0.001
1. дан	119.89	13.05	113.34	18.12	0.205
3. дан	110.33	13.43	107.29	14.36	0.499
7. дан	111.36	11.75	113.45	11.66	0.580
14. дан	118.26	8.67	110.64	14.66	0.057
30. дан	126.63	10.03	121.35	13.72	0.180
Време	F=30.705; p<0.001				
Група	F=6.018; p=0.019				
Време*Група	F=3.409; p=0.009				

Табела бр. 50. Хемоглобин у односу на интраоперативно крварење

Слично леукоцитима и овде постоји значајна разлика у раном постоперативном току. На основу резултата MIX модела утврђено је да постоји статистички значајна разлика у времену код свих пацијената заједно, али постоји и разлика између група, као и статистички значајна интеракција групе и мерења.

**Еритроцити у односу на интраоперативно крварење**

Дескриптивна статистика испитиваног параметра, као и анализа података која је рађена на трансформисаним подацима, приказана је у табели бр. 51.

Мерење	Интраоп. крварење				p вредност
	<800		800+		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
преоперативно	4.59	.45	4.37	.65	0.232
постоперативно	3.85	.40	3.91	.55	0.710
1. дан	4.04	.45	3.83	.55	0.414
3. дан	3.67	.48	3.62	.45	0.711
7. дан	3.69	.41	3.79	.39	0.412
14. дан	4.04	.34	3.81	.50	0.174
30. дан	4.27	.24	4.15	.38	0.443
Време	F=14.953, p<0.001				
Група	F=0.639; p=0.429				
Време*Група	F=1.632; p=0.168				

Табела 51. Еритроцити у односу на интраоперативно крварење

Овде је евидентно да не постоји статистички значајна разлика између група.

Постоји статистички значајна разлика у времену код свих пацијената заједно, али нема разлике између група и не постоји интеракција времена и група.

### Хематокрит у односу на интраоперативно крварење

Дескриптивна статистика испитиваног параметра, као и анализа података која је рађена на трансформисаним подацима, приказана је у табели бр. 52

Мерење	Интраоп. крварење				p вредност
	<800		800+		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
преоперативно	.41	.05	.39	.06	0.212
постооперативно	.34	.04	.34	.06	0.799
1. дан	.36	.04	.34	.05	0.171
3. дан	.33	.04	.32	.04	0.578
7. дан	.34	.04	.34	.03	0.840
14. дан	.37	.03	.34	.04	0.007
30. дан	.39	.03	.38	.04	0.236
Време	F=19.730, p<0.001				
Група	F=2.867; p=0.099				
Време*Група	F=1.691; p=0.151				

Табела бр. 52. Хематокрит у односу на интраоперативно крварење

На основу резултата тестирања се види да постоји разлика између група једино у четрнаестом дану, док остале разлике нису статистички значајне.

Такође, на основу резултата MIX модела утврђено је да постоји статистички значајна разлика у времену, нема разлике између група, као ни интеракције група и времена.

## Тромбоцити у односу на интраоперативно крварење

Дескриптивна статистика испитиваног параметра, као и анализа података која је рађена на трансформисаним подацима, приказана је у табели бр. 53.

Мерење	Интраоп. крварење				p вредност
	<800		800+		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
преоперативно	227.21	100.93	226.80	50.46	0.987
постоперативно	179.89	66.06	166.05	50.76	0.466
1. дан	175.16	61.26	169.52	51.56	0.757
3. дан	188.79	58.87	185.99	63.98	0.949
7. дан	287.11	155.66	287.45	69.30	0.938
14. дан	379.44	239.74	412.10	207.89	0.891
30. дан	320.20	160.78	320.47	110.02	0.861
Време	F=17.634, p<0.001				
Група	F=0.015; p=0.903				
Време*Група	F=0.244; p=0.958				

Табела 53. Тромбоцити у односу на интраоперативно крварење

Као и код претходних параметара крвне слике, евидентно је да нема статистички значајне разлике између група у временским тачкама, када је разђена анализа крви.

МИХ моделом је потврђено да постоји статистички значајна разлика у времену код свих пацијената заједно, али нема статистички значајне разлике између група као ни интеракције времена и група.

У даљем тексту анализирани су биохемијски параметри, гликемија, уреа, креатинин, протеин, албумин, фибриноген. Анализирани параметри приказани су у форми табела.



**Глукоза у односу на интраоперативно крварење**

Дескриптивна статистика испитиваног параметра, као и анализа података која је рађена на трансформисаним подацима, приказана је у табели бр. 54.

Мерење	Интраоп. крварење				p вредност
	<800		800+		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
преоперативно	4.94	.68	5.84	1.83	0.070
постоперативно	8.81	2.02	9.32	2.62	0.498
1. дан	7.34	1.92	8.00	2.72	0.424
3. дан	6.15	1.64	6.48	2.18	0.708
7. дан	5.97	1.05	6.08	1.61	0.850
14. дан	6.23	1.28	6.21	1.38	0.885
30. дан	5.75	1.03	5.88	.87	0.745
Време	F=31.794, p<0.001				
Група	F=0.781; p=0.383				
Време*Група	F=1.123; p=0.369				

Табела 54. Глукоза у односу на интраоперативно крварење

Просечна вредност гликемије је слична у обе групе, осим када је у питању вредност у преоперативном мерењу, али та разлика није статистички значајна. Једина статистички значајна разлика која се добија је разлика у мерењима у различитим временима код свих пацијената заједно док разлика између група и интеракција нису статистички значајне у MIX моделу.

**Уреа у односу на интраоперативно крварење**

Дескриптивна статистика испитиваног параметра, као и анализа података која је рађена на трансформисаним подацима, приказана је у табели бр. 55.

Мерење	Интраоп. крварење				p вредност
	<800		800+		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
преоперативно	7.16	2.63	8.65	4.78	0.318
постоперативно	6.62	2.23	8.06	4.66	0.336
1. дан	6.27	2.60	8.74	5.45	0.334
3. дан	6.16	2.41	10.25	6.07	0.018
7. дан	5.73	1.62	11.30	9.49	0.020
14. дан	6.73	2.28	8.69	4.84	0.280
30. дан	6.83	2.32	7.66	3.89	0.694
Време	F=2.124, p=0.080				
Група	F=2.699; p=0.109				
Време*Група	F=1.964; p=0.103				

Табела 55. Уреа у односу на интраоперативно крварење

За разлику од претходних испитиваних варијабли, уреа се значајно разликује трећег и седмог дана између група. Ипак, на основу MIX модела утврђено је да не постоји статистички значајна разлика у времену, код свих пацијената заједно, као ни разлика између група, ни интеракција времена и група.

### Креатинин у односу на интраоперативно крварење

Дескриптивна статистика испитиваног параметра, као и анализа података која је рађена на трансформисаним подацима, приказана је у табели бр. 56.

Мерење	Интраоп. крварење				p вредност
	<800		800+		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
преоперативно	101.68	21.88	122.50	79.25	0.276
постоперативно	93.00	23.74	107.00	60.74	0.354
1. дан	110.56	35.32	126.45	63.32	0.358
3. дан	102.61	27.91	155.94	112.30	0.092
7. дан	97.89	24.13	143.47	123.01	0.145
14. дан	98.31	27.72	123.11	83.41	0.319
30. дан	97.50	33.87	107.06	54.97	0.652
Време	F=8.180, p<0.001				
Група	F=1.616; p=0.212				
Време*Група	F=1.044; p=0.414				

Табела 56. Креатинин у односу на интраоперативно крварење

У случају креатинина, постоји разлика у односу на уреу, али овде је евидентна једино статистички значајна разлика код свих пацијената заједно у времену, док не постоји разлика по групама, као ни интеракција групе и времена.

**Протеини у односу на интраоперативно крварење**

Дескриптивна статистика испитиваног параметра, као и анализа података која је рађена на трансформисаним подацима, приказана је у табели бр. 57.

Мерење	Интраоп. крварење				p вредност
	<800		800+		
	Аритметичка а средина	СД	Аритметичка а средина	СД	
преоперативно	70.63	6.29	67.80	11.32	0.344
постоперативно	52.47	8.28	52.80	10.65	0.916
1. дан	54.28	5.51	51.75	7.25	0.218
3. дан	57.12	6.86	56.79	4.28	0.609
7. дан	61.94	6.36	62.05	6.77	0.834
14. дан	66.40	7.74	65.68	8.27	0.604
30. дан	70.46	6.86	68.56	6.01	0.484
Време	F=46.553, p<0.001				
Група	F=0.992; p=0.326				
Време*Група	F=0.529; p=0.782				

Табела 57. Протеини у односу на интраоперативно крварење

Као и у претходним ситуацијама и овде једино постоји статистички значајна разлика код свих пацијената заједно у времену, док нема разлике између група, нити постоји интеракција времена и група.

**Албумини у односу на интраоперативно крварење**

Дескриптивна статистика испитиваног параметра, као и анализа података која је рађена на трансформисаним подацима, приказана је у табели бр. 58.

Мерење	Интраоп. крварење				p вредност
	<800		800+		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
преоперативно	41.16	3.45	38.35	6.30	0.095
постоперативно	29.21	5.08	29.11	6.07	0.884
1. дан	30.61	4.31	30.55	5.91	0.935
3. дан	32.53	4.85	31.74	3.94	0.417
7. дан	35.00	4.37	34.84	3.39	0.888
14. дан	38.12	4.35	36.00	4.78	0.108
30. дан	40.50	3.44	38.17	3.60	0.101
Време	F=46.680, p<0.001				
Група	F=2.214; p=0.145				
Време*Група	F=1.514; p=0.203				

Табела 58. Албумини у односу на интраоперативно крварење

Слично протеинима, једина статистички значајна разлика је код свих пацијената заједно у времену, док разлика између група, као ни интеракција времена и група ниси статистички значајне.

## Фибриноген у односу на интраоперативно крварење

Дескриптивна статистика испитиваног параметра, као и анализа података која је рађена на трансформисаним подацима, приказана је у табели бр. 59.

Мерење	Интраоп. крварење				p вредност
	<800		800+		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичк а средина	СД	
преоперативно	4.08	1.25	3.82	1.71	0.592
постоперативно	3.34	.87	3.43	1.46	0.695
1. дан	5.05	.86	5.07	1.44	0.795
3. дан	7.47	1.21	7.71	1.87	0.657
7. дан	6.52	.86	6.98	1.50	0.718
14. дан	5.63	.81	6.25	1.33	0.351
30. дан	4.59	1.73	4.24	.82	0.188
Време	F=67.079, p<0.001				
Група	F=0.004; p=0.949				
Време*Група	F=0.967; p=0.462				

Табела 59. Фибриноген у односу на интраоперативно крварење

И фибриноген, као и остали биохемијски параметри показује статистички значајну разлику у времену код свих пацијената заједно, али нема статистички значајне разлике између група, као ни интеракције времена и група.

Фактори коагулације су анализирани у наредним табелама, разлика између група, као и разлика између група у појединим временским тачкама у којима су мерени.

**Антитромбин III у односу на интраоперативно крварење**

Дескриптивна статистика испитиваног параметра, као и анализа података која је рађена на трансформисаним подацима, приказана је у табели бр. 60.

Мерење	Интраоп. крварење				p вредност
	<800		800+		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
преоперативно	.93	.17	.90	.17	0.568
постоперативно	.67	.11	.69	.14	0.526
1. дан	.74	.12	.74	.09	0.919
3. дан	.86	.12	.86	.10	0.815
7. дан	.90	.13	.87	.12	0.397
14. дан	.97	.13	.90	.09	0.064
30. дан	1.01	.10	.96	.11	0.130
Време	F=31.185, p<0.001				
Група	F=0.786; p=0.381				
Време*Група	F=1.032; p=0.422				

Табела 60. Антитромбин III у односу на интраоперативно крварење

Као и код свих претходних анализа, постоји једино статистички значајна разлика у времену код свих пацијената заједно, док разлика између група као ни интеракција времена и групе није статистички значајна.

**Фактор коагулације II у односу на интраоперативно крварење**

Дескриптивна статистика испитиваног параметра, као и анализа података која је рађена на трансформисаним подацима, приказана је у табели бр. 61.

Мерење	Интраоп. крварење				p вредност
	<800		800+		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
преоперативно	1.17	.29	1.15	.24	0.847
постоперативно	.76	.20	.96	.19	0.003
1. дан	.93	.23	.84	.20	0.147
3. дан	1.17	.29	1.14	.20	0.753
7. дан	1.27	.33	1.20	.24	0.418
14. дан	1.27	.25	1.21	.26	0.405
30. дан	1.25	.20	1.14	.18	0.088
Време	F=19.572, p<0.001				
Група	F=0.396; p=0.533				
Време*Група	F=3.122; p=0.015				

Табела 61. Фактор коагулације II у односу на интраоперативно крварење

Када је у питању фактор коагулације II, утврђено је да постоји статистички значајна разлика у раном постоперативном току, док је разлика у тридесетом дану евидентна, али није

статистички значајна. На основу резултата MIX модела, утврђено је да постоји статистички значајна разлика у времену код свих пацијената заједно, нема значајне разлике између група, али постоји статистички значајна интеракција времена и групе.

#### Фактор коагулације V у односу на интраоперативно крварење

Дескриптивна статистика испитиваног параметра, као и анализа података која је рађена на трансформисаним подацима, приказана је у табели бр. 62.

Мерење	Интраоп. крварење				p вредност
	<800		800+		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
преоперативно	1.13	.26	1.27	.26	0.121
постоперативно	1.00	.18	1.08	.21	0.225
1. дан	1.21	.25	1.12	.28	0.285
3. дан	1.34	.36	1.48	.32	0.207
7. дан	1.37	.29	1.51	.26	0.127
14. дан	1.33	.22	1.53	.31	0.027
30. дан	1.29	.21	1.30	.26	0.865
Време	F=15.851, p<0.001				
Група	F=4.854; p=0.034				
Време*Група	F=1.643; p=0.163				

Табела 62. Фактор коагулације V у односу на интраоперативно крварење

На основу резултата утврђено је да постоји значајна разлика у четрнаестом дану између група, а на основу резултата MIX модела је утврђено да постоји статистички значајна разлика у времену код свих пацијената заједно, постоји статистички значајна разлика између група, али нема статистички значајне интеракције времена и групе.

#### Фактор коагулације VII у односу на интраоперативно крварење

Мерење	Интраоп. крварење				p вредност
	<800		800+		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
преоперативно	.99	.16	1.00	.16	0.802
постоперативно	.61	.14	.51	.13	0.023
1. дан	.69	.16	.64	.19	0.312
3. дан	1.01	.26	1.00	.31	0.936
7. дан	.99	.31	.96	.21	0.690
14. дан	1.02	.14	.98	.22	0.445
30. дан	1.15	.15	1.00	.19	0.007
Време	F=91.171, p<0.001				
Група	F=2.262; p=0.141				
Време*Група	F=1.986; p=0.093				

Табела 63. Фактор коагулације VII у односу на интраоперативно крварење

На основу резултата статистичке анализе утврђено је да постоји статистички значајна разлика између група по раном постоперативном току, као и у тридесетом дану. На основу MIX модела је утврђено да постоји статистички значајна разлика у времену код свих пацијената заједно, док разлика између група није статистички значајна, као ни интеракција групе и времена.

### Фактор коагулације VIII у односу на интраоперативно крварење

Дескриптивна статистика испитиваног параметра, као и анализа података која је рађена на трансформисаним подацима, приказана је у табели бр. 64.

Мерење	Интраоп. крварење				p вредност
	<800		800+		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
преоперативно	1.90	.67	2.09	.77	0.413
постоперативно	1.72	.67	1.73	.71	0.957
1. дан	2.39	.91	2.46	1.14	0.832
3. дан	3.11	.92	3.51	1.20	0.263
7. дан	3.23	.71	3.46	1.08	0.423
14. дан	2.71	.80	3.18	.86	0.089
30. дан	2.55	.85	2.46	.68	0.707
Време	F=36.619, p<0.001				
Група	F=0.813; p=0.373				
Време*Група	F=1.510; p=0.202				

Табела 64. Фактор коагулације VIII у односу на интраоперативно крварење

Као и у већини анализа, утврђено је да нема статистички значајних разлика између група у појединим временским тачкама.

На основу MIX модела утврђено је да постоји статистички значајна разлика у времену код свих пацијената заједно, али нема статистички значајне разлике између група, као ни интеракције времена и групе.

**Фактор коагулације X у односу на интраоперативно крварење**

Дескриптивна статистика испитиваног параметра, као и анализа података која је рађена на трансформисаним подацима, приказана је у табели бр. 65.

Мерење	Интраоп. крварење				p вредност
	<800		800+		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
преоперативно	1.11	.30	1.08	.20	0.746
постоперативно	.73	.10	.67	.15	0.158
1. дан	.81	.17	.79	.19	0.852
3. дан	.98	.30	1.02	.24	0.660
7. дан	1.04	.25	1.02	.20	0.771
14. дан	1.07	.15	1.02	.22	0.353
30. дан	1.09	.21	1.08	.12	0.886
Време	F=39.294, p<0.001				
Група	F=0.276; p=0.603				
Време*Група	F=0.357; p=0.901				

Табела 65. Фактор коагулације X у односу на интраоперативно крварење

И овде, као и у претходној анализи, утврђено је да нема статистички значајних разлика између група у појединим временским тачкама. На основу МИХ модела утврђено је да постоји статистички значајна разлика у времену код свих пацијената заједно, али нема статистички значајне разлике између група, као ни интеракције времена и групе.

**Д димер у односу на интраоперативно крварење**

Дескриптивна статистика испитиваног параметра, као и анализа података која је рађена на трансформисаним подацима, приказана је у табели бр. 66.

Мерење	Интраоп. крварење				p вредност
	<800		800+		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
преоперативно	2.77	1.81	5.71	5.82	0.179
постоперативно	3.84	1.80	7.47	5.67	0.083
1. дан	4.50	1.94	7.52	5.73	0.127
3. дан	4.29	1.62	7.76	8.01	0.176
7. дан	7.65	2.58	13.88	7.83	0.003
14. дан	3.50	1.73	7.71	5.89	0.001
30. дан	2.04	.86	2.90	1.35	0.046
Време	F=36.434, p<0.001				
Група	F=6.732; p=0.013				
Време*Група	F=1.161; p=0.348				

Табела 66. Д димер у односу на интраоперативно крварење



Пошто је Д димер варијабла која нема нормалну расподелу, иста је трансформисана и логаритмоване вредности овог параметра коришћене су у анализи. Из табеле се види да постоји статистички значајна разлика између група у седмом, четрнаестом и тридесетом дану. На основу МИХ модела је утврђено да постоји статистички значајна разлика у времену код свих пацијената заједно, постоји значајна разлика између група, али нема статистички значајне интеракције групе и времена.

### ИНР у односу на интраоперативно крварење

Дескриптивна статистика испитиваног параметра, као и анализа података која је рађена на трансформисаним подацима, приказана је у табели бр. 67.

Мерење	Интраоп. крварење				p вредност
	<800		800+		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
преоперативно	.95	.06	.99	.11	0.147
постоперативно	1.08	.21	1.36	.16	<0.001
1. дан	1.06	.13	1.06	.10	0.959
3. дан	.99	.11	.98	.09	0.791
7. дан	.97	.07	.98	.07	0.689
14. дан	.99	.09	.98	.06	0.715
30. дан	1.04	.11	1.00	.07	0.255
Време	F=20.149; p<0.001				
Група	F=4.297; p=0.045				
Време*Група	F=6.772; p<0.001				

Табела 67. ИНР у односу на интраоперативно крварење

Када је у питању ИНР, евидентна је разлика у раном постоперативном току, док остале разлике нису статистички значајне.

На основу МИХ модела утврђено је да постоји статистички значајна разлика у времену код свих пацијената заједно, постоји значајна разлика између група, а постоји и интеракција времена и група.

**ЦРП у односу на интраоперативно крварење**

Дескриптивна статистика испитиваног параметра, као и анализа података која је рађена на трансформисаним подацима, приказана је у табели бр. 68.

Мерење	Интраоп. крварење				p вредност
	<800		800+		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
преоперативно	6.83	8.37	13.72	23.79	0.262
постоперативно	6.65	7.12	16.33	25.04	0.055
1. дан	82.04	43.18	84.35	41.31	0.596
3. дан	135.18	52.29	177.22	70.88	0.024
7. дан	47.48	18.47	63.52	29.84	0.067
14. дан	24.18	14.96	44.25	25.67	0.006
30. дан	8.34	3.68	16.39	11.21	0.005
Време	F=192.897, p<0.001				
Група	F=7.590; p=0.009				
Време*Група	F=2.488; p=0.040				

Табела 68. ЦРП у односу на интраоперативно крварење

ЦРП, слично Д димеру нема нормалну расподелу па је било неопходно да се за аналитички део уради трансформација и најбољи резултати добијени су логаримовањем. На основу резултата, утврђено је да постоји статистички значајна разлика у раном постоперативном току, трећем, четрнаестом и тридесетом дану, а разлика у седмом дану је близу конвенционалном нивоу значајности. На основу MIX модела утврђено је да постоји статистички значајна разлика у времену код свих пацијената заједно, постоји значајна разлика између група, као и интеракција времена и групе.

**АПТТ у односу на интраоперативно крварење**

Дескриптивна статистика испитиваног параметра, као и анализа података која је рађена на трансформисаним подацима, приказана је у табели бр. 69.

Мерење	Интраоп. крварење				p вредност
	<800		800+		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
преоперативно	35.54	5.31	33.72	4.57	0.252
постоперативно	40.27	7.41	42.24	10.45	0.544
1. дан	39.79	5.90	38.98	5.60	0.640
3. дан	35.91	4.04	33.30	3.97	0.049
7. дан	33.87	4.04	31.97	3.34	0.104
14. дан	34.58	6.66	32.68	3.37	0.277
30. дан	34.57	4.73	33.60	3.73	0.476
Време	F=20.485, p<0.001				
Група	F=1.523; p=0.225				
Време*Група	F=0.597; p=0.731				

Табела 69. АПТТ у односу на интраоперативно крварење

АПТТ је трансформисана да би се добила нормална расподела и могућност да се даље анализе раде параметарским тестовима. Али, за разлику од претходних анализа, овде је једино значајна разлика у времену код свих пацијената заједно, док нема статистички значајне разлике између група, као ни значајне интеракције групе и времена.

### ТВ у односу на интраоперативно крварење

Дескриптивна статистика испитиваног параметра, као и анализа података која је рађена на трансформисаним подацима, приказана је у табели бр.70.

Мерење	Интраоп. крварење				p вредност
	<800		800+		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
преоперативно	17.91	1.58	17.11	1.33	0.114
постоперативно	20.69	1.46	21.81	3.69	0.250
1. дан	19.77	1.74	18.62	2.41	0.082
3. дан	17.18	.90	16.76	1.39	0.243
7. дан	17.95	.92	18.06	1.28	0.808
14. дан	18.56	1.29	18.62	1.88	0.978
30. дан	18.48	1.24	18.60	1.29	0.784
Време	F=28.220, p<0.001				
Група	F=0.792; p=0.379				
Време*Група	F=1.309; p=0.277				

Табела 70. ТВ у односу на интраоперативно крварење

Слично претходним анализама, на основу MIX модела је утврђено да је једино значајна разлика у времену код свих пацијената заједно, док нема статистички значајне разлике између група, као ни значајне интеракције групе и времена.

## Анализа РОТЕМ налаза у односу на интраоперативно крварење

### ЕТЕМ СТ у односу на интраоперативно крварење

Дескриптивна статистика **Ехтем СТ** у односу на интраоперативно крварење приказана је у табели бр. 71. Због дистрибуције података која није конвенционална, урађена је логаритамска трансформација и анализа података рађена је на трансформисаним подацима. Дескриптивна статистика приказана је на изворним подацима (нетрансформисаним) на табели бр. 71.

Мерење	Интраоп. крварење				р вредност
	<800		800+		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
А	65.68	19.94	74.85	17.84	0.138
Б	71.16	20.03	90.50	24.38	0.010
Ц	76.74	21.35	110.60	23.25	<0.001
Д	67.94	14.78	85.30	23.04	0.007
Време	F=32.338, p<0.001				
Група	F=15.365; p<0.001				
Време*Група	F=7.624; p<0.001				

Табела 71. ЕТЕМ СТ у односу на интраоперативно крварење

Из табеле се види да постоји значајна разлика у свим мерењима осим у првом, а на основу МИХ модела је утврђено да постоји статистички значајна разлика у времену код свих пацијената заједно, постоји статистички значајна разлика између група и постоји статистички значајна интеракција времена и групе.

### ЕХТЕМ СФТ у односу на интраоперативно крварење

Дескриптивна статистика **Ехтем СФТ** у односу на интраоперативно крварење приказана је у табели бр. 72. Због дистрибуције података која није конвенционална, урађена је логаритамска трансформација и анализа података рађена је на трансформисаним подацима. Дескриптивна статистика приказана је на изворним подацима (нетрансформисаним) на табели бр. 72.

Мерење	Интраоп. крварење				p вредност
	<800		800+		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
А	71.79	23.62	76.16	27.84	0.574
Б	79.56	32.27	90.56	31.66	0.214
Ц	91.68	35.60	161.00	45.68	<0.001
Д	81.37	27.97	95.26	33.86	0.097
Време	F=24.021, p<0.001				
Група	F=9.004; p=0.005				
Време*Група	F=7.821; p<0.001				

Табела 72. ЕХТЕМ СFT у односу на интраоперативно крварење

Из табеле се види да је једино значајна разлика у трећем времену, док остале разлике нису статистички значајне. Ипак, МИХ моделом је утврђено да постоји статистички значајна разлика у времену код свих пацијената заједно, постоји статистички значајна разлика између група, као и интракција времена и групе.

### ЕХТЕМ MCF у односу на интраоперативно крварење

Дескриптивна статистика **Ехтем MCF** у односу на интраоперативно крварење приказана је у табели бр. 73. Због дистрибуције података која није конвенционална, урађена је логаритамска трансформација и анализа података рађена је на трансформисаним подацима. Дескриптивна статистика приказана је на изворним подацима (нетрансформисаним) на табели бр. 73.

Мерење	Интраоп. крварење				p вредност
	<800		800+		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
А	66.16	4.57	63.00	14.46	0.303
Б	61.26	6.69	63.80	7.32	0.282
Ц	49.47	5.77	34.45	12.49	0.002
Д	57.53	6.67	50.20	9.98	0.023
Време	F=13.543, p<0.001				
Група	F=10.691; p=0.002				
Време*Група	F=4.050; p=0.014				

Табела 73. EXTEM MCF у односу на интраоперативно крварење

На основу резултата је утврђено да постоји статистички значајна разлика у трећем и четвртном мерењу између група, а на основу МИХ модела је утврђено да постоји статистички значајна разлика у времену код свих пацијената заједно, постоји статистички значајна разлика између група, а постоји и статистички значајна интеракција времена и групе.

#### INTEM CT у односу на интраоперативно крварење

Дескриптивна статистика **INTEM CT** у односу на интраоперативно крварење приказана је у табели бр. 74. Због дистрибуције података која није конвенционална, урађена је логаритамска трансформација и анализа података рађена је на трансформисаним подацима. Дескриптивна статистика приказана је на изворним подацима (нетрансформисаним) на табели бр. 74.

Мерење	Интраоп. крварење				p вредност
	<800		800+		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
А	187.17	62.79	166.80	56.71	0.279
Б	650.74	341.99	543.70	287.30	0.311
Ц	223.32	104.82	321.26	263.25	0.105
Д	180.37	47.58	244.16	107.63	0.017
Време	F=98.614, p<0.001				
Група	F=0.486; p=0.490				
Време*Група	F=2.599; p=0.067				

Табела 74. INTEM CT у односу на интраоперативно крварење

На основу анализа утврђено је да постоји статистички значајна разлика у четвртном времену између група, а на основу МИХ модела је утврђено да постоји статистички значајна разлика између времена код свих пацијената заједно, а интеракција времена и групе је на самој граници конвенционалног нивоа значајности.

**INTEM CFT у односу на интраоперативно крварење**

Дескриптивна статистика **INTEM CFT** у односу на интраоперативно крварење приказана је у табели бр. 75. Због дистрибуције података која није конвенционална, урађена је логаритамска трансформација и анализа података рађена је на трансформисаним подацима. Дескриптивна статистика приказана је на изворним подацима (нетрансформисаним) на табели бр. 75.

Мерење	Интраоп. крварење				p вредност
	<800		800+		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
А	79.47	35.06	74.50	22.62	0.671
Б	528.78	461.48	416.00	315.33	0.635
Ц	103.17	26.27	221.11	289.47	0.060
Д	93.32	17.86	96.75	33.64	0.944
Време	F=42.162, p<0.001				
Група	F=0.207; p=0.652				
Време*Група	F=1.698; p=0.184				

Табела 75. INTEM CFT у односу на интраоперативно крварење

И INTEM CFT је трансформисан ради коришћења параметарских тестова. Разлика између група је близу конвенционалног нивоа значајности једино у трећем мерењу, док остале разлике нису статистички значајне.

На основу MIX модела је утврђено да је једино разлика у времену код свих пацијената заједно статистички значајна, док разлика између група, као и интеракција групе и времена није статистички значајна.

**INTEM uгао Alfa у односу на интраоперативно крварење**

Дескриптивна статистика **INTEM uгао Alfa** у односу на интраоперативно крварење приказана је у табели бр. 76. Због дистрибуције података која није конвенционална, урађена је логаритамска трансформација и анализа података рађена је на трансформисаним подацима. Дескриптивна статистика приказана је на изворним подацима (нетрансформисаним) на табели бр. 76.

Мерење	Интраоп. крварење				p вредност
	<800		800+		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
А	74.60	8.45	75.47	4.86	0.762
Б	47.44	27.61	64.60	13.86	0.048
Ц	67.70	7.79	68.25	13.56	0.957
Д	73.00	5.72	72.31	6.74	0.779
Време	F=7.027, p=0.002				
Група	F=2.008; p=0.170				
Време*Група	F=2.061; p=0.134				

Табела 76. INTEM uгао Alfa у односу на интраоперативно крварење

Када је у питању INTEM uгао Alfa, евидентно је да постоји разлика у другом мерењу, али је на основу МИХ модела утврђено да је једино статистички значајна разлика код свих пацијената заједно у времену, док разлика између група, као ни интеракција, нису статистички значајне.

**INTEM MCF у односу на интраоперативно крварење**

Као и код претходних анализа и овде је урађена логаритамска трансформација података а дескриптивна анализа приказана на табели бр. 77.

Мерење	Интраоп. крварење				p вредност
	<800		800+		
	Аритметичка средина	СД	Аритметичка средина	СД	
А	65.26	6.51	64.50	6.44	0.715
Б	39.00	19.60	43.00	20.92	0.581
Ц	57.89	6.94	53.37	14.60	0.233
Д	62.79	6.55	62.20	5.80	0.768
Време	F=19.259, p<0.001				
Група	F=0.045; p=0.832				
Време*Група	F=0.677; p=0.572				

Табела 77. INTEM MCF у односу на интраоперативно крварење

За разлику од претходних анализа, утврђено је да нема значајне разлике између група, док је на основу МИХ модела једино статистички значајна разлика у времену код свих пацијената заједно.



Следећа анализа односи се на повезаност количине изгубљене крви и осталих преоперативних параметара који могу бити доведени у везу са истом. Корелациона анализа је приказана у табели бр. 78.

Табела 78. Корелациона анализа количине изгубљене крви и осталих преоперативних параметара

	Корелациони коефицијент	р вредност
ААА димензија	.472 **	.002
Старост	.305	.059
АСА	.495 **	.001
Трајање Оп	.484 **	.002
Ле	.489 **	.002
Хб	-.232	.154
Ер	-.235	.150
Хцт	-.311	.054
Тр	.072	.663
Глукоза	.312	.057
Уреа	.209	.202
Креатинин	.103	.531
Протеини	-.100	.546
Албумини	-.212	.196
Фибриноген	-.054	.745
Антитромбин III	-.036	.829
II	.051	.756
V	.212	.196
VII	.025	.880
VIII	.176	.284
X	.076	.644
Д димер	.232	.155
АПТТ	-.308	.056
ТВ	-.261	.109
ИНР	.354 *	.027
ЦРП	.183	.264

\*\* . Корелација значајна на нивоу 0.01

\* . Корелација значајна на нивоу 0.05

Корелација између количине изгубљене крви и осталих параметара је тестирана и као параметарска и непараметарска корелациона анализа, као и са трансформисаним и

нетрансформисаним подацима (количина крви, Д димер, ЦРП). Због практичности и употребе у креирању формуле за предикцију, задржана је форма са изворним подацима (нетрансформисаним), а као тип корелације је коришћена Спирманова корелација ранга. Пирсонова корелација са трансформисаним подацима (али и са нетрансформисаним) показала је врло сличне резултате и готово идентичне закључке.

На основу корелационе анализе утврђено је да су ААА димензија, старост, АСА скор, трајање операције, преоперативни леукоцити, хематокрит, глукоза, АПТТ и ИНР статистички значајни предиктори количине крви у униваријантној анализи.

Због мале величине узорка, а великог броја предиктора који ће ући у регресиони модел, коришћена је Stepwise метода линеарне регресије. Као зависна варијабла узета је варијабла количина изгубљене крви, док су све горе статистички значајне варијабле узете као предиктори. Овом методом добијен је модел у три корака. Приказ моделовања приказан је у табели 79.

Табела 79. Регресиони модел са количином изгубљене крви као зависном

Модел		R <sup>2</sup>	Б	Стд.Бета	р вредност	р	Парцијална	ВИФ
1	Константа	0.427	-868.312		.030			
	АСА		721.234	.654	<0.001	.654	.654	1.000
2	Константа	0.544	-1318.194		.001			
	АСА		562.975	.510	<0.001	.654	.572	1.176
	ААА дим.		131.740	.371	.005	.568	.451	1.176
3	Константа	0.624	-1575.049		<0.001			
	АСА		424.042	.384	.004	.654	.471	1.376
	ААА дим.		113.324	.319	.009	.568	.427	1.210
	Леукоцити		91.535	.321	.011	.596	.417	1.297

Регресиони модел у коме је само АСА скор објашњава 42,7% варијабилитета изгубљене крви, док модел у коме је и величина анеуризме повећава објашњени варијаблитет за 12% (54,4%). Крајњи модел објашњава 62,4% што можемо сматрати веома задовољавајућим објашњеним варијабилитетом.

Формула којом вршимо предикцију могућег губитка крви је следећа:

$$\text{Количина изгубљене крви} = -1575,0 + 424 * \text{АСА} + 113,3 * \text{АААдим} + 91,5 * \text{Ле}$$

Прецизност саме формуле није на високом нивоу јер стандардна грешка процене износи 467.4.

На крају, урађена је корелациона анализа класичних хемостазних тестова преоперативно и РОТЕМ тестова.

На основу резултата корелационе анализе утврђено је да нема статистички значајне повезаности Ехтем ЦТ и ИНР ( $p=0.168$ ;  $p=0,224$ ), Интем ЦТ и АПТТ ( $p=0.135$ ;  $p=0,330$ ) али постоји статистички значајна корелација између Ехтем СТ-а и fibrinogena ( $p<0,001$ ), Ехтем МСФ-а и trombocita ( $p<0,001$ ), између Ехтем МСФ-а и фибриногена ( $p<0,001$ ), као и између Fibtem МСФ-а и fibrinogena ( $p<0,001$ ).

## 5.0. ДИСКУСИЈА

Циљ наше студије био је да сагледамо узроке и значај хемостазних промена код пацијента оперисаних од ААА ОР и ЕВАР методом и то сагледавањем преоперативних, интраоперативних и раних постоперативних клиничких, биохемијских и хемостазних варијабли мерених стандардним и нестандартним хемостазним тестовима, а све са циљем да се смањи употреба крви и крвних продука, проценат стопе интраоперативног и постоперативног морбидитета и морталитета као и да се смање трошкови лечења ААА.

ААА представља значајан узрок смртности, али и потенцијално превенирајући узрок морбидитета и морталитета. Учесталост ААА је у сталном порасту што представља изазов за здравствени систем како на нивоу превенције, тако и на нивоу лечења. У земљама Западне Европе открије се преко 700.000 нових ААА годишње<sup>183</sup>. Годишње се у Србији открије од 500 до 800 оболелих од ААА. У последњих 30 година учесталост ААА је увећана за четири пута, што је донекле узроковано откривањем нових случајева усавршеним „*imaging*“ техникама, као и продужењем животне доби („*age-adjusted AAA incidence*“). Мета анализа резултата добијених скринингом у 14 земаља у Европи и Америци говори у прилог томе да се преваленца ААА код мушкараца кретала од 4.1% до 14.2%, а код жена 0.35% до 6.2%.<sup>184,185</sup>

Новији подаци говоре да је учесталост ААА у сталном порасту.<sup>186</sup> Студије такође показују да морталитет расте што се објашњава порастом инциденције ААА. Узимајући све ово у обзир може се констатовати да се постепено улази у епидемију ААА.<sup>187</sup> Анализирањем фактора ризика констатовано је да је мушки пол најзначајнији фактор ризика што су показале и студије нешто скоријег датума као што је "Rotterdam" студија која је изведена на 5419 одраслих особа старијих од 53 година. Преглед је рађен ултразвуком, а све аорте веће од 35мм или оне које су веће од 50% од нормале су проглашене за ААА. Истраживања су показала да је учесталост развоја ААА код мушкараца већа за готово 6 пута (4.1 % наспрам 0.7 %) <sup>188</sup> Студија нешто скоријег датума је спроведена у Великој Британији и недвосмислено је показала да је мушки пол најачи фактор ризика за развој ААА чак већи од старости, пушења и хипертензије. У овој студији је показано да су мушкарци 5,6 пута чешће обољевали од ААА.<sup>189</sup>

Наша студија обухватила је укупно 70 пацијената са ААА од којих 30 ( 42,9 %) је оперисано ЕВАР техником а 40 (57,1%) отвореном реконструкцијом. У нашем истраживању

од укупног броја оперисаних 66 пацијената (94.3%) су мушког пола, док су 4 пацијента (5.7%) женског пола, са статистички значајном разликом у дистрибуцији по полу. Међутим, утврђено је да нема статистички значајне разлике између група по полу ( $p=0,630$ ).

Једна од студија са великим бројем испитаника и са најдужим периодом праћења (follow-up) где је спроведен скрининг за ААА обухватила је близу 20000 испитаника, 10574 мушкараца и 8700 жена, са follow-up-ом од 30 година. Ова студија је показала је да мушкарци старосне доби 60-65 година имају 5 пута већу шансу да развију ААА од особа мушког пола старости између 40-44 година. Жене у старосној доби од 60-65 година имале су готово 7 пута већу шансу да развију ААА од особа женског пола старости од 40-44 година. И мушкарци и жене који су на почетку студије били старији за 5 година имали су 1,5 односно 1,6 пута веће шансе да развију ААА од испитаника у млађој животној доби.<sup>190</sup> Подаци из наведених студија везани за старосну доб су слични подацима које смо анализом добили у нашем раду. Просечна старост свих пацијената заједно у нашој студији износила је  $67.3 \pm 9.1$  година (ЕВАР група  $68.86 \pm 11.01$ , ОР група  $66.28 \pm 7.43$ ). У поређењу између група по старосној доби утврђено је да нема статистички значајне разлике ( $p=0,253$ ), што говори у прилог сличне старосне дистрибуције по половима, са сличном инциденцијом јављања ААА међу половима када је животна доб у питању.

У развијеним земљама, али и у нашој земљи све чешће ААА се јавља код болесника у старијем животној добу. Већина ових болесника има значајне придружене болести са измењеном и смањеном резервом виталних органа и система (срчана слабост, коронарна болест, дијабетес, хронична опструктивна болест плућа, бубрежна инсуфицијенција). Код ових болесника операција ААА представља значајан ризик, те је свакако потребно смањењем компликација повећати шансе за повољан исход лечења.

По АСА класификацији пратећих коморбидних преоперативних стања болесника обухваћених радом и њиховом дистрибуцијом из обе групе, закључили смо да је било значајне разлике у преоперативном коморбидитету у обе испитиване групе ( $p<0,001$ ). Највећи број оперисаних у ЕВАР групи по АСА класификацији припадао је III и IV групи а у ОР групи II и III. Најчешћа удружена пратећа обољења код испитаника у обе групе била су: оклузивна коронарна болест, хронична миокардиопатија, хронична обструктивна болест плућа и дијабетес. С друге стране, придружене болести и коморбидитет могу да повећају интраоперативни и постоперативни ризик у смислу окидача за погоршање основне болести или за настанак компликација самих оперативних процедура. Ендоваскуларна хирургија

има своје место у лечењу анеуризматске болести код болесника код којих је отворени хирушки приступ контраиндикован или високо ризичан. Због овога, логично је очекивати сличну стопу морбидитета и морталитета код оба хирушка приступа, обзиром на ризичнију групу код ендоваскуларне методе<sup>88,160</sup>. Међутим, у пракси и објављеним студијама то није тако, те се стопа смртности у раном постоперативном периоду код ЕВАР методе у великим серијама креће мање од 2%, док је код отворене методе већи и износи од 3% до 10%. Стопа смртности у нашем истраживању је 7.5%, односно 3 болесника у отвореној групи, док у ЕВАР групи смртних исхода није било. Ови резултати су слични са стопама смртности из других студија<sup>160</sup>. Релативно мањи број испитаника у ЕВАР групи, може да објасни стопу смртности од 0% у овој групи. С друге стране, као мање инвазивна хирургија, а и поред значајних коморбидитета у ЕВАР групи оперисаних, ЕВАР техника засигурно има свој утицај на смањивање стопе ране постоперативне смртности. Учесталост општих компликација у ендоваскуларној хирургији је мања у односу на отворену хирургију. Међутим, ова врста хирургије има за ризик настанак специфичних компликације које су објашњење у уводу дисертације. Анализом података из нашег истраживања нашли смо већу учесталост општих компликација у групи са отвореном реконструкцијом и то: прогресију и погоршање хроничне кардиомиопатије, хроничне обструктивне болести плућа. Такође, у отвореној групи забележена је већа инциденција инфекција оперативне ране, што се с једне стране може објаснити димензијама самог оперативног реза, као и саме оперативне процедуре (већег стреса по организам). Ових компликација скоро да и није било у ЕВАР групи. Разлог овоме можемо наћи, а поред наведеног, и у дужини трајања операције. Наиме, у ЕВАР групи дужина операције је статистички значајно мање трајала него у другој групи. Познато је да дужина оперативног захвата утиче на настанак постоперативних компликација, укључујући и инфекцију оперативне ране.<sup>191</sup> Такође, већа учесталост инфекције ране у отвореној групи, а поред дужег трајања саме процедуре, може лежати у чињеници да је интраоперативно крварење било значајно веће у овој групи. Медијана губитка крви у отвореној групи била је 800 мЛ, док је у ЕВАР групи износила 350 мЛ, што је статистички значајно. Дужина трајања оперативне процедуре, као и интраоперативно крварење може довести до настанка хирушке познате смртоносне тријаде: ацидозе, хипотермије и коагулопатије. Поред поменутог и трансфузија крви носи своје одређене ризике и мане, поред иако мале али ипак присутне опасности за преносење познатих трансмисионих вирусних болести (хепатис А,Б,Ц... ХИВ итд.) масивне трансфузије утичу и

нпроцент појаве постоперативних компликација а самим тиме утичу и на постоперативни морталитет.<sup>192</sup> У нашем истраживању само један пацијент у ЕВАР групи је примио трансфузију крви док је у ОР групи од 40 оперисаних 26 примило трансфузију крви што је статистички значајна разлика.

Специфичне компликације нађене су у обе групе испитаника и то повреда уретера, доње шупље вене, заједничке илијачне вене и *endoleak*. Вероватно да је релативно мањи број болесника у обе групе био разлог зашто није нађена статистичка значајност у морбидитету и морталитету између група. У сваком случају, опште компликације у групи са отвореном реконструкцијом биле су чешће готово 6 пута у односу на ЕВАР групу. С друге стране, *endoleak*, као специфичну компликацију имала су 2 болесника у ЕВАР групи, што је у укупним општим и специфичним компликацијама између ове групе и ОР групе било без статистичког значаја.

Хирушко лечење ААА ОР и ЕВАР процедурама, а сваком на свој начин представља атак на организам. ОР пре свега са значајнијим хемодинамским променама и факторима ризика током операције: општа анестезија, системска хепаринизација, отварање трбуха, хипотермија, крварење током операције, клеомовање аорте и крвних судова који иду према ногама, деклампинг хипоптензија, исхемијско-реперфузионе последице, употреба графтног материјала, интраоперативна надокнада крви и крвних продуката као и кристалоида и колоида итд. Код ЕВАР процедуре фактори ризика чине: општа анестезија, употреба контраста, хепаринизација, интратеријска манипулација са жицама, катетерима и балонима, као и пласирање интраваскуларног имплантата - стент графта са краћим прекидима у циркулацији према доњим екстремтетима такође има своје реперкусије на опште стање организма. С друге стране велика и отворена хирургија повезана је са интраоперативном протромботском дијатезом са повећањем нивоа фактора VIII, фибриногена, тромбин-антитромбин комплекса III (ТАТ) и von Willebrand-овог фактора (vWF), али и поремећај фибринолизе и тромбоцитну хиперреактивност.<sup>193, 194, 195, 196, 197, 198</sup> Елективна ОР инфрареналне ААА је удружена са интраоперативном стопом смртности од 3% до 10%.<sup>199,200,201,202,203</sup> Исхемијско-реперфузијска оштећења доводе до системског инфламаторног одговора са микроваскуларном и макроваскуларном тромбозом што може довести до развоја миокардне инфаркције, тромбоемболијских компликација и мултиплог органског попуштања што значајно утиче на оперативну стопу смртности.<sup>204,205</sup>

Насупрот овоме, ЕВАР процедура избегава ове патофизиолошке поремећаје и пружа алтернативу код болесника који су анатомски погодни. Тако, клиничке студије EVAR-1, EVAR-2 и "Dutch Randomized Endovascular Aneurysm Management" објавиле су смањење интраоперативне стопе смртности за 60% у поређењу са ОР.<sup>206,207,208,209</sup>

Међутим, неки истраживачи уочавају да је системски инфламаторни одговор и протромботска коагулопатија код ЕВАР процедуре иста ако не и већа у односу на ОР методу.<sup>210,211</sup> Претпоставља се да је узрок овоме велико отпуштање цитокина из тромба анеуризматске вреће, интраваскуларна манипулација и пласирање катетера или пак исхемија након ендоваскуларне ексклузије ААА.<sup>212</sup> Постојање endoleak-а типа 2 након процедуре омогућава овим субстанцама да остваре своје ефекте у системској циркулацији. И раније напоменуто, употреба контрастних средстава такође индукује ендотелно артеријско оштећење. Ово може бити узрок развоја онога што се у васкуларној хирургији назива "постимплантациони синдром" након ЕВАР процедуре.<sup>213,214</sup> Све ово је неопходно познавати у васкуларној хирургији, како би се ризик свео на минимум, како код ОР или ЕВАР процедуре. Ова дисертација је дизајнирана да испита промене хемостазе то јест коагулације, фибринолизе и активације тромбоцита код ОР и ЕВАР не само у смислу саме врсте процедуре, већ и након примене одређених терапијских мера.

Све наведено узрокује то да је елективна, отворена, класична реконструкција ААА праћена стопом смртности од 3 до 5 %, а да је морбидитет у раном постоперативном току 20% - 30%.<sup>215,216</sup> Код РААА стопа преживљавања код оних који живи стигну до болнице где се може урадити реконструкција РААА креће се од 40 до 70 %.<sup>217,218</sup> Ако се овоме додају и умрли од РААА који не стигну до болнице стопа смртности се пење и до 90%. Ови подаци су врло битни због тога што симптоматске и руптуриране анеуризме имају далеко већи пероперативни морталитет у односу на елективно оперисане асимптоматске ААА.<sup>219,220</sup> Различите нерандомизирани студије проучавале су разлике између ендоваскуларне и отворене реконструкције ААА са више аспеката. Укупна стопа морталитета у првим објављеним студијама код обе процедуре је слична. По тим студијама, предност ендоваскуларне реконструкције ААА се састоји у смањењу броја болничких дана, краћем боравку у интензивној нези и мањем губитку крви током операције што се поклапа са



нашим истраживањем. ЕВАР процедура има мању стопу интрахоспиталне смртности и компликација за разлику од отворене реконструкције ААА <sup>221,222</sup>

У већини студија, морталитет код ЕВАР-а био је нижи него код отворене реконструкције ААА <sup>223</sup>. Код пацијената са повишеним ризиком за операцију периоперативна смртност је значајно већа код отворене реконструкције него код ЕВАР-а (6.5 % насупрот 1.8 %) <sup>224</sup>. Код ЕВАР-а је нижа рана и касна стопа морбидитета, али су зато учесталије касније компликације. Преовладава мишљење да је ЕВАР метода погодна за пацијенте са великим бројем придружених болести, па и са те стране компарација ове две методе није у потпуности могућа. <sup>225,226,227,228</sup> И на крају, због морфолошких и анатомских карактеристика саме ААА, код свих пацијената није технички могуће извести ендоваскуларну реконструкцију, за разлику од отворене реконструкције. То у многоме отежава компаративну анализу ове две методе <sup>229</sup>.

ЕВАР-1 трајал је прва рандомизирана контролна компаративна студија ендоваскуларне и отворене реконструкције ААА која је приказала средњорочне резултате стопе смртности, преживљавања, постоперативног квалитета живота и цене оперативног лечења по пацијенту. Овај трајал је започео у септембру 1999. године у Великој Британији . Током ове студије укупно је лечено 1082 пацијента са ААА, од тога 543 ендоваскуларном процедуром, а 539 отвореном хирушком реконструкцијом. Први средњорочни резултати, ове рандомизирани компаративне студије ове две методе, објављен је од стране *Greenhalgh* и сарадника у *The Lancet* <sup>230</sup>. Према тој студији, нема значајне разлике у свим смртним случајевима класичне и ендоваскуларне реконструкције ААА током периода праћења од 4 године. Међутим, значајно је нижа 30-то дневна стопа смртности код ЕВАР групе у односу на ОР (1.7 % насупрот 4.7%). Са просечним праћењем од 2,9 година показано је да нема разлике у обе групе у свим смртним случајевима смртности, али је стопа смртности била за 3% мања у ЕВАР групи. Са друге стране, показало се да ЕВАР не подиже квалитет живота, да је скупља и да има далеко више компликација у односу на ОР (41% насупрот 9%), као и реинтервенција.

Упоредо са ЕВАР 1 трајалом вођена је и ЕВАР трајал 2 рандомизирана студија која се бавила са компарацијом ЕВАР и конзервативног лечења ААА код пацијената који нису могли бити отворено оперисани због придружених обољења. Након четворогодишњег праћења 166 пацијената је лечено ендоваскуларном реконструкцијом ААА, док је 172

лечено неоперативно. Студија је показала да нема значајне разлике између две групе у стопи смртности, због било ког узрока смрти, а цена самог лечења, контроле пацијената, као и реинтервенције код пацијената били су далеко већи у ЕВАР групи<sup>231</sup>.

Холандска студија (Dutch Randomised Endovascular Aneurysm Management -DREAM) трајао је рандомизирана компаративна студија отворене и ендоваскуларне реконструкције ААА, код које су пацијенти обе групе били у могућности да се оперишу на оба начина<sup>232</sup>. Ова студија је била лимитирана знатно мањим бројем пацијената (укупно 351 болесник). Први извештаји студије су показали смањење стопе смртности за 3,4 % код пацијената у ЕВАР групи<sup>233</sup>, али је након 2 године од почетка студије, објављено да је за тај период укупна стопа смртности слична у обе групе. Резултати о квалитету живота током прве година од операције, објављени су почетком 2004 године. Објављени резултати су показали да постоји значајно бољи квалитет живота код ЕВАР групе пацијената у непосредном постоперативном току, али је у каснијем периоду та разлика изједначена<sup>234</sup>. Крајем 2004 године, што се сексуалних активности тиче, објављено је да нема значајне разлике у обе праћене групе. Опоравак на преоперативни ниво, је далеко бржи код ЕВАР групе, али након три месеца од операције нема значајне разлике у квалитету живота<sup>235</sup>.

Идентични резултати објављени су 2010. године такође од стране *Greenhalgh* и сарадника у *The New England Journal of Medicine*, где је мултицентрична рандомизирана студија компарације ендоваскуларне и отворене реконструкције ААА у трајању од 10 година показала значајно нижу 30-то дневну стопу смртности код ЕВАР насупрот ОР методе ( 1,8% насупрот 4,3%). Смртност пацијената обе групе од шесте до десете године праћења није показало статистички значајну разлику<sup>236</sup>.

Све наведено говори о предностима и манама и једне и друге методе у лечењу ААА. Неизоставно је да је ЕВАР техника минимално инвазивни приступ и да је апсолутно индикована код одређеног броја болесника, док је ОР оправдана код других, економичнија и процедура са сличном стопом морбидитета као и морталитета као и ЕВАР техника. Оно што је неопходно навести је количина изгубљене крви, као и надокнада кристалоида, колоида, крви и крвних деривата у овим методама. У нашем истраживању показано је да је надокнада ССП-е, кристалоида и колоида била статистички значајно већа у ОР него у ЕВАР групи. Надокнада крви у ОР групи била је такође већа у односу на ЕВАР групу. Све ово може да

повећа учесталост компликација што са своје стране чини додатну ману ОР методи у лечењу ААА. Повишене вредности серумског хемоглобина А1с, као и нивоа глукозе у серуму удружене су са већом инциденцијом микроваскуларних и макроваскуларних компликација код болесника са дијабетесом тип 1 и тип 2. Такође, доказано је да болесници са повећаним вредностима овог хемоглобина у серуму имају лошији исход након кардиохируршких интервенција, било да су дијабетичари или не.<sup>237,238,239</sup>

До сада је објављена само једна студија која је истраживала утицај повишене вредности глукозе у серуму и хемоглобина А1с у серуму код болесника који су оперисани од стране васкуларног хирурга, али ни једна студија која директно пореди вредности глукозе у серуму код болесника оперисаних због ААА отвореном и ЕВАР процедуром.<sup>240</sup> У нашој студији забележили смо раст гликемије у обе групе али је било евидентно да је он већи у ОР групи. Забележене су значајне разлике у вредностима глукозе у серуму у првом и 14. постоперативном дану између група. Такође, нашли смо да се вредности глукозе у серуму значајније мењао у ОР групи, са статистички значајним разликама између мерења, док није било значајнијег мењања вредности глукозе у серуму у ЕВАР групи. Ово се може објаснити агресивнијим приступом код отворене методе, већим стресом, надокнадом крви и крвних деривата, као и надокнадом кристалоида и колоида у ОР групи. Ово мењање може имати за последицу постоперативну инсулинску резистенцију, али и већи ризик за настанак постоперативних компликација.<sup>240</sup>

Такође, поређење ЕВАР и ОР хируршке технике и степена оштећења бубрежне функције анализирали смо на основу биохемијских параметара серумског нивоа уреје и креатинина. Промена уреје је била далеко мања него што је била промена гликемије. Наиме, просечне вредности и медијане благо су вариарале у времену у обе групе и разлика је једино била статистички значајна на крају праћења. Утврђено је да није било статистички значајне разлике у промени вредности уреје у серуму код свих пацијената заједно, али је постојао статистички значајан утицај групе на промену успитиваног параметра у времену. Неколико студија показале су прогресивну бубрежну дисфункцију код болесника након ЕВАР процедуре. С друге стране, подаци који говоре о бубрежној функцији и утицају ЕВАР и ОР на њу код болесника са ААА су збуњујући, неконклузивни и контраверзни.<sup>241,242,243</sup>

*Winjen* и сарадници су у свом раду приказали да до појаве бубрежне инсуфицијенције далеко чешће долази након отворене него након ендоваскуларне реконструкције ААА.<sup>244</sup>

Друга студија коју су објавили *Boyle* и сарадници са компарацијом 23 ЕВАР и 20 ОР испитаника код којих је изведена реконструкција ААА показала је да је статистички значајније оштећење бубрега до кога долази код ЕВАР у односу на ОР процедуру<sup>245</sup>.

Слично уреји, креатинин је варирао током времена у обе групе, али разлике између група нису значајне ни у једној тачки мерења. Утврђено је да је постојала статистички значајна разлика у промени испитиваног параметра код свих пацијената заједно, да није било статистички значајне разлике између група, али је постојао статистички значајан утицај групе на промену испитиваног параметра у времену. Из добијених резултата евидентно је да је бубрежна функција готово непромењена у обе групе болесника у периоду праћења, али да се бубрежна дисфункција јавља у обе групе без статистичке значајности између група.

Мана нашег истраживања у погледу на бубрежну функцију јесте што нисмо анализирали вредности гломерулске филтрације, који је бољи показатељ бубрежне функције, али и релативно мали број болесника. У сваком случају, адекватан мониторинг код болесника у обе групе, неопходан је како би се применила адекватна рехидратациона и супституциона терапија, те избегла дисфункција бубрежне функције.

Што се вредности протеина у крви тиче, она се разликује између група. Наиме, пад вредности протеина далеко је био већи у ОР групи него што је био у ЕВАР групи. Даљи ток у оба случаја је било враћање вредности протеина на почетни ниво, при чему је исти био евидентнији у ОР групи. Такође, утврђено је да је постојала статистички значајна разлика у промени вредности протеина у крви код свих пацијената заједно, статистички значајна разлика између група, као и статистички значајан утицај групе на промену испитиваног параметра у времену. Слично протеинима, постојао је и варијабилитет вредности албумина у времену у обе групе, али је он био израженији у ОР групи болесника. Израженије промене, односно пад укупних протеина и албумина у крви оперисаних болесника у ОР групи објашњава се већим губитком крви у овој групи, као и већим стресом, већом оперативном траумом, али и израженијим катаболизмом, насупротив минимално инвазивне ЕВАР технике.

Велики број светских студија бавио се проценом инвазивности и трауме које код болесника индукују ОР и ЕВАР техника хирушке реконструкције ААА. У том циљу су најчешће испитивани параметри системског инфламаторног одговора организма<sup>246</sup>. Налази већине аутора су указивали на израженији инфламаторни одговор, мерен продукцијом проинфламаторних цитокина, након примене ОР технике реконструкције ААА<sup>247</sup>. Траума

изазвана обимним хируршким интервенцијама може да доведе до покретања различитих процеса у организму, као што су активација комплемента, активација коагулационе каскаде, активација фибринолитичке и каликреинске каскаде, активација леукоцита, ослобађање протеаза, слободних радикала и продукција цитокина<sup>248</sup>. Сви ови фактори могу да утичу на настанак и развој инфламације. Системска инфламаторна реакција индукована хируршком траумом је повезана са повећаном концентрацијом цитокина, интерлеукина, нарочито код компликованих операција реконструкције ААА<sup>249,250,251</sup>. Почетна претпоставка била је да ЕВАР са собом носи значајно мање манипулације и оштећења ткива, а самим тим изазива и мању хируршку трауму и следствено мањи системски инфламаторни одговор. У појединим студијама ова претпоставка је потврђена<sup>247</sup>. Тако су *Galle* и сарадници истражујући инфламаторни одговор у непосредном постоперативном току (првих 7 дана) у студији изведеној на 12 болесника (6 оперисаних ЕВАР техником и 6 оперисаних ОР техником) показали да код пацијента у ОР групи постоји значајнији пораст цитокина у серуму, пре свега интерлеукина (ИЛ) ИЛ-6 и ИЛ-8 у поређењу са ЕВАР групом<sup>252</sup>. На још већем броју болесника (23 оперисаних ЕВАР техником и 20 оперисаних ОР техником) *Boule* и сарадници су показали статистички значајно повећање нивоа ИЛ-6 и фактора туморске некрозе (ТНФ) ТНФ- $\alpha$  у ОР групи у поређењу са ЕВАР групом у свим испитиваним терминима (до петог дана)<sup>253</sup>. У нашем истраживању, инфламаторни одговор смо пратили променама само 2 параметра, и то вредности леукоцита у крви и Ц-реактивног протеина (ЦРП), као маркера системског инфламаторног одговора. Доказано је да се ЦРП синтетише из хепатоцита и других ћелија организма под утицајем и директном стимулацијом цитокина, пре свега ИЛ-6.<sup>254,255</sup>

Резултате које смо добили, показали су да је постојала варијација просечних вредности леукоцита у времену код обе групе пацијената, али је било евидентно да у постоперативном периоду, далеко је био већи скок вредности леукоцита у ОР групи него у ЕВАР групи. Тестирањем разлика између овде две групе установљено је да су просечне вредности врло сличне у преоперативном период и на крају – у последњем мерењу, али су нађене статистички значајне разлике у постоперативним вредностима леукоцита између група. Што се вредности ЦРП-а тиче, као неспецифичном параметру запаљења, његове вредности варирају током времена у свакој групи посебно. Ипак, било је евидентно да је скок вредности овога маркера био нешто већи у ОР групи него у ЕВАР групи и то нарочито у 1. и 3. постоперативном дану, што је и статистички значајно. Пораст вредности ЦРП-а у овим

постоперативним данима код обе групе може се објаснити достизањем максималне серумске вредности ЦРП-а у запаљенским стањима тек након 36-72 сата од примарног напада на организам<sup>256</sup>, док већи пораст у ОР групи објашњава се већим стресом, већом количином изгубљене крви, већом надокнадом, дужим трајањем процедуре, као и самим специфичностима ОР методе (клемовање аорте). Међутим, сличне вредности параметара запаљења које смо испитивали у нашој студији, и то у непосредном постоперативном периоду, првог, седмог и тридесетог постоперативног дана, говоре у прилог утицаја како ОР тако и ЕВАР процедуре на активацију имуног одговора, који није безначајан.

Поремећај хемостазе представља веома значајан чинилац, ако не и кључни параметар у настанку тромботичних и хеморагичних компликација у хирургији ААА. Ови поремећаји доприносе повећању морбидитета и морталитета. ААА се карактерише присуством хроничне инфламације, како локално због постојања саме анеуризме, тако и системски због присуства муралног тромба.<sup>257</sup> У поређењу са атеросклеротском оклузивном болешћу, проток крви се одржава кроз тромб у ААА доводећи факторе инфламације и активираних тромбоцитних чиниоца хемостазе у системску циркулацију. Поред овога неопходно је напоменути да инфламаторне ћелије, тромбоцити, цитокини и други инфламаторни медијатори, као и фактори коагулације који су присутни у самом тромбу доводе до прогресије и раста ААА. Чињеница да само постојање ААА представља фактор ризика за настанак поремећаја коагулације због свега наведеног, сама интраоперативна манипулација (било приликом ОР или ЕВАР методом) доводи до тога да инфламаторни медијатори и активирани тромбоцити и чиниоци хемостазе излазе из тромба и доспевају у системску циркулацију, што додатно може променити хомеостазу хемостазе и довести или до тромбозе или фибринолизе са последичним ДИК синдромом. Неколико студија показало је утицај ААА на директне или индиректну промену у биомаркерима тромбозе, фибринолизе и тромбоцитне активности. Укупно 7 студија показале су значајно повећане вредности фибриногена код болесника са ААА. Такође, показана је независна значајна повезаност између ААА и вредности серумског фибриногена.<sup>258</sup> Метода отворене хирушке реконструкције доводи до значајних поремећаја у хемостазу у првој недељи постоперативно, са повећаним стварањем тромбина и његовом повећаном активношћу уз повећан "turnover" фибрина.<sup>257,258</sup> Ово се доводи у везу са употребом графтова, отпуштања цитокина из тромба али и присуством саме атеросклеротске болести. Такође, показано је да

године сатрости (старија животна доб) представљају фактор који утиче на поремећај коагулације и фибринолизе.<sup>259,260</sup>

У ЕВАР методи промена и активација коагулације и фибринолизе са активацијом тромбоцита повезана је са периодом током саме оперативне процедуре али и у постоперативном периоду. Стварање тромбина је веће током ЕВАР процедуре насупротив ОР ААА.<sup>257,258</sup> Иако је ЕВАР метода значајно мање трауматизирајућа за саме болеснике него ОР, она не утиче на смањење поремећаја хемостазе. Разлози који доводе до овога су горе наведени: контраст, ендоваскуларне манипулације са лезијом ендотела и ендостентови, али и немогућност одстрањивања тромба као медијума са инфламаторним супстанцама и активираним тромбоцитима. Такође, постојање специфичних компликација у ЕВАР методи (ендолик тип 2) омогућава несметано "цурење" инфламаторних медијатора, активираних тромбоцита и фактора хемостазе из анеуризматске вреће и тромба у системску циркулацију. Тиме је и ЕВАР метода ризична у смислу поремећаја у хемостази, поред тога што је представљена као минимално инвазивна хирушка метода у лечењу ААА.

Веома је мали број студија које су истраживале поремећај хемостазе током саме интервенције и у раном постоперативном току у смислу откривања узрока периперативног и постоперативног крварења, надокнаде крви и крвних деривата код ове две процедуре.<sup>258</sup>

Поремећаји хемостазе (крварење и тромбоза) и њихове последице (мултиорганска дисфункција, инфаркт миокарда, цереброваскуларни инсулт и тромбоемболизам) представљају главни разлог морбидитета и морталитета у хирургији ААА. Интраоперативни губитак крви може бити резултат техничке грешке или саме лоше технике (тзв. "хирушко крварење"), али често, крварење је разлог хеморагијске дијатезе. Код великог броја болесника хирушко крварење и коагулопатија заједно узрокују зачаран круг у губитку крви, што на крају може довести до непосредног животно-угрожавајућег стања. Постоји више механизма који утичу и доводе до поремећаја равнотеже између хемостазе и фибринолизе у периперативном периоду хирушког лечења ААА. Поремећаји хемостазе тј тромбозе и фибринолизе могу настати као резултат самог присуства ААА, као што је и раније поменуто. Наиме, често постоји субклиничка активација система хемостазе због постојања хроничног инфламаторног стања, али без значајних клиничких манифестација. У једној студији описано је да је код готово 40% болесника са анеуризматском болешћу вредности фибрин деградационих продуката у серуму били повишени, што је указивало на компензовану коагулопатију.<sup>261,262</sup> Опште је познато да велика хирургија, нарочито

васкуларна хирургија, узрокује системски инфламаторни одговор што доводи до активације система хемостазе са променама коагулације и фибринолизе. Обично је равнотежа померена ка прокоагулантном стању и крв има већу тенденцију ка стварању угрушка, узрокујући исхемију органа. Међутим, уколико постоји дисбаланс у систему коагулације, нормални механизми за инхибицију активираних прокоагулантних протеина су недовољни, те може настати стање слично дисеминованој интраваскуларној коагулацији. Ово је животно угрожавајуће стање и значајан је узрок mortalитета након хирушког лечења ААА.

Параметри најчешће кориштени у праћењу поремећаја хемостазе и фибринолизе обухватају број тромбоцита, фибриноген, фибрин деградационе продукте (Д-димер), активационо парцијално тромбoplastинско време (АПТТ), протромбинско време (ПТ), али и тромбоците и антиромбин 3 (АТ3).

У већини здравствених центара протокол за терапију коагулопатије представља надокнада свеже смрзнуте плазме (ССП), иако је њена ефикасност несигурна, а механизми деловања након њене примене неразјашњени у потпуности. Показано је да количина надокнађеног фибриногена корелише са преживљавањем код трауматизованих болесника.<sup>263</sup> Мали је број студија које су истраживале утицај супортивне терапије код болесника са коагулопатијом, као и студија која су се бавила циљаном терапијом код поремећаја хемостазе.

Открићем тромбоеластометрије омогућена је примена одговарајуће и адекватне терапије код поремећаја хемостазе. Стандардне препоруке за трансфузију ССП или протромбинског комплекса базиране су за продужено протромбинско време и активно парцијално тромбoplastинско време (ПТ и АПТТ). Доказано је да су резултати значајно бољи са адекватнијом надокнадом одређених крвних деривата када се користи РОТЕМ уместо ПТ/АПТТ-а у одређивању коагулационог статуса.<sup>264</sup>

У литератури до сада није објављена ни једна студија која се бавила испитивањем фактора коагулације, али и РОТЕМ тестовима код хирушког лечења ААА ОР и ЕВАР методом. Као што је наведено, у хирургији ААА, у периоперативном периоду долази до протромботске дијатезе са повишеним фактором ВИИИ, фибриногеном, комплексом тромбин-антиромбин 3, као и до поремећене фибринолизе са хиперактивношћу тромбоцита. У наведеним студијама није нађена значајна разлика између броја тромбоцита између ОР и ЕВАР методе.<sup>265,266,267,268,269,270</sup>

У нашем истраживању тренд промене тромбоцита био је врло сличан у обе групе, са одређеним варијацијама. Разлике су ипак евидентне у раном постоперативном периоду и



седмог дана. Нађено је да постоји статистички значајна разлика у броја тромбоцита код свих пацијената заједно али без статистички значајна разлике између група. Слично као и код броја тромбоцита, постоји сличност у тренду промене вредности фибриногена, али са варијацијама у одређеним временским тачкама. Није нађена статистички значајна разлика између група у вредностима фибриногена. Међутим, статистички значајна разлика у вредности фибриногена између група била је евидентна једино у трећем постоперативном дану. Наиме, веће вредности фибриногена у трећем постоперативном дану у ОР групи могу се објаснити надокнадом крви код болесника оперисаних из ове групе.<sup>271</sup>

Што се тиче резултата еритроцита, није нађена статистички значајна разлика између група испитаника, али је разлика била евидентна код свих болесника заједно у односу на време. Постоји врло сличан тренд промене вредности хемоглобина. Међутим, разлика је у томе што је су вредности хемоглобина у непосредном постоперативном мерењу биле значајно ниже у ОР него у ЕВАР групи. Такође, нађене су статистички значајне разлике и у трећем и седмом дану између група. Овакви резултати су и очекивани обзиром на већу количину изгубљене крви у ОР групи, која је сам по себи статистички значајна у нашем истраживању. Ово је у складу са резултатима из других студија које пореде ове две методе у лечењу ААА у односу на интраоперативни и рани постопаративни губитак крви.<sup>272</sup>

У нашем истраживању испитивали смо промене вредности фактора коагулације у више тачака код свих болесника и то: фактор II, V, VII, VIII, X и АТЗ. За фактор II и V није нађена статистички значајна разлика у свим мерењима између група. Наиме, просечне вредности у сваком мерењу су врло сличне у обе групе. Међутим, утврђено је да постоји статистички значајна разлика у промени испитиваног параметра код свих пацијената заједно, што је било и очекивано. За разлику од претходна два фактора коагулације, разлике по групама код фактор VII су значајне у више мерења, односно у непосредном постоперативном периоду, првом и последњем дану. Пад фактора VII у непосредном постоперативном периоду, првом дану се поклапа са интраоперативним губитком крви које значајно веће у ОР. За разлику од фактора VII где постоје евидентне разлике између група, фактор VIII има сличан тренд као фактор II или V где су разлике мале или нису статистички значајне. Разлог због чега фактор VII брзо пада у постоперативном току је његов кратак полу-живот и лимитиран процес синтезе који се одвија само у јетри и завистан је од присуства витамина К. За разлику од њега, фактор VIII синтетише не само јетра, већ и

бубрези, слезина и други органи, притом му је полу-живот значајно дужи. Самим тим, концентрација овога фактора у серуму је већа него фактора VII.<sup>273, 274</sup>

Што се фактора коагулације X тиче он показује значајне разлике између група у раном постоперативном мерењу и у последњем мерењу (30. постоперативном дану), док су остала мерења врло слична између група. Разлог овоме може бити континуирана потрошња фактора коагулације, укључујући и фактор X, у екскудираној анеуризматској врећи, која има тенденцију да тромбозира (ЕВАР методи).<sup>210</sup>

Код свих фактора коагулације није нађена статистички значајна разлика између група у сваком мерењу, али је нађена статистички значајна разлика у промени вредности фактора коагулације код свих болесника заједно, као и значајан утицај групе на промену испитиваног фактора коагулације у времену. Ови налази указују да су промене фактора коагулације у постоперативном току сличне у обе испитиване групе, али су израженије промене у ОР групи код свих фактора што се објашњава већим губитком крви и већом надокнадом крви и других деривата у овој групи болесника. Са друге стране, јасно је да се систем хемостазе, укључујући факторе коагулације мења током било ОР или ЕВАР процедуре, а сама врста процедуре битно не утиче на промену фактора коагулације. Из овога се издвајају промене у фактору VII и то само у раном постоперативном мерењу, првом постоперативном дану и у последњем мерењу.

Слични резултати су добијени и за АТЗ. Није нађена статистички значајна разлика у вредностима овог параметра између група у свим мерењима осим у седмом и тридесетом постоперативном дану. Иако ова разлика није велика, она је евидентна, при чему су значајно веће вредности у ЕВАР групи. Овакви резултати засигурно говоре у прилог активније фибринолизе током ЕВАР процедуре, јер тромб у анеуризматској врећи код ових болесника представља место активних субстанци који утичу на систем коагулације и фибринолизе.<sup>210</sup> У обе испитиване групе постојала је велика варијабилност у вредностима фибрин деградационих продуката, тј., Д-димера. Статистички значајна разлика између група у вредностима овог параметра нађена је у трећем и тридесетом постоперативном дану, док је висока статистички значајна разлика између група била у трећем постоперативном дану, са знатно већим вредностима Д-димера у ОР групи болесника. Ово се објашњава тиме да се хиперкоагулабилно стање одржава значајно дуже након ЕВАР процедуре. Тиме је д-димер као фибрин деградациони производ већи у ЕВАР групи у

постоперативном периоду, а самим тим су болесници у том периоду изложени већем ризику за кардиоваскуларне акцидентне.<sup>275,276</sup>

У наведеним студијама, вредност д-димера у првих неколико постоперативних дана није статистички значајно измењена између ЕВАР и ОР групе, што се слаже и са нашим резултатима.

У даљој анализи података истраживали смо промене основног хематолошког профила у 4 тачке мерења интраоперативно, као што је наведено у методама.

Евидентна је била разлика у вредности еритроцита између група само у тачки Ц, са значајно нижим вредностима еритроцита у ОР групи. Ово се поклапа са интраоперативним отпуштањем васкуларних клема, а самим тим и најчешће са појавом губитка крви и успостављањем циркулације крви кроз дисталне партије тела. Након овога долази до реперфузије и редистрибуције крви. Вредности хемоглобина биле су значајно ниже у ОР групи у тачки Ц и Д. Такође, нађена је значајна разлика између група код свих мерења заједно. Ово се поклапа са падом еритроцита и губитком крви. Међутим, разлика у вредностима хемоглобина и еритроцита са нижим вредностима хемоглобина у додатној тачки мерења (тачка Д) објашњава се дилуцијом, јер су пацијенти у ОР просечно добијали просечно око 5 литара кристалоида, што је било и статистички значајно између група. Вредности хематокрита следиле су сличну динамику еритроцита и хемоглобина. Што се тиче промена у вредности тромбоцита интраоперативно, евидентне су биле ниже вредности тромбоцита код ОР у тачки Ц, што такође прати динамику еритроцита, хемоглобина и хематокрита, а повезано је са већ поменутиим механизмом крварења и редистрибуције. Овде мора да се напомене и потрошња тромбоцита након отпуштања васкуларних клема (тачка Ц) и започињања процеса коагулације након давања протамина (потрошња тромбоцита).<sup>277</sup>

Налаз фибриногена током операције не мења се значајно између група, али се мења током времена код свих пацијената. Ово указује на потрошњу фибриногена у обе групе пацијената, што говори у прилог ЕВАР процедуре као сличне отвореној у смислу поремећаја параметара хемостазе.<sup>193,194,195,196,197,198</sup> У анализи вредности фактора коагулације у интраоперативном периоду било је статистички значајних разлика. У тачки Ц код свих мерених фактора коагулације забележена је статистички значајна разлика између група, осим код фактора VIII, код кога је значајна разлика између група била присутна само у тачки Б. Фактор VII је показао највећу остелјивост са значајном разликом између група у више тачака мерења, и то Б, Ц и Д, са значајнијим падом у ОР групи. Ово се може објаснити

потрошњом, његовим кратким полуживотом и крварењем.<sup>274</sup> Вредности д-димера су се мењале током операције код свих пацијената, али без статистички значајне разлике између група, што се поклапа са потрошњом фибриногена у обе групе, где такође није било значајне разлике. Динамика вредности ИНР-а током интраоперативног периода прати динамику потрошње фактора коагулације, без значајне разлике у вредностима овог параметра између група. Међутим, нађена је значајна разлика испитиваног параметра код свих пацијената.

У даљој анализи података истраживали смо промене ROTEM параметара између група. Анализирани су параметри у 4 тачке интраоперативно (А, В, С и D). Што се тиче резултата Extem СТ нашли смо да у обе групе постоји повећање просечних вредности а затим пад у последњем мерењу. Није нађена статистички значајна разлика између група у било ком од четири тачке мерења. Међутим, утврђено је да постоји статистички значајна разлика у промени испитиваног параметра код свих пацијената заједно, нема статистички значајне разлике између група, а не постоји ни статистички значајан утицај групе на промену испитиваног параметра у времену. Из овога можемо закључити да постоји промена у коагулацији и код ОР и ЕВАР групе болесника, и то у смислу продужетка иницијалног формирања коагулума.

Анализиран је и Extem СТ у обе групе и добијено је да постоји статистички значајна разлика између група у тачки мерења Ц, са значајно већим вредностима у ОР него у ЕВАР групи. Утврђено је да постојала статистички значајна разлика у промени Ехтем код свих пацијената заједно, статистички значајан утицај групе на промену испитиваног параметра у времену, али без статистички значајне разлике између група. Овај скок вредности Extem CFT у тачки Ц представља продужење времена формирања угрушка. Такође, вредност овога параметра повећан је у обе групе у тачки Б, што је повезано са крварењем и падом концентрације фактора коагулације и тромбоцита.

Последњи параметар који смо испитивали у Extem-у био је MCF, који мери чврстину и стабилност угрушка, која зависи од полимеризације и фибриногена, присуства тромбоцита и степена фибринолизе. Нађен је пад вредности чврстине и стабилности угрушка у тачки Ц, са статистички значајним мањим вредностима у ОР. Ово се може објаснити тиме да је чврстина и стабилност угрушка значајно мања у тачки Ц код ОР због значајнијег губитка крви, а самим тим и губитка фактора коагулације пре свега фибриногена и тромбоцита. Узрок овакве нестабилности угрушка може резултирати додатним постопартивним

крварењем.<sup>210</sup> У даљој анализи нашег истраживања поредили смо вредности РОТЕМ параметра Intem СТ између група. Нађено је да постоји различит тренд просечних вредности и да је највећа разлика у тачки Б, са значајно већим вредностима у ОР. Даље је нађена статистички значајна разлика овога параметра код свих пацијената заједно, статистички значајан утицај групе на промену испитиваног параметра у времену, али без статистички значајне разлике између група. Повећане вредности Intem СТ-а у тачки Б су узроковане системском хепаринизацијом. Тренд мењања вредности овога параметра у тачкама мерења у ЕВАР групи је благ пораст до тачке Ц, а затим такође лагани пад, који је узрокован метаболисањем хепарина, због његовог полуживота од једног сата. Међутим, поред наведеног ове вредности у ЕВАР групе се не враћају у референтним оквирима ни сат времена након операције, што је и било и очекивано јер код ЕВАР групе није даван протамин ради неутрализације дејства Хепарина. У ОР групи болесника јавља се очекивани скок вредности Intem СТ-а у тачки Б, због наведеног разлога, након чека се јавља израженији пад овога параметра у тачки Ц тј. повратак у опсег нормалних вредности, за разлику од ЕВАР групе, што се објашњава неутралисањем хепарина протамин сулфатом.<sup>270</sup>

СFT, угао алфа и MCF у Intem-у прате динамику СТ-а из наведених разлога.

У даљој анализи поредили смо вредности MCF-а и FIBТЕМ-у у интраоперативном периду, такође у 4 тачке мерења, између група. Анализа података вредности MCF-а у FIBТЕМ-у показала је значајан утицај фибриногена на чврстину коагулума у обе групе пацијената. Било је евидентно да вредности MCF-а у FIBТЕМ-у падају споро у ЕВАР групи са враћањем на нормалне вредности један сат постоперативно (тачка Д). Међутим, вредности су биле у референтним оквирима у свакој тачки. У ОР групи промене MCF-а у FIBТЕМ-у биле су израженије, највише у тачки Ц. Нађена је статистички значајна разлика у вредностима MCF-а у FIBТЕМ-у код свих пацијената заједно, али без статистички значајне разлике између група. Међутим, нађен је статистички значајан утицај групе на вредности MCF-а у FIBТЕМ-у у времену у обе групе пацијената. Утицај фибриногена на коагулацију може бити процењен параметара из FIBТЕМ-а, као и концентрација количине фибриногена и тромбоцита у коагулуму. Такође, на основу ових параметара може се утврдити еластичитет и квалитет коагулума. Поред анализе квалитета и еластичитета коагулума веома је важно одредити утицај других фактора коагулације на саму коагулабилност. Процена етиопатогенезе квалитативних промена у хемостази може да обухвати и процену фактора XIII<sup>278</sup>, употребу антиромбоцитних лекова, надокнаду течности<sup>279</sup>, телесну температуру

током хирушке интервенције, трајање саме хирушке процедуре, крварење, надокнаду крви и продуката крви, контраст током ЕВАР методе и друго<sup>280,281</sup>, а поред РОТЕМ и ТЕГ анализа. Schöchl и сарадници<sup>282</sup> објавили су значајно смањење вредности МЦФ-а у ФИВТЕМ-у (мање од 6 мм) код пацијената са траумом и обилним крварењем. Ове вредности МЦФ-а су кореспондирале са вредностима фибриногена мањим од 1 г/л. У нашем истраживању нашли смо да су вредности МСФ-а у ФИВТЕМ-у биле више поремећене у ОР него у ЕВАР групи, али без статистичке значајности између група. Међутим, нашли смо значајне промене у вредностима МСФ-а у ФИВТЕМ-у у обе групе током времена. Највеће смањење ових вредности евидентирано је у тачки 3 мерења, више у ОР групи, када је забележено најизраженије крварење. Shenkman и сарадници<sup>283</sup> су забележили да квалитет коагулума се може побољшати надокнадом фактора XIII у случајевима са ниским бројем тромбоцита, али ово побољшање квалитета коагулума је ипак било ограничено. У случајевима када је број тромбоцита значајно низак, квалитет коагулума не може бити побољшан. У нашим резултатима квалитет коагулума опадао је током интервенције, што је било израженије у ОР групи наспрот ЕВАР групи, због значајнијег губитка крви у ОР групи пацијената. Количина тромбоцита и других фактора коагулације у самом коагулуму и њихов утицај на еластичитет коагулума био је без значајних промена у обе групе пацијената без статистички значајне разлике између група. РОТЕМ тест током ЕВАР или ОР ААА може да укаже на поремећај у хемостази. Адекватно и благовремено праћење параметара хемостазе са адекватном и циљаном надокнадом крви и крвних деривата код болесника, оперисаних од ААА може смањити поремећаје хемостазе, а самим тим и смањити инциденцију интраоперативних и постоперативних компликација.

У даљој анализи података анализирали смо основни хематолошки профил у ОР. У овој групи од 40 болесника, подељени су у односу на интраоперативно крварење веће или мање од 800 мЛ. Вредност изгубљене крви од 800 мЛ узели смо као референтну, односно, гранични вредност за значајни губитак крви, јер се рачуна да је губитак преко петине циркулишућег волумена значајн.<sup>181,182</sup>

Вредности хемоглобина између ове две групе се разликују значајно у раном постоперативном току, утврђено је да постоји статистички значајна разлика у времену код свих пацијената заједно, али постоји и разлика између група, као и статистички значајна интеракција групе и мерења, што је и очекивано обзиром на значајнији губитак крви у ОР групи. Анализиране вредности тромбоцита између ове две групе није нађена разлика, али је

нађена статистички значајна разлика у времену код свих пацијената заједно. Обзиром да болесници из групе преко 800 мЛ губе целу крв, за очекивати је да ова разлика између група није била евидентна.

Што се тиче комплетне крвне слике, укључујући еритроците, тромбоците, протеине, албумине, али и фибриноген, АТЗ, болесници који су изгубили више од 800 мЛ крви истима је вршена надокнада крви, свеже смрзнуте плазме, криопреципитата, колоида, те због тога није евидентирана значајна разлика између њих и групе болесника која је изгубила мање од 800 мЛ крви интраоперативно.

Вредности фактора II коагулације значајно се разликују између групе која је изгубила више од 800 мЛ крви од групе која није, само у непосредном постоперативном периоду, за разлику од фактора V, VIII и X, где није било статистички значајне разлике између група у било ком мерењу постоперативно. Фактор II коагулације био је значајно већи у групи која је изгубила више од 800 мЛ крви у непосредном постоперативном периоду, за разлику од групе која није. Фактор VII коагулације је показао ниже вредности непосредно постоперативно у групи која је значајно крварила, што је повезано са крварењем и кратким временом полу-живота овога фактора.

Вредности д-димера се битно нису разликовале између ових група у првих пар мерења. Међутим, статистички значајно веће вредности овога параметра забележене су у групи која је значајно крварила од 7. постоперативног дана.

Што се тиче вредности ИНР-а између група са или без значајног крварења евидентна је била значајна разлика ових вредности у непосредном постоперативном току, са значајно већим вредностима овог параметра код болесника са значајним крварењем. Ово се објашњава већим губитком фактора коагулације. Обзиром да болесници са значајним крварењем су у субституцији добијали не целу крв, већ само деплазматисане концентроване еритроците, где нема додатних фактора коагулације. За нормално је било очекивати да ће вредности ИНР-а бити веће у овој групи пацијената.

У даљој анализи података обрађени су параметри РОТЕМ тестова између група пацијената са и без значајног крварења. Статистички значајне промене нађене су у ЕХТЕМ СТ-у између група са и без значајног крварења са много већим вредностима овога параметра у групи са значајним крварењем. Динамика формирања коагулума била је значајно измењена код пацијената који су значајно крварили, тј., формирање коагулума је било продужено у тачкама Б, Ц и Д. Такође, ЕХТЕМ СFT прати динамику СТ-а са значајним разликама између

ове две групе. Што се тиче квалитета угрушка (EXTEM MCF), он је значајно смањен у тачки Ц и Д код групе са значајним крварењем. Наши резултати се поклапају са резултатима студије која је објављена недавно, код болесника са великом хирургијом и крварењем<sup>284</sup>.

РОТЕМ параметар INTEM CT је показао значајно нехомогене резултате у групи са значајним крварењем са високим вредностима стандардне девијације. Нађена је статистички значајна разлика у овом параметру између група у тачки Д. Овај параметар је осетљив на дејство хепарина. Без обзира на неутрализацију хепарина протамином у тачки Д код групе која је значајно крварила, није дошло до нормализације овога параметра.<sup>270</sup>

Обзиром да смо нашли значајне промене у факторима коагулације не само између ЕВАР и ОР групе, како интраоперативно у више тачака, тако и постоперативно у неколико мерења, наша даља анализа података односила се на коралцију између демографских и клиничких варијабли, са класичним хемостазним тестовима преоперативно, али и параметрима хемостазе, а све у односу на количину изгубљене крви.

Нађена је статистички значајна коралција између значајне количине изгубљене крви и димензије ААА, АСА скорa, трајања операције, леукоцита и ИНР-а. У интраоперативном и постоперативном периоду смо вршили циљану субституцију крви и крвних деривата код свих оперисаних болесника. Овакву врсту терапије индиковали смо и ординирали на основу клиничких индикација и РОТЕМ налаза. Због овога није нађена корелација између основних хематолошких и хемостазних параметара, што је могло да се очекује. Самим тим, имали смо релативно мали број интраоперативних и постоперативних компликација, могли смо да благовремено и адекватно препознамо и разликујемо нехирушко од хирушког крварења, те исто успешно третирамо. Дакле, могли смо да утичемо на промене у хемостази током интраоперативног и постоперативног периода на основу РОТЕМ анализа. Нађене корелације између горе наведених параметара и количине изгубљене крви само могу да говоре у прилог значајности РОТЕМ анализа и могућности предикције хемостазних поремећаја. Са друге стране, високо значајан и позитивне корелације између неких клиничких параметара говоре у прилог адекватне ординираних терапије у интраоперативном и постоперативном току, али и немогућности да се утиче на опште стање болесника, саму морфологију ААА, старости болесника. Што се тиче дужине трајања операције која корелира са крварењем и променама у систему хемостазе, она представља независтан фактор.



На основу статистичког регресионог модела, а на основу зависних варијабли које корелирају са значајним крварењем креирали смо формулу која може да користи у процени и предикцији могућег крварења током операције и непосредно постоперативно.

Формула којом вршимо предикцију могућег губитка крви је следећа:

Количина изгубљене крви =  $-1575,0 + 424 * АСА + 113,3 * ААА (мм) + 91,5 * Ле$

На крају, урађена је корелациона анализа класичних хемостазних тестова преоперативно и РОТЕМ тестова. Утврђено је да постоји статистички значајна корелација између Extem СТ-а и fibrinogena, Extem MCF-а и trombocita, између Extem MCF-а и фибриногена, као и између Fibtem MCF-а и fibrinogena. У осталим случајевима није било значајне корелације. Ово се може тумачити тиме да су у динамици формирања коагулума која је представљена кроз параметре РОТЕМ-а најзначајнији фактори фибриноген и тромбоцити.<sup>272</sup> Значај оваквих налаза огледа се у томе да класични хемостазни тестови немају адекватну предикцију за могуће крварење док „Point of Care“ тестови сагледавају хемостазу у целини и као такви могу имати предиктивни значај за поремећај хемостазе.

## 6.0. ЗАКЉУЧАК

У овој студији анализирани се параметри класични хемостазни параметри и „Point of Care“ тестови код болесника оперисаних од ААА класичном и ендоваскуларном техником. Обзиром да класичним хемостазним тестовима могу да се мере поједини аспекти хемостазног система, а не хемостаза у целини, користили смо РОТЕМ тестове као тестове који сагледавају хемостазу у целини. Помоћу ових тестова могли смо да меримо динамику хемостазе у интраоперативном и постоперативном периоду наших пацијената.

Током саме интервенције, али и постоперативно дошло је до значајних промена у вредностима већине испитиваних параметра, не само код ОР него и код ЕВАР ААА.

У групи болесника са значајним крварењем утврдили смо значајне промене у параметрима хемостазе. Међутим, анализирањем параметара РОТЕМ тестова нашли смо значајне промене у њима на самом почетку интервенције, што нам је говорило о могућем ризику за појаву крварења. Ово се пре свега односи на параметре: Extem СТ, Extem MCF и Fibtem MCF, док нам класични хемостазни тестови нису давали прецизне податке о динамици хемостазе током интервенције. На основу вредности ових параметара ординирали смо адекватну циљану терапију укључујући: хемокомплетан, криопреципитат, тромбоците, транексамичну киселину и свеже смрзнуту плазму. Овим смо зауставили могућност појаве даљег нехирушког крварења. Нашом студијом доказали смо да стандардни хемостазни тестови пре интервенције нису високо сензитивни предиктори за појаву ризика од крварења. Ово се не подудара са подацима из литературе, с обзиром да смо из наше студије искључили све пацијенте који су на било који начин преоперативно могли имати измењени хемостазни систем. Међутим, доказали смо да неки клинички и морфолошки преоперативни параметри могу да укажу на повећан ризик од интраоперативног крварења. Међутим, параметри хемостазе мерени „Point of Care“ тестовима могли су да укажу на појаву ризика од крварења током саме интервенције, што је било од значаја како би се ординирала адекватна циљана терапија и самим тиме предупредило даље погоршање промена хемостазног система .

Интраоперативни губитак крви био је главни предиктор хемостазних поремећаја током операције ААА. Пре свега, током саме интервенције најзначајнији пад забележен је у

вредности фибриногена, хемоглобина, тромбоцита, а затим и осталих фактора коагулације, што је верификовано променама у нивоу поменутих фактора као и променама у РОТЕМ тестовима.

Обзиром да је ОР група пацијената имала значајније губитке крви током операције, забележене су значајније промене у параметрима хемостазе него у ЕВАР групи. Међутим, током оперативне процедуре и постоперативно забележене су такође значајне промене у хемостазу и у ЕВАР групи. Овим је показано да су пацијенти који су подвргнути минимално инвазивној хирургији каква је ЕВАР процедура такође у ризику за појаву поремећаја у хемостазу, те последично ризику од појаве компликација.

## 7.0. ЛИТЕРАТУРА

1. Sonesson B, Lanne T, Hansen F, Sandgren T. Infrarenal aortic diameter in the healthy person. *Eur J Vasc Surg* 194;8:89e9
2. Melton LJ 3rd, Bickerstaff LK, Hollier LH, Van Peenen HJ, Lie JT, Pairolero PC, et al. Changing incidence of abdominal aortic aneurysms: A population based study. *Am J Epidemiol* 1984; 120:379.
3. Lee AJ, Fowkes FG, Carson MN, Leng GC, Allan PL. Smoking, atherosclerosis and risk of abdominal aortic aneurysm. *Euro Heart J* 1997;18:545-6.
4. Blanchard JF, Armenian HK, Friesen PP. Risk factors for abdominal aortic aneurysm: results of a case-control study. *Am J Epidemiol* 2000;151:575-583.
5. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27(5):1047e53. 3.
6. Houweling ST, Rischen RO, Meyboom-de Jong B. Prevalence, incidence and mortality of type 2 diabetes mellitus revisited: a prospective population-based study in The Netherlands (ZODIAC-1). *Eur J Epidemiol* 2003;18(8):793e800.)
7. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Nelson DE, Engelgau MM, Vinicor F, et al. Diabetes trends in the U.S.: 1990e1998. *Diabet Care* 2000; 23(9):1278e83.
8. Bengtsson H, Bergqvist D, Sternby NH. Increasing prevalence of abdominal aortic aneurysms. A necropsy study. *Eur J Surg* 1992; 158(1):19e23.).
9. FA Lederle: The strange relationship between diabetes and abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 43 (3):254-256 2012
10. Jaakkola P, Kuivaniemi H, Partanen K, Tromp G, Liljeström B, Ryyänen M.. Familial abdominal aortic aneurysms: screening of 71 families. *Eur J Surg* 1996;162(8):611-617.
11. Salo JA, Soisalon-Soininen S, Bondestam S, Mattila PS.. Familial occurrence of abdominal aortic aneurysm. *Ann Intern Med* 1999;130(8):637-642.
12. Adams DC, Tulloh BR, Galloway SW, Shaw E, Tulloh AJ, Poskitt KR. Familial abdominal aortic aneurysm: prevalence and implications for screening. *Eur J Vasc Surg* 1993; 7:709-12.
13. Spark JI, Baker JL, Vowden P, Wilkinson D. Epidemiology of abdominal aorticaneurysms in the Asian community. *Br J Surg* 2001;88:1017
14. Tilson MD, Stansel H. Differences in results for aneurysm versus occlusivedisease for bifurcated grafts: results of 100 elective grafts. *Arch Surg* 1980:115:1173-5.

15. Stanley JC, Fry WJ. Pathogenesis and clinical significance of splenic artery aneurysms. *Surgery* 1974; 76: 898–909.
16. Walton JM, Abraham RJ, Perey BJ, MacGregor JH, Campbell DR. Hepatic artery pseudoaneurysms in acute pancreatitis. *Can J Surg* 1991; 34:377–380.
17. De Filippi VJ, Vargish T, Block GE. Massive gastrointestinal hemorrhage in pancreatitis secondary to visceral artery aneurysms. *Am Surg* 1992; 58: 618–621.
18. Osler W. The Gulstonian lectures on malignant endocarditis. *Br Med J*, 1885, 1 : 467-70
19. Nakashima M, Usui A, Oshima H, Ueda Y. The treatment of infectious aneurysms in the thoracic aorta; our experience in treating five consecutive patients. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2010;10:334–337.
20. Cornuz J, Sidoti Pinto C, Tevaeurai H, Egger M. Risk factors for asymptomatic AAA: Systematic review and meta-analysis of population-based screening studies. *Eur J Public Health*. 2004; 14:343-9.
- 21 . Busuttill RW, Abou-Zamaam AM, Machlader HI. Collagenase activity of the human aorta: comparison of patients with and without abdominal aortic aneurysms. *Arch Surg* 1980; 115:1373-1378.
22. White JV, Haas K, Phillips S, Comerota AJ. Adventitial elastolysis is a primary event in aneurysm formation. *J Vase Surg* 1993; 17(2):371-381.
23. Nishimura K, Ikebuchi M, Kanaoka Y, Ohgi S, Ueta E, et al. Relationships between matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases in the wall of the abdominal aortic aneurysm. *Int Angiol* 2003;22:229-38
24. Freestone T, Turner RJ, Coady A, Higman DJ, Greenhalgh RM, Powell JT. Inflammation and matrix metalloproteinases in the enlarging abdominal aortic aneurysm, *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1145-51.
25. Newman KM, Malon AM, Shin RD, Scholes JV, Ramey WG, Tilson MD. Matrix metalloproteinases in abdominal aortic aneurysm: characterization, purification, and their possibilities. *Connect Tiss Res* 1994; 30:265-74.
26. Rasmussen TE, Hallett JW Jr, Schulte S, Harmsen WS, O'Fallon WM, Weyand CM. Genetic similarity in inflammatory and degenerative abdominal aortic aneurysms: a study of human leukocyte antigen class II disease risk genes. *J Vase Surg* 2001;34(1 ):84-89.
27. Beekman F. Studies in aneurysm by William and John Hunter. *Ann Hist Med* 1936; 8:124.
28. John and William Hunter on aneurysms. Chitwood WR Jr. *Arch Surg*. 1977 Jul;112(7):829-36

29. Halloran BG, Davis VA, McManus BM, Lynch TG, Baxter BT. Localisation of aortic disease is associated with intrinsic differences in aortic structure. *J Surg Res* 1995; 59:17-22.
30. Zatina MA, Zarins CK, Gewertz BL, Glagov S. Shear stress regulation of artery lumen diameter in ... *Science* 1984; 226:180-182.
31. Bown MJ, Sutton AJ, Bell PRF, Sayers RD. A meta-analysis of 50 years of ruptured abdominal aortic aneurysm repair. *Br J Surg* 2002; 89; 714-30
32. Glimaker H, Holmberg M, Elvin A, Nybacka O, Almgren B, Bjorck C-G, et al. Natural history of patients with abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Surg* 1991; 5: 125-30.
33. Vorp DA, Raghavan ML, Webster MW. Mechanical wall stress in abdominal aortic aneurysm: influence of diameter and asymmetry *J Vasc Surg* 1998; 27(4):632-639.
34. Hatakeyama T, Shigematsu H, Muto T. Risk factors for rupture of abdominal aortic aneurysm based on three-dimensional study. *J Vasc Surg* 2001; 33(3):453-461.
35. Cronenwett JL, Seargent SK, Wall MH, Hawkes ML, Freeman DH, Dain BJ, et al. Variables that effect the expansion rate and outcome of small abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1990; 11:260-269.
36. Vardulaki KA, Prevost TC, Walker NM, Day NE, Wilmink ABM, Quick CRG, et al. Growth rates and risk of rupture of abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg* 1998; 85: 1674-80.
37. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Chute EP, Hye RJ, Makaroun MS, et al.: The aneurysm detection and management study screening program: Validation cohort and final results. Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study Investigators. *Arch Intern Med* 2000, 160:1425-30.
38. Marković M, Davidović L, Maksimović Ž, Kostić D, Cinara I, Cvetković S et al. Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm. Predictors of Survival in 229 Consecutive Surgical Patients. *HERZ* 2004; 29(1):123-9.
39. Szilagyi DE. Clinical diagnosis of intact and ruptured abdominal aortic aneurysm. In Bergan JJ, Yao JST, eds. *Aneurysms: diagnosis and treatment*. New York: Grunean dStrtton, 1982:205-215.,
40. Baxter BT1, McGee GS, Flinn WR, McCarthy WJ, Pearce WH, Yao JS: Distal embolization as a presenting symptom of aortic aneurysms. *Am J Surg* 1990; 160:197-201.
41. Marston WA, Ahlquist R, Johnson G Jr, Meyer AA: Misdiagnosis of ruptured abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 1992; 16:17-22
42. Khaw H, Sottiurai VS, Craighead CC, Batson RC: Ruptured abdominal aortic aneurysm presenting as symptomatic inguinal mass: report of six cases. *J Vasc Surg*. 4:384-389 1986 3761483

43. Lederle FA, Walker JM, Reinke DB: Selective screening for abdominal aortic aneurysms with physical examination and ultrasound. *Arch Intern Med* 1988; 148:1753-1756.
44. Haro LH, Krajcicek M, Lobl JK. Challenges, controversies, and advances in aortic catastrophes. *Emerg Med Clin North Am.* 2005;23(4):1159–1177
45. Lederle FA, Wilson SE, Johnson GR, Reinke DB, Littooy FN, Acher CW, et al. Variability in measurement of abdominal aortic aneurysms. *Abdominal Aortic Aneurysm Detection and Management Veterans Administration Cooperative Study Group. J Vasc Surg* 1995;21:945-52
46. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Gordon IL, Chute EP, Littooy FN et al. Relationship of age, gender, race, and body size to infrarenal aortic diameter. *The Aneurysm Detection and Management (ADAM) Veterans Affairs Cooperative Study Investigators. J Vasc Surg* 1997;26:595-601.
47. Lindholt JS, Vammen S, Juul S, Henneberg EW, Fasting H. The validity of ultrasonographic scanning as screening method for abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999;17:472-5.
48. Rieker O, Düber C, Neufang A, Pitton M, Schweden F, Thelen M. CT angiography versus intraarterial subtraction angiography for assessment of aortoiliac occlusive disease. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:1133-1138.
49. Cikrit DF, Harris VJ, Hemmer CG, Kopecky KK, Dalsing MC, Hyre CE, et al. Comparison of spiral CT and arteriography for evaluation of renal and visceral arteries. *Ann Vasc Surg* 1996;10:109-116
50. Adam DJ, Bradbury AW, Stuart WP, Woodburn KR, Murie JA, Jenkins AM, et al. The value of computed tomography in the assessment of suspected ruptured abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 1998; 27:431-7.
51. van der Graaf Y, Akkersdijk GJ, Hak E, Godaert GL, Eikelboom BC. Results of aortic screening in the brothers of patients who had elective aortic aneurysm repair. *Br J Surg* 1998;85:778-80.
52. Spencer CA, Jamrozik K, Norman PE, Lawrence-Brown MM. The potential for a selective screening strategy for abdominal aortic aneurysm. *J Med Screen* 2000; 7:209-11.
53. Walton LJ, Franklin IJ, Bayston T, Brown LC, Greenhalgh RM, Taylor GW. Inhibition of prostaglandin E2 synthesis in abdominal aortic aneurysms: implications for smooth muscle cell viability, inflammatory processes, and the expansion of abdominal aneurysms. *Circulation* 1999; 100: 48- 54.
54. Vammen S, Lindholt JS, Ostergaard L, Fasting H, Henneberg EW. Randomised double-blind controlled trial of roxithromycin for prevention of abdominal aortic aneurysm expansion. *Br J Surg* 2001; 88: 1066-72.)

55. Schouten O, van Laanen JH, Boersma E, Vidakovic R, Feringa HH, Dunkelgrün M., et al: Statins are associated with a reduced infrarenal abdominal aortic aneurysm growth. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 32:21-26.
56. Sukhija R, Aronow WS, Sandhu R, Kakar P, Babu S.: Mortality and size of abdominal aortic aneurysm at long-term follow-up of patients not treated surgically and treated with and without statins. *Am J Cardiol* 2006; 97:279- 280.
57. Glimaker H, Holmberg M, Elvin A, Nybacka O, Almgren B, Bjorck C-G, et al. Natural history of patients with abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Surg* 1991; 5: 125-30
58. Powell JT, Greenhalgh RM. Small abdominal aortic aneurysms. *New Eng K Med* 2003: 348: 1895-901.
59. Brown OW, Hollier LH, Pairolero PC, Kazmier FJ, McCready RA. Abdominal aortic aneurysm and coronary artery disease. *Arch Surg* 1981; 116:1484- 1488
60. Johnstone KW and the Canadian Society for Vascular Surgery Aneurysm Study Group. Non-ruptured abdominal aortic aneurysm: Six year follow-up results from the multicentre prospective aneurysm study. *J Vasc Surg* 1994; 20: 163-70.
61. Lloyd GM, Newton JD, Norwood MGA, Franks SC, Bown MJ, Sayers RD. Patients with abdominal aortic aneurysm: Are we missing an opportunity for cardiovascular risk reduction? *J Vasc Surg* 2004; 40: 691-7.
62. Rikki S, Rajinder P.S, Amit M, Sudeep S, and Nidhi G ,Sir Astley Paston Cooper ,History, English Surgeon and Anatomist *J Surg.* 2011 Jan; 73(1): 82–84
63. Steven G. Friedman,M.D. Chairman, A History of Vascular Surgery SECOND EDITION Department of Surgery NYU Downtown Hospital New York, , New York , 2005: 74-85
64. Parodi JC. Endoluminal treatment of arterial diseases using a stent-graft combination: Reflections 20 years after the initial concept. *J Endovasc Surg* 2007; 4:3–4.
65. Carroccio A, Hollier LH. Abdominal Aortic Aneurysm. In Ascher E, Hollier LH, Strandness D, Jonathan E et all: Haimovici`s Vascular surgery. 5th edition. By Blackwell Publishing 2004; 718-725
66. Todd GJ, DeRose JJ Jr. Retroperitoneal approach for repair of inflammatory aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* 1995; 9:525-34.
67. Illing KA, Green RM. Diagnosis and management of the “difficult” abdominal aortic aneurysm: pararenal aneurysms, inflammatory aneurysms and horseshoe kidney. *Semin Vasc Surg* 2001; 14:312-7.



68. Samson RH, Showalter DP. A Selective Approach to Heparin Use during Elective Abdominal Aortic Aneurysm Resection: Techniques, Precautions, and Advantages. *Ann Vasc Surg* 2002; 16(3):279-285.
69. Friedman SG, Lazzaro RS, Spier LN, Moccio C, Tortolani AJ.. Aprospective randomized comparison of Dacron and polytetrafluoroethylene aortic bifurcation grafts. *Surgery* 1995; 117:7-10.
70. Prager MR, Hobljaj T, Nanobashvili J, Sporn E, Polterauer P, Wagner O, et al. Collagen-versus gelatine-coated Dacron versus stretch PTFE bifurcation grafts for aortoiliac occlusive disease: long-term results of a prospective randomized multicenter trial. *Surgery* 2003; 134:80-5.
71. Lord RS1, Nash PA, Raj BT, Stary DL, Graham AR, Hill DA, et al. Prospective randomized trial of polytetrafluoroethylene and Dacron aortic prosthesis. I. Perioperative results. *Ann Vasc Surg* 1988; 2:248-54.
72. Earnshaw JJ, Whitman B, Heather BP. Two-year results of a randomized controlled trial of rifampicin-bonded extra-anatomic Dacron grafts. *Br J Surg* 2000;87:758-9.
73. Wozniak MF, LaMuraglia GM, Musch G. Anesthesia for open abdominal aortic surgery. *Int Anesthesiol Clin* 2005;43:61-78
74. Norris EJ1, Beattie C, Perler BA, Martinez EA, Meinert CL, Anderson GF, et al. Double-masked randomized trial comparing alternate combinations of intraoperative anesthesia and postoperative analgesia in abdominal aortic surgery. *Anesthesiology* 2001; 95:1054-67.
75. Isaacson IJ, Lowdon JD, Berry AJ, Smith RB 3rd, Knos GB, Weitz FI., et al. The value of pulmonary artery and central venous monitoring in patients undergoing abdominal aortic reconstructive surgery: a comparative study of two selected, randomized groups. *J Vasc Surg* 1990;12:754-60
76. Hoornweg LL, Storm-Versloot MN, Ubbink DT, Koelemay MJ, Legemate DA, Balm R..: Meta analysis on mortality of ruptured abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008;35:558-570
77. Bown MJ, Sutton AJ, Bell PR, Sayers RD: A meta-analysis of 50 years of ruptured abdominal aortic aneurysm repair. *Br J Surg.* 2002;89:714-730
78. Cooley DA, DeBakey ME: Ruptured aneurysms of the abdominal aorta; excision and homograft replacement. *Postgrad Med.* 1954;16:334-342
79. Bengtsson H, Bergqvist D: Ruptured abdominal aortic aneurysm: a population-based study. *J Vasc Surg.* 1993;18:74-80
80. Mureebe L1, Egorova N, Giacobelli JK, Gelijns A, Kent KC, McKinsey JF. National trends in the repair of ruptured abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2008;48:1101-1107

81. Lesperance K, Andersen C, Singh N, Starnes B, Martin MJ.: Expanding use of emergency endovascular repair for ruptured abdominal aortic aneurysms: disparities in outcomes from a nationwide perspective. *J Vasc Surg.* 2008;47:1165-1170
82. Reigel MM, Hollier LH, Kazmier FJ, O'Brien PC, Pairolero PC, Cherry KJ Jr, et al. Late survival in abdominal aortic aneurysm patients: The role of selective myocardial revascularization on the basis of clinical symptoms. *J Vase Surg* 1987; 5:222.
83. Plate G, Hollier LA, O'Brien P, Pairolero PC, Cherry KJ, Kazmier FJ. Recurrent aneurysms and late vascular complications following repair of abdominal aortic aneurysms. *Arch Surg* 1985; 120:590.
84. Brewster DC, Cronenwett JL, Hallett JW, Johnston KW, Krupski WC, Matsumura JS. Guidelines for the treatment of abdominal aortic aneurysms. Report of the joint council of the American association for vascular surgery and society for vascular surgery. *J Vasc Surg* 2003; 37: 1106-17.
85. Magee TR1, Scott DJ, Dunkley A, St Johnston J, Campbell WB, Baird RN, et al. Quality of life following surgery for abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 1992; 79:1014-1016.
86. Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms, *Ann Vasc Surg* 1991; 5: 491-9.
87. Baxendale BR, Baker DM, Hutchinson A, Chuter TAM, Wenham PW, Hopkinson BR. Haemodynamic and metabolic response to endovascular repair of infra-renal aortic aneurysms. *Br J Anaes* 1996; 77:581-5.
88. Bown M, Fishwick G, Sayers RD. The post-operative complications of endovascular aortic aneurysm repair. *J Cardiovasc Surg* 2004; 45: 335-47.
89. White, GH, May J, Waugh RC. Letter to the editors: Type I and type II endoleaks: a more useful classification for reporting results of endoluminal AAA repair. *J Endovasc Surg* 1998; 5:189-191.
90. White, GH, May J, Waugh RC. Type III and type IV endoleak: toward a complete definition of blood flow in the sac after endoluminal AAA repair. *J Endovasc Surg* 1998;5:305-309
91. White GH, May J, Waugh RC, Yu W. Type I and type II endoleaks: a more useful classification for reporting results of endoluminal AAA repair. *J Endovasc Ther* 1998; 5: 189-91
92. White GH, May J, Waugh RC, Choufour X, Yu W. Type III and type IV endoleak: toward a complete definition of blood flow in the sac after endoluminal AAA repair. *J Endovasc Ther* 1998; 5: 305-9.
93. Gilling-Smith G, Brennan J, Harris P, Bakran A, Gould G, McWilliams R. Endotension after endovascular aneurysm repair: definition, classification, and strategies for surveillance and intervention. *J Endovasc Surg* 1999; 6: 305-7.

94. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric and abdominal aortic). *Circulation* 2006; 113:1474-1547.
95. Sapirstein W, Chandeysson P, Wentz C. The Food and Drug Administration approval of endovascular grafts for abdominal aortic aneurysm: an 18-month retrospective. *J Vasc Surg* 2001; 34:180-3.
96. Klokocovnik T. Minilaparotomy for Abdominal Aortic Aneurysm repair. *The Hart Inst J* 2000, 28:183-5.
97. Dion YM, Gracia CR, Ben El Kadi H. Totally laparoscopic abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2001; 33:181-5.
98. Kolvenbach R1, Schwierz E, Wasilljew S, Miloud A, Puerschel A, Pinter L. Total laparoscopically and robotically assisted aortic aneurysm surgery: a critical evaluation. *J Vasc Surg* 2004; 39:771-6.
99. Davies, P. Hemodynamics in the Determination of Endothelial Phenotype and Flow Mechanotransduction. *Endothelial Biomedicine*. W. C. Aird. New York, Cambridge University Press: 230-235.
100. Chiara Cerletti,1 Giovanni de Gaetano, and Roberto Lorenzet2 Platelet – Leukocyte Interactions: Multiple Links Between Inflammation, Blood Coagulation and Vascular Risk *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2010; 2(3):
101. Smyth SS, McEver RP, Weyrich AS, Morrell CN, Hoffman MR, Arepally GM, et al. Platelet functions beyond hemostasis. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1759–66
102. Vieira-de-Abreu A, Rondina MT, Weyrich AS, Zimmerman GA. Inflammation. In: Michelson AD, editor. *Platelets*. 3rd edn. New York: Elsevier; 2012. pp. 733–766.
103. Walsh, P. N. and D. Gailani, Factor XI. *Hemostasis and Thrombosis Basic Principles and Clinical Practice*. R. W. Colman, V. J. Marder, A. W. Clowes, J. N. George and S. Z. Goldhaber. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 2006. Chapter 12: 221-23
104. Bode, W. "Structure and interaction modes of thrombin." *Blood Cells Mol Dis* 36(2): 122-30.
105. Wolberg AS. Plasma and cellular contributions to fibrin network formation, structure and stability. *Haemophilia*. 2010 May;16 Suppl 3:7-12
106. Bishop, P. and J. Lawson. "Recombinant biologics for treatment of bleeding disorders." *Nat Rev Drug Discov* 2004,3(8): 684-94.
107. Amit C. Nathwani, Ulrike M. Reiss, Edward G.D. Tuddenham, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Factor IX Gene Therapy in Hemophilia B *N Engl J Med* 2014; 371:1994-2004

108. Boekholdt, S. M. and M. H. Kramer "Arterial thrombosis and the role of thrombophilia." *Semin Thromb Hemost* 2007). 33(6): 588-96.
109. Francesco P., Michele S., Claudio T., Abdul M. K., Darrin C. D., et al., "Treatment of Acute Pulmonary Embolism: Update on Newer Pharmacologic and Interventional Strategies," *BioMed Research International*, vol. 2014, Article ID 410341, 6 pages, 2014.
110. Gross PL, Aird WC. The endothelium and thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2000;26(5):463– 478. 37
111. Winn, R. K. and Harlan, J. M. The role of endothelial cell apoptosis in inflammatory and immune diseases. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2005. 3: 1815–1824
112. Hartwig, J. H. "The platelet: form and function." *Semin Hematol* 2006. 43(1 Suppl 1): S94-100.
113. Slichter SJ. Relationship between platelet count and bleeding risk in thrombocytopenic patients. *Transfus Med* 2004.Rev 18: 153–167,
114. Furie B1, Furie BC. The molecular basis of blood coagulation. *Cell*. 1988 May 20; 53(4):505-18.
115. Davie EW, Fujikawa K, Kisiel W. The coagulation cascade: initiation, maintenance, and regulation. *Biochemistry*. 1991 Oct 29;30(43):10363-70
116. Davie EW. A brief historical review of the waterfall/cascade of blood coagulation. *J Biol Chem*. 2003 Dec 19; 278(51):50819-32.
117. Crawley JT, Zanardelli S, Chion CK, Lane DA. The central role of thrombin in hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2007 Jul;5 Suppl 1:95-101
- 118 Lord ST. Fibrinogen and fibrin: scaffold proteins in hemostasis. *Curr Opin Hematol*. 2007 May;14(3):236-41
119. Podolnikova NP, Gorkun OV, Loreth RM, Yee VC, Lord ST, Ugarova TP. A cluster of basic amino acid residues in the gamma370-381 sequence of fibrinogen comprises a binding site for platelet integrin alpha (IIb) beta3 (glycoprotein IIb/IIIa). *Biochemistry*. 2005 Dec 27; 44(51):16920-30.
120. Medved L, Weisel JW; Recommendations for nomenclature on fibrinogen and fibrin. *J Thromb Haemost*. 2009 Feb;7(2):355-9
121. Nikolajsen CL, Dyrland TF, Poulsen ET, Enghild JJ, Scavenius C. Coagulation factor XIIIa substrates in human plasma: identification and incorporation into the clot. *J Biol Chem*. 2014 Mar 7;289(10):6526-34

122. Kaplan A, Silberberg M. The coagulation-kinin pathway of human plasma. *Blood* 1987; 70: 1–15.
123. Colman RW, Schmaier AH. Contact system: a vascular biology modulator with anticoagulant, profibrinolytic, antiadhesive, and proinflammatory attributes. *Blood* 1997; 90: 3819–43.
124. Cochrane CG, Griffin JH. The biochemistry and pathophysiology of the contact system of plasma. *Adv Immunol* 1982; 33: 241–59.
125. Pedicord DL, Seiffert D, Blat Y. Feedback activation of factor XI by thrombin does not occur in plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(31):12855-12860.
126. Puy C, Tucker EI, Matafonov A, Cheng Q, Zientek KD, Gailani D, et al. Activated factor XI increases the procoagulant activity of the extrinsic pathway by inactivating tissue factor pathway inhibitor. *Blood*. 2015 Feb 26; 125(9):1488-96.
127. Löwenberg EC, Meijers JC, Monia BP, Levi M. Coagulation factor XI as a novel target for antithrombotic treatment. *J Thromb Haemost*. 2010 Nov;8(11):2349-57
128. B Osterud.S I Rapaport ,Activation of factor IX by the reaction product of tissue factor and factor VII: additional pathway for initiating blood coagulation ,Dec. 1, 1977 vol. 74 no. 12, 5260-5264
129. Maureane H, Dougald M. Monroe II. A Cell-based Model of HemostasiThromb Haemost 2001; 85: 958–65
130. Van't Veer C, Golden NJ, Kalafatis M, Mann KG. Inhibitory mechanism of the protein C pathway on tissue factor- induced thrombin generation. *J Biol Chem* 1997; 272:7983.
131. Anglés-Cano E1. Overview on fibrinolysis: plasminogen activation pathways on fibrin and cell surfaces. *Chem Phys Lipids*. 1994 Jan; 67-68:353-62.
132. Texereaux J, Pene F, Chiche JD, Rousseau C, Mira JP. Importance of haemostatic gene polymorphisms for susceptibility to and outcome of severe sepsis. *Crit Care Med* 2004; 32: S313-9
133. Voetsch B, Loscalzo J. Genetics of thrombophilia: impact on atherogenesis. *Curr Opin Lipidol* 2004; 15: 129-43
134. White GC, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J, et al: Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 2001; 85:560
135. Bolton-Maggs PH1, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet*. 2003 May 24; 361(9371):1801-9.

136. Sadler JE, Mannucci PM, Berntorp E, Bochkov N, Boulyjenkov V, Ginsburg D, et al: Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2000; 84:160-174.
137. Mensah PK, Gooding R. Surgery in patients with inherited bleeding disorders. *Anaesthesia*. 2015 Jan;70 Suppl 1:112-20
138. Sandrock-Lang K, Wentzell R, Santoso S, Zieger B1 Inherited platelet disorders. *Hamostaseologie*. 2015 Feb 24; 35(2).
139. Bolton-Maggs, P. H. B., Chalmers, E. A., Collins, P. W., Harrison, P., Kitchen, S., Liesner, R. et al., A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO. *British Journal of Haematology*, 2006. 135: 603–633.
140. Kamath N, Bhatia S, Singh H, Shetty A, Shetty S. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *North American Journal of Medical Sciences*. 2015;7(3):125-128.
141. Charles H. H, Mark L. D, Valentin F., Aspirin as a Therapeutic Agent in Cardiovascular Disease, A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association *Circulation*.1997; 96: 2751-2753
142. F. Biancari. To Use or Not to Use Heparin during Abdominal Aortic Aneurysm Repair? *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, Volume 44, Issue 4, October 2012, Page 368
143. Santarpia G1, Curcio A, Sibilio G, Indolfi C. Clinical Significance of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Management of Atrial Fibrillation. *Circ J*. 2015 Apr 2.
144. Bagot CN and Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol* 143: 180–190, 2008.
145. Heit JA. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. *J Thromb Haemost* 3: 1611–1617, 2005
146. Shah PK. Inflammation and plaque vulnerability. *Cardiovasc Drugs Ther* 23: 31–40, 2009.
147. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 69: 377–381, 1993.
148. Badimon JJ, Lettino M, Toschi V, Fuster V, Berrozpe M, Chesebro JH, et al. Local inhibition of tissue factor reduces the thrombogenicity of disrupted human atherosclerotic plaques: effects of tissue factor pathway inhibitor on plaque thrombogenicity under flow conditions. *Circulation* 99: 1780–1787, 1999.

149. Essler M, Retzer M, Bauer M, Zangl KJ, Tigyi G, Siess W. Stimulation of platelets and endothelial cells by mildly oxidized LDL proceeds through activation of lysophosphatidic acid receptors and the Rho/Rho-kinase pathway. Inhibition by lovastatin. *Ann N Y Acad Sci* 905: 282–286, 2000.
150. Fisher DF Jr, Yawn DH, Crawford ES. Preoperative disseminated intravascular coagulation associated with aortic aneurysms. A prospective study of 76 cases *Arch Surg*. 1983 Nov;118(11):1252-5.
151. Majumdar G. Long term management of chronic DIC associated with inoperable aortic aneurysm with low molecular weight heparin. *Haematology Journal* 2004; 5: 447-8.
152. Mitsuoka H, Unno N, Takei Y, Saito T, Ishimura K, Miki K. et al. Videodensitometric blood flow analysis of abdominal aortic aneurysm and intravascular coagulation. *J Vasc Surg* 2003; 38: 340-5
153. Shindo S, Matsumoto H, Kubota K, Kojima A, Matsumoto, Satoh K. et al. Is the size of an abdominal aortic aneurysm associated with coagulopathy? *W J Surg* 2005; 29: 925-9
154. Adam DJ, Haggart PC, Ludlam CA, Bradbury AW. Coagulopathy and hyperfibrinolysis in ruptured abdominal aortic aneurysm repair. *Ann Vasc Surg* 2004; 18: 572-7.
155. Dogan IV, Ovali E, Eti Z, Yayci A, Gogus FY. The in vitro effects of isoflurane, sevoflurane, and propofol on platelet aggregation. *Anesth Analg* 1999; 88: 432-436..
156. Soo C.S., Won H. L, Jeong H. L. The Effects of Propofol-remifentani Total Intravenous Anesthesia on Platelet Function *Korean Journal of Anesthesiology*. 2008 Feb;54(2):134-138.
157. Mendez D, De La Cruz JP, Arrebola MM, Guerrero A, Gonzalez Correa JA, Garcia Temboury E, et al.. The effect of propofol on the interaction of platelets with leukocytes and erythrocytes in surgical patients. *Anesth Analg* 2003; 96:
158. Moussa O., Jonker L., Joseph T. Marked variation in venous thromboprophylaxis management for abdominal aortic aneurysm repair; results of survey amongst vascular surgeons in the United kingdom *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 42 (2011), pp. 591–595
159. Thompson JF, Mullee MA, Bell PR, Campbell WB, Chant AD, Darke SG, et al. Intraoperative heparinisation, blood loss and myocardial infarction during aortic aneurysm surgery: a Joint Vascular Research Group study. *ur J Vasc Endovasc Surg*. 1996 Jul;12(1):86-90
160. A.M. Wiersema V. Jongkind C.M.A. Bruijninx M.M.P.J. Reijnen J.A. Vos O.M. van Delden, C.J. Zeebregts et al. The CAPPA study group (Consensus on Arterial PeriProcedural Anticoagulation) Prophylactic Perioperative Anti-Thrombotics in Open and Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm (AAA) Surgery: A Systematic Review *European Journal of Vascular & Endovascular Surgery* Volume 44, Issue 4 , Pages 359-367, October 2012

161. Dawson P, Strickland NH. Thromboembolic phenomena in clinical angiography: role of materials and technique. *J Vasc Interv Radiol.* 1991; 2:125-135

162. Verebely K, Kutt H, Torack RM, McDoewell F. The effects of radio-opaque contrast media on the structure, and solubility of the fibrin clot. *Blood* 1969; 33: 468-78.

163. Oguz K, Baskurt I, Herbert J, Meiselman. Iatrogenic Hyperviscosity and Thrombosis *Semin Thromb Hemost* 2012; 38(08): 854-864

164. Davies MJ. Minimising intra-operative blood loss. *Trans Apher Sci* 2002; 27: 55- 7.

165. Van Poucke S, Stevens K, Marcus AE, Lancé M. Hypothermia: effects on platelet function and hemostasis. *Thrombosis Journal.* 2014;12:31.

166. Whelihan MF1, Kiankhooy A2, Brummel-Ziedins KE3. Thrombin generation and fibrin clot formation under hypothermic conditions: an in vitro evaluation of tissue factor initiated whole blood coagulation. *J Crit Care.* 2014 Feb; 29(1):24-30.

167. Quiroga E, Nam T. T, Hatsukami T, Starnes B.W., Hypothermia Is Associated With Increased Mortality in Patients Undergoing Repair of Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm *MD J ENDOVASC THER* 2010;17:434–438

168. Holte K, Sahrrock NE, Kehlet H. Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. *Br J Anaesth* 2002; 89: 622-32.

169. Dick F, Erdoes Gabor, Opfermann P, Eberle B, Schmidli J, and Von Allmen R S, Delayed volume resuscitation during initial management of ruptured abdominal aortic aneurysm. *Journal of vascular surgery J Vasc Surg.* 2013 Apr; 57(4):943-50.

170. S. Petrosa, P. Kliema, T. Siegemundb, R. Siegemunda Thrombin generation in severe sepsis *Thrombosis Research* Volume 129, Issue 6, June 2012, Pages 797–800

171. Schwartz L, Brister S, Bourassa M, Peniston C, Buchanan M: Interobserver Reproducibility and Biological Variability of the Surgicutt II Bleeding Time. *J Thromb Thrombolysis* 1998; 6: 155-158

172. Shore-Lesserson L, Manspeizer H, DePerio M, Francis S, Vela-Cantos F, Ergin M: Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. *Anesth Analg* 1999; 88: 312-19

173. Wikkelsoe AJ, Afshari A, Wetterslev J, Brok J, Moeller AM: Monitoring patients at risk of massive transfusion with Thrombelastography or Thromboelastometry: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2011;55:1174-89. xx Kang Y, Audu P: Coagulation and Liver Transplantation. *Int Anesthesiol Clin.* 2006;44:17-36

174. Sankarankutty A, Nascimento B, Teodoro da Luz L, Rizoli S. TEG® and ROTEM® in trauma: similar test but different results? *World J Emerg Surg.* 2012;7 Suppl 1:S3.



175. Mallett SV, Cox DJA. Thromboelastography. *British Journal of Anaesthesia* 1992; 69: 307-13.
176. Reece MJ, Klein AA, Salviz EA, Hastings A, Ashworth A, Freeman C, et al. Near-patient platelet function testing in patients undergoing coronary artery surgery: A pilot study. *Anaesthesia* 2011;66:97-103
177. Di Dedda U, Ranucci M, Baryshnikova E, Castelvechio S, Surgical and Clinical Outcome Research Group. Thienopyridines resistance and recovery of platelet function after discontinuation of thienopyridines in cardiac surgery patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;45:165-70
178. Tóth O, Calatzis A, Penz S, Losonczy H, Siess W. Multiple electrode aggregometry: A new device to measure platelet aggregation in whole blood. *Thromb Haemost* 2006;96:781-8.
179. Scot RA, Kim LG, Ashton HA. Assessment of the criteria for elective surgery inscreen-detected abdominal aortic aneurysms. *J Med Screen* 2005;12:150–154.
180. Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL Jr. ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings. *Anesthesiology* 1978; 49: 239-43.
181. Ho P, Ting AC, Cheng SW. Blood loss and transfusion in elective abdominal aortic aneurysm surgery. *ANZ J Surg.* 2004 Aug; 74(8):631-4.
182. Monaco M, Tommaso LD, Stassano P, Smimmo R, Amicis VD, Pantaleo A et al. Impact of blood coagulation and fibrinolytic system changes on early and mid term clinical outcome in patients undergoing stent endografting surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2006; 5(6):724-8.
183. Lindholt JS, Juul S, Fasting H, Henneberg EW. Hospital costs and benefits of screening for abdominal aortic aneurysms: Results from a randomized population screening trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002, 23:55
184. Cornuz J, Pinto CS, Tevaerai H, Egger M. Risk factors for abdominal aortic aneurysm. *Eur J Public Health.* 2004;14(4):343-349
185. Fleming C, Whitlock EP, Beil TL, Lederle FA. Screening for abdominal aortic aneurysm: A best evidence systematic review for the United States Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2005;142:203-211
186. Naylor AR, Webb J, Fowkes FG, Ruckley CV. Trends in abdominal aortic aneurysm surgery in Scotland (1971-. 1984). *European Journal of Vascular Surgery* 1988; 2: 217- ...
187. Li X, Zhao G, Zhang J, Duan Z, Xin S. Prevalence and trends of the abdominal aortic aneurysms epidemic in general population--a meta-analysis 2013 Dec 2;8(12):e81260..

188. Pleumeekers HJ1, Hoes AW, van der Does E, van Urk H, Hofman A, de Jong PT, et al. Aneurysms of the abdominal aorta in older adults. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol.* 1995 Dec 15; 142(12):1291-9.
189. Vardulaki KA, Walker NM, Day NE, Duffy SW, Ashton HA, Scott RA. Quantifying the risk of hypertension, age, sex and smoking in patients with abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2000; 87:195–200.
190. Rodin MB, Daviglius ML, Wong GC, Liu K, Garside DB, Greenland P, et al. Middle age cardiovascular risk factors and abdominal aortic aneurysm in older age American Heart Association, Inc. *Hypertension* 2003;42:61-8.
191. Phillips BT, Wang ED, Rodman AJ, Watterson PA, Smith KL, Finical SJ, et al. Anesthesia duration as a marker for surgical complications in office-based plastic surgery. *Ann Plast Surg.* 2012 Oct;69(4):408-11.)
192. Sihler KC, Napolitano LM. Complications of massive transfusion *Chest.* 2010 Jan;137(1):209-20.
193. Seyfer AE, Seaber AV, Dombrose FA, Urbaniak JR. Coagulation changes in elective surgery and trauma. *Ann Surg* 1981;193:210 -3.
194. Knight MT, Dawson R, Melrose DG. Fibrinolytic response to surgery. Labile and stable patterns and their relevance to post-operative deep venous thrombosis. *Lancet* 1977;2:370-3
195. McDaniel MD, Pearce WH, Yao JS, Rossi EC, Fahey VA, Green D, et al. Sequential changes in coagulation and platelet function following femorotibial bypass. *J Vasc Surg* 1984;1:261-8
196. Collins GJ Jr, Barber JA, Zajtchuk R, Vanek D, Malogne LA. The effects of operative stress on the coagulation profile. *Am J Surg* 1977; 133:612- 6.
197. Woodburn KR, Rumley A, Lowe GD, Pollock JG. Fibrinogen and markers of fibrinolysis and endothelial damage following resolution of critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995; 10:272-8.
198. Naesh O, Friis JT, Hindberg I, Winther K. Platelet function in surgical stress. *Thromb Haemost* 1985; 54:849-52.
199. Bradbury AW, Adam DJ, Makhdoomi KR, Stuart WP, Murie JA, Jenkins AM, et al. A 21-year experience of abdominal aortic aneurysm operations in Edinburgh. *Br J Surg* 1998; 85:645-7.
200. Dardik A, Lin JW, Gordon TA, Williams GM, Perler BA. Results of elective abdominal aortic aneurysm repair in the 1990s: a population-based analysis of 2335 cases. *J Vasc Surg* 1999;30:985-95.

201. Kazmers A, Jacobs L, Perkins A, Lindenauer SM, Bates E. Abdominal aortic aneurysm repair in Veterans Affairs medical centers. *J Vasc Surg* 1996; 23:191-200.
202. Sayers RD, Thompson MM, Nasim A, Healey P, Taub N, Bell PR. Surgical management of 671 abdominal aortic aneurysms: a 13 year review from a single centre. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 13: 322-7.
203. Dueck AD, Kucey DS, Johnston KW, Alter D, Laupacis A. Long-term survival and temporal trends in patient and surgeon factors after elective and ruptured abdominal aortic aneurysm surgery. *J Vasc Surg* 2004; 39: 1261-7.
204. Galle C, De Maertelaer V, Motte S, Zhou L, Stordeur P, Delville JP, et al. Early inflammatory response after elective abdominal aortic aneurysm repair: a comparison between endovascular procedure and conventional surgery. *J Vasc Surg* 2000; 32:234-46.
205. Adam DJ, Ludlam CA, Ruckley CV, Bradbury AW. Coagulation and fibrinolysis in patients undergoing operation for ruptured and nonruptured infrarenal abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1999; 30:641-50
206. EVAR trial participants. Endovascular aneurysm repair versus open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365:2179-86.
207. Greenhalgh RM, Brown LC, Kwong GP, Powell JT, Thompson SG. EVAR trial participants. Comparison of endovascular aneurysm repair with open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1), 30-day operative mortality results: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364:843-8.
208. EVAR trial participants. Endovascular aneurysm repair and outcome in patients unfit for open repair of abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 2): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365:2187-92.
209. Prinssen M, Verhoeven EL, Buth J, Cuypers PW, van Sambeek MR, Balm R, et al. A randomized trial comparing conventional and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2004; 351: 1607-18.
210. Swartbol P, Norgren L, Albrechtsson U, Cwikiel W, Jahr J, Jonung T, et al. Biological responses differ considerably between endovascular and conventional aortic aneurysm surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 12:18-25.
211. Englberger L, Savolainen H, Jandus P, Widmer M, Do do D, Haeberli A, et al. Activated coagulation during open and endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2006; 43:1124-9
212. Swartbol P, Truedsson L, Norgren L. Adverse reactions during endovascular treatment of aortic aneurysms may be triggered by interleukin 6 release from the thrombotic content. *J Vasc Surg* 1998; 28:664-8

213. Zhang H, Holt CM, Malik N, Shepherd L, Morcos SK. Effects of radiographic contrast media on proliferation and apoptosis of human vascular endothelial cells. *Br J Radiol* 2000; 73:1034-41.
214. Polanowska R, Wilczynska M, Slawinski W, Goch JH, Augustyniak W, Cierniewski CS. Changes in platelet activity and tissue plasminogen activator during arteriography in patients with chronic limb ischaemia. *Thromb Res* 1992; 65:663-5.
215. Greenhalgh RM, Brown LC, Kwong GP, Powell JT, Thompson SG. EVAR Trial Participants. Comparison of endovascular aneurysm repair with open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1), 30-day operative mortality results: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 843-8.
216. Moll F.L., Powell J.T., Fraedrich G., Verzini F., Haulon S., Waltham M. et al. Management of Abdominal Aortic Aneurysms Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery *Eur J Vasc Endovasc Surg* (2011) 41, S1eS58
217. Mureebe L, Egorova N, Giacobelli JK, Gelijns A, Kent KC, McKinsey JF.: National trends in the repair of ruptured abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 2008. 48:1101-1107
218. Johansen K, Kohler TR, Nicholls SC, Zierler RE, Clowes AW, Kazmers A.: Ruptured abdominal aortic aneurysm: the Harborview experience. *J Vasc Surg*. 13:240-245 1991 discussion 245-247
219. Sullivan CA, Rohrer MJ, Cutler BS: Clinical management of the symptomatic but unruptured abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 1990; 11:799-803.
220. Lucarotti ME, Heather BP, Shaw E, Poskitt KR: Psychological morbidity associated with abdominal aortic aneurysm screening. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 14:499-501.
221. Garcia-Madrid C, Josa M, Rimbau V, Mestres CA, Muntana J, Mulet J. Endovascular versus open surgical repair of abdominal aortic aneurysm: A comparison of early and intermediate results in patients suitable for both techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 28:365-372,
222. Longo GM, Eskandari MK. Overview of success of EVAR: Progress to date. *Semin Vasc Surg* 2004; 17:307-313.
223. Arko FR, Hill BB, Olcott C, Harris EJ, Jr, Fogarty TJ, Zarins CK. Endovascular repair reduces early and late morbidity compared to open surgery for abdominal aortic aneurysm. *J Endovasc Ther* 2002b; 9:711-718
224. Liewald F, Scharrer-Pamler R, Gorich J, Kapfer X, Seifarth H, Halter G, et al. Intraoperative, perioperative and late complications with endovascular therapy of aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001a; 22:251-256
225. Biebl M, Hakaim AG, Oldenburg WA, Lau LL, Klocker J, Neuhauser B, et al. Midterm results of a single-center experience with commercially available devices for endovascular aneurysm repair. *Mt Sinai J Med* 2005; 72:127-135

226. Marin ML, Hollier LH, Ellozy SH, Spielvogel D, Mitty H, Griep R. et al. Endovascular stent graft repair of abdominal and thoracic aortic aneurysms: A ten-year experience with 817 patients. *Ann Surg* 2003; 238:586-93
227. Rutherford RB. Structural failures in abdominal aortic aneurysm stentgrafts: Threat to durability and challenge to technology. *Semin Vasc Surg* 2004; 17:294-297
228. Tonnessen BH, Sternbergh WC, 3rd, Money SR. Late problems at the proximal aortic neck: Migration and dilation. *Semin Vasc Surg* 2004; 17:288-293
229. Moll F.L., Powell J.T., Fraedrich G., Verzini F., Haulon S. , Waltham M. at al. Management of Abdominal Aortic Aneurysms Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery *Eur J Vasc Endovasc Surg* (2011) 41, S1eS58
230. EVAR trial participants. Endovascular aneurysm repair versus open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1): Randomised controlled trial. *Lancet* 2005a; 365:2179-2186.
231. EVAR trial participants. Endovascular aneurysm repair and outcome in patients unfit for open repair of abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 2): Randomised controlled trial. *Lancet* 2005b; 365:2187-2192
232. Prinssen M, Buskens E, Blankensteijn JD. The dutch randomised endovascular aneurysm management (DREAM) trial. Background, design and methods. *J Cardiovasc Surg* 2002; 43:379-384.
233. Prinssen M, Verhoeven EL, Buth J, Cuypers PW, van Sambeek MR, Balm R, et al., Dutch Randomized Endovascular Aneurysm Management (DREAM) Trial Group. A randomized trial comparing conventional and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2004c; 351:1607-1618
234. Prinssen M, Buskens E, Blankensteijn JD, DREAM trial participants. Quality of life endovascular and open AAA repair. Results of a randomised trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004a; 27:121-127
235. Prinssen M, Buskens E, Nolthenius RP, van Sterkenburg SM, Teijink JA, Blankensteijn JD. Sexual dysfunction after conventional and endovascular AAA repair: Results of the DREAM trial. *J Endovasc Ther* 2004b; 11:613-620
236. The United Kingdom EVAR Trial Investigators, Endovascular versus Open Repair of Abdominal Aortic Aneurysm, *N Engl J Med* 2010, 362;20
237. DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 329 (1993), pp. 977–986,

238. UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP. Intensive blood group with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 352 (1998), pp. 837–853,
239. Corpus R.A., O'Neill W.W., Dixon S.R., Timmi G.C., Devlin W.H.. Relation of hemoglobin A1c to rate of major adverse cardiac events in patients without diabetes undergoing percutaneous coronary revascularization. *Am J Cardiol*, 92 (2003), pp. 1282–1286
240. O'Sullivan CJ, Hynes N, Mahendran B, Andrews EJ, Avalos G, Tawfik S, et al. Haemoglobin A1c (HbA1C) in non diabetic and diabetic vascular patients. Is HbA1C an independent risk factor and predictor of adverse outcome? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006 Aug;32(2):188-97.)
241. Wald R1, Waikar SS, Liangos O, Pereira BJ, Chertow GM, Jaber BL. Acute renal failure after endovascular vs open repair of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2006 Mar;43(3):460-466.
242. Antonello M, Menegolo M, Piazza M, Bonfante L, Grego F, Frigatti P. Outcomes of endovascular aneurysm repair on renal function compared with open repair. *J Vasc Surg*. 2013 Oct; 58(4):886-93.
243. Mills JL Sr, Duong ST, Leon LR Jr, Goshima KR, Ihnat DM, Wendel CS, et al. Comparison of the effects of open and endovascular aortic aneurysm repair on long-term renal function using chronic kidney disease staging based on glomerular filtration rate. *J Vasc Surg*. 2008 Jun;47(6):1141-9.)
244. Wijnen MH, Cuypers P, Buth J, Vader HL, Roumen RM. Differences in renal response between endovascular and open repair of abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 21:171-174
245. Boyle JR, Goodall S, Thompson JP, Bell PR, Thompson MM. Endovascular AAA repair attenuates the inflammatory and renal responses associated with conventional surgery. *J Endovasc Ther* 2000; 7:359-371
246. Lin E, Calvano SE, Lowry SF. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery* 2000. Vol.127. No 2:117-26,
247. Swartbol P, Truedsson L, Norgren L. The inflammatory response and its consequence for the clinical outcome following aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 21:393-400.
248. Bulter J, Rucker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 552.
249. Froon AH, Greve JW, Van der Linden CJ, Increased concentrations of cytokines and adhesion molecules in patients after repair of abdominal aortic aneurysm. *Eur J Surg*. 1996;162:287–296

250. Swartbol P, Norgren L, Albrechtsson U, Cwikiel W, Jahr J, Jonung T, et al. Biological responses differ considerably between endovascular and conventional aortic aneurysm surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1996;12:18–25.
251. Norgren L, Swartbol P. Biological responses to endovascular treatment of abdominal aortic aneurysms. *J Endovasc Surg.* 1997;4:169–173.
252. Galle C, De Maertelaer V, Motte S, Zhou L, Stordeur P, Delville JP. et al. Early inflammatory response after elective abdominal aortic aneurysm repair: A comparison between endovascular procedure and conventional surgery. *J Vasc Surg* 2000; 32:234-246.
253. Boyle JR, Goodall S, Thompson JP, Bell PR, Thompson MM. Endovascular AAA repair attenuates the inflammatory and renal responses associated with conventional surgery. *J Endovasc Ther* 2000; 7:359-371
254. Fung YL, Fraser JF, Wood P, Minchinton RM, Silliman CC. The systemic inflammatory response syndrome induces functional changes and relative hyporesponsiveness in neutrophils. *J Crit Care* 2008; 23(4): 542-9.
255. Rangel-Fausto MS, Pittet D, Costigan M. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273(2): 117-23.
256. Bezmarević M1, Kostić Z, Jovanović M, Micković S, Mirković D, Soldatović I, et al. Procalcitonin and BISAP score versus C-reactive protein and APACHE II score in early assessment of severity and outcome of acute pancreatitis. *Vojnosanit Pregl.* 2012 May;69(5):425-31.)
257. Adolph R, Vorp DA, Steed DL, Webster MW, Kameneva MV, Watkins SC. Cellular content and permeability of intraluminal thrombus in abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 1997; 25:916-26.
258. Davies RS, Abdelhamid M, Wall ML, Vohra RK, Bradbury AW, Adam DJ.. Coagulation, fibrinolysis, and platelet activation in patients undergoing open and endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2011; 54:865-78.
259. Hashimoto Y, Kobayashi A, Yamazaki N, Sugawara Y, Takada Y, TakadaA. Relationship between age and plasma t-PA, PA-inhibitor, and PAactivity. *Thromb Res* 1987; 46:625-33.
260. Van der Bom JG, Bots ML, van Vliet HH, Pols HA, Hofman A, Grobbee DE. Antithrombin and atherosclerosis in the RotterdamStudy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16:864-7.
261. Majumdar G. Long term management of chronic DIC associated with inoperable aortic aneurysm with low molecular weight heparin. *Haemathology Journal* 2004; 5: 447-8.,
262. Utoh J, Kunitomo R, Hara M, Hagiwara S, Uemura S, Uemura E et al. Consumption coagulopathy associated with aneurysms of abdominal aorta and bilateral femoral arteries. Report of case. *J Cardiovasc Surg* 2001; 42:245-8

263. Stinger HK, Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Salinas J, Martini WZ, et al.: The ratio of fibrinogen to red cells transfused affects survival in casualties receiving massive transfusions at an army combat support hospital. *J Trauma* 2008, 64:S79-85.

264. Schochl H, Nienaber U, Hofer G, Wolfgang V, Csilla J, Gisela S, et al. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Crit Care* 14, no. 2 2010: R55.

265. Seyfer AE, Seaber AV, Dombrose FA, Urbaniak JR. Coagulation changes in elective surgery and trauma. *Ann Surg* 1981;193:210-3.

266. Knight MT, Dawson R, Melrose DG. Fibrinolytic response to surgery. Labile and stable patterns and their relevance to post-operative deep venous thrombosis. *Lancet* 1977;2:370-3.

267. McDaniel MD, Pearce WH, Yao JS, Rossi EC, Fahey VA, Green D, et al. Sequential changes in coagulation and platelet function following femorotibial bypass. *J Vasc Surg* 1984;1:261-8.

268. Collins GJ Jr, Barber JA, Zajtchuk R, Vanek D, Malogne LA. The effects of operative stress on the coagulation profile. *Am J Surg* 1977; 133:612-6.

269. Woodburn KR, Rumley A, Lowe GD, Pollock JG. Fibrinogen and markers of fibrinolysis and endothelial damage following resolution of critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995;10:272-8.

270. Naesh O, Friis JT, Hindberg I, Winther K. Platelet function in surgical stress. *Thromb Haemost* 1985;54:849-52.

271. Schols SE, van der Meijden PE, van Oerle R, Curvers J, WM Heemskerk J, van Pampus EC. "Increased thrombin generation and fibrinogen level after therapeutic plasma transfusion: relation to bleeding." *Thromb Haemost* 99, no. 1 (2008): 64-70.

272. Theusinger OM, Schroedr CM, Elsmon J. The influence of laboratory coagulation tests and clotting factor levels on ROTEM during major surgery with hemorrhage. *Anesthesia and Analgesia* 2013;117(2):314-321



273. Roberts HR, Monroe DM, Hoffman M. Molecular biology and biochemistry of the coagulation factors and pathways of hemostasis. In: Beutler E, Lichtman MA, Collier BS, Kipps TJ, Seligsohn U, eds. *William's Hematology*. 2001. 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:1409-34.
274. Heng Joo Ng, Lai Heng Lee. Recombinant activated clotting factor VII (rFVIIa) in the treatment of surgical and spontaneous bleeding episodes in hemophilic patients. *Vasc Health Risk Manag*. 2006 Dec; 2(4): 433–440.
275. Holmberg A, Bergqvist D, Siegbahn A. Coagulation and fibrinolysis after open infrarenal abdominal aortic aneurysm repair in a long-term perspective. *Thromb Res*. 1999 Oct 15;96(2):99
276. Bailey MA, Griffin KJ, Sohrabi S, Whalley DJ, Johnson AB, Baxter PD, et al. Plasma thrombin-antithrombin complex, prothrombin fragments 1 and 2, and D-dimer levels are elevated after endovascular but not open repair of infrarenal abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2013 Jun;57(6):1512-8
277. Satchidanand R, Nandhara G, Chowdary P, Woodyer A. Immediate postoperative thrombocytopenia following elective abdominal aortic aneurysm repair and aortic vascular surgery for occlusive disease. *International Journal of Angiology* 2002; 11: 73-76.
278. Siebenlist KR1, Meh DA, MosessonMW. Protransglutaminase (factor XIII) mediated crosslinking of fibrinogen and fibrin. *Thromb Haemost* 2001;86(5):1221-1228.
279. Reyher C, Bingold TM, Menzel S, Zacharowski K, Müller M, Pape A, et al. Impact of acute normovolemic hemodilution on primary hemostasis. *Anaesthesist* 2014;63(6):496-502.
280. Johansson PI, Stensballe J, Oliveri R, Wade CE, Ostrowski SR, Holcomb JB. How I treat patients with massive hemorrhage. *Blood* 2014;124(20):3052-3058.
281. Brown LC, Powell JT, Thompson SG, Epstein DM, Sculpher MJ, Greenhalgh RM. The UK EndoVascular Aneurysm Repair (EVAR) trials: randomised trials of EVAR versus standard therapy. *Health Technol Assess*. 2012;16(9):1-218.
282. Schöchl H, Cotton B, Inaba K, Nienaber U, Fischer H, Voelckel W, et al. FIBTEM provides early prediction of massive transfusion in trauma. *Crit Care* 2011;15(6):R265.
283. Shenkman B, Einav Y, Livnat T, Budnik I, Martinowitz U. In vitro evaluation of clot quality and stability in a model of severe thrombocytopenia: effect of fibrinogen, factor XIII and thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. *Blood Transfus* 2014;12(1):78-84.
284. Theusinger OM, Schröder CM, Eismon J, Emmert MY, Seifert B, Spahn DR, et al. The influence of laboratory coagulation tests and clotting factor levels on Rotation Thromboelastometry (ROTEM(R)) during major surgery with hemorrhage. *Anesth Analg*. 2013 Aug;117(2):314-21.