



UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET
Katedra za farmaciju



FARMAKOKINETSKI MODEL I BIOMETRIJSKI PARAMETRI KOD INDIREKTNOG ODREĐIVANJA GUBITAKA KRVI TOKOM CARSKOG REZA

Doktorska disertacija

Mentori:

Prof. dr Jovan Popović
Prof. dr Zorica Grujić

Kandidat:

Nataša Milošević

Novi Sad, 2011.

Univerzitet u Novom Sadu
Asocijacija centara za interdisciplinarne i
multidisciplinarne studije i istraživanja – ACIMSI
Ključna dokumentacijska informacija

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Nataša Milošević
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr Jovan Popović Prof. dr Zorica Grujić
Naslov rada: NR	Farmakokinetski model i biometrijski parametri kod indirektnog određivanja gubitaka krvi tokom carskog reza
Jezik publikacije: JP	srpski
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	R. Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2012
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

Fizički opis rada: FO	(broj poglavlja 9 / stranica 107/ slika 4/ grafikona 21/ referenci 99 / priloga 2)
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Farmakokinetika, biometrija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	Biometrija, Carski rez, Hirurški gubitak krvi, Određivanje zapremine krvi, Hemoglobin, Hematokrit
UDK	615.015.4:612.111 612.111.087.1 618.5-089.888.61-06
Čuva se: ČU	U biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	Carski rez je najčešće izvođena operacija na ženama u svetu. Masovno postporođajno krvarenje je jedan od vodećih uzroka smrti kod žena u generativnom periodu; stoga određivanje gubitaka krvi u toku porođaja carskim rezom i dalje je aktuelno. Pored toga, zapremina intraoperativnih gubitaka krvi jeste važan pokazatelj kvaliteta operacije. Intraoperativni gubici krvi utiču na bolničku negu, kao što je transfuzija krvi, postoperativni oporovak i na moguće postoperativne komplikacije. Gubitak krvi u toku carskog reza izračunat je na osnovu postoperativnog pada nivoa hemoglobina (Hb) i hematokrita (Hct) primenom različitih metoda: Flordalove, Millarove i Staffordove. Modeli koji su korišćeni za određivanje intraoperativnih gubitaka krvi kod trudnica, prethodno su ispitani na netrudnim pacijentkinjama koje su bile podvrgnute ginekološkim operacijama. U istraživanje je bilo uključeno hiljadu šesdeset i osam trudnica koje su se porodile carskim rezom i petsto sedamnaest netrudnih pacijentkinja koje su bile podvrgnute ginekološkim operacijama. U istraživanje potvrđeno je da su postojeći modeli za određivanje perioperativnih gubitaka krvi zasnovani na padu

	<p>nivoa Hb i Hct primenjivi kod ginekoloških operacija i kod porođaja carskim rezom. Predloženi su novi modeli za izračunavanje zapremine izgubljene krvi V tokom carskog reza $V=0,0115 \cdot \text{telesna masa (kilogrami)} \cdot \ln(\text{preoperativni Hb/postoperativni Hb}) + 0,1905 \cdot \text{telesna visina}^3 \text{ (metri)} \cdot \ln(\text{preoperativni Hb/postoperativni Hb}) + 0,3158$ i tokom ginekoloških operacija $V=0,004 \cdot \text{telesna masa (kilogrami)} \cdot \ln(\text{preoperativni Hb/postoperativni Hb}) + 0,4624 \cdot \text{telesna visina}^3 \text{ (metri)} \cdot \ln(\text{preoperativni Hb/postoperativni Hb}) + 0,0472$. Takođe, dobijeni su novi biometrijski parametri za izračunavanje zapremine cirkulišuće krvi kod trudnica i kod netrudnih pacijentkinja.</p>
<p>Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP</p>	<p>18.11.2010.</p>
<p>Datum odbrane: DO</p>	
<p>Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO</p>	<p>predsednik: član: član: član: član:</p>

University of Novi Sad
ACIMSI
Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Ph.D.
Author: AU	Nataša Milošević
Mentor: MN	Prof. dr Jovan Popović Prof. dr Zorica Grujić
Title: TI	Pharmacokinetic model and biometric parameters of indirect blood loss calculation in cesarean section
Language of text: LT	serbian
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	R. Srbija
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2012
Publisher: PU	author reprint
Publication place: PP	Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

Physical description: PD	(number of chapters 9 / pages 107/ figures 4/ graphs 21/ references 99 / appendix 2)
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Pharmacokinetics, biometry
Subject, Key words SKW	Biometry, Cesarean Section, Blood Loss, Surgical, Blood Volume Determination, Hemoglobins, Hematocrit
UC	615.015.4:612.111 612.111.087.1 618.5-089.888.61-06
Holding data: HD	Library of Medical faculty in Novi Sad
Note: N	
Abstract: AB	<p>Cesarean section is one of the most commonly performed major operations in women throughout the world. Major obstetric hemorrhage is one of the leading death causes for women in generative period in the world; hence determination of blood loss during cesarean section is still an important issue. In addition, the volume of surgical blood loss is an important indicator of surgical quality. It influences aspects of clinical care such as blood transfusion, postoperative recovery, and potential complications. It is associated with the difficulty of surgery, as well. Blood loss during cesarean section was calculated based on post-operative decrement of hemoglobin (Hb) and hematocrit (Hct) level, using different methods: by Flordal, by Millar and by Stafford. These models used for pregnant women were previously validated for non-pregnant women who underwent gynecological surgery. One thousand and sixty-eight pregnant women who underwent cesarean section and five hundred and seventeen women who underwent gynecological surgery were included in the study. This study confirmed the applicability of existing models based on the drop in Hb and Hct levels for blood loss calculations for both</p>

	<p>gynecological surgery and cesarean section. Improved methods for calculating blood loss, V after cesarean section as $V=0.0115 \cdot \text{body weight (kilograms)} \cdot \ln(\text{preoperative Hb/postoperative Hb}) + 0.1905 \cdot \text{height}^3 \text{ (meters)} \cdot \ln(\text{preoperative Hb /postoperative Hb}) + 0.3158$ and after gynecological surgery $V=0.004 \cdot \text{body weight (kilograms)} \cdot \ln(\text{preoperative Hb /postoperative Hb}) + 0.4624 \cdot \text{height}^3 \text{ (meters)} \cdot \ln(\text{preoperative Hb /postoperative Hb}) + 0.0472$ were suggested. Also, new biometric parameters for calculating blood volume in pregnant and non-pregnant women were recommended.</p>
<p>Accepted on Scientific Board on: AS</p>	<p>18.11.2010.</p>
<p>Defended: DE</p>	
<p>Thesis Defend Board: DB</p>	<p>president: member: member: member: member:</p>

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. OPŠTI DEO	3
2.1. Određivanje zapremine cirkulišuće krvi na osnovu telesnih parametara	3
2.2. Određivanje zapremine cirkulišuće krvi na osnovu telesnih parametara kod trudnica	10
2.3. Određivanje zapremine izgubljene krvi tokom operacije.....	13
2.3.1. Vizuelna procena perioperativnog gubitka krvi	13
2.3.2. Direktno merenje gubitaka krvi tokom operacije	17
2.3.3. Gravimetrijske metode određivanja gubitka krvi tokom operacije	18
2.3.4. Fotometrijske tehnike određivanja perioperativnog gubitka krvi	19
2.3.5. Indirektno određivanje gubitka krvi tokom operacije	21
3. CILJ RADA	29
3.1. Radne hipoteze	30
4. MATERIJAL I METODE RADA	31
4.1. Mesto ispitivanja	31
4.2. Kriterijumi za uključivanje trudnica u istraživanje	31
4.3. Kriterijumi za neuključivanje trudnica u istraživanje	31
4.4. Kriterijumi za isključivanje trudnica iz istraživanja.....	32
4.5. Kriterijumi za uključivanje netrudnih pacijentkinja u istraživanje	32
4.6. Kriterijumi za neuključivanje netrudnih pacijentkinja u istraživanje	32
4.7. Kriterijumi za isključivanje netrudnih pacijentkinja iz istraživanja.....	33
4.8. Konstrukcija i način izbora uzorka.....	33
4.9. Metode za određivanje gubitaka krvi.....	34
4.9.1. Pojam regresije	34
4.10. Osnovne metode statističke obrade podataka	38
4.10.1. Jednostruka linearna povezanost (korelacija i regresija)	38
4.10.2. Analiza varijanse (<i>One-way ANOVA</i>)	44
4.10.3. <i>ANOVA F</i> -test u lineranoj regresiji	46
4.10.4. Analiza kovarijanse (<i>ANCOVA</i>)	47
4.10.5. Srednja kvadratna greška (Mean square error, MSE)	52

4.11. Etički aspekt planiranog ispitivanja	53
5. REZULTATI RADA	54
5.1. Indirektno određivanje intraoperativnih gubitaka krvi	56
5.1.1. Indirektno određivanje intraoperativnih gubitaka krvi kod netrudnih pacijentkinja.....	56
5.1.2. Indirektno određivanje intraoperativnih gubitaka krvi kod trudnica.....	62
6. DISKUSIJA	71
6.1. Indirektno određivanje intraoperativnih gubitaka krvi	71
6.1.1. Indirektno određivanje intraoperativnih gubitaka krvi kod netrudnih pacijentkinja.....	71
6.1.2. Indirektno određivanje intraoperativnih gubitaka krvi kod trudnica.....	76
6.1.3. Ispitivanje paralelizma prava dobijenih korelacijom vizuelno procenjenih (x) i indirektno određenih (y) gubitaka krvi kod trudnica i netrudnih pacijentkinja	84
6.2. Nove formule za izračunavanje zapremine cirkulišuće krvi i zapremine intraoperativnih gubitaka krvi.....	88
6.2.1. Nove formule za izračunavanje zapremine cirkulišuće krvi i zapremine intraoperativnih gubitaka krvi u toku ginekoloških operacija kod netrudnih pacijentkinja	88
6.2.2. Nove formule za izračunavanje zapremine cirkulišuće krvi i zapremine intraoperativnih gubitaka krvi u toku carskih rezova kod trudnica.....	98
7. ZAKLJUČCI RADA.....	105
8. LITERATURA.....	108
9. PRILOZI.....	i
9.1. Prilog 1- Informacija za ispitanice	i
9.2. Prilog 2- Informisani pristanak	iii

1. UVOD

Intraoperativni gubitak krvi, osim što ukazuje na kvalitet operacije, utiče i na postoperativni oporavak pacijenta, pa je poznavanje gubitaka krvi u toku operacije od velikog značaja [1].

Određivanje intraoperativnih gubitaka krvi može da se vrši vizuelnom procenom, direktnim merenjem, gravimetrijski, fotometrijski i indirektnim određivanjem. Iako fotometrijske metode predstavljaju zlatni standard za određivanje intraoperativnih gubitaka krvi, one su ujedno i najskuplje i zahtevaju obuku osoblja, te nisu lako primenljive u kliničkim uslovima [2]. Vizuelne metode se smatraju najmanje preciznim, dok direktna merenja i gravimetrijske metode donose neko poboljšanje. Glavni nedostatak direktnih merenja i gravimetrijskih metoda jeste to što ne uzimaju sve gubitke u obzir, jer ne mogu da izračunaju hemodiluciju koja nastaje primenom tečnosti za ispiranje operativnog mesta, te eksudate kao što su urin ili plodova voda [3]. Postoji više različitih indirektnih načina za određivanje intraoperativnih gubitaka krvi, međutim oni najčešće zahtevaju poznavanje zapremine cirkulišuće krvi i prate pad hemoglobina ili hematokrita posle operacije [4].

Zapremina cirkulišuće krvi se može odrediti laboratorijski i indirektno, na osnovu telesnih parametara. Iako su laboratorijske metode zlatni standard u određivanju zapremine cirkulišuće krvi, zbog primene radioaktivnih izotopa i skupe laboratorijske procedure, nisu uvek pogodne za primenu [5]. Stoga, pronalaženje formule za određivanje zapremine cirkulišuće krvi, te formule za određivanje intraoperativnih gubitaka krvi i dalje je aktuelno. U slučaju trudnoće, gde dolazi do fiziološke promene telesne mase, te ukupne zapremine cirkulišuće krvi [6], potrebno je ispitati postojeće formule za izračunavanje kako zapremine cirkulišuće krvi, tako i zapremine intraoperativnih gubitaka tokom carskih rezova. Kod porođaja carskim rezom,

poznavanje intraoperativnih gubitaka krvi može biti od presudnog značaja jer su postporođajna krvarenja jedan od vodećih uzroka smrti žena u generativnom periodu [7].

2. OPŠTI DEO

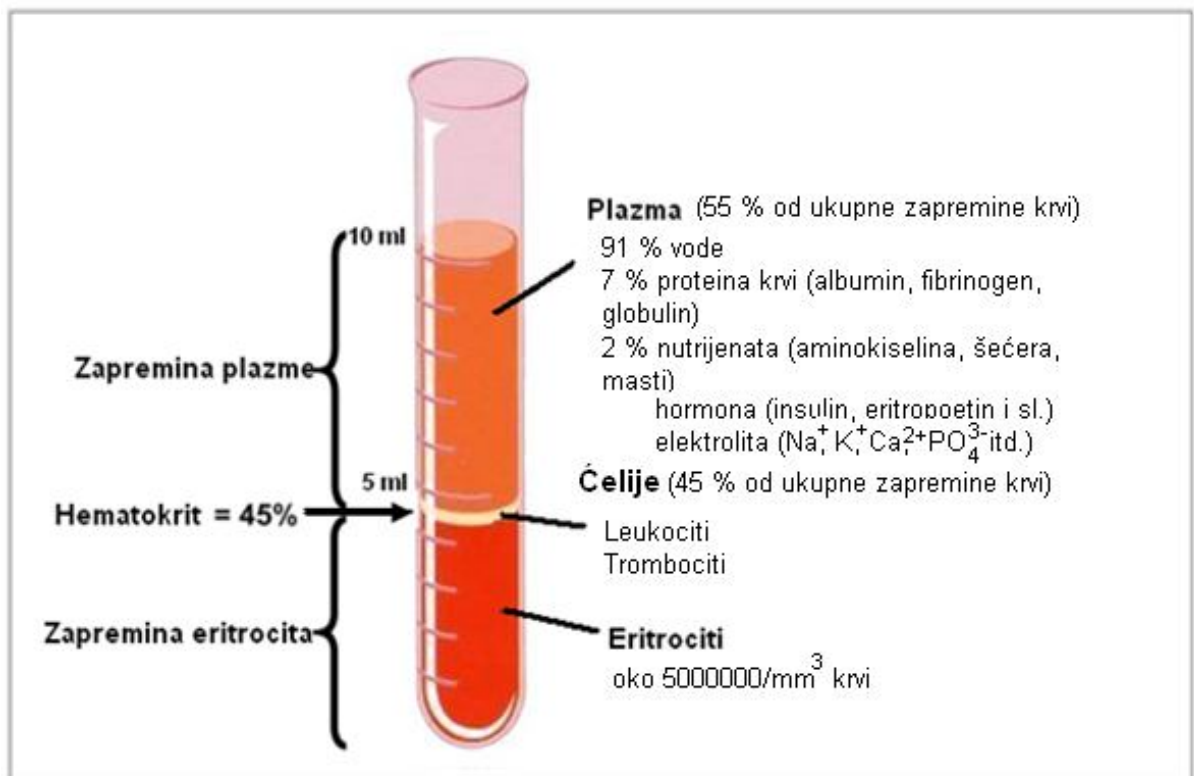
2.1. Određivanje zapremine cirkulišuće krvi na osnovu telesnih parametara

Kod pacijenata koji podležu teškim operacijama, dugotrajnim anestezijama ili pretrpe teške dehidracije važno je da zapremina cirkulišuće krvi bude precizno određena. Mnogi naučni protokoli koji izučavaju kardiovaskularni sistem zahtevaju poznavanje zapremine cirkulišuće krvi [8]. Takođe, postoje specijalna stanja, kada je poznavanje zapremine cirkulišuće krvi od velike važnosti: promena srčane funkcije praćena hipervolemijom, koja je indukovana hroničnim i iscrpljujućim fizičkim naporima (treninzima, vežbama), ili poremećaj srčane aktivnosti uzrokovan termoregulacionim stresom [9].

Neophodno je poznavati sastav krvi i fiziološke procese uključene u cirkulaciju i homeostazu zapremine krvi kako bi se proučavale metode za određivanje zapremine cirkulišuće krvi. Za potrebe određivanja zapremine cirkulišuće krvi, krv se može posmatrati kao dvokomponentno tkivo koje se sastoji iz eritrocita i plazme (slika 1). Ukupna zapremina cirkulišuće krvi je zapravo zbir zapremine eritrocita i zapremine plazme. Leukociti i trombociti i pored izuzetno značajnih funkcija koje imaju u organizmu čine svega 0,1 % zapremine krvi i kao takvi mogu biti zanemareni. Eritrociti su homogeno suspendovani u plazmi, koja predstavlja bistru žućkastu tečnost. Plazmu čini oko 92 % vode u kojoj su rastvorene različite supstance: proteini plazme, hranljivi sastojci, hormoni, elektroliti i sl. Od proteina plazme najzastupljeniji su albumini. Proteini plazme transportuju različite supstance kao što su hormoni, ali je njihova najvažnija funkcija održavanje onkotskog pritiska. Onkotski

pritisak zavisi od koncentracije proteina plazme i predstavlja silu kojom se voda iz okolnog tkiva uvlači u krvne sudove putem osmoze.

Hematokrit je frakcija ukupne zapremine krvi (izražen u procentima). Naime, kada se epruveta sa krvlju centrifugira, eritrociti se talože na dnu epruvete u vidu sedimenta, a plazma ostaje iznad istaloženih eritrocita kao supernatant. Meranjem visine stuba istaloženih eritrocita u odnosu na ukupnu visinu analiziranog uzorka krvi u epruveti (slika 1), dobija se zapreminski odnos između eritrocita i plazme. Referentne vrednosti za hematokrit su 37–41 % kod žena i 42–47 % kod muškaraca.



Slika 1. Komponente krvi

Klinički hematokrit se koristi kao mera broja eritrocita (pod pretpostavkom da je zapremina plazme normalna, što nije uvek slučaj). S druge strane, kako je broj eritrocita stabilniji parametar od zapremine plazme, hematokrit se koristi kao klinički indikator poremećaja zapremine plazme. Kod merenja zapremine cirkulišuće krvi, hematokrit je numerički faktor koji omogućava određivanje zapremine eritrocita kada je poznata zapremina plazme ili obrnuto [5].

Danas se kao zlatni standard za određivanje zapremine cirkulišuće krvi koristi albumin obeležen radioaktivnim izotopom ^{131}I , metoda koja je priznata 1998. godine od strane Američke agencije za hranu i lekove (Food and Drug Administration-FDA) [10]. Nakon što se intravenski aplikuje obeleženi albumin, pacijent se stabilizuje 12 min, pa se uzorkuje krv, a zatim se uzorkovanje krvi vrši još pet puta u intervalu od 6 min. Nakon svakog uzorkovanja, određuje se nivo hematokrita, a zatim se dobijene vrednosti uvrštavaju u semilogaritamski koordinatni sistem, gde se na apscisi navodi vreme, a na ordinati logaritam vrednosti zapremine krvi izračunat na osnovu dobijenih vrednosti hematokrita pri svakom uzorkovanju. Povećanje zapremine krvi u funkciji od vremena nastaje kao posledica transudacije aplikovanog albumina u intersticijalni prostor. Ekstrapolacijom dobijenih vrednosti u koordinatnom sistemu dobija se odsečak na ordinati, odnosno zapremina krvi u nultom vremenu, što predstavlja traženi rezultat. Ipak, ovakva metoda određivanja zapremine cirkulišuće krvi nije uvek pristupačna (jeftina) niti praktična, a uz to je i invazivna. Ukupno vreme analize je oko 90 min, što se svakako mora uzeti u obzir [5]. U literaturi su još opisane i određivane zapremine krvi na osnovu eritrocita obeleženih radioaktivnim izotopom hroma ^{51}Cr ili radioaktivnim izotopom joda ^{125}I , odnosno ^{131}I . I mada su obe metode, zasnovane na principu razblaženja, kao i kod primene obeleženog albumina, izuzetno precizne i daju gotovo identične rezultate, invazivne su i zahtevaju višestruka uzorkovanja krvi. Primena

radioaktivnih izotopa nije uvek opravdana, a posebno ne za rutinsko određivanje zapremine krvi [11].

Pored radioaktivnih izotopa za određivanje zapremine krvi može da se koristi i dekstran. Smanjenje koncentracije obeleženog dekstrana uvršteno u odgovarajući matematički obrazac omogućava tačno određivanje zapremine cirkulišuće krvi. Međutim, dekstran aplikovan intravenski može da izazove anafilaktički šok, pa je njegova primena rizična i neopravdana za rutinske kontrole [12,13].

Stoga ne čudi da se godinama traga za idealnom formulom za izračunavanje zapremine cirkulišuće krvi na osnovu telesnih parametara. Zapremina cirkulišuće krvi računata je na osnovu bioloških parametara kao što su ukupna telesna masa, telesna visina i telesna masa ili površina tela.

U literaturi postoji formula zasnovana na telesnoj masi, formula zasnovana na ukupnoj površini tela i formula zasnovana na telesnoj masi i kubu telesne visine tela za izračunavanje zapremine cirkulišuće krvi.

Kada se izračunava zapremina cirkulišuće krvi na osnovu ukupne telesne mase, uzima se da u proseku telo muškarca sadrži 75 mL krvi po kilogramu telesne mase, odnosno da se zapremina cirkulišuće krvi kod muškaraca kreće u rasponu od 64 do 79,3 mL po kilogramu telesne mase. Žene imaju manju prosečnu zapreminu cirkulišuće krvi koja iznosi oko 66,3 mL po kilogramu. Razlika u zapremini krvi među polovima zasniva se na relativno manjem odnosu metabolički aktivnog tkiva i masnog tkiva kod žena u odnosu na muškarce [14].

Feldschuh i Enson su kasnije pokušali da modifikuju izračunavanje zapremine cirkulišuće krvi na osnovu telesne mase, odnosno na osnovu devijacije od idealne telesne mase, te su predložili sledeću metodu

$$BV=BW\cdot f, \quad (2.1)$$

gde je BV zapremina cirkulišuće krvi (*blood volume*) u mililitrima, BW telesna masa (*body weight*) u kilogramima, a f je faktor u mL/kg, koji predstavlja specifičan stepen za neuhranjene i gojazne, za sve koji odstupaju od idealne mase, a dobija se kao standardna devijacija regresije ukupne zapremine cirkulišuće krvi i telesne mase. Ovakve korekcije su obavezne jer kod izuzetno mršavih, a zdravih osoba faktor f može da ima i vrednost 90 do čak 100 mL/kg, što je mnogo više od proseka od 72,6 mL/kg krvi kod muškaraca. S druge strane, ne sme se zanemariti ni činjenica da kod ekstremno gojaznih, faktor f dobijen iz regresione analize ukupne zapremine cirkulišuće krvi i telesne mase pada na ispod 43 mL/kg. Stoga, računanje zapremine cirkulišuće krvi kao proizvod telesne mase i prosečne zapremine krvi ima smisla samo ako pacijent ima idealnu telesnu masu; u suprotnom neophodne su korekcije, što komplikuje ovu metodu izračunavanja i zahteva tablice sa faktorima u mL/kg za odstupanja od idealne telesne mase [15].

Baker i saradnici su prvi pokušali da izračunaju zapreminu cirkulišuće krvi na osnovu površine tela. U svrhu određivanja zapremine cirkulišuće krvi koristili su humani albumin obeležen radioizotopom joda ^{131}I na 150 subjekata na osnovu kojih su zaključili da je zapremina krvi 2,68 L po kvadratnom metru površine tela. Iako se uočava razlika između zapremine cirkulišuće krvi kod muškaraca i kod žena, nije izvršena podela i određena posebna vrednost zapremine krvi po kvadratnom metru kod svakog pola pojedinačno [16].

Allen i saradnici su predložili formulu koja uzima u obzir kub visine i telesnu masu ispitivanog subjekta u cilju dobijanja zapremine cirkulišuće krvi. Istraživanje je vršeno na dobrovoljcima žute rase. Rađene su korekcije za takozvanu „zarobljenu“ plazmu (0,96) i korekcije za odnos telesni hematokrit/venski hematokrit (0,91), kao i odgovarajuće korekcije

za takozvani „adipozni faktor“, te je dobijeno da se zapremina cirkulišuće krvi računa na sledeći način:

za muškarce i za dečake:

$$BV = 0,417 H^3 + 0,045 TBM - 0,03, \quad (2.2)$$

za žene i za devojčice:

$$BV = 0,414 H^3 + 0,0328 TBM - 0,03, \quad (2.3)$$

gde je BV zapremina cirkulišuće krvi (*blood volume*) u litrima, H je telesna visina (*height*) izražena u metrima, a TBM je ukupna telesna masa (*total body mass*) u kilogramima [17].

Nadler i saradnici su 1961. izvršili korekciju Allenovih formula (2.2) i (2.3). Ukupno 155 pacijenata (92 muškarca i 63 žene) starosti od 17 do 90 godina i telesne mase od 36 kg do 179 kg bilo je uključeno u istraživanje. Pacijentima je aplikovan radioizotop joda ^{131}I , praćeno je razblaženje radioizotopa u funkciji vremena, određena je ukupna zapremina cirkulišuće krvi i zapremina plazme regresionom analizom i dobijena je korekcija Allenove formule

za muškarce:

$$PBV = 0,3669 H^3 + 0,03219 BW + 0,6041, \quad (2.4)$$

za žene:

$$PBV = 0,3561 H^3 + 0,03308 BW + 0,1833, \quad (2.5)$$

gde je PBV predviđena zapremina krvi (*predicted blood volume*) u litrima, H je telesna visina (*height*) izražena u metrima, a BW je ukupna telesna masa (*body weight*) u kilogramima.

Dobijeni matematički modeli za izračunavanje zapremine cirkulišuće krvi mogu se koristiti nezavisno od telesne mase, telesne visine i starosti pacijenta [14].

Iako je ova formula za indirektno određivanje zapremine cirkulišuće krvi utvrđena još davne 1961, u najnovijim istraživanjima, rađenim 50 godina kasnije, ona se i dalje koristi.

Tako su Millar i saradnici 2011. koristili ovu formulu za određivanje zapremine cirkulišuće krvi kod pacijenata kod kojih je rađena kompletna artroplastika kolena, a na osnovu koje su kasnije indirektno izračunavali gubitke krvi tokom operacije [18].

Lemmens i saradnici su 2006. predložili i formulu za izračunavanje zapremine cirkulišuće krvi na osnovu indeksa telesne mase ili *body mass index*, *BMI* [19].

Indeks telesne mase, *BMI*, (u kg/m^2) računa se na osnovu obrasca

$$BMI = \frac{BW}{H^2}, \quad (2.6)$$

gde je *BW* telesna masa (*body weight*) u kilogramima, a *H* telesna visina (*height*) u metrima. Inače, indeks telesne mase nije mera za ukupne telesne masti, već odražava procenat telesnih masti u organizmu [20, 21]. Prema predlogu Lemmensa i saradnika, zapremina cirkulišuće krvi u mL/kg računa se kao

$$IBV = \frac{70}{\sqrt{\frac{BMI}{22}}}, \quad (2.7)$$

gde je *IBV* zapremina krvi u mililitrima. U formuli (2.7) *BMI* je prethodno izračunat primenom obrasca (2.6). Broj 70 u obrascu (2.7) je zapremina krvi u mL/kg koju ima pacijent sa idealnom telesnom masom *IBW* (*ideal body weight*), odnosno sa indeksom telesne mase [19]. Autori formulu (2.7) zasnivaju na idealnom telesnom indeksu, koji iznosi 22, te su već ranije predložili da se indeks telesne mase, *BMI* računa kao proizvod idealnog indeksa telesne mase, 22, sa kvadratom visine pacijenta [22]. Odnos *BMI/22* je ekvivalentan odstupanju od idealnog indeksa telesne mase, $\% \Delta IBW$, odnosno

$$BMI = \left[\left(\frac{\% \Delta IBW}{100} \right) \cdot 22 \right] + 22. \quad (2.8)$$

Na kraju, ukupna zapremina cirkulišuće krvi dobija se kao proizvod telesne mase BW i IBV koji se još mora podeliti sa 1000 kako bi rezultat bio izražen u litrima [19]

$$BV = \frac{BW \cdot IBV}{1000}. \quad (2.9)$$

2.2. Određivanje zapremine cirkulišuće krvi na osnovu telesnih parametara kod trudnica

Trudnoća je ozbiljan izazov za sve telesne sisteme. Progresivne fiziološke promene su esencijalne da zaštite i podrže razvoj fetusa i da pripreme majku za predstojeći porođaj [6]. Trudnoća je dinamički proces koji uključuje rast i razvoj embriona/fetusa i brojne fiziološke promene majčinog organizma. Od začeca do rođenja, masa fetusa se poveća milijardu puta, dok se telesna masa majke poveća za samo 15 do 20 % [23].

Prosečan prirast telesne mase u trudnoći je oko 12 kg; najveći deo ovog prirasta ostvari se u drugom i trećem trimestru trudnoće. Približno 3,5 kg ovog prirasta čini fetus, a 2 kg plodova voda, posteljica i fetalne membrane. Uterus se povećava otprilike na 1 kg (od 50 g na oko 1100 g), dojke takođe 1 kg, a ostatak od 4,5 kg čini povećanje telesne mase majke. Otprilike 3 kg od povećanja telesne mase čine plazma i ekstracelularna tečnost, a ostatak od 1 kg čine nataložene masti. Višak tečnosti se izlučuje urinom u toku prvih nekoliko dana posle

porođaja, odnosno posle gubitka hormona posteljice koji dovode do gubitka tečnosti [24]. U blizanačkoj trudnoći očekivano povećanje telesne mase je 16-20 kg [25].

Tokom trudnoće se zapravo odigrava ekspanzija sadržaja vode intravaskularne tečnosti (zapremina plazme), ali i ekstracelularne tečnosti (grudi, materica, periferni edemi) [26]. Stoga, ukupna telesna voda može da se poveća i do neverovatnih 8 litara [27]. Zapremina plazme se ubrzano povećava i do 10 % iznad bazne linije (u odnosu na vrednosti pre trudnoće) do sedme nedelje gestacije da bi ostvarila plato do 32. druge nedelje gestacije sa 45-50 % iznad bazne linije [6, 28]. Drugim rečima, povećanje zapremine plazme je od 1200 do 1300 mL [29]. Promene u zapremini plazme direktna su posledica majčinog estrogena (koji povećava sekreciju plazma renina) i progesterona (koji povećava stvaranje aldosterona), ali i fetalnih hormona (dehidroepiandrosterona). Sveukupno, povećana sekrecija kako majčinih, tako i fetalnih hormona dovodi do povećane retencije natrijuma što utiče na povećanje ukupne telesne tečnosti. S druge strane, zapremina eritrocita u toku prvog trimestra se smanjuje, međutim, povećava se u periodu neposredno pre porođaja i to za 30 % u odnosu na vrednosti pre trudnoće. Usled toga, do početka drugog trimestra, hematokrit se smanjuje za čak 15 %. Koloidni onkotski pritisak se smanjuje u toku trećeg trimestra [30]. Broj leukocita se statistički značajno povećava od prvog do trećeg trimestra [31]. Trudnoću prati smanjenje količine prirodnih antikoagulanata, kao i pad fibrinolitičke aktivnosti uglavnom usled hormonalnih promena [32-34]. Zapremina krvi majke neposredno pre termina porođaja veća je i za oko 30 % od vrednosti pre graviditeta, što je od značaja za uteroplacentalni protok krvi koji obezbeđuje nutritijente i kiseonik neophodne za fetoplacentalni razvoj [35]. Osim toga, fiziološka hemodilucija i smanjenje onkotskog pritiska smanjuju rizik od tromboze krvi koja je hiperkoagulabilna [30]. Povećanje zapremine cirkulišuće krvi sa oko 4 L na 5,5 L obezbeđuje ne samo odgovarajuću perfuziju krvi kroz posteljicu, već i kompenzatornu rezervu

koja omogućava da zdrava porodilja može da podnese gubitak od čak 1000 mL krvi u toku i posle porođaja [36].

Merenje zapremine krvi retko se vrši u toku kliničkih pregleda izuzev u specifičnim situacijama kao što je policitemija. Međutim, promene zapremine krvi, odnosno zapremine plazme u toku trudnoće, mogu biti važne, jer usled neadekvatne adaptacije zapremine krvi u toku trudnoće, može doći do restrikcije fetalnog rasta ili preeklampsije [37, 38]. Stoga, određivanje zapremine krvi kod trudnica može da bude klinički značajno i predstavlja predmet interesovanja različitih kliničkih istraživanja.

Uzimajući u obzir fiziološke promene koje dovode do povećanja telesne mase i ukupne telesne tečnosti, Stafford i saradnici su indirektno određivali zapreminu cirkulišuće krvi trudnica pre porođaja na osnovu jednačine

$$MBV = 0,75 \cdot \frac{MH \cdot 50 + MBW \cdot 25}{1000}, \quad (2.10)$$

gde je MBV zapremina cirkulišuće krvi trudnice (*maternal blood volume*) u litrima, MH telesna visina trudnice (*maternal height*) u inčima, a MBW telesna masa trudnice (*maternal body weight*) u funtama [39].

Popović i Grujić su iste godine na uzorku od 54 trudnice pokazali da se i formula (2.5) koju su odredili Nadler i saradnici može koristiti sa određenom preciznošću i za izračunavanje zapremine cirkulišuće krvi trudnica, bez obzira na to što se u izraz uvrštava ukupna telesna masa trudnice koja podrazumeva i masu ploda i masu plodove vode [40].

Metod Lemmensa i pored toga što može da se primeni na širok opseg indeksa telesne mase i ne zavisi od pola i uzrasta nije ispitivan na trudnicama [19]. Prema preporukama

Svetske zdravstvene organizacije (SZO) indeks telesne mase kod trudnica se ne koristi za određivanje stepena gojaznosti, odnosno procenta masnog tkiva. Kod trudnica se određuje prirast mase u toku trudnoće, a indeks telesne mase se izračunava isključivo pre trudnoće [41].

2.3. Određivanje zapremine izgubljene krvi tokom operacije

Najčešće izvođena operacija na ženama u svetu je carski rez [42]. Obilne hemoragije posle porođaja su vodeći razlog smrti žena u generativnom periodu, te je određivanje gubitka krvi tokom carskih rezova izuzetno značajna i aktuelna tema [7]. S druge strane, zapremina operativnog gubitka krvi tokom bilo koje operacije je indikator kvaliteta te operacije i utiče na sve aspekte kliničke nege bolesnika kao što su transfuzija krvi, postoperativni oporavak, ali ukazuje i na postojanje mogućih komplikacija. Gubitak krvi tokom operacije takođe ukazuje i na težinu same operacije [1]. Određivanje gubitka krvi tokom operacije je i dalje aktuelno i od velikog značaja za sam tok operacije, ali i za postoperativni oporavak.

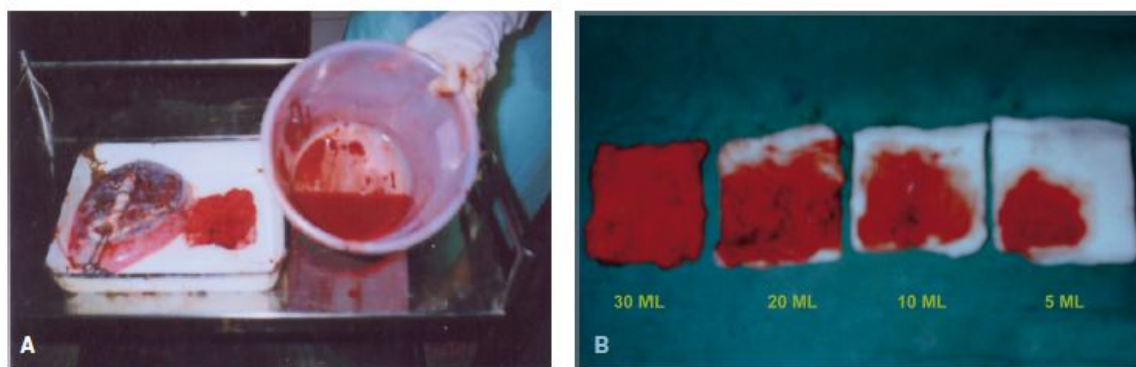
Schorn je podelio metode merenja gubitka krvi u toku operacije u pet kategorija:

- Vizuelna procena
- Direktno merenje
- Gravimetrijske metode
- Fotometrija
- Indirektno određivanje [2].

2.3.1. Vizuelna procena perioperativnog gubitka krvi

Vizuelna procena je najčešće korišćena metoda određivanja gubitaka krvi tokom porođaja, kako vaginalnih tako i abdominalnih, a vrednosti procenjenog gubitka krvi uključene su u

medicinsku dokumentaciju porodilje. Ova metoda se i dalje koristi bez obzira na studije koje ukazuju na odsustvo tačnosti [2]. Vizuelno određivanje gubitaka krvi tokom operacije zasniva se na proceni koliko krvi su upili sanitarni ubrusi, gaze, na osnovu veličine krvnih mrlja na podu i krevetu, ali i na osnovu sadržaja krvi u sudovima i u aspiratoru. Procena o gubicima krvi vrši se i na osnovu toga da li su gaze i ubrusi zasićeni krvlju ili samo natopljeni, koliki je dijametar mrlja na podu ili krevetu i sl. (slika 2 i 3) [36].

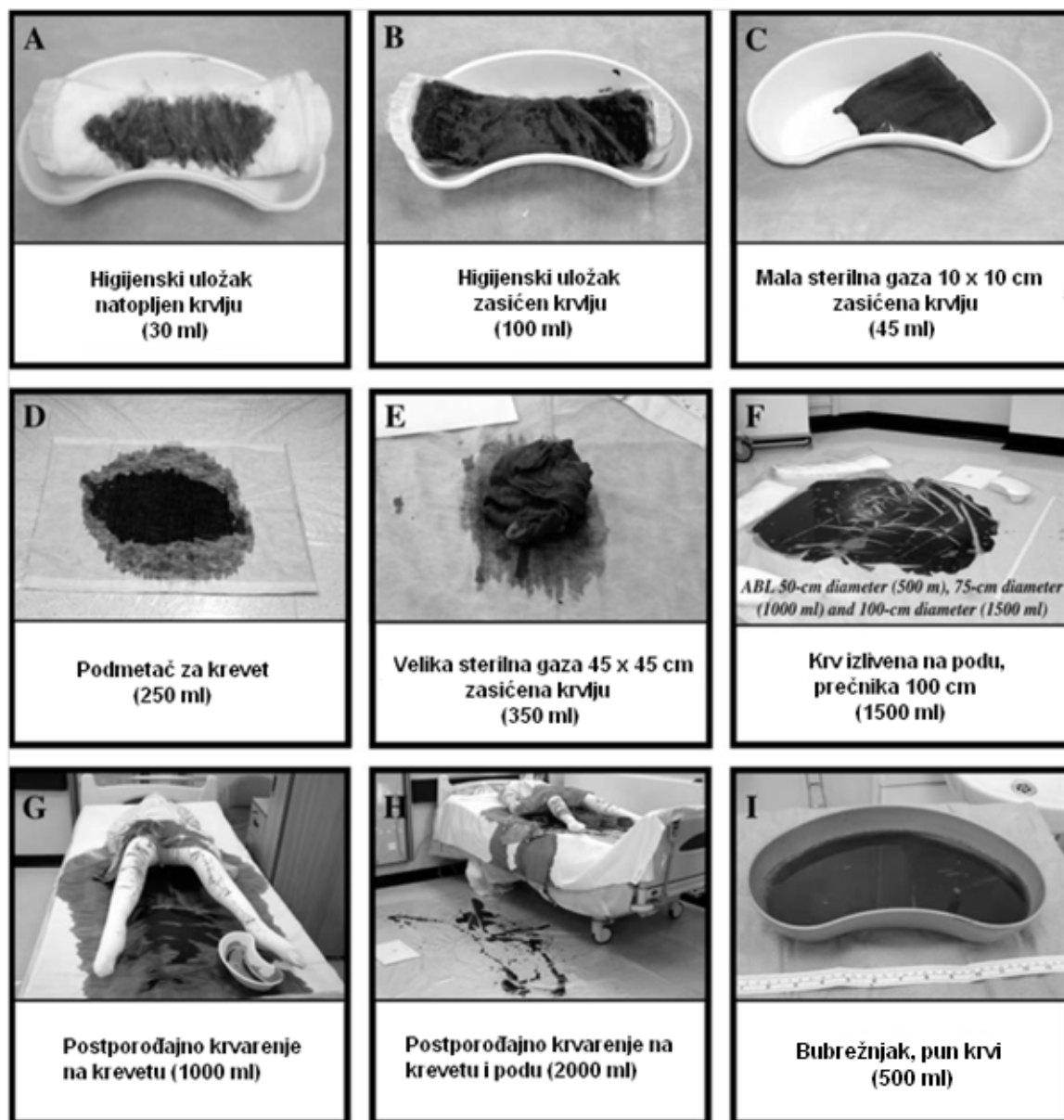


Slika 2. Vizuelna procena gubitaka krvi na osnovu krvi prikupljene u sudovima i gazama

I pored toga što su neka istraživanja ukazala da je procenjeni gubitak bio manji, odnosno veći, u odnosu na stvarni gubitak, ovo je i dalje najzastupljenija metoda određivanja perioperativnog gubitka krvi. Naime, nekoliko odvojenih istraživanja ukazalo je na to da ginekolog-akušeri i anesteziolozi potcenjuju stvarni gubitak krvi i da su njihove procene o izgubljenoj krvi tokom operacije manje u odnosu na stvarne gubitke [43-45].

S druge strane, postoji i nekoliko istraživanja rađenih nezavisno jedno od drugog koje potvrđuju upravo suprotno, da zdravstveni profesionalci precenjuju gubitak krvi i da su vizuelno utvrdili veće vrednosti zapremine izgubljene krvi od stvarnih [46, 47]. Najveći problem jeste to što se pri proceni zapremine izgubljene krvi zdravstveni profesionalac oslanja

na onu zapreminu krvi koja se nalazi u kesama, kontejnerima ili sudovima namenjenim za prikupljanje krvi.



Slika 3. Vizuelna procena gubitaka krvi tokom operacija i porođajnih krvarenja

Međutim, Santoso i saradnici su ustanovili da je vrednost hemoglobina u sudovima, odnosno kesama namenjenim za prikupljanje krvi, niža u odnosu na nivo hemoglobina određenog na osnovu uzorka venske krvi istog pacijenta. Niži nivo hemoglobina u sudovima u kojima je krv prikupljena u odnosu na nivo hemoglobina iz venske krvi posledica je prvenstveno hemodilucije. U toku operativnog zahvata, krv se ispira sredstvima za irigaciju. Krv koju pacijent gubi meša se sa sredstvima za irigaciju i dolazi do razblaženja krvi tj, smanjenja koncentracije hemoglobina. Proces hemodilucije u kliničkim uslovima je najveći problem s kojim se susreće zdravstveni profesionalac pri vizuelnoj proceni gubitaka krvi tokom operacije [48].

Khan i saradnici su utvrdili da vizuelna procena izgubljene krvi zavisi i od vrste zdravstvenih profesionalaca koji vrše određivanje, te da se vizuelno procenjena zapremina izgubljene krvi kod carskih rezova razlikovala za čak 100 mL u zavisnosti od toga da li je procenu vršio anesteziolog ili ginekolog-akušer [49]. S druge strane, sposobnost samih anesteziologa da utvrde gubitak krvi tokom operacije zavisi od njihovog iskustva i veštine u proceni [50].

I mada se na osnovu svega ovoga može utvrditi da je vizuelna procena potpuna netačna, Kavle i saradnici su u jednom istraživanju utvrdili da je sposobnost babica da procene gubitak krvi kao porodilja tokom vaginalnih porođaja izuzetna, te da se srednja vrednost procenjene vrednosti u odnosu na laboratorijska određivanja gubitaka razlikuje za svega 4,90 mL [51]. S druge strane, obuka zdravstvenih stručnjaka o vizuelnoj proceni izgubljene krvi značajno doprinosi što tačnijem određivanju gubitaka krvi tokom operacije [36]. Upotreba gaza, ubrusa i sudova standardnih veličina takođe s vremenom olakšava zdravstvenom profesionalcu procenu izgubljene krvi. I pored svih nedostataka, vizuelno određivanje je ubedljivo najzastupljeniji način određivanja gubitaka krvi upravo zbog svoje jednostavnosti. Osim toga,

to je metoda koja ne zahteva skupu opremu i utrošak hemikalija, pa je neprikosnovena zbog niske cene [52].

Osim vizuelne procene gubitaka krvi 1984. urađen je i pokušaj da se gubitak krvi kod transuretalnih operacija prostate proceni na osnovu broja krvnih ćelija u tečnosti za ispiranje. Boliston je prikupljao krv i tečnost za ispiranje u sudovima od 60 L koji su bili prekriveni gazama, kako bi se odvojili uobličeni krvni elementi od plazme i tečnosti za irigaciju. Uzet je uzorak filtrata i dodatno je razblažen, a zatim je iglom prenet kap uzorka na staklo i analizirana je pod mikroskopom. Izbrojane su ćelije, a dobijeni broj je uvršten u odgovarajuću formulu, te je dobijena početna zapremina krvi. Ovakva metoda iz praktičnih razloga nije zaživela u kliničkoj praksi i pored toga što je greška bila svega oko 6,5 % [53].

2.3.2. Direktno merenje gubitaka krvi tokom operacije

Direktna merenja perioperativnih gubitaka krvi su najstariji način za precizno određivanje zapremine krvi koju bolesnik izgubi u toku zahvata. Još 1919. Williams je opisao skupljanje krvi tokom porođaja u sudove koji su namenjeni za to, kako bi se procenili gubici. Mada direktno merenje ima pre svega istorijski značaj i danas se gubici krvi mogu odrediti direktno. Gubici krvi u toku operacije koji se određuju direktnim merenjem podrazumevaju primenu uređaja za sukciju krvi ili graduisanih sudova za merenje zapremine. Određen stepen procene gubitaka krvi i dalje postoji, te se procenjuje zapremina krvi koja je na rukavicama, na čaršavima kreveta itd. Naime, praktično je nemoguće prikupiti krv koja se nalazi na čaršavima ispod leđa i butina porodilje, te ta zapremina krvi podleže vizuelnoj proceni. S druge strane, hematomi i hemoliza koji nastaju ne mogu se odrediti direktnim merenjem zapremine krvi i utiču na tačnost rezultata [2].

Prisustvo hematoma u drenažnim tubama ili drugim graduisanim sudovima ostaje neregistrovano, a od podjednakog je značaja kao i tečna, nezgrušana krv. S druge strane, direktna merenja su prilično netačna kada su u pitanju male zapremine krvi, te mogu da nastanu sistemske greške u određivanju malih zapremina izgubljene krvi. Dodatni problem je razblaženje krvi kao posledica mešanja krvi sa tečnostima za ispiranje operativnog mesta, sa eksudatima i sa plodovom vodom [40]. U prilog tome još 1981. godine. sprovedeno je istraživanje. Naime, Nelson i saradnici su skupljali krv porodilja tokom vaginalnih porođaja u posebno namenjenim graduisanim kesama i sunđerima koji upijaju krv. Krv u sunđerima određivana je direktnim merenjem i prevođenjem 1 g u 1 mL. U cilju poboljšanja preciznosti u proceni gubitaka, kontaminanti (urin, plodova voda i tečnosti za irigaciju) bili su prethodno odstranjeni. Cela procedura je zahtevala nekoliko sati, da bi na kraju procenat kontaminanata varirao od 4 do 81 %. Veliki interval zapremine kontaminanata ukazuje da je hemodilucija glavni uzrok koji ograničava širu primenu direktnih metoda određivanja gubitaka krvi tokom operacije [54].

2.3.3. Gravimetrijske metode određivanja gubitka krvi tokom operacije

Gravimetrijske metode zahtevaju prikupljanje svih krvlju kontaminiranih gaza, vata, ubrusa, posteljina, rukavica, sunđera i sl. i merenje njihove mase preoperativno i postoperativno. Intraoperativni gubitak krvi je razlika između preoperativnih i postoperativnih masa prikupljenih predmeta koji su kontaminirani krvlju. Druge vrste tečnosti, kao što su tečnosti za irigaciju, plodova voda ili urin ne mogu se odvojiti od krvi i mogu uticati na konačne rezultate [4]. Merenje svih predmeta kontaminiranih krvlju mora se izvršiti u najkraćem mogućem periodu s ciljem da se ograniči gubitak određene zapremine krvi (odnosno vode iz krvi) isparavanjem [55].

Lee i saradnici su 2006. upoređivali gravimetrijsku i laboratorijsku metodu kvantifikacije gubitaka krvi tokom operacije na životinjama. Intraoperativni gubitak računat je kao razlika u masi sunđer, gaza i ubrusa preoperativno i postoperativno. Masa fiziološkog rastvora koji je upotrebljen tokom operacije oduzeta je od mase predmeta kontaminiranih krvlju posle operacije. Nađena je visokoznačajna statistička korelacija između gravimetrijski i laboratorijski određenih zapremina krvi izgubljenih perioperativno, što je u prilog primeni gravimetrijske metode kao jeftinije i brže u odnosu na laboratorijske [56]. Međutim, nekoliko nezavisnih istraživanja ukazalo je na nepostojanje korelacije između laboratorijske i gravimetrijske metode određivanja gubitaka krvi [57, 58]. Gravimetrijske metode u odnosu na direktne metode donose poboljšanje jer su svi predmeti koji su kontaminirani krvlju uzeti u obzir. Osnovni problem koji je postojao kod direktnih merenja, a to je hemodilucija, i dalje ostaje nerešen [2].

2.3.4. Fotometrijske tehnike određivanja perioperativnog gubitka krvi

Fotometrijske tehnike određivanja gubitaka krvi tokom operacije podrazumevaju prevođenje krvnog pigmenta u alkalni hematin, a zatim spektrofotometrijsku kvantifikaciju izgubljene krvi na osnovu sadržaja hematina. Fotometrijsko određivanje intraoperativnih gubitaka krvi smatra se najpreciznijom metodom i opšte je prihvaćeno kao zlatni standard u određivanju gubitaka krvi, te se koristi za poređenje sa drugim metodama [2].

Naime, Chua i saradnici su zapreminu krvi koja je prikupljena tokom ginekoloških operacija određivali tako što su svu krv sipali na sanitarne ubruse i gaze. Zavojni materijal koji je kontaminiran krvlju skupljan je u plastičnim kesama i predat u laboratoriju na analizu. Laboratorijski tehničari nisu bili upoznati sa zapreminom krvi koja je sipana na zavojni materijal. Prvo, automatskim ekstraktorom, urađena je ekstrakcija krvi u 5 % -nom rastvoru

natrijum-hidroksida. Ekstrakt je filtriran, a zatim je određena optička gustina tako pripremljenog uzorka primenom spektrofotometra. Optička gustina uzorka je proporcionalna sadržaju hematina, odnosno gubicima krvi [59].

Wilcox je takođe koristio fotometrijsku metodu za određivanje gubitaka krvi kod carskih rezova. Metoda je validovana upoređivanjem sa koncentracijom eritrocita koji su bili obeleženi radioaktivnim hromom. Fotometrijska metoda se iznova pokazala kao jedna od najpreciznijih jer je greška između zapremine izgubljene krvi tokom carskih rezova određena fotometrijskom metodom i one dobijene na osnovu koncentracije obeleženih eritrocita iznosila manje od 1 % [60].

Postoji još nekoliko načina fotometrijskog određivanja gubitaka krvi opisanih u literaturi. Wallace je opisao sličnu metodu određivanja gubitaka krvi kod vaginalnih porođaja. Gaze, vate, ubrusi, čaršavi i skupljena krv u sudovima i kontejnerima stavljeni su u mašinu za pranje uz određenu količinu vode, vodenog rastvora amonijaka i površinski aktivnih supstanci čije prisustvo olakšava oslobađanje hemoglobina. Celokupna smeša je centrifugirana i filtrirana. Određivan je sadržaj oksihemoglobina u dobijenom uzorku fotoelektričnim kolorimetrom i dobijena vrednost upoređivana je sa uzorkom venske krvi koja je uzeta pri prijemu tog pacijenta. Metod se zasniva na sledećem principu: „Ako se nepoznata zapremina krvi doda poznatoj zapremini hemolitičkog rastvora, sadržaj hemoglobina u dobijenom razblaženom rastvoru biće proporcionalan zapremini dodate krvi, odnosno koncentraciji hemoglobina u dodatoj krvi“ [61].

Freedman je upoređivao poznatu zapreminu krvi prosutu na gaze sa poznatom koncentracijom hemoglobina i kalijuma u plazmi. Gaze su bile oprane, a zatim je određivana koncentracija kalijuma u vodi u kojoj su gaze bile prane. Koncentracija kalijuma određivana je plamenom fotometrijom, a tako dobijena koncentracija kalijuma je uvrštena u matematički

obrazac za izračunavanje zapremine krvi. Nažalost, dobijene zapremine krvi su bile samo 10 do 15 % od stvarnih [62].

Fotometrijske metode i pored toga što predstavljaju zlatni standard u određivanju gubitaka krvi tokom operacije, nemaju široku kliničku primenu. Osnovni nedostatak fotometrijskog određivanja perioperativnih gubitaka krvi je visoka cena metode. Specijalna i skupa oprema ograničava primenu fotometrijskih tehnika u kliničkim uslovima. Osim toga, postoje brojne kritične tačke, gde mogu da nastanu greške koje utiču na rezultat, a to su: greške pri prikupljanju ukupne zapremine krvi koju je pacijent izgubio tokom operacije, greške pri ekstrakciji krvi, greške u procesu konverzije hemoglobina u alkalni hematin i greške merenja u toku korišćenja spektrofotometra. Stoga, pored skupe opreme, za fotometrijsko određivanje gubitaka krvi tokom operacije, potrebno je i prisustvo laboranta koji je prethodno obučan za rad sa biološkim uzorcima i spektrofotometrom. Zaključak koji se nameće jeste da fotometrijska metoda ima bitnu ulogu u istraživačkim i naučnim protokolima, ali u kliničkim i bolničkim uslovima praktično je neprimenljiva [2].

2.3.5. Indirektno određivanje gubitka krvi tokom operacije

Indirektne metode merenja zapremine izgubljene krvi u toku operativnih zahvata obuhvataju od merenja prečnika vene cave inferior, preko obeležavanja eritrocita radioaktivnim izotopima i bojama, do korišćenja trakica za urin i merenje pada hematokrita, odnosno hemoglobina. Indirektna merenja uzimaju u obzir i nastanak hematoma i hemodiluciju, te sa te strane imaju prednost u odnosu na direktna i gravimetrijska merenja gubitaka krvi tokom operacija. U poređenju sa fotometrijskim određivanjem gubitaka krvi, indirektna određivanja su značajno jeftinija. No, osnovni nedostatak jeste to što se i dalje traga za biološkim parametrom, odnosno parametrima, te matematičkim obrascem na osnovu kojeg

će se izračunavati gubici krvi, a koji će biti primenljiv na sve vrste operacija, nezavisno od zapremine izgubljene krvi, pola i starosti pacijenta.

Obeležavanje eritrocita radioaktivnim izotopima ima istorijski i istraživački značaj, bez šire kliničke primene. Primena radioaktivnih izotopa kod trudnica nije poželjno niti etički opravdano ukoliko je jedini cilj određivanje gubitaka krvi tokom porođaja. Čak i kada su u pitanju drugi pacijenti, a ne porodilje, primena radioaktivnih izotopa u cilju rutinskog određivanja gubitaka krvi pri operaciji nije prihvatljiva. Holt 1967. godine, a zatim i Read i Anderson 1977. koristili su radioaktivne izotope za obeležavanje eritrocita, a onda su na osnovu smanjenja broja obeleženih eritrocita određivali zapreminu izgubljene krvi. Iako se čini da je ovakav način obezbedio i tačnost i preciznost u određivanju zapremina krvi, u praksi on ima ograničenu tačnost (nije osobito tačan kod malih zapremina) [63, 64]. Quinlivan i Brock su 1970. koristili Evansovu plavu za obeležavanje eritrocita i određivanje zapremina krvi pre i posle vaginalnih porođaja. Smanjenje broja obeleženih eritrocita bilo je u korelaciji sa vizuelno procenjenom zapreminom krvi koju je porodilja izgubila tokom porođaja. Ovo istraživanje ima naučni značaj, ali nije primenljivo u praksi [65].

Lyon je merio prečnik vene cave inferior primenom ultrazvuka kod pacijenata sa traumom s ciljem da utvrdi postojanje korelacije između količine izgubljene krvi i prečnika vene. Prečnik vene cave inferior bio je značajno manji kod posmatranih pacijenata. Smanjeni prečnik vene cave inferior ima i dijagnostički značaj jer se javlja mnogo ranije od ostalih simptoma šoka. Nedostatak ovakve metode za primenu u toku operacija jeste to što se smanjenje prečnika vene cave inferior može zabeležiti samo ukoliko su gubici krvi veći od 450 mL [66].

Ungjaroenwathana i saradnici su pokušali da odrede gubitke krvi u toku transuretalnih resekcija prostate primenom traka za urin. Prikupljali su tečnost za ispiranje korišćenu tokom

zahvata. Tečnost je zamrznuta, podvrgnuta hemolizi, a zatim su u istu uronjene trake za urin, te je određivano prisustvo eritrocita. Na osnovu preporuke proizvođača trakica za urin o tumačenju dobijenih rezultata i autorovih formula, izračunat je broj eritrocita, te zapremina izgubljene krvi. Dobijeni rezultati su korelirani sa nivoom hemoglobina u tečnosti za ispiranje koji je određen spektrofotometrijski i utvrđena je statistički značajna linearna korelacija. Osnovni nedostatak ovakve praktične metode, koja može da ima primenu i u bolničkim uslovima jeste nemogućnost primene kod drugih vrsta operacija koje podrazumevaju značajno veće gubitke krvi [67].

Scalea i saradnici su predložili metodu za određivanje intraoperativnih gubitaka krvi koja se zasniva na procesu saturacije venske krvi kiseonikom. Budući da je venska krv izuzetno osetljiva na proces zasićenja kiseonikom, korišćena je kao indikator gubitaka krvi kod životinja tokom operacije. Desaturacija je nastajala već nakon gubitka 3 do 6 % krvi u 90 % slučajeva. Kod trudnica zbog povećanja telesne mase i hemodilucije, koji fiziološki nastaju u trudnoći, primena ovog modela je ograničena [68].

Promena vrednosti hematokrita (Hct) pre i posle operacije je često korišćen biološki pokazatelj intraoperativnih gubitaka krvi. Tako su Millar i saradnici određivali ukupne gubitke krvi kod pacijenata koji su bili podvrgnuti totalnoj artroplastici kolena tako što su zapreminu cirkulišuće krvi, PBV računatu prema obrascu (2.4) za muškarce, odnosno (2.5) za žene množili sa prostom razlikom hematokrita pre operacije, Hct_{preop} , i posle operacije, Hct_{postop}

$$V = PBV \frac{(Hct_{preop} - Hct_{postop})}{100}, \quad (2.11)$$

gde je V zapremina krvi izgubljena u toku operacije izražena u litrima.

Ukoliko su pacijenti dobijali transfuziju krvi, onda je uzeta u obzir promena vrednosti hemoglobina, a ne hematokrita, te je promena hemoglobina računata kao

$$Hb_{promena} = Hb_{preop} - Hb_{postop} + n \cdot 10 \text{ g / dL}, \quad (2.12)$$

gde je n broj transfundovanih jedinica krvi, uz pretpostavku da svaka jedinica sadrži 10 g/dL hemoglobina, pa je gubitak krvi V računat kao

$$V = PBV \cdot Hb_{promena}. \quad (2.13)$$

U ovom istraživanju akcenat je bio na poređenju gubitaka krvi kod pacijenata sa različitim indeksima telesne mase BMI te je vršeno poređenje gubitaka krvi kod pacijenata sa $BMI < 30$ i onim sa $BMI > 40$, pri primeni konvencionalnih i kompjuterski navođenih operativnih procedura [18].

Stafford i saradnici su kod trudnica koje su se porađale vaginalno i carskim rezom određivali gubitke krvi tako što su zapreminu cirkulišuće krvi izračunatu prema obrascu (2.10), MBV , množili sa relativnim smanjenjem hematokrita pre i posle porođaja

$$V = MBV \cdot \left(\frac{Hct_{preop} - Hct_{postop}}{Hct_{preop}} \right), \quad (2.14)$$

gde je V zapremina krvi koju majka izgubi na porođaju. Dobra statistička korelacija utvrđena je između izračunatih gubitaka krvi, prema obrascu (2.14) i vizuelno procenjenih gubitaka

krvi. Na tačnost formule (2.14) može da utiče primena regionalne anestezije i hidratacija porodilje, ali i zdravstveno stanje jer kod trudnica sa preeklampsijom i eklampsijom uočena je netačnost pri izračunavanju gubitaka krvi. Na vrednost hematokrita može da utiče i fiziološka promena zapremine plazme kod trudnica u trećem trimestru trudnoće, što predstavlja dodatno ograničenje ove metode [39].

Sem pada hematokrita, gubitak krvi u toku operacije određuje se i na osnovu pada hemoglobina (Hb) i to je jedan od najčešćih načina indirektnog merenja gubitaka krvi tokom operacije. Flordal je određivao gubitke krvi tokom totalne artroplastike kuka, te je pretpostavio da, ako pacijent ima gubitak krvi tokom operacije V , onda se nivo hemoglobina menja prema formuli

$$Hb_{post} = Hb_{preop} \cdot e^{-V/PBV}, \quad (2.15)$$

gde je Hb_{post} koncentracija hemoglobina merena posle operacije u g/dL, Hb_{preop} je koncentracija hemoglobina merena posle operacije u g/dL, a PBV je ukupna zapremina cirkulišuće krvi računata prema obrascu (2.4) za muškarce, odnosno (2.5) za žene [4].

Eksponecijalna funkcija (2.15) slična je jednodokompartmanskome farmakokinetičkom modelu koji opisuje pad koncentracije leka u plazmi nakon intravenske bolus aplikacije jedne doze $C = C_0 e^{-k_{10}t}$ gde je C koncentracija leka u plazmi, C_0 početna koncentracija leka, k_{10} konstanta eliminacije, a t vreme, s tim što se hemoglobin posmatra kao strana supstanca čija se koncentracija eksponencijalno smanjuje [69].

Logaritmovanjem obrasca (2.15) zapremina krvi koja se izgubi u toku operativnog zahvata može se izračunati na sledeći način

$$V = PBV \cdot \ln \left(\frac{Hb_{preop}}{Hb_{postop}} \right). \quad (2.16)$$

Flordal je predložio i izračunavanje relativnih gubitaka krvi čime bi trebalo da se uklone i razlike između polova, ali i razlike u godinama i telesnoj masi pacijenata, a na osnovu formule

$$RV = \frac{V}{PBV}, \quad (2.17)$$

gde je RV relativni gubitak krvi intraoperativno (*relative blood volume*), V zapremina izgubljene krvi izračunata prema obrasu (2.16), a PBV zapremina cirkulišuće krvi računata prema obrascima (2.4) i (2.5).

Ako je pacijent dobijao infuziju sa fiziološkim rastvorom u toku operativnog zahvata, može doći do varijacija u zapremini cirkulišuće krvi i ravnoteži vode između različitih kompartmana, što utiče na izračunavanje intraoperativnih gubitaka krvi prema jednačini (2.16), međutim, kompjuterske simulacije su pokazale da to ima minorni uticaj na krajnji rezultat [70, 71]. Za razliku od fiziološkog rastvora koji ne utiče na indirektno određivanje intraoperativnih gubitaka krvi, vreme određivanja hemoglobina postoperativno ima važan značaj za mogućnost određivanja intraoperativnih gubitaka krvi ili gubitaka krvi tokom porođaja. Palm i Rydhstroem su na uzorku od 693 porodilje pokazali da ne postoji korelacija između vizuelno procenjenih gubitaka krvi tokom porođaja i indirektno određenih gubitaka krvi na osnovu pada hemoglobina ukoliko se hemoglobin određuje treći dan posle porođaja ili deset nedelja posle porođaja. Odsustvo korelacije između vizuelno procenjenih i indirektno određenih gubitaka krvi na osnovu pada hemoglobina, ako je hemoglobin određen 10 nedelja

posle porođaja ne iznenađuje. Međutim, nepostojanje korelacije između gubitaka krvi koji su vizuelno procenjeni i onih koji su indirektno određeni na osnovu pada hemoglobina postoperativno, pri čemu je nivo hemoglobina meren samo tri dana posle porođaja, ukazuje na to da se hemoglobin mora odrediti neposredno posle porođaja, tj. posle operacije [72].

Ukoliko je izvršena transfuzija između merenja vrednosti hemoglobina, odnosno ukoliko je pacijent dobio transfuziju u toku operacije, perioperativni gubici krvi moraju se računati na osnovu jednačine

$$V = PBV \cdot \ln \left(\frac{Hb_{preop}}{Hb_{postop} - n \cdot Hb_{transf} \cdot \frac{1 - e^{-\frac{V}{PBV}}}{V}} \right). \quad (2.18)$$

Ovde je n broj transfuzionih jedinica, a Hb_{transf} je masa hemoglobina po transfuzionoj jedinici (obično 55 g). Pretpostavka je da se zapremina cirkulišuće krvi u toku operacije ne menja, te da je $PBV_{preop} = PBV_{postop}$. Zapremina izgubljene krvi V se u obrascu (2.18) pojavljuje i sa leve i sa desne strane znaka jednakosti, pa se V u ovom slučaju određuje iteracijom. Naime, pretpostavi se da je $V = 500$ mL kako bi se procenila desna strana jednačine, odnosno strana iza znaka jednakosti. Rezultat kao takav nije dobar, već se dobijeni broj koristi za bolju procenu V i ponovo se ocenjuje desna strana jednačine. Postupak se ponavlja sve dok se leva i desna strane ne izjednače. Obično je potrebno izvršiti pet iteracija do određivanja i poslednje celobrojne vrednosti (1 mL) [4].

Jednačina (2.18) primenjena je na pacijente koji su bili podvrgnuti aneurizmektomiji abdominalne anurizme i tako određena zapremina korelirana je sa vizuelno procenjenim

gubicima krvi pri operaciji; nađena je statistički značajna linearna korelacija. Stoga se jednačina (2.18) može koristiti i kod drugih vrsta operacija za indirektno određivanje intraoperativnih gubitaka krvi, nezavisno od uzrasta i telesne mase pacijenata [3].

Indirektna određivanja gubitaka krvi pri operaciji su relativno jeftina i u kombinaciji sa vizuelno procenjenim gubicima krvi mogu da daju dobar uvid u intraoperativne gubitke krvi, da ukažu na stanje pacijenta, ali i na težinu same operacije. Međutim, daljnja istraživanja koja će pomoći u pronalaženju obrasca za univerzalno određivanje perioperativnih gubitaka su neophodna.

3. CILJ RADA

Ciljevi ovog istraživanja bili su:

- Korelirati izračunate gubitke krvi na osnovu smanjenja hemoglobina nakon operacije sa direktno izmerenim gubicima krvi tokom operacije na osnovu već postojećeg modela kod trudnica i netrudnih pacijentkinja.
- Utvrditi model za indirektno određivanje zapremine izgubljene krvi tokom operacije kod trudnica na osnovu vrednosti hemoglobina pre i posle operacije.
- Odrediti biometrijske parametre o zapremini cirkulišuće krvi kod trudnica u poslednjem trimestru trudnoće.
- Modifikovati postojeće biometrijske parametre o zapremini cirkulišuće krvi i postojećeg modela za indirektno određivanje zapremine izgubljene krvi tokom operacija kod žena, a na osnovu podataka dobijenih od netrudnih pacijentkinja.

3.1. Radne hipoteze

U ovom istraživanju postavljene su sledeće hipoteze:

- Postoji korelacija između direktno izmerene zapremine krvi u toku operacije i indirektno izračunatog gubitka krvi, kako kod trudnica, tako i kod netrudnih pacijentkinja (jer isti model koji se koristi kod netrudnih pacijentkinja može se primenjivati sa manjom preciznošću i kod trudnica).
- Na osnovu prikupljenih podataka o nivou hemoglobina pre i posle operacije, kod trudnica možemo dobiti novu jednačinu za indirektno određivanje izgubljene krvi u toku operacije.
- Na osnovu prikupljenih podataka o telesnoj visini i telesnoj masi kod trudnica možemo dobiti biometrijske parametre za određivanje zapremine cirkulišuće krvi u poslednjem trimestru trudnoće.
- Na osnovu prikupljenih podataka kod netrudnih pacijentkinja možemo dobiti modifikovane biometrijske parametre za izračunavanje zapremine cirkulišuće krvi i modifikovani model pomoću kojeg se indirektno određuje gubitak krvi u toku operacije kod žena i devojčica.

4. MATERIJAL I METODE RADA

4.1. Mesto ispitivanja

Istraživanje je sprovedeno na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu u periodu od decembra 2008. do januara 2010. godine. Statistička obrada podataka i matematička izračunavanja u ovom radu rađena su na Katedri za farmaciju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu.

4.2. Kriterijumi za uključivanje trudnica u istraživanje

U istraživanje su bile uključene trudnice koje su se porodile carskim rezom iz medicinskih indikacija:

- sa poznatim datumom poslednje menstruacije,
- sa redovnim menstrualnim ciklusima pre trudnoće,
- bez postojanja ranijih hroničnih oboljenja,
- koje su se redovno kontrolisale tokom trudnoće,
- čija je trudnoća imala uredan klinički tok i uredne laboratorijske nalaze pre operativnog zahvata.

4.3. Kriterijumi za neuključivanje trudnica u istraživanje

U istraživanje nisu uključene trudnice:

- koje su se porodile vaginalnim putem,
- vitalno ugrožene (preeklampsija i eklampsija),

- sa akutnim krvarenjem (placenta previa, abrupcija posteljice),
- sa prethodnim postojanjem hroničnih oboljenja: diabetes mellitus, hipertenzija i druge vrste hroničnih kardiovaskularnih, endokrinoloških, neuroloških, metaboličkih, imunoloških, infektivnih ili onkoloških oboljenja,
- koje su dobijale transfuziju u toku operacije,
- sa višestrukom trudnoćom.

4.4. Kriterijumi za isključivanje trudnica iz istraživanja

Iz studije su isključene sve trudnice kod kojih je vrednost hemoglobina posle operacije bila ista ili povećana u odnosu na vrednost hemoglobina pre operacije.

4.5. Kriterijumi za uključivanje netrudnih pacijentkinja u istraživanje

U istraživanje su bile uključene netrudne pacijentkinje kojima je izvršena ginekološka operacija iz medicinskih indikacija i koje su:

- prethodno klinički i ultrazvučno pregledane,
- imale uredne laboratorijske nalaze pre operativnog zahvata,
- dobile saglasnost anesteziologa i interniste za operativni zahvat.

4.6. Kriterijumi za neuključivanje netrudnih pacijentkinja u istraživanje

U istraživanje nisu uključene netrudne pacijentkinje:

- koje su životno ugrožene, sa obilnim akutnim krvarenjem iz genitalnih organa,
- kojima anesteziolog i internista nisu dali saglasnost za obavljanje operacije,

- koje su dobijale transfuziju krvi u toku operacije.

4.7. Kriterijumi za isključivanje netrudnih pacijentkinja iz istraživanja

Iz studije su isključene sve netrudne pacijentkinje kod kojih je vrednost hemoglobina posle operacije bila ista ili povećana u odnosu na vrednost hemoglobina pre operacije.

4.8. Konstrukcija i način izbora uzorka

U istraživanje je bilo uključeno 1068 trudnica koje su porođene carskim rezom i 517 netrudnih pacijentkinja, starijih od 18 godina koje su bile podvrgnute ginekološkoj operaciji.

U toku istraživanja prikupljani su podaci iz istorija bolesti pacijentkinja. Ti podaci su bili: telesna visina i telesna masa, godine starosti, vrednosti hemoglobina pre i posle operacije, vrednosti hematokrita pre i posle operacije i vizuelno procenjeni gubitak krvi u toku operacije kod netrudnih pacijentkinja, odnosno gubitak krvi i plodove vode kod trudnica. Laboratorijske analize krvi pre i posle operacije obavljaju se rutinski i nisu rađene specijalno za potrebe ovog istraživanja.

Izgubljena krv tokom operacije prikupljena je aspiratorima, gazama i tupferima, a ukupni gubitak krvi procenjen je od strane akušera ili ginekologa. Gubitak krvi u toku operacije je zbir zapremine krvi prikupljene u aspiratorima i krvi koja je prikupljena u gazama i tupferima.

Postoperativne laboratorijske analize krvi (vrednosti hemoglobina i hematokrita) rađene su 48 h posle operacije. Za merenje vrednosti hemoglobina korišćena je cijanmethemoglobinska metoda na hematološkom analizatoru Nikon Kohden MEK 6318. Hemolizirajući reagens (EDTA – etilendiamintetrasirćetna kiselina) dodaje se razblaženom uzorku pune krvi, te eritrociti hemoliziraju i oslobađaju hemoglobin. Hemoglobin se konvertuje u

cijanmethemoglobin (u prisustvu kalijum-fericijanida i kalijum-cijanida) čija se koncentracija meri određivanjem apsorbance na 540 nm (apsorpcioni pik), pri čemu je dobijena apsorbancea proporcionalna koncentraciji hemoglobina u uzorku.

Metoda je standardizovana od strane International Committee for Standardization in Hematology (ICSH).

Vrednosti hematokrita merene su na aparatu Nikon Kohden MEK 6318 računskim putem korišćenjem sledeće formule

$$Hct = \frac{\text{volumen eritrocita}}{\text{volumen krvi}} \cdot 100.$$

Aparat merenjem broja eritrocita i srednjeg korpuskularnog volumena (*Mean corpuscular volume - MCV*) računa volumen eritrocita u određenom volumenu krvi i korišćenjem formule (kalibracionog faktora) izračunava hematokrit koji izražava u %.

4.9. Metode za određivanje gubitaka krvi

4.9.1. Pojam regresije

Kada bazična nauka utvrdi pravu (za taj trenutak naučne stvarnosti) prirodu povezanosti posmatranih pojava, proučava se karakteristika utvrđene povezanosti posmatranih pojava, tj. obeležja posmatranja. Statistička analiza obuhvata procenjivanje oblika, smeru i jačine (stepena) povezanosti varijabilnih podataka obeležja posmatranja.

U zavisnosti od broja promenljivih veličina (obeležja posmatranja) povezanost može biti jednostruka ili višestruka (multipla). Promenljiva veličina (obeležje posmatranja) od koje zavisi pojava druge promenljive veličine ili promenljiva koja je manje varijabilna (manji

koeficijent varijacije) od dve po svojoj prirodi nezavisne pojave naziva se nezavisno promenljiva. Druga promenljiva, tj. drugo obeležje posmatranja, naziva se zavisno promenljiva (zavisno obeležje posmatranja). Ako se oblik slaganja posmatranih veličina može opisati jednačinom prave, u pitanju je linearna, pravolinijska povezanost. Ako se veza promenljivih veličina definiše krivolinijskom funkcijom, u pitanju je krivolinijski tip povezanosti.

U odnosu na smer variranja promenljivih, povezanost može da bude pozitivna ili negativna. Kada promenljive veličine variraju u istom smislu, tj. kada sa porastom vrednosti jedne promenljive rastu i vrednosti druge promenljive i obrnuto, u pitanju je pozitivna povezanost. Negativna povezanost je posredi kada sa porastom vrednosti jedne promenljive opadaju vrednosti druge promenljive i obrnuto, tj. kada promenljive veličine variraju u različitom smislu.

Po stepenu, jačini povezanosti razlikuju se potpuno i delimično, odnosno nepotpuno slaganje. Ako jednoj vrednosti neke promenljive odgovara isključivo jedna vrednost druge promenljive veličine, u pitanju je potpuna povezanost. Numerički izraz potpune povezanosti jednak je jedinici (predstavlja celinu). Potpuna povezanost, koja se naziva još i funkcionalna povezanost, uglavnom se sreće u tehničkim naučnim disciplinama (matematika, fizika, mehanika itd.) U naukama koje proučavaju živa bića (medicina, biologija, psihologija itd.) praktično je nemoguće dobiti potpuno slaganje promenljivih veličina. Individualnost reakcija jedinica posmatranja uslovljava takav odnos promenljivih veličina u kome jednoj vrednosti neke promenljive odgovara više vrednosti druge promenljive. Međutim, u većem broju jedinica posmatranja uočava se pravilnost u ovom individualnom variranju vrednosti promenljivih veličina. Ona se ispoljava povezanošću u proseku (prosečnim vrednostima jedne promenljive odgovaraju prosečne vrednosti druge promenljive). Ova zakonitost predstavlja

suštinu nepotpune povezanosti koja se još naziva stohastička odnosno korelaciona povezanost. Iz razumljivih razloga korelaciona povezanost nikada ne može dostići maksimalnu vrednost odnosno vrednost funkcionalne povezanosti. Jačina korelacione povezanosti procenjuje se udaljenošću njenog numeričkog izraza od jedinice. Što je on bliži jedinici, povezanost je veća, a što je dalji, povezanost je manja. Ako je numerički izraz korelacione povezanosti blizu nule ili pak jednak nuli, ne može se više govoriti o povezanosti, jer ona u tom slučaju ne postoji (ili je toliko mala da se zanemaruje). U slučaju nepostojanja povezanosti odnosno u slučaju disocijacije, vrednosti upoređenih pojava ispoljavaju disperziju (raspršenost) koja se ne može aproksimirati nijednom geometrijskom formom, odnosno nijednom teorijskom funkcijom.

Oblik, smer i jačina povezanosti dve promenljive veličine ilustrovani su grafičkim šemama odgovarajućih dijagrama (slika 4).

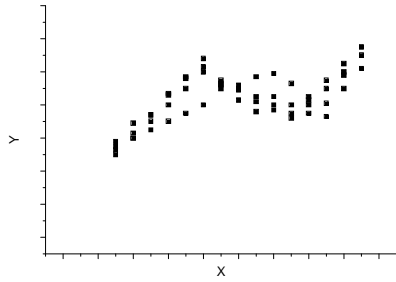
Oblik povezanosti proučava se regresionim metodama. Regresione metode mogu biti grafičke i računске. Grafička regresiona metoda je dijagram rasturanja, a računška je metoda funkcije. Step en slaganja, odnosno jačina povezanosti, ispituje se metodama korelacije koje su isključivo računskog karaktera. Smer povezanosti pokazuju i regresione i korelacione metode.

Računske metode za procenu povezanosti, kako regresione tako i korelacione, bazirane su na dva tipa matematičkih metoda:

- metoda najmanjih kvadrata i
- metoda kovarijanse [73].

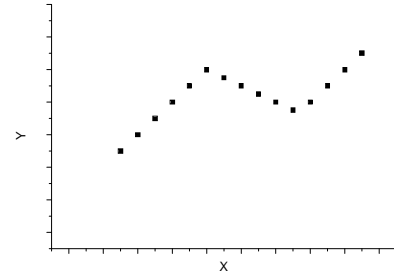
POVEZANOST

STOHAISTIČKA

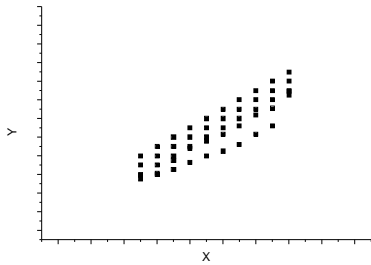


Krivolinijska

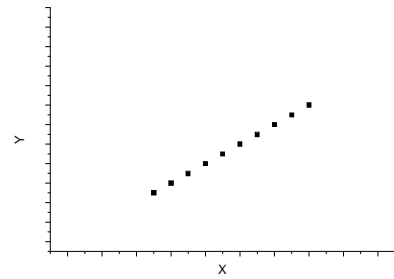
FUNKCIONALNA



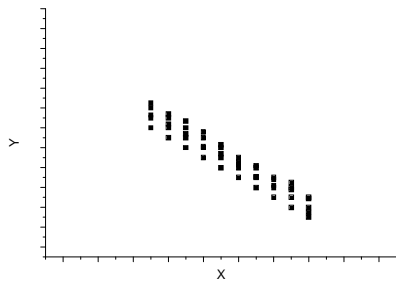
Krivolinijska



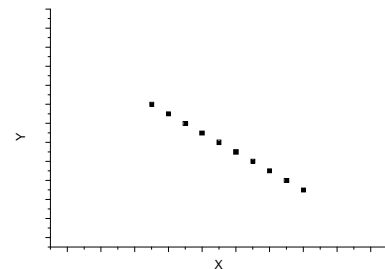
Pravolinijska, pozitivna



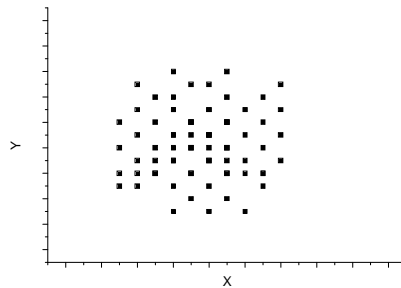
Pravolinijska, pozitivna



Pravolinijska, negativna



Pravolinijska, negativna



Nepostojeća (Disocijacija)

Slika 4. Grafički prikaz oblika, smera i jačine povezanosti dve promenljive veličine

4.10. Osnovne metode statističke obrade podataka

4.10.1. Jednostruka linearna povezanost (korelacija i regresija)

Metodom jednostruke linearne korelacije ispituje se jačina tj. stepen linearnog oblika povezanosti dve promenljive veličine (dva obeležja posmatranja), nezavisno promenljive x i zavisno promenljive y . Ova metoda može se primenjivati samo pod uslovom da su empirijski podaci parametarskog karaktera (dati za svaku jedinicu posmatranja posebno, merno-numerički jasno definisani i homogeni) [73].

Ispitivanje ovog odnosa započinje obično regresionom grafičkom analizom. Grafička analiza predstavlja prvi korak u otkrivanju oblika povezanosti između dva obeležja posmatranja. Izvodi se pomoću korelacionog dijagrama tzv. dijagrama rasturanja. Kada se na temelju dijagrama rasturanja zaključi da hipoteza o linearnom obliku povezanosti ima osnova, pristupa se određivanju stepena, jačine i međusobne povezanosti. Jačina i pravac, odnosno smer, pretpostavljene linearne povezanosti utvrđuju se koeficijentom linearne korelacije.

Koeficijent linearne korelacije obeležava se sa r i izračunava po formuli

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n x_i y_i - n\bar{x} \cdot \bar{y}}{\sqrt{\sum_{i=1}^n x_i^2 - n\bar{x}^2} \sqrt{\sum_{i=1}^n y_i^2 - n\bar{y}^2}} \quad (4.1)$$

ili

$$r = \frac{SD_{xy}}{SD_x \cdot SD_y}, \quad (4.2)$$

gde je: x_i nezavisno promenljiva, y_i zavisno promenljiva, \bar{x} srednja vrednost nezavisno promenljive, \bar{y} srednja vrednost zavisno promenljive, n broj članova u uzorku, odnosno broj

parova (veličina uzorka), SD_x standardna devijacija za nezavisno promenljivu x , SD_y standardna devijacija za zavisno promenljivu y , SD_{xy} je mera zajedničkog varijabiliteta obe promenljive veličine, koja se naziva kovarijansa ili mera paralelizma i računava se po izrazu

$$SD_{xy} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i y_i}{n} - \bar{x} \cdot \bar{y}, \quad (4.3)$$

Koeficijent linearne korelacije može imati brojne vrednosti od -1 do +1. ($-1 \leq r \leq +1$) [74].

Statistička značajnost (p -vrednost) povezanosti promenljivih je verovatnoća koja pokazuje da je posmatrana korelacija (između varijabli) u datom uzorku nastala slučajno odnosno da data korelacija ne postoji. Naime, p -vrednost pokazuje do koje mere postoji povezanost između posmatranih promenljivih. Što je veća p -vrednost (veći nivo značajnosti, α) manja je verovatnoća da je korelacija između promenljivih datog uzorka validan indikator stvarne povezanosti datih promenljivih u populaciji [75]. Statistička značajnost nam pokazuje koliko su zapravo statistički značajni dobijeni rezultati:

- Ako je $0,01 \leq p < 0,05$, povezanost promenljivih je značajna.
- Ako je $0,01 \leq p < 0,001$, povezanost promenljivih je visokoznačajna.
- Ako je $p < 0,001$, povezanost promenljivih je izuzetno visokoznačajna.
- Ako je $p > 0,05$ povezanost promenljivih nije statistički značajna [76].

Ukoliko je p -vrednost mala (definisano kao nivo značajnosti α ; najčešće $\alpha = 0,05$), odbacuje se nulta hipoteza (H_0) i prihvata se alternativna hipoteza (H_1). Obrnuto, ukoliko je p -vrednost velika (definisano kao nivo značajnosti α ; najčešće $\alpha = 0,95$), ne odbacuje se nulta hipoteza, odnosno nema dovoljno dokaza da se nulta hipoteza odbaci [77, 78].

Značajnost apsolutne vrednosti izračunatog koeficijenta linearne korelacije tj. empirijske vrednosti metode (r_e) procenjuje se poređenjem sa odgovarajućom teorijskom vrednošću ove metode (r_t). Teorijska vrednost ove metode je maksimalna vrednost koeficijenta linearne korelacije za koju još važi nulta hipoteza.

Ako je empirijska vrednost koeficijenta korelacije veća od teorijske vrednosti koeficijenta korelacije, zaključuje se da je linearna povezanost promenljivih značajna ($p < 0,05$), visokoznačajna ($p < 0,01$) ili izuzetno visokoznačajna ($p < 0,001$) u zavisnosti od nivoa značajnosti sa kojim se vrši procena.

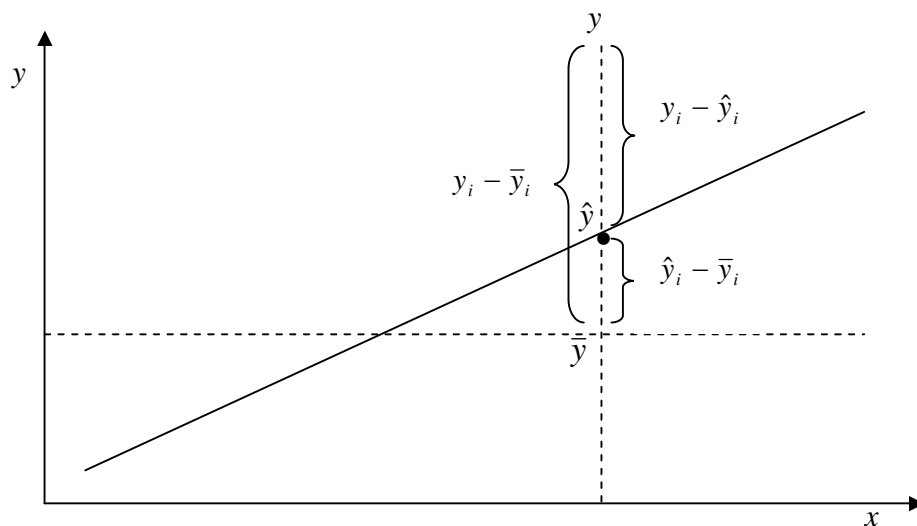
Koeficijent varijacije je važan pokazatelj stepena povezanosti, odnosno slaganja varijacija promenljivih veličina, jer pokazuje u kojoj se meri njihov odnos približava funkcionalnom. Njegov nedostatak je nemogućnost da odgovori na pitanje koliki je deo ukupne varijacije objašnjen odabranim oblikom povezanosti [73].

Statistički parametar koji potpuno određuje tj. determiniše proporciju ukupnog varijabiliteta funkcije (empirijskih vrednosti zavisno promenljive y) koja je objašnjena regresijom naziva se koeficijent determinacije. On se obeležava sa r^2 , a dobija se kada se objašnjeni varijabilitet, tj. onaj deo ukupnog varijabiliteta nezavisno promenljive x , podeli sa ukupnim varijabilitetom zavisno promenljive y . Izražen u procentima, ovaj odnos pokazuje koliki se deo ukupne varijacije posmatrane serije duguje promenama promenljive x . Znači, koeficijent determinacije određuje značaj nezavisno promenljive x u odnosu na varijabilitet posmatrane serije zavisno promenljive y . Praktično on pokazuje koja od mogućih pravih linija najbolje opisuje date podatke

$$r^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (\hat{y}_i - \bar{y})^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}, \quad (4.4)$$

gde je r^2 koeficijent determinacije, y_i zavisno promenljiva, \bar{y} srednja vrednost zavisno promenljive, \hat{y} teoretske vrednosti zavisno promenljive y izracunate na osnovu linije regresije, a n broj članova u uzorku, odnosno broj parova (veličina uzorka).

Formulom (4.4) izracunava se koeficijent determinacije direktno tj. metodom najmanjih kvadrata (grafikon 1) [79].



$$\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y}_i)^2 = \sum_{i=1}^n (\hat{y}_i - \bar{y}_i)^2 + \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2$$

Ukupni	Objašnjeni	Neobjašnjeni
varijabilitet	varijabilitet	varijabilitet

Grafikon 1. Grafički prikaz odstupanja teorijskih od realizovanih vrednosti na čemu se zasniva metoda najmanjih kvadrata

Ukoliko analiza koeficijenta linearne korelacije pokaže visokoznačajnu ili značajnu povezanost promenljivih veličina pristupa se primeni računskih regresionih metoda u cilju određivanja linije regresije. Linija regresije je teorijska prava koja je najbolje prilagođena

datim podacima, tj. koja najbolje opisuje date podatke. Ona predstavlja prosečan odnos, tj. prosečnu vrednost između nezavisno promenljive x i zavisno promenljive y . Linija regresije je najjednostavniji i najstabilniji oblik paralelizma i kada se ona može koristiti dobija se najjasnija slika međusobnih odnosa obeležja posmatranja. Ova karakteristika linije regresije omogućava da se pomoću nje vrši interpolacija vrednosti na osnovu vrednosti druge promenljive, u granicama brojnog intervala na osnovu kojeg je formirana. Linija regresije se određuje pomoću jednačine prave

$$y = a + bx. \quad (4.5)$$

Simbolom a označen je odsečak na y -osi, tj. vrednost funkcije za $x = 0$, koji se određuje po formuli

$$a = \bar{y} - b\bar{x}. \quad (4.6)$$

Simbolom b označen je tangens ugla koji prava zaklapa sa pozitivnim smerom x -ose tj. stalni priraštaj. On se određuje po izrazu

$$b = \frac{\sum_{i=1}^n x_i y_i - n\bar{x} \cdot \bar{y}}{\sum_{i=1}^n x_i^2 - n\bar{x}^2} \quad (4.7)$$

ili

$$b = \frac{SD_{xy}}{SD_x^2}, \quad (4.8)$$

gde je x_i nezavisno promenljiva, y_i zavisno promenljiva, \bar{x} srednja vrednost nezavisno promenljive, \bar{y} srednja vrednost zavisno promenljive, n broj članova u uzorku, odnosno broj parova (veličina uzorka), SD_y standardna devijacija za zavisno promenljivu y , a SD_{xy} mera zajedničkog varijabiliteta obe promenljive veličine.

Linija regresije može se predstaviti grafički ucrtavanjem u dijagram rasturanja [73, 80].

Meru variranja empirijskih podataka oko srednje vrednosti, tj. oko linije regresije pokazuje, statistički parametar koji se naziva standardna greška regresije (SE_y). Ona je prosečno odstupanje linije regresije od empirijskog odnosa obeležja posmatranja. U suštini, standardna greška regresije je standardna devijacija promenljive y . Standardna greška regresije se dobija po izrazu

$$SE_y = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{n}}, \quad (4.9)$$

gde su sa \hat{y} označene teoretske vrednosti dobijene po primenjenoj jednačini prave. Što su odstupanja veća, veća je i standardna greška regresije. Prilagođena metodi kovarijanse, formula standardne regresije glasi

$$SE_y = SD_y \sqrt{1 - r^2} \quad (4.10)$$

Standardna greška regresije biće manja ukoliko je koeficijent linearne korelacije veći. Standardna greška regresije je apsolutna mera varijabiliteta (izražava se u istim jedinicama

mere kao i zavisno promenljiva y) i ne može služiti za poređenje. Ona je merilo pouzdanosti ocena koje se donose na osnovu linije regresije, odnosno pokazuje u kojoj se meri može osloniti na određenu liniju regresije.

Svi do sada pomenuti parametri za ispitivanje paralelizma predstavljaju ocene iz uzorka. Procena stepena povezanosti dve promenljive veličine po modelu linearne regresije u osnovnom skupu vrši se na osnovu koeficijenta linearne korelacije. Suštinu ove analitičke metode čini procena značajnosti odstupanja koeficijenta linearne korelacije uzorka od hipotetičkog koeficijenta korelacije osnovnog skupa. Referentna vrednost pretpostavljenog koeficijenta korelacije osnovnog skupa je nula, kao numerički izraz nulte hipoteze koja smatra da u osnovnom skupu nema korelacije između posmatranih varijabilnih obeležja.

4.10.2. Analiza varijanse (*One-way ANOVA*)

Ukoliko je potrebno uporediti obeležja dve ili više grupa, kao statistička metoda može se koristiti analiza varijanse ili *One-way ANOVA*. Glavni analitički problem ove statističke metode je poređenje srednjih vrednosti različitih populacija. Stoga, analiza varijanse testira nultu hipotezu (H_0) da su srednje vrednosti različitih populacija međusobno jednake

$$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_n$$

u odnosu na alternativnu hipotezu, H_1 , da srednje vrednosti različitih populacija nisu međusobno jednake.

Analiza varijanse je parametarski test, što znači da se može primeniti samo ukoliko zavisno promenljiva svake grupe ima normalnu raspodelu. Drugi preduslov za primenu ovog statističkog testa jeste da je varijansa zavisno promenljive posmatranih populacija jednaka. Različita veličina populacija ne ograničava mogućnost upotrebe analize varijanse [81, 82].

Statistički test za analizu varijanse je F -test (F -odnos). F -odnos za određen nivo značajnosti α zapravo predstavlja odnos objašnjivog varijabiliteta i neobjašnjivog varijabiliteta. Naime, objašnjivi varijabilitet zapravo predstavlja varijabilitet između grupa i definiše se kao

$$SK_{ig} = \frac{\sum_i n_i (\bar{y}_i - \bar{y})^2}{(k-1)}, \quad (4.11)$$

gde je SK_{ig} suma kvadrata razlike između grupa, n_i je broj posmatranih obeležja i -te grupe, \bar{y}_i je srednja vrednost i -te grupe, \bar{y} je ukupna srednja vrednost, $k-1$ je broj stepena slobode, a k broj grupa. S druge strane, neobjašnjivi varijabilitet predstavlja varijabilitet unutar grupe i definiše se kao

$$SK_{ug} = \frac{\sum_{ij} (y_{ij} - \bar{y})^2}{(n-k)}, \quad (4.12)$$

gde je SK_{ug} suma kvadrata odstupanja unutar grupe, y_{ij} je j -to obeležje i -te grupe, \bar{y} je ukupna srednja vrednost, $n-k$ je broj stepena slobode, k broj grupa, a n ukupan broj članova uzorka.

Pri testiranju nulte hipoteze koristi se F -raspodela (tablice sa F -vrednostima, za određen nivo značajnosti), sa $k-1$ i $n-k$ stepenima slobode i poredi se F_e empirijska vrednost sa F_t , teorijskom vrednošću [83, 84].

Ako je empirijska F -vrednost manja od teorijske F -vrednosti, prihvata se nulta hipoteza: srednje vrednosti posmatranih populacija su jednake. U suprotnom, kada je empirijska

vrednost veća od teorijske F -vrednosti, odbacuje se nulta hipoteza, odnosno nema dovoljno dokaza da su srednje vrednosti posmatranih populacija jednake [85].

Ukoliko se posmatraju samo dve grupe, a korišćena je analiza varijanse, onda $F = t^2$, gde t vrednost ima Studentovu t -raspodelu [86].

4.10.3. ANOVA F -test u linearnoj regresiji

ANOVA F -test može se koristiti za testiranje linearnog regresionog modela $\hat{y} = a + bx$. Testira se nulta hipoteza, $H_0: \hat{y} = a$, u odnosu na alternativnu hipotezu, $H_1: \hat{y} = a + bx$. F -odnos je ponovo odnos objašnjivog i neobjašnjivog varijabiliteta pri čemu se broj stepena slobode uzima u obzir, to jest

$$F = \frac{\frac{\sum_{i=1}^n (\hat{y}_i - \bar{y}_i)^2}{1}}{\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{(n-2)}}, \quad (4.13)$$

gde je $\sum_{i=1}^n (\hat{y}_i - \bar{y}_i)^2$ suma kvadrata odstupanja očekivanih vrednosti zavisno promenljive, u

odnosu na srednju vrednost, a $\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2$ suma kvadrata odstupanja stvarnih vrednosti

zavisno promenljive u odnosu na očekivane vrednosti. Za stepene slobode 1 i $n-2$, gde je n broj članova u uzorku, nulta hipoteza se prihvata ako je empirijska F -vrednost manja od teorijske F -vrednosti. Stoga, nulta hipoteza se odbacuje ukoliko je empirijska vrednost veća od teorijske F -vrednosti, odnosno ukoliko nema dovoljno dokaza da je zavisno promenljiva konstantna vrednost [87, 88].

4.10.4. Analiza kovarijanse (ANCOVA)

Analiza kovarijanse je spoj *ANOVA* testa i regresije. Cilj *ANCOVA* testa je da se uporede dve regresione prave. Analiza kovarijanse upoređuje zavisno promenljive (ishode) različitih posmatranih grupa uz pretpostavku da je varijacija zavisne promenljive (ishoda) uzrokovana promenama nezavisno promenljive (uzroka) x [89].

Osnovna pretpostvka je da zavisno promenljiva svake grupe ima normalnu raspodelu. Drugi preduslov za primenu ovog statističkog testa jeste da je varijansa zavisno promenljive posmatranih populacija jednaka, isto kao i kod *ANOVA* testa. Poslednji zahtev za primenu ovog testa je da postoji međusobna nezavisnost, tj. da nezavisno promenljive vrednosti uzoraka ne zavise međusobno [90, 91].

ANCOVA test ima poseban značaj kada se primenjuje u randomiziranim studijama, u kojima se svaka individua slučajno raspoređuje u ispitivanu ili kontrolnu grupu. Ukoliko je dizajn studije takav da omogućuje merenje nezavisno promenljive pre početka ispitivanja, utoliko dobijeni rezultati imaju veći značaj jer se otklanjaju razlike eksperimentalnih uslova u kojima su sprovedena ispitivanja. *ANCOVA* test ima za cilj da teorijski ukloni sve razlike eksperimentalnih uslova u kojima su sprovedena ispitivanja (na primer, efekat leka i efekat placebo ili drugog leka u različitim grupama gde različiti pacijenti dobijaju lek, odnosno placebo i gde postoje biološke razlike između grupa koje se ne mogu otkloniti ni pod kakvim uslovima) [92].

Dva uzorka kod kojih posmatramo istu nezavisnu promenljivu x i merimo istu zavisnu promenljivu y (na primer, efekat leka, odnosno placebo) vrlo često imaju srednje vrednosti nezavisno promenljivih koje se međusobno razlikuju, te je otežano poređenje zavisno promenljivih vrednosti posmatranih uzoraka. Apsolutno poređenje zavisno promenljiva dva uzorka kada se razlikuju vrednosti nezavisno promenljivih nije moguće. U cilju poređenja

zavisno promenljivih posmatranih uzoraka potrebno je otkloniti postojeće razlike u vrednostima nezavisno promenljivih. Naime, pretpostavka je da postoji linearna veza između nezavisno i zavisno promenljive svakog od posmatranih uzoraka, te se vrši poređenje dobijenih regresionih prava [93].

Testira se nulta hipoteza da se nagibi dobijenih regresionih prava svakog od posmatranih uzoraka međusobno ne razlikuju statistički značajno, tj. $H_0: b_1 = b_0$, u odnosu na alternativnu hipotezu, $H_1: b_1 \neq b_0$.

Regresione prave definisane su kao:

- $y = a_1 + b_1 \cdot x + e$ za prvi uzorak (na primer, grupa koja dobija novi lek u kliničkim istraživanjima)
- $y = a_0 + b_0 \cdot x + e$ za drugi uzorak (na primer, kontrolna grupa, grupa koja dobija placebo u kliničkim istraživanjima).

U navedenom izrazu a_1 je očekivana vrednost za y kad je x jednak nuli za prvi uzorak, a a_0 očekivana vrednost za y kad je x jednak nuli za drugi uzorak dok su e slučajne promenljive koje predstavljaju greške za bilo koju vrednost nezavisno promenljive x .

Ako je \bar{x} srednja vrednost svih posmatranih x oba uzorka, onda je \bar{x}_1 srednja vrednost prvog uzorka, a \bar{x}_0 srednja vrednost drugog uzorka (grafikon 2). Apsolutno poređenje \bar{y}_1 i \bar{y}_0 nije moguće s obzirom na to da je $\bar{x}_1 \neq \bar{x}_0$, tako da se vrši poređenje pretpostavljenih (izračunatih) vrednosti za \bar{y}_1 i \bar{y}_0 .

Pretpostavljamo da je $b_1 = b_0$, te da je

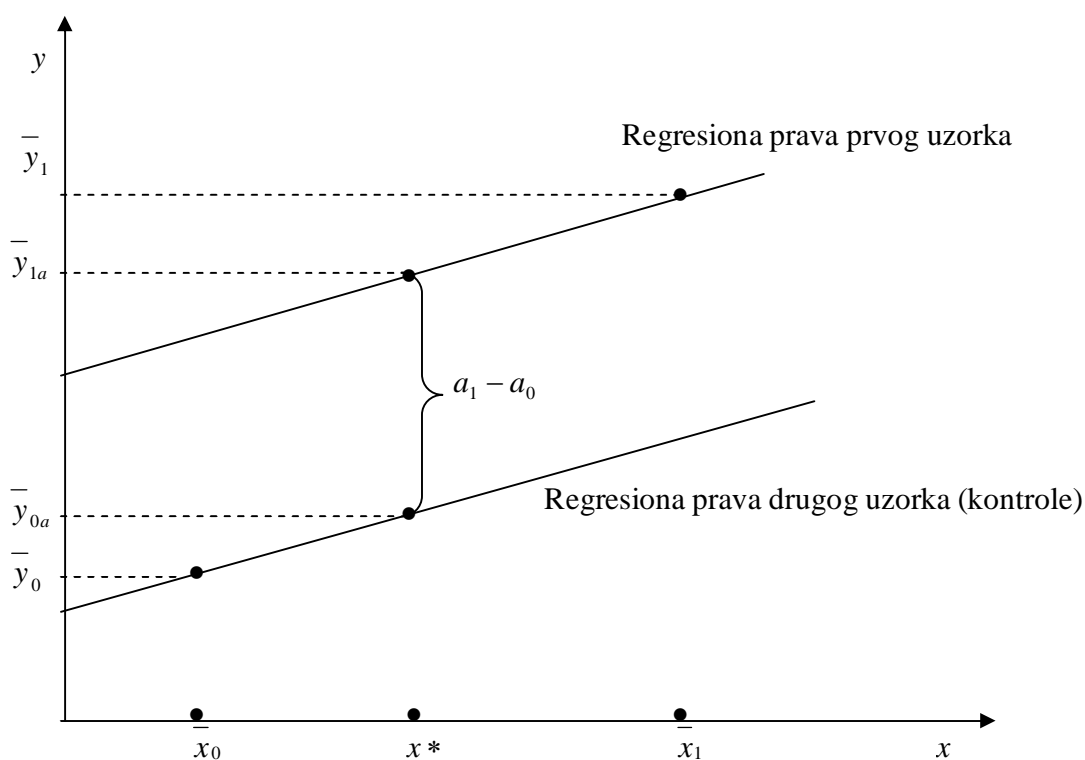
$$\bar{y}_1 = a_1 + b \cdot \bar{x}_1 + \bar{e}_1, \quad (4.14)$$

$$\bar{y}_0 = a_0 + b \cdot \bar{x}_0 + \bar{e}_0, \quad (4.15)$$

Stoga je

$$E(\bar{y}_1 - \bar{y}_0) = a_1 - a_0 + b \cdot (\bar{x}_1 - \bar{x}_0). \quad (4.16)$$

Razliku $a_1 - a_0$ možemo tumačiti kao očekivanu razliku između ishoda (zavisno promenljivih) različitih individua sa istom vrednošću za x (istom nezavisnom promenljivom), ali iz različitih uzoraka.



Grafikon 2. Osnovne pretpostavke ANCOVA testa

U slučaju ispitivanja efekta leka u odnosu na placebo ili drugi lek, razlika $a_1 - a_0$ predstavlja diferencijalni efekat različitih terapija osim kada postoji druga promenljiva koja utiče na vrednost y i zbog koje se razlikuju zavisno promenljive vrednosti različitih uzoraka za istu vrednost x . U cilju izračunavanja razlike $a_1 - a_0$, nije dovoljno samo da se izračuna razlika

$\bar{y}_1 - \bar{y}_0$ već je neophodno da se „prilagode“, odnosno izračunaju vrednosti za neku novu zajedničku vrednost nezavisno promenljive x , recimo x^* . Stoga, sledi da je y za prvi uzorak

$$\bar{y}_{1a} = \bar{y}_1 - b \cdot (\bar{x}_1 - x^*), \quad (4.17)$$

gde se \bar{y}_{1a} tumači kao procenjena srednja vrednost zavisno promenljivih za sve članove prvog uzorka čija vrednost za x je jednaka x^* . Slično, za drugi uzorak važi

$$\bar{y}_{0a} = \bar{y}_0 - b \cdot (\bar{x}_0 - x^*). \quad (4.18)$$

Razlika srednjih vrednosti između posmatranih uzoraka za istu vrednost nezavisno promenljive x (u ovom slučaju x^*) računa se kao

$$\bar{y}_{1a} - \bar{y}_{0a} = \bar{y}_1 - b \cdot (\bar{x}_1 - x^*) - [\bar{y}_0 - b \cdot (\bar{x}_0 - x^*)], \quad (4.19)$$

odnosno:

$$\bar{y}_{1a} - \bar{y}_{0a} = \bar{y}_1 - \bar{y}_0 - b \cdot (\bar{x}_1 - \bar{x}_0). \quad (4.20)$$

Dobijena razlika, $\bar{y}_{1a} - \bar{y}_{0a}$ je zapravo procenjena razlika $a_1 - a_0$ koja ukazuje na diferencijalni efekat zbog kojeg se razlikuju zavisno promenljive vrednosti posmatranih uzoraka za istu vrednost nezavisno promenljive x [93].

Statistički test za analizu kovarijanse, kao i za analizu varijanse, je F -test (F -odnos). F -odnos za određen nivo značajnosti α zapravo predstavlja odnos objašnjivog varijabiliteta i

neobjašnjivog varijabiliteta. Objasnjivi varijabilitet predstavlja varijabilitet između grupa i definiše se kao

$$SK_{ig} = \frac{\sum_i n_i (\bar{y}_i - \bar{y})^2}{(k-1)}, \quad (4.21)$$

gde je SK_{ig} suma kvadrata razlike između grupa, n_i je broj posmatranih obeležja i -te grupe, \bar{y}_i je srednja vrednost i -te grupe, \bar{y} je ukupna srednja vrednost, $k-1$ je broj stepena slobode, a k broj grupa. Neobjašnjivi varijabilitet je varijabilitet unutar grupe i definiše se kao

$$SK_{ug} = \frac{\sum_{ij} (y_{ij} - \bar{y})^2}{(n-k-1)}, \quad (4.22)$$

gde je SK_{ug} suma kvadrata razlike unutar grupe, y_{ij} je j -to obeležje i -te grupe; \bar{y} je ukupna srednja vrednost, $n-k-1$ je broj stepena slobode, k broj grupa, a n ukupan broj članova uzorka. Suma kvadrata razlike unutar grupa kod *ANCOVA* testa u odnosu na *ANOVA* test razlikuje se po stepenu slobode.

Pri testiranju nulte hipoteze koristi se F -raspodela sa $k-1$ i $n-k-1$ stepenima slobode i poredi se F_e , empirijska vrednost, sa F_t , teorijskom vrednošću [94, 95].

Ako je empirijska F -vrednost manja od teorijske F -vrednosti, prihvata se nulta hipoteza: nagibi dve regresione prave su jednake, odnosno posmatrane prave su statistički paralelne. U suprotnom, kada je empirijska F -vrednost veća od teorijske F -vrednosti, odbacuje se nulta hipoteza, odnosno nema dovoljno dokaza za postojanje paralelizma između dve prave [96].

4.10.5. Srednja kvadratna greška (Mean square error, MSE)

Ako je x (x_1, x_2, \dots, x_n) slučajan uzorak sa distribucijom $f(x|\theta)$ i nepoznatom θ , onda teorijski cilj je da se utvrdi funkcija, odnosno da se odredi θ . U praksi, tražimo što više podataka o θ i pretpostavljamo funkciju koja je najbliža moguća stvarnoj funkciji $f(x|\theta)$. Ako su članovi uzorka jedini dostupan izvor informacija, onda θ procenjujemo kao funkciju vrednosti članova posmatranog uzorka, T . Funkcija T može biti jednaka \bar{x} , ali može biti jednaka i medijani ($T = \text{medijana}$), maksimalnoj vrednosti ($T = \max(x)$) i sl. [97].

Osnovni cilj je pronaći odgovarajući statistički test na osnovu kojeg će se vršiti procena θ , odnosno na osnovu kojeg ćemo moći da procenimo koliko smo blizu stvarne distribucije. Jedan od najčešće korišćenih statističkih testova je *mean square error*, MSE ili srednja kvadratna greška, koja se definiše kao

$$MSE(\theta) = E_{\theta}[(T - \theta)^2]. \quad (4.23)$$

MSE je funkcija θ , što znači da dobijena funkcija može biti adekvatna nekim vrednostima dok za ostale ne mora biti tačna.

MSE se može predstaviti kao suma varijanse i kvadrata biasa procenjenih vrednosti

$$MSE(\theta) = Var[T] + (E[T] - \theta)^2. \quad (4.24)$$

Bias je definisan kao $(T - \theta)$, odnosno kao udaljenost srednje procenjene vrednosti i stvarne vrednosti parametra. Kada je $T = \theta$, MSE nema bias i predstavlja samo varijansu procenjene vrednosti.

Cilj je da se dobiju procenjene vrednosti T odnosno pretpostavljena funkcija sa što manjom MSE jer je ona najmanje udaljena od stvarne θ (ako je kvadratna greška mala, onda i stvarna udaljenost od funkcije mora biti jako mala). U idealnim slučajevima MSE ima vrednost nula. Praktično, neophodno je naći funkciju sa što nižom vrednošću MSE [98].

Sve statističke analize su rađene na nivou značajnosti 0,95.

Softverski paket Matlab je korišćen za sva statistička i matematička izračunavanja dok su grafici crtani pomoću softverskog paketa Origin.

4.11. Etički aspekt planiranog ispitivanja

Planirano istraživanje u ovoj disertaciji izvršeno je na ispitanicama (pacijentkinjama) na Klinici za ginekologiju i akušerstvo u Novom Sadu. Pre početka izrade doktorske disertacije i odobravanja iste od strane Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, pismeni plan disertacije sa tekstom informisanog pristanka i informacijama za ispitanice odobren je od strane Etičkog odbora Kliničkog centra Vojvodine i Etičke komisije za ispitivanje na ljudima Medicinskog fakulteta u Novom Sadu. Pre uključanja u istraživanje, sa svakom pacijentkinjom je obavljen razgovor tokom koga je upoznata sa protokolom istraživanja. Svaka pacijentkinja je potpisom potvrdila pristanak za uključanje u istraživanje. (Informacija za pacijentkinju i informisani pristanak dati su u prilogu.)

5. REZULTATI RADA

U istraživanje bilo je uključeno 1585 pacijentkinja; od toga, 1068 trudnica i 517 netrudnih pacijentkinja. Devedeset i osam pacijentkinja (80 trudnica i 18 netrudnih pacijentkinja) su isključeno je iz istraživanja. Naime, podaci 72 pacijentkinje (62 trudnice i 10 netrudnih pacijentkinja) koje su imale povećanje hemoglobina posle operacije, kao i 26 pacijentkinja (18 trudnica i 8 netrudnih pacijentkinja) kod kojih nije došlo do promene vrednosti hemoglobina pre i posle operacije nisu uzete u obzir pri obradi rezultata. Podaci preostalih 1487 pacijentkinja (988 trudnica i 499 netrudnih pacijentkinja) obrađeni su statistički i njihovi rezultati su prikazani u daljnjem radu. Telesne karakteristike, operativni, laboratorijski podaci, procenjeni gubitak krvi u toku operacije za trudnice i netrudne pacijentkinje prikazani su u tabeli 1 [99].

Iz tabele 1 može se videti da je srednja vrednost telesne mase uzorka trudnica ($80,04 \pm 14,18$ kg) bila statistički značajno veća od srednje vrednosti telesne mase netrudnih pacijentkinja ($70,15 \pm 12,14$ kg). Povećanje telesne mase od 12 kg tokom trudnoće smatra se fiziološkim, te su ovakve razlike u telesnoj masi između posmatranih grupa opravdane. S druge strane, srednje vrednosti hemoglobina ($119,68 \pm 12,1$ g/dL) i hematokrita ($34,33 \pm 3,26$) kod trudnica bile su značajno niže u odnosu na srednje vrednosti hemoglobina ($123,77 \pm 15,23$ g/dL) i hematokrita ($36,59 \pm 4,5$) kod netrudnih pacijentkinja. Hematološke razlike kod posmatranih grupa su očekivane budući da se pad vrednosti hemoglobina, odnosno hematokrita, u toku poslednjeg trimestra trudnoće smatra fiziološkom promenom [6, 24, 30].

Tabela 1. Telesne karakteristike, operativni i laboratorijski podaci pacijentkinja uključenih u istraživanje

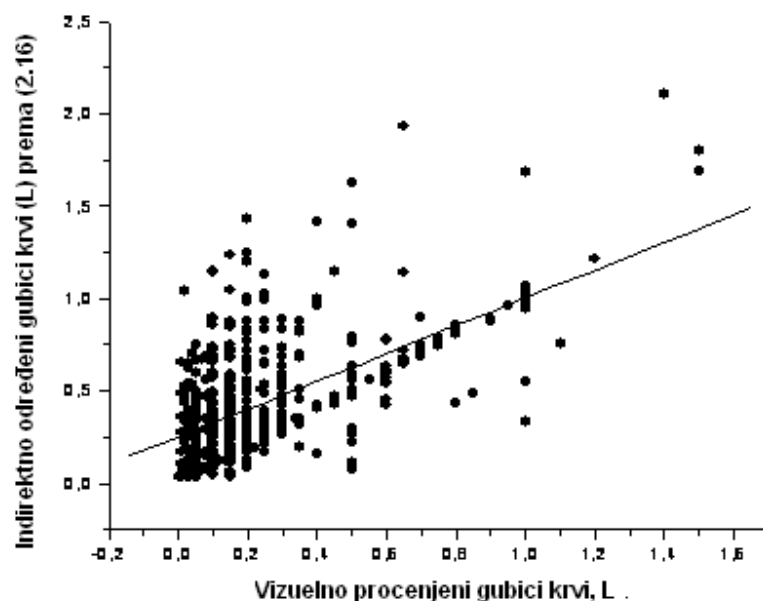
	Trudnice (n=988)	Netrudne pacijentkinje (n=499)
Starost		
Srednja vrednost	29,89	46,63
±SD	5,28	13,09
Medijana	30	47
Interval	18-45	18-82
Telesna masa, kilogrami		
Srednja vrednost	80,04	70,15
±SD	14,18	12,14
Medijana	78	69
Interval	45,5-136	40,5-130
Visina, metri		
Srednja vrednost	1,66	1,66
±SD	0,06	0,07
Medijana	1,67	1,65
Interval	1,37-1,85	1,47-1,87
Procenjen gubitak krvi, litri		
Srednja vrednost	0,5	0,24
±SD	0,27	0,23
Medijana	0,4	0,15
Interval	0,1-1,6	0,005-1,5
Hb, preoperativni, g/L		
Srednja vrednost	119,68	123,77
±SD	12,1	15,23
Medijana	120	126
Interval	71-162	76-159
Hb, postoperativni, g/L		
Srednja vrednost	108,11	111,73
±SD	12,86	14,71
Medijana	109	114
Interval	59-153	66-144
Hct, preoperativni, %		
Srednja vrednost	34,39	36,59
±SD	3,24	4,50
Medijana	34,4	36,9
Interval	20,1-47,4	20,2-48,6
Hct, postoperativni, %		
Srednja vrednost	30,87	32,12
±SD	3,44	3,99
Medijana	31,0	32,5
Interval	17,3-41,5	19,7-42,0

5.1. Indirektno određivanje intraoperativnih gubitaka krvi

5.1.1. Indirektno određivanje intraoperativnih gubitaka krvi kod netrudnih pacijentkinja

Ispitivani su različiti matematički modeli za određivanje zapremine krvi koja je izgubljena tokom ginekoloških operacija kod netrudnih pacijentkinja.

Prvo, zapremine krvi koje su netrudne pacijentkinje izgubile u toku ginekoloških operacija indirektno su određene primenom jednačine po Flordalu (2.16) [4] koja opisuje eksponencijalno smanjenje vrednosti hemoglobina posle operacije u odnosu na preoperativne vrednosti hemoglobina i korelirane sa vizuelno procenjenim gubicima krvi (grafikon 3).

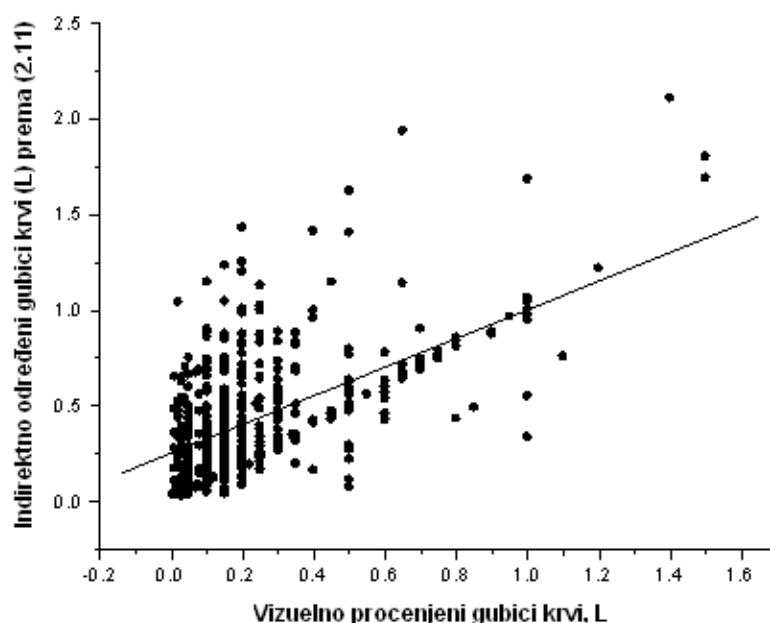


Grafikon 3. Regresiona linija između vizuelno procenjenih gubitaka krvi (x) i izračunatih gubitaka krvi (y) na osnovu jednačine (2.16) u toku ginekoloških operacija

Između vizuelno procenjenih gubitaka krvi (x) i gubitaka krvi tokom ginekoloških operacija računatih prema formuli (2.16) (y) dobijena je statistički značajna linearna

korelacija, koja je definisana jednačinom $y = 0,255 + 0,750 \cdot x$.

Intraoperativni gubici krvi za ginekološke operacije na uzorku netrudnih pacijentkinja izračunati su i na osnovu jednačine Millara (2.11) [18] gde se umesto pada hemoglobina uzima u obzir pad hematokrita, odnosno razlika u vrednostima hematokrita pre i posle operacije. Pri korelaciji vizuelno procenjenih gubitaka krvi (x) sa indirektno određenim gubicima krvi (y) na osnovu Millarovog modela opisanog jednačinom (2.11) dobijena je linearna zavisnost prikazana na grafikonu 4, a definisana je jednačinom $y = 0,132 + 0,231 \cdot x$.



Grafikon 4. Linearna zavisnost između vizuelno procenjenih gubitaka krvi (x) i izračunatih gubitaka krvi (y) tokom ginekoloških operacija, a na osnovu obrasca (2.11)

Za indirektno određivanje gubitaka krvi tokom ginekoloških operacija netrudnih pacijentkinja korišćena je i jednačina po Staffordu (2.14) u kojoj je umesto formule za određivanje zapremine cirkulišuće krvi MBV za trudnice [39] uvrštena formula Nadlera (2.5) za određivanje zapremine cirkulišuće krvi kod žena [14], te je dobijena jednačina

$$V = PBV \cdot \left(\frac{Hct_{preop} - Hct_{postop}}{Hct_{preop}} \right), \quad (5.1)$$

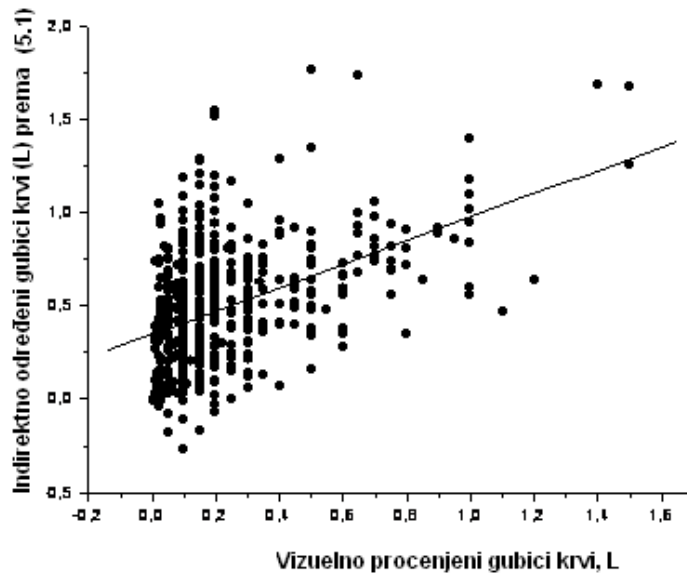
gde je V zapremina intraoperativnih gubitaka krvi, PBV zapremina cirkulišuće krvi računata po formuli (2.5), Hct_{preop} preoperativna vrednost hematokrita, a Hct_{postop} postoperativna vrednost hematokrita.

Korelacijom vizuelno procenjenih gubitaka krvi (x) sa indirektno određenim gubicima krvi (y) u toku ginekoloških operacija računatim po formuli (5.1), dobijena je zavisnost koja je definisana linearnom funkcijom $y = 0,346 + 0,627 \cdot x$ i prikazana na grafikonu 5.

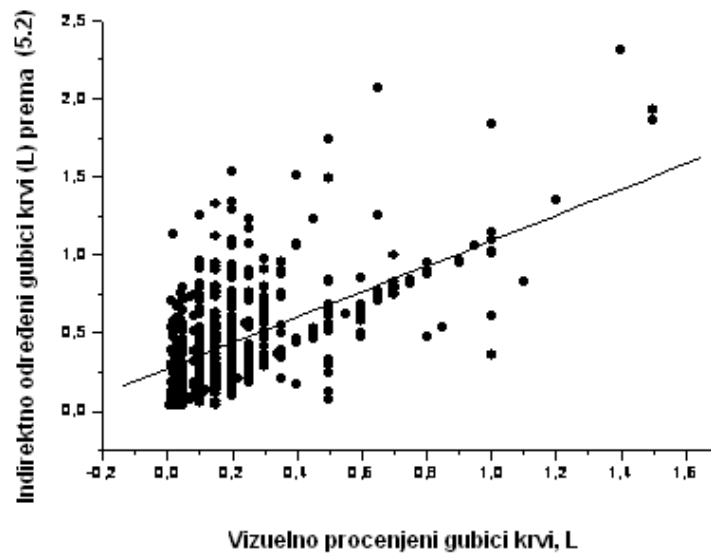
Intraoperativni gubici kod netrudnih pacijentkinja izračunati su i prema jednačini Flordala (2.16) [4] sa modifikacijom za zapreminu cirkulišuće krvi prema jednačini Lemmensa i saradnika (2.9) [19], te je dobijen obrazac

$$V = BV \cdot \ln \frac{Hb_{preop}}{Hb_{postop}}, \quad (5.2)$$

gde je V zapremina intraoperativnih gubitaka krvi, BV zapremina cirkulišuće krvi računata po formuli (2.9), a Hb_{preop} i Hb_{postop} preoperativne i postoperativne vrednosti hemoglobina. Indirektno određeni gubici (y) krvi prema jednačini (5.2) korelirani su sa vizuelno procenjenim gubicima (x), te je dobijena statistički značajna linearna veza opisana kao $y = 0,276 + 0,818 \cdot x$ (grafikon 6).



Grafikon 5. Linearna korelacija između vizuelno procenjenih gubitaka krvi (x) i izračunatih gubitaka krvi (y) prema jednačini (5.1) kod ginekoloških operacija



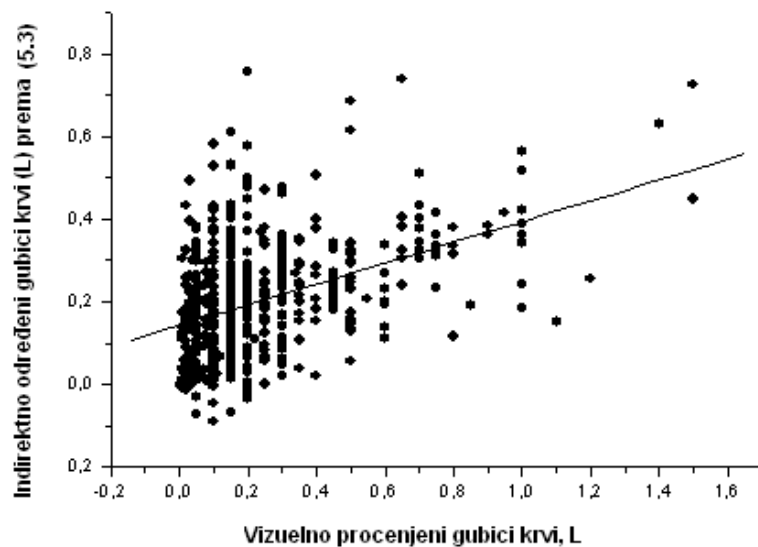
Grafikon 6. Regresiona linija između vizuelno procenjenih gubitaka krvi (x) i izračunatih gubitaka krvi (y) na osnovu jednačine (5.2) u toku ginekoloških operacija

Intraoperativni gubici krvi V za ginekološke operacije na uzorku netrudnih pacijentkinja izračunati su i na osnovu modifikovane jednačine Millara (2.11) [18] gde je uvršteno da se zapremina cirkulišuće krvi BV računa prema jednačini Lemmensa (2.9) [19] umesto prema originalnoj jednačini (2.5) [14], pa je dobijeno

$$V = BV \cdot \frac{(Hct_{preop} - Hct_{postop})}{100}, \quad (5.3)$$

pri čemu su Hct_{preop} i Hct_{postop} preoperativne i postoperativne vrednosti hematokrita.

Pri korelaciji vizuelno procenjenih gubitaka krvi (x) sa indirektno određenim gubicima krvi (y) na osnovu modifikovanog Millarovog modela opisanog jednačinom (5.3) dobijena je linearna zavisnost $y = 0,143 + 0,251 \cdot x$, koja je grafički prikazana na grafikonu 7.

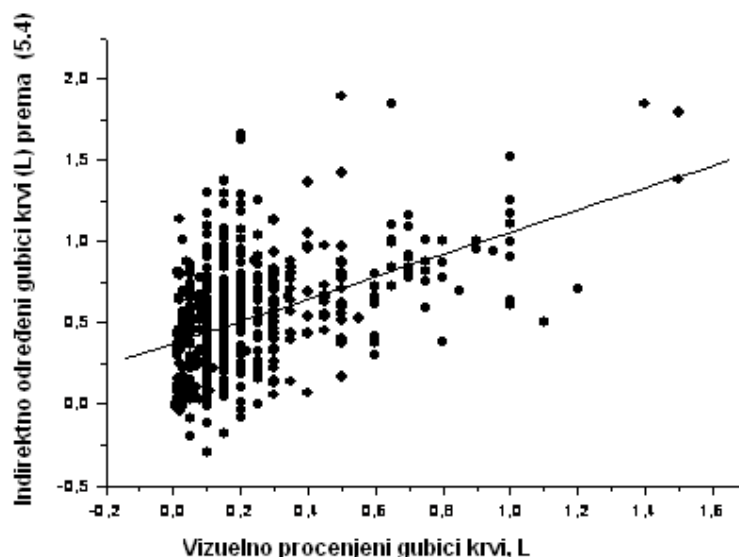


Grafikon 7. Linearna zavisnost između vizuelno procenjenih gubitaka krvi (x) i izračunatih gubitaka krvi (y) tokom ginekoloških operacija, na osnovu obrasca (5.3)

Intraoperativni gubici krvi kod netrudnih pacijentkinja računati su i prema jednačini Stafforda (2.14) [39] u kojoj je umesto originalne formule za određivanje zapremine cirkulišuće krvi *MBV* za trudnice uvrštena formula Lemmensa (2.9) [19] za određivanje zapremine cirkulišuće krvi, koja je zasnovana na indeksu telesne mase *BMI* za muškarce i žene, te je dobijena jednačina

$$V = BV \cdot \left(\frac{Hct_{preop} - Hct_{postop}}{Hct_{preop}} \right). \quad (5.4)$$

Korelacijom vizuelno procenjenih gubitaka krvi (*x*), sa indirektno određenim gubicima krvi (*y*) u toku ginekoloških operacija računatim po formuli (5.4), dobijena je zavisnost koja je definisana linearnom funkcijom $y = 0,376 + 0,684 \cdot x$ i prikazana na grafikonu 8.

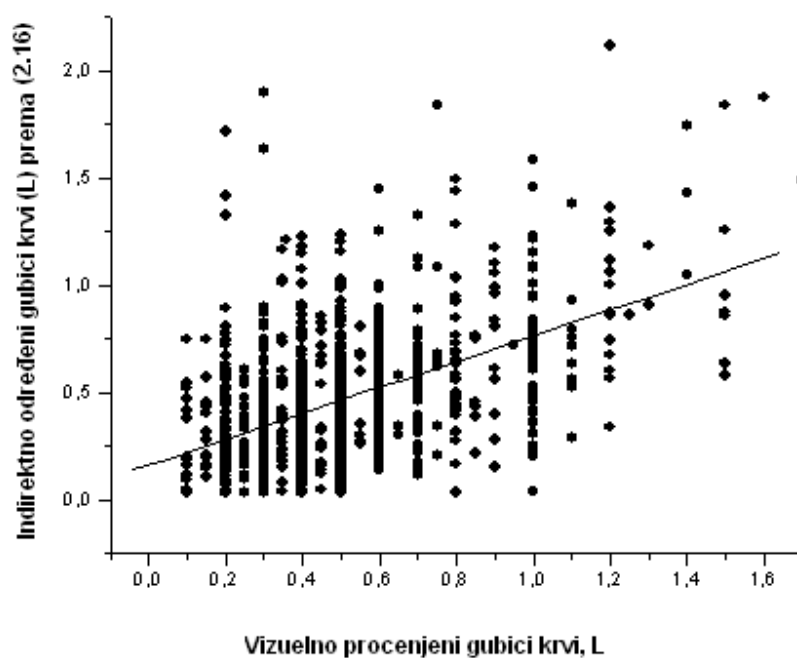


Grafikon 8. Linearna korelacija između vizuelno procenjenih gubitaka krvi (*x*) i izračunatih gubitaka krvi (*y*) prema jednačini (5.4) kod ginekoloških operacija

5.1.2. Indirektno određivanje intraoperativnih gubitaka krvi kod trudnica

Kod trudnica zapremine izgubljene krvi tokom porođaja izvršenih carskim rezom izračunate su primenom nekoliko različitih metoda. Prvo, intraoperativni gubici krvi kod trudnica koje su se porodile carskim rezom indirektno su određeni na osnovu jednačine Flordala (2.16) [4] u kojoj se zapremina cirkulišuće krvi računa na osnovu jednačine Nadlera (2.5) [14] za žene i devojčice i nije prilagođena trudnicama.

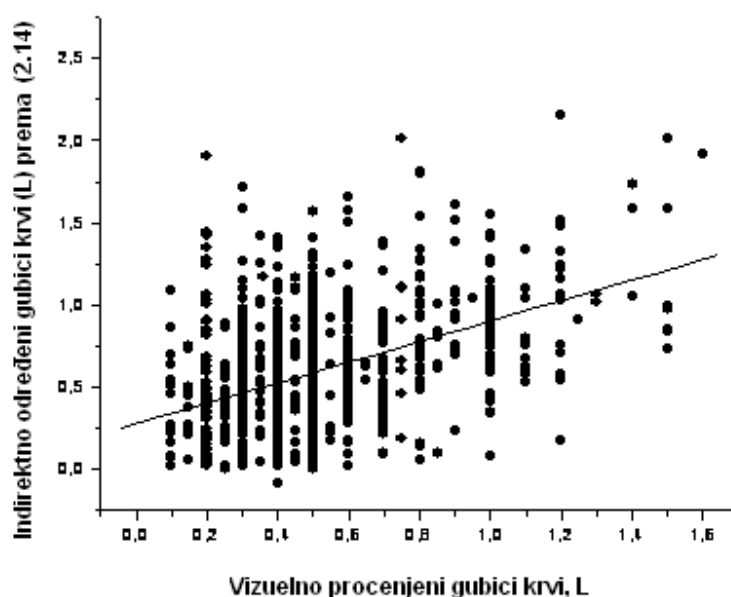
Korelacija između intraoperativnih gubitaka krvi koji su vizuelno procenjeni (x) i indirektno određeni (y) jednačinom (2.16) opisana je linearnom funkcijom $y = 0,164 + 0,602 \cdot x$ (grafikon 9).



Grafikon 9. Regresiona linija između vizuelno procenjenih gubitaka krvi (x) i izračunatih gubitaka krvi (y) na osnovu jednačine (2.16) kod 988 trudnica koje su se porodile carskim rezom

Zapremina krvi izgubljena intraoperativno tokom carskih rezova V računata je i prema jednačini (2.14) koju su koristili Stafford i saradnici [39], na osnovu koje se intraoperativni gubici krvi računaju preko pada vrednosti hematokrita posle operacije. U jednačini (2.14) figuriše zapremina cirkulišuće krvi kod trudnica MBV koja je određena prema formuli (2.10), a u kojoj je telesna masa u funtama, a telesna visina u inčima. Da bi dosledno primenili jednačinu (2.14), prvo su vrednosti telesne mase pacijentkinja prevedene iz kilograma u funte, vrednosti telesne visine iz metra u inče, a zatim je izračunata zapremina cirkulišuće krvi trudnica MBV i na osnovu iste su indirektno određeni i perioperativni gubici krvi, V .

Statistički značajna linearna korelacija je utvrđena i između vizuelno procenjenih gubitaka krvi (x) i izračunatih gubitaka krvi (y) na osnovu jednačine (2.14), ona je prikazana na grafikonu 10, a opisana je linearnom funkcijom $y = 0,275 + 0,625 \cdot x$.



Grafikon 10. Linearna zavisnost između vizuelno procenjenih gubitaka krvi (x) i izračunatih gubitaka krvi (y) na osnovu jednačine (2.14) kod carskih rezova

U cilju poređenja, perioperativni gubici krvi kod trudnica računati su i jednokompartmanskim modelom, na osnovu pada hemoglobina s tim što je na mestu cirkulišuće zapremine krvi uvrštena MBV umesto PBV tj. u jednačini po Flordalu (2.16) [4] umesto zapremine cirkulišuće krvi računate po Nadleru [14] uvrštena je zapremina krvi računata primenom jednačine po Staffordu (2.10) [39], te je dobijeno

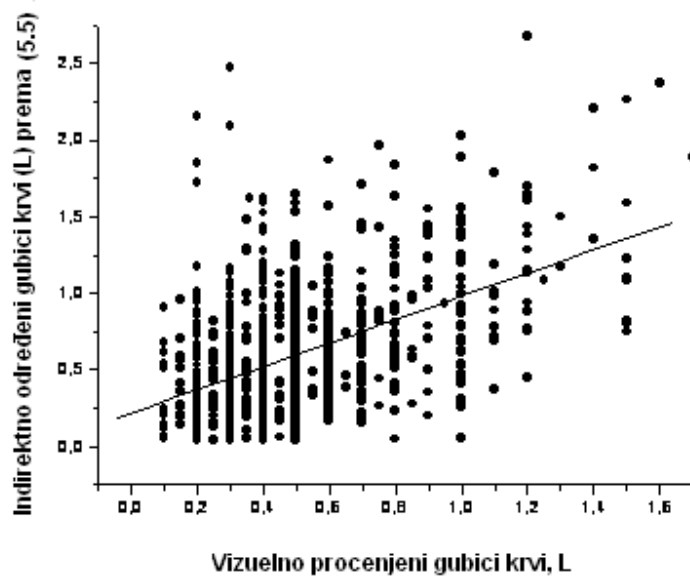
$$V = MBV \cdot \ln\left(\frac{Hb_{preop}}{Hb_{postop}}\right), \quad (5.5)$$

pri čemu je V zapremina krvi koju trudnica izgubi tokom porođaja carskim rezom, MBV je zapremina cirkulišuće krvi računata jednačinom (2.10), Hb_{preop} je vrednost hemoglobina pre operacije, a Hb_{postop} je vrednost hemoglobina posle operacije.

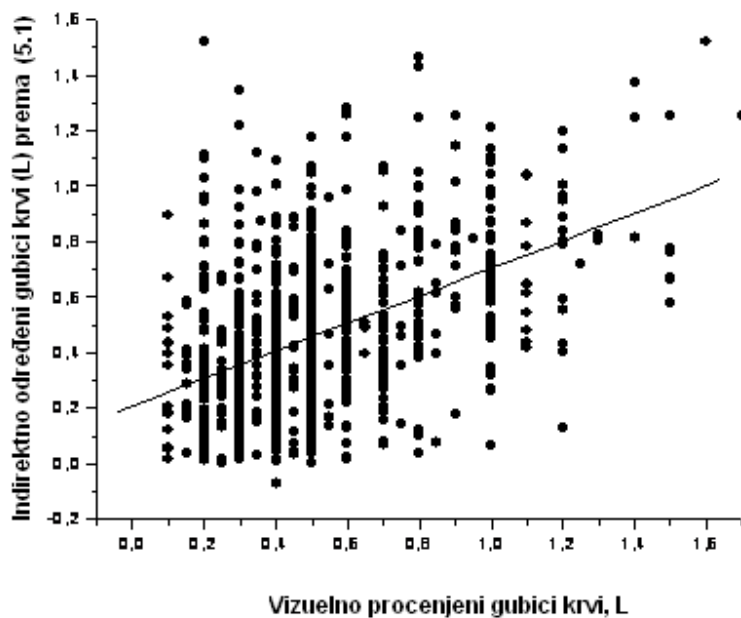
Zavisnost između vizuelno procenjenih gubitaka krvi (x) i izračunatih gubitaka krvi tokom carskih rezova (y) primenom jednačine (5.5) ima linearni oblik $y = 0,217 + 0,762 \cdot x$ (grafikon 11).

Poređenja radi, izvršeno je i integrisanje Nadlerove formule (2.5) [14] za određivanje zapremine cirkulišuće krvi koja nije prilagođena trudnicama u Staffordovu formulu (2.14) [39] za izračunavanje perioperativnih gubitaka krvi i dobijena je formula (5.1), koja je korišćena za indirektno određivanje intraoperativnih gubitaka krvi kod carskih rezova.

Primenom formule (5.1) indirektno su izračunate zapremine izgubljene krvi u toku carskih rezova (y) i korelirani su sa vizuelno procenjenim gubicima krvi (x), pri čemu je utvrđeno postojanje linearne zavisnosti $y=0,209+496 \cdot x$, što se najbolje vidi na grafikonu 12.



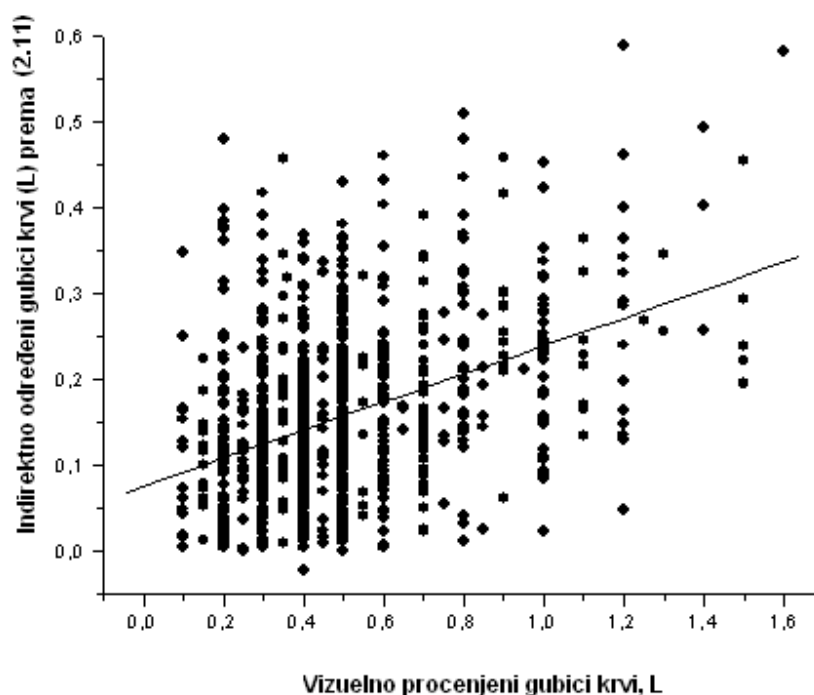
Grafikon 11. Zavisnost između vizuelno procenjenih gubitaka krvi (x) i izračunatih gubitaka krvi (y) na osnovu jednačine (5.5) kod trudnica porođenih carskim rezom



Grafikon 12. Linearna korelacija između vizuelno procenjenih gubitaka krvi (x) i izračunatih gubitaka krvi (y) na osnovu jednačine (5.1) kod trudnica porođenih carskim rezom

Kako bi uporedili jednokompartmanski model Flordala [4] sa drugim modelima za indirektno određivanje zapremine krvi koja se izgubi intraoperativno, gubici krvi tokom carskih rezova izračunati su i prema modelu Millarove jednačine (2.11) [18].

Između vizuelno procenjenih gubitaka krvi (x) i indirektno određenih gubitaka (y) u toku carskih rezova primenom jednačine Millara (2.11) u kojoj je zapremina cirkulišuće krvi određena na osnovu jednačine Nadlera (2.5) za žene [14] dobijena je linearna korelacija definisana funkcijom $y = 0,132 + 0,231 \cdot x$ (grafikon 13).



Grafikon 13. Zavisnost vizuelno procenjenih gubitaka krvi (x) i izračunatih gubitaka krvi (y) na osnovu jednačine (2.11) kod trudnica porođenih carskim rezom

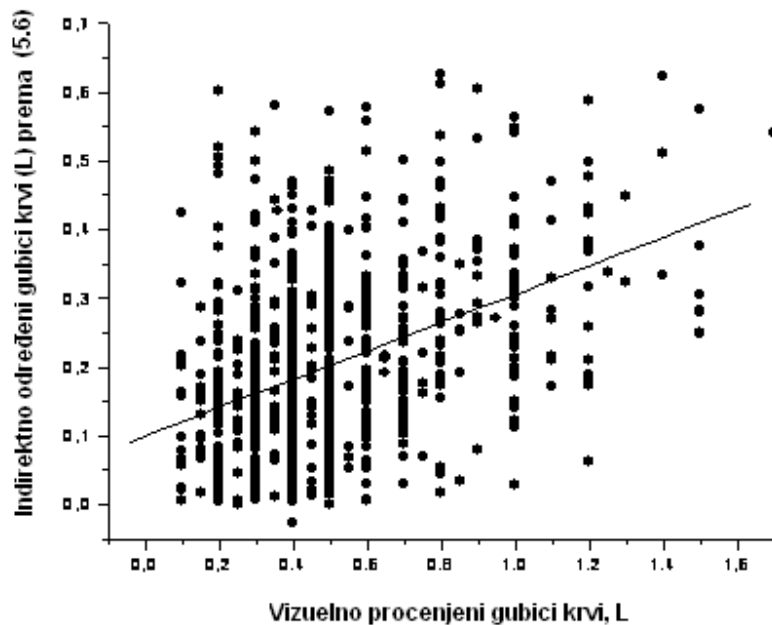
Budući da u jednačini Millara za određivanje intraoperativnih gubitaka figuriše zapremina cirkulišuće krvi koja se odnosi na žene i nije prilagođena trudnicama, u jednačinu (2.11) [18]

uvrštena je formula (2.10) [39] za određivanje zapremine cirkulišuće krvi kod trudnica i dobijen je izraz

$$V = MBV \frac{(Hct_{preop} - Hct_{postop})}{100}, \quad (5.6)$$

gde je V zapremina intraoperativnih gubitaka krvi u litrima, MBV zapremina cirkulišuće krvi računata na osnovu formule (2.10), Hct_{preop} je preoperativna vrednost hematokrita, a Hct_{postop} je postoperativna vrednost hematokrita.

Kada se indirektno određeni gubici krvi (y) na osnovu jednačine (5.6) koreliraju sa vizuelno procenjenim gubicima krvi (x) kod trudnica porođenih carskim rezom dobija se statistički značajna linearna korelacija $y = 0,100 + 0,206 \cdot x$ (grafikon 14).



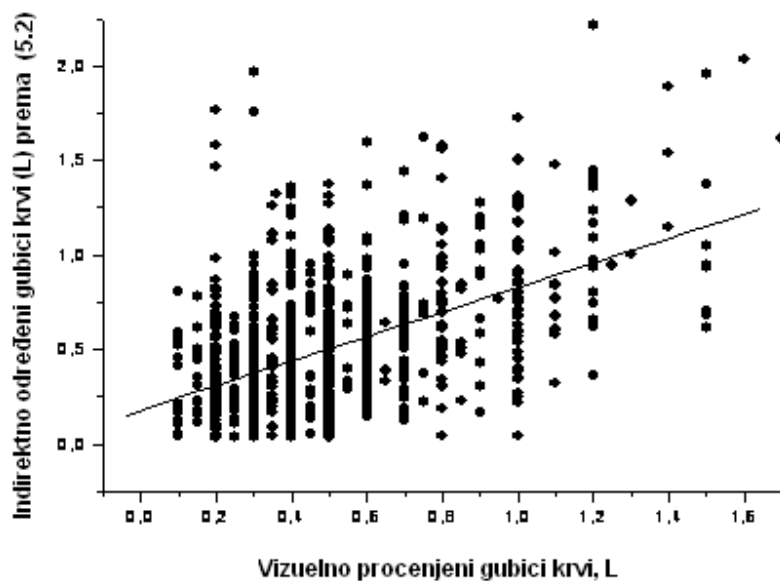
Grafikon 14. Linearna zavisnost izračunatih gubitaka krvi (y) na osnovu jednačine (5.6) kod trudnica porođenih carskim rezom od vizuelno procenjenih gubitaka krvi (x)

Ispitana je i mogućnost primene Lemmensove jednačine (2.9) [19] za određivanje zapremine krvi kod trudnica, koja se primenjuje i za određivanje zapremine krvi kod muškaraca i kod žena, međutim, nije verifikovana na trudnicama. Jednačina (2.9) se zasniva na indeksu telesne mase *BMI* koji se kod trudnica ne izračunava, jer masa trudnice obuhvata i sam plod i plodovu vodu i sl. Međutim, ovog puta, *BMI* nije korišćen sa namerom da se određuje stepen gojaznosti i procenat masnog tkiva, već radi izračunavanja zapremine cirkulišuće krvi *BV*. Dobijena zapremina *BV* korišćena je za izračunavanje intraoperativnih gubitaka krvi kod trudnica na osnovu modela Flordala [4], Millara [18] i Stafforda [39], kao i kod netrudnih pacijentkinja (jednačine (5.2)-(5.4), a radi upoređivanja sa već postojećim modelima).

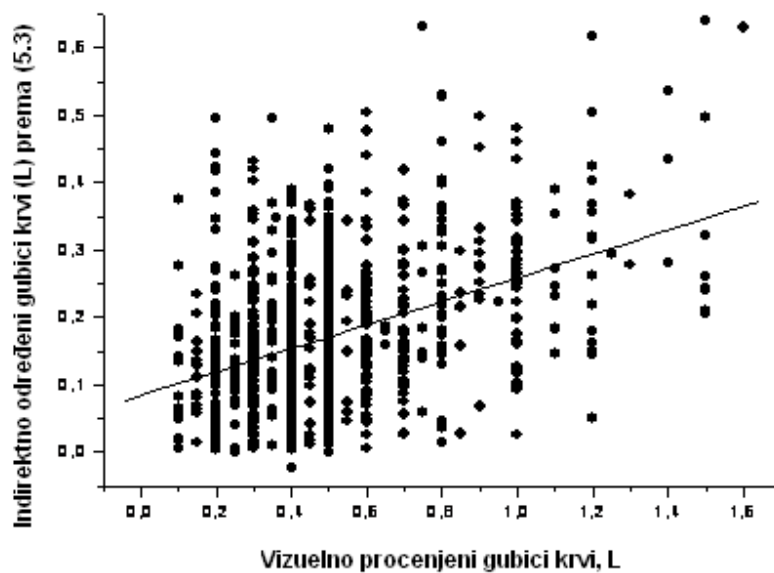
Tako su prvo, intraoperativni gubici krvi kod trudnica tokom carskih rezova izračunati prema jednačini (5.2) koja je dobijena integrisanjem jednačine Lemmense i saradnika (2.9) [19] u jednačinu Flordala (2.16) [4]. Indirektno određeni gubici krvi (y) prema jednačini (5.2) korelirani su sa vizuelno procenjenim gubicima (x), te je dobijena statistički značajna linearna veza opisana kao $y = 0,182 + 0,648 \cdot x$ (grafikon 15).

Intraoperativni gubici krvi u toku porođaja 988 trudnica carskim rezom izračunati su i na osnovu modifikovane jednačine Millara (2.11) [18] u koju je uvrštena jednačina Lemmense (2.9) [19] za određivanje zapremine cirkulišuće krvi i dobijena je jednačina (5.3).

Pri korelaciji vizuelno procenjenih gubitaka krvi (x) sa indirektno određenim gubicima krvi (y) na osnovu modifikovanog Millarovog modela opisanog jednačinom (5.3) dobijena je linearna zavisnost $y = 0,084 + 0,175 \cdot x$, koja je grafički prikazana na grafikonu 16.



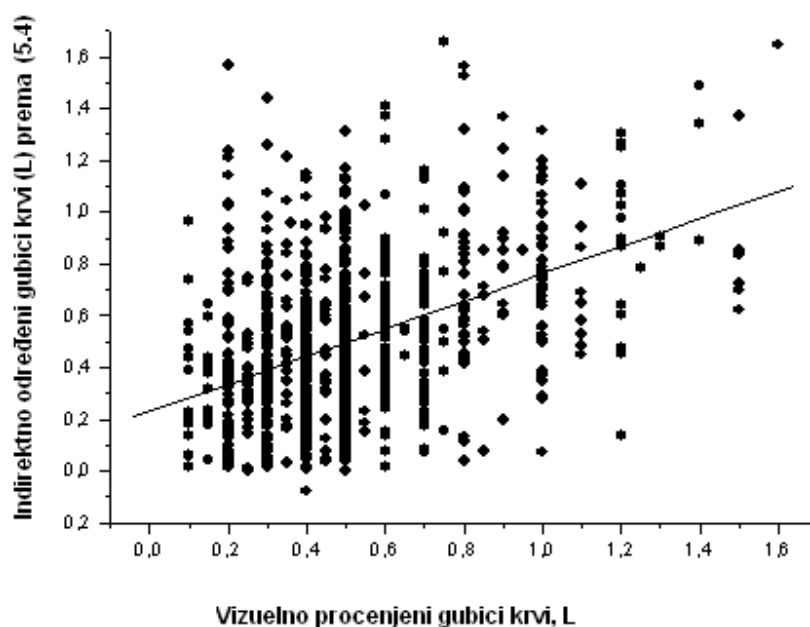
Grafikon 15. Regresiona linija između vizuelno procenjenih gubitaka krvi (x) i izračunatih gubitaka krvi (y) na osnovu jednačine (5.2) kod trudnica porođenih carskim rezom



Grafikon 16. Linearna zavisnost između vizuelno procenjenih gubitaka krvi (x) i izračunatih gubitaka krvi (y) tokom carskih rezova na osnovu obrasca (5.3)

Intraoperativni gubici krvi kod trudnica računati su i prema jednačini Stafforda (2.14) [39] u kojoj je umesto formule za određivanje zapremine cirkulišuće krvi *MBV* za trudnice uvrštena formula Lemmensa (2.9) [19] za određivanje zapremine cirkulišuće krvi i dobijena je jednačina (5.4).

Korelacijom vizuelno procenjenih gubitaka krvi (*x*, sa indirektno određenim gubicima krvi (*y*) u toku carskih rezova računatim po formuli (5.4) dobijena je zavisnost koja je definisana linearnom funkcijom $y = 0,230 + 0,532 \cdot x$ i prikazana na grafikonu 17.



Grafikon 17. Linearna korelacija između vizuelno procenjenih gubitaka krvi (*x*) i izračunatih gubitaka krvi (*y*) prema jednačini (5.4) kod carskih rezova

6. DISKUSIJA

6.1. Indirektno određivanje intraoperativnih gubitaka krvi

6.1.1. Indirektno određivanje intraoperativnih gubitaka krvi kod netrudnih pacijentkinja

U tabeli 2 prikazane su zapremine intraoperativnih gubitaka krvi u toku ginekoloških operacija kod netrudnih pacijentkinja izračunate primenom tri različita modela: po Flordalu - jednačina (2.16) [4], sa modifikacijom za zapreminu cirkulišuće krvi (5.2), po Millaru - jednačina (2.11) [18] i modifikovana Millarova jednačina (5.3), te po Staffordu [39], sa modifikacijom za zapreminu cirkulišuće krvi - jednačine (5.1) i (5.4).

Tabela 2. Indirektno izračunate zapremine krvi izgubljene tokom ginekoloških operacija kod netrudnih pacijentkinja, a na osnovu modela: (2.16), (2.14), (5.1), (5.2), (5.3) i (5.4)

		Srednja vrednost	±SD	Medijana	Interval
$V = PBV \cdot \ln\left(\frac{Hb_{preop}}{Hb_{postop}}\right)$	(2.16)	0,43	0,31	0,37	0,03-2,11
$V = PBV \cdot \frac{(Hct_{preop} - Hct_{postop})}{100}$	(2.11)	0,19	0,13	0,18	-0,08-0,71
$V = PBV \cdot \left(\frac{Hct_{preop} - Hct_{postop}}{Hct_{preop}}\right)$	(5.1)	0,50	0,33	0,48	-0,27-1,77
$V = BV \cdot \ln\left(\frac{Hb_{preop}}{Hb_{postop}}\right)$	(5.2)	0,47	0,34	0,40	0,03-2,31
$V = BV \cdot \frac{(Hct_{preop} - Hct_{postop})}{100}$	(5.3)	0,20	0,14	0,19	-0,09-0,76
$V = BV \cdot \left(\frac{Hct_{preop} - Hct_{postop}}{Hct_{preop}}\right)$	(5.4)	0,54	0,36	0,52	-0,30-1,89

Korišćenjem *one-way ANOVA* testa, kojim su vršena poređenja vizuelno procenjenih gubitaka krvi sa indirektno određenim gubicima na osnovu modela: (2.16), (2.11), (5.1), (5.2), (5.3) i (5.4) utvrđeno je da se vizuelno procenjeni gubici statistički značajno razlikuju od svih indirektno određenih zapremina krvi izgubljenih tokom ginekoloških operacija. Stoga, u daljnjem radu korelaciona analiza između vizuelno procenjenih i indirektno određenih gubitaka krvi kod ginekoloških operacija netrudnih pacijentkinja biće glavna metoda za ispitivanje postojećih modela za indirektno određivanje intraoperativnih gubitaka krvi.

Ispitivana je veza između vizuelno procenjenih i indirektno određenih gubitaka krvi koji su izračunati na osnovu jednačine (2.16). Dobijena je statistički značajna linearna korelacija između vizuelno procenjenih gubitaka krvi (x) i indirektno određenih gubitaka krvi (y) tokom ginekoloških operacija prema jednačini Flordala (2.16) kod netrudnih pacijentkinja ($r = 0,576$, $SD = 0,256$, $p < 0,0001$, $MSE = 0,083$), što se i vidi na grafikonu 3. Postojanje linearne korelacije između vizuelno procenjenih gubitaka krvi i indirektno izračunatih intraoperativnih gubitaka krvi potvrđeno je kada su vizuelno procenjeni gubici krvi korelirani sa relativnim gubicima RV izračunatim na osnovu jednačine (2.17). Naime, statistički značajna linearna korelacija ($r = 0,599$, $SD = 0,059$, $p < 0,0001$) postoji između prikupljene i vizuelno procenjene zapremine krvi (x) i relativnih intraoperativnih gubitaka krvi (y) i definisana je jednačinom $y = 0,059 + 0,184 \cdot x$.

U tabeli 3 prikazani su statistički parametri linearnih korelacija zapremina intraoperativnih gubitaka krvi opisanih jednačinama (2.16), (2.11), (5.1), (5.2), (5.3) i (5.4). Iz tabele 3, vidi se da sva tri modela: Flordala [4], Millara [18] i Stafforda [39] (zapremina cirkulišuće krvi računata na osnovu jednačine Nadlera (2.5) [14] i zapremina cirkulišuće krvi računata na osnovu jednačine Lemmensa (2.9) [19]) za određivanje intraoperativnih gubitaka krvi u toku ginekoloških operacija korelirane sa vizuelno procenjenim gubicima krvi daju linearne

funkcije koje su statistički značajne, te se svih šest jednačina može koristiti u praksi za određivanje intraoperativnih gubitaka krvi tokom ginekoloških operacija.

Tabela 3. Statistički parametri linearnih korelacija između vizuelno procenjenih gubitaka krvi (x) i indirektno određenih gubitaka krvi tokom ginekoloških operacija (y), računatih prema formulama (2.16), (2.11), (5.1), te (5.2), (5.3) i (5.4)

$y = V$		r	SD	p
$V = PBV \cdot \ln\left(\frac{Hb_{preop}}{Hb_{postop}}\right)$	(2.16)	0,576	0,256	< 0,0001
$V = PBV \frac{(Hct_{preop} - Hct_{postop})}{100}$	(2.11)	0,422	0,119	< 0,0001
$V = PBV \cdot \left(\frac{Hct_{preop} - Hct_{postop}}{Hct_{preop}}\right)$	(5.1)	0,459	0,292	< 0,0001
$V = BV \cdot \ln\left(\frac{Hb_{preop}}{Hb_{postop}}\right)$	(5.2)	0,580	0,277	< 0,0001
$V = BV \frac{(Hct_{preop} - Hct_{postop})}{100}$	(5.3)	0,425	0,129	< 0,0001
$V = BV \cdot \left(\frac{Hct_{preop} - Hct_{postop}}{Hct_{preop}}\right)$	(5.4)	0,463	0,316	< 0,0001

Ipak, može se jasno uočiti iz tabele 3, da su najbolji statistički parametri dobijeni u korelaciji vizuelno procenjenih gubitaka krvi sa indirektno određenim intraoperativnim gubicima računatih prema farmakokinetičkom modelu Flordala (2.16) i (5.2) u poređenju sa modelima Millara [18] i Stafforda [39] (sa zapreminom cirkulišuće krvi računatom prema Nadlerovoj jednačini [14] ili Lemmensovoj jednačini [19]).

Jednačinu (2.16) po Flordalu 2008. analizirali su Popović i Grujić kod trudnica porođenih

carskim rezom i netrudnih pacijentkinja podvrgnutih ginekološkim operacijama. Istraživanje je obuhvatilo 12 netrudnih pacijentkinja (kontrolna grupa) i 54 trudnice. Popović i Grujić nisu utvrdili postojanje statistički značajne linearne korelacije između vizuelno procenjenih gubitaka krvi i indirektno određenih gubitaka krvi primenom jednačine (2.16) po Flordalu kod netrudnih pacijentkinja ($r = 0,155$, $p > 0,5$). Odsustvo linearne korelacije između vizuelno procenjenih i indirektno određenih gubitaka krvi može da se objasni činjenicom da je razmatran mali uzorak ($n=12$). Autori ukazuju na to da su dobijeni rezultati preliminarni i da je šire istraživanje neophodno da bi se dobijeni rezultati potvrdili ili odbacili [40].

Originalna i modifikovana jednačina Flordala (2.16) i (5.2) u korelaciji sa vizuelno procenjenim gubicima krvi imaju ubedljivo najbolje statističke parametre, te mnogo bolje od parametara dobijenih korelacijom vizuelno procenjenih gubitaka krvi računatih na osnovu jednačine Stafforda [39] i Millara [18]. Jednokompartmanski model Flordala [4] zasnovan na eksponencijalnom padu hemoglobina mnogo bolje indirektno opisuje intraoperativne gubitke krvi u odnosu na model Stafforda [39] koji se zasniva na relativnom padu hematokrita, i model Millara [18] koji se zasniva na apsolutnom padu hematokrita.

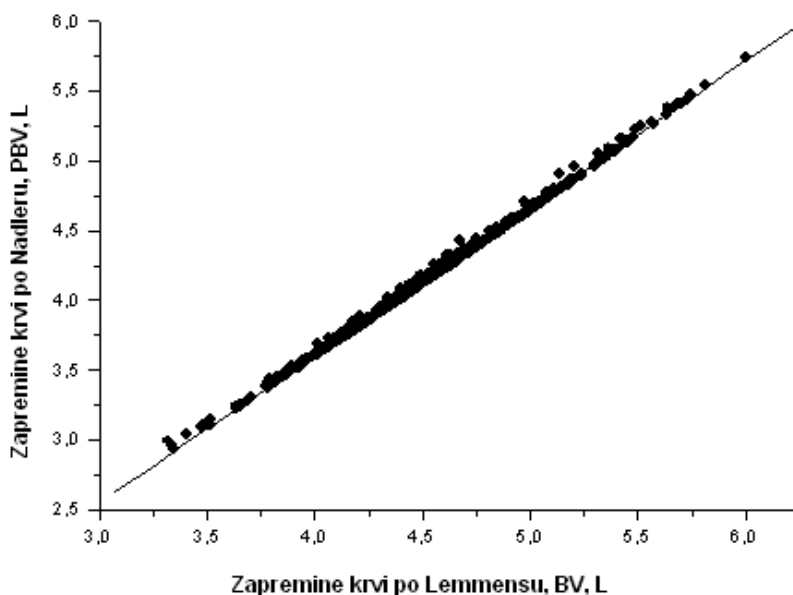
Dobijeni su slični statistički parametri u korelaciji vizuelno procenjenih gubitaka krvi (x) netrudnih pacijentkinja sa indirektno određenim gubicima krvi (y) prema formuli (2.16) i u korelaciji vizuelno procenjenih gubitaka krvi (x) sa gubicima krvi (y) računatim prema formuli (5.2). Formule (2.16) i (5.2) zasnovane su na eksponencijalnom padu hemoglobina posle operacije, a razlikuju se po načinu izračunavanja zapremina cirkulišuće krvi (PBV u formuli (2.16) i BV u formuli (5.2)). Upoređivanjem vrednosti cirkulišućih zapremina krvi PBV računatih po jednačini Nadlera (2.5) [14] i BV po jednačini Lemmensa (2.9) [18], na uzorku netrudnih pacijentkinja, korišćenjem *one-way ANOVA* testa, ustanovljeno je da su PBV ($4,19 \pm 0,51$ L), statistički značajno niže u odnosu na BV ($4,55 \pm 0,23$ L). Ipak, linearnom korelacijom

zapremina cirkulišuće krvi BV računatim prema jednačini (2.9) sa zapreminama cirkulišuće krvi PBV računatim prema jednačini (2.5) netrudnih pacijentkinja dobija se statistički značajna linearna veza definisana sledećom jednačinom

$$PBV = -0,616 + 1,056 \cdot BV \quad (6.1)$$

$$(r = 0,999, SD = 0,03, n = 499, p < 0,0001).$$

Zbog postojanja linearne korelacije između BV i PBV za netrudne pacijentkinje (grafikon 18), dobijeni su slični statistički parametri pri korelaciji indirektno određenih gubitaka krvi prema formuli (2.16) u kojoj figuriše PBV sa vizuleno procenjenim gubicima krvi i korelaciji indirektno određenih gubitaka krvi prema formuli (5.2) u kojoj figuriše BV sa vizuleno procenjenim gubicima krvi.



Grafikon 18. Grafički prikaz linearne korelacije između zapremina cirkulišućih krvi netrudnih pacijentkinja računatim prema formuli Lemmensa i Nadlera.

Na osnovu rezultata dobijenih analizom ginekoloških operacija izvršenih nad 499 netrudnih pacijentkinja, odnosno na osnovu dobre linearne korelacije između zapremina krvi koje su vizuelno procenjene i zapremina koje su indirektno određene primenom originalnog jednokompartmanskog modela Flordala (2.16), može se zaključiti da se jednačina Flordala, koja je verifikovana kod totalne artroplastike kuka [4], može primenjivati za određivanje intraoperativnih gubitaka krvi i kod ginekoloških operacija. Modifikovana jednačina Flordala za određivanje intraoperativnih gubitaka krvi, kod koje se umesto Nadlerove jednačine (2.5) [14] koristi Lemmensova jednačina (2.9) [19] za određivanje zapremina cirkulišuće krvi, takođe može biti primenjena i kod ginekoloških operacija, koja bi u punoj formi izgledala

$$V = \frac{0,07}{\sqrt{\frac{BW}{22 \cdot H^2}}} \ln \frac{Hb_{preop}}{Hb_{postop}}, \quad (5.2)$$

pri čemu je V zapremina intraoperativnih gubitaka krvi izražena u litrima.

6.1.2. Indirektno određivanje intraoperativnih gubitaka krvi kod trudnica

U tabeli 4 date su vrednosti indirektno izračunatih gubitaka krvi kod trudnica porođenih carskim rezom primenom jednačina: (2.16), (2.14), (5.5), (5.1), (2.11) i (5.6).

Korišćenjem *one-way ANOVA* testa, kojim su vršena poređenja vizuelno procenjenih gubitaka krvi sa indirektno određenim gubicima, a na osnovu šest ponuđenih jednačina: (2.16), (2.14), (5.5), (5.1), (2.11), (5.6), te (5.2), (5.3) i (5.4) utvrđeno je da se vizuelno procenjeni gubici statistički značajno razlikuju od svih indirektno određenih zapremina krvi izgubljenih tokom carskih rezova. Stoga, akcenat će biti na korelacionoj analizi između vizuelno

procenjenih i indirektno određenih gubitaka krvi pri porođaju carskim rezom.

Tabela 4. Indirektno određeni intraoperativni gubici krvi kod trudnica porođenih carskim rezom, a na osnovu modela: (2.16), (2.14), (5.5), (5.1), (2.11), (5.6), (5.2), (5.3) i (5.4)

		Srednja vrednost	$\pm SD$	Medijana	Interval
$V = PBV \cdot \ln\left(\frac{Hb_{preop}}{Hb_{postop}}\right)$	(2.16)	0,47	0,33	0,39	0,03-2,62
$V = MBV \cdot \left(\frac{Hct_{preop} - Hct_{postop}}{Hct_{preop}}\right)$	(2.14)	0,59	0,37	0,54	-0,09-2,51
$V = MBV \cdot \ln\left(\frac{Hb_{preop}}{Hb_{postop}}\right)$	(5.5)	0,60	0,42	0,51	0,05-3,25
$V = PBV \cdot \left(\frac{Hct_{preop} - Hct_{postop}}{Hct_{preop}}\right)$	(5.1)	0,29	0,46	0,41	-0,07-2,03
$V = PBV \frac{(Hct_{preop} - Hct_{postop})}{100}$	(2.11)	0,10	0,16	0,14	-0,02-0,18
$V = MBV \frac{(Hct_{preop} - Hct_{postop})}{100}$	(5.6)	0,13	0,20	0,18	-0,03-0,77
$V = BV \cdot \ln\left(\frac{Hb_{preop}}{Hb_{postop}}\right)$	(5.2)	0,51	0,35	0,43	0,03-2,80
$V = BV \frac{(Hct_{preop} - Hct_{postop})}{100}$	(5.3)	0,17	0,11	0,15	-0,03-0,65
$V = BV \cdot \left(\frac{Hct_{preop} - Hct_{postop}}{Hct_{preop}}\right)$	(5.4)	0,50	0,31	0,45	-0,08-2,16

U tabeli 5 prikazani su statistički parametri linearnih korelacija između vizuelno procenjenih gubitaka krvi (x) i indirektno određenih gubitaka krvi tokom carskih rezova (y),

računatih prema formulama (2.11), (2.14), (2.16), (5.1), (5.5), (5.6), (5.2), (5.3) i (5.4). Na osnovu tabele 5 može se zaključiti da su sve korelacije između vizuelno procenjenih gubitaka krvi sa indirektno određenim gubicima krvi na osnovu postojećih modela statistički značajne.

Tabela 5. Statistički parametri linearnih korelacija između vizuelno procenjenih gubitaka krvi (x) i indirektno određenih gubitaka krvi tokom carskih rezova (y), računatih prema formulama (2.16), (2.14), (5.5), (5.1), (2.11), (5.6), (5.2), (5.3) i (5.4).

$y = V$		r	$\pm SD$	p
$V = PBV \cdot \ln\left(\frac{Hb_{preop}}{Hb_{postop}}\right)$	(2.16)	0,491	0,284	< 0,0001
$V = MBV \cdot \left(\frac{Hct_{preop} - Hct_{postop}}{Hct_{preop}}\right)$	(2.14)	0,451	0,328	< 0,0001
$V = MBV \cdot \ln\left(\frac{Hb_{preop}}{Hb_{postop}}\right)$	(5.5)	0,487	0,362	< 0,0001
$V = PBV \cdot \left(\frac{Hct_{preop} - Hct_{postop}}{Hct_{preop}}\right)$	(5.1)	0,454	0,292	< 0,0001
$V = PBV \frac{(Hct_{preop} - Hct_{postop})}{100}$	(2.11)	0,423	0,093	< 0,0001
$V = MBV \frac{(Hct_{preop} - Hct_{postop})}{100}$	(5.6)	0,421	0,118	< 0,0001
$V = BV \cdot \ln\left(\frac{Hb_{preop}}{Hb_{postop}}\right)$	(5.2)	0,490	0,305	< 0,0001
$V = BV \frac{(Hct_{preop} - Hct_{postop})}{100}$	(5.3)	0,423	0,100	< 0,0001
$V = BV \cdot \left(\frac{Hct_{preop} - Hct_{postop}}{Hct_{preop}}\right)$	(5.4)	0,454	0,277	< 0,0001

Linearna zavisnosti vizuelno procenjenih (x) i indirektno određenih (y) zapremina intraoperativnih gubitaka krvi tokom carskih rezova sa najnižim statističkim parametrima su one u kojima su za izračunavanje gubitaka krvi korišćene jednačina Millara (2.11) [18], odnosno modifikovana jednačina Millara (5.6) u kojoj je uvršćena zapremina cirkulišuće krvi računata po formuli Stafforda [39], a namenjena trudnicama u trećem trimestru. Kada je za izračunavanje cirkulišuće zapremine krvi korišćena jednačina Stafforda (2.10) [39], pa tek onda primenjena jednačina Millara [18] za dobijanje zapremina intraoperativnih gubitaka, linearna korelacija sa vizuelno procenjenim gubicima krvi daje nešto bolje parametre, ali i dalje niže u odnosu na statističke parametre dobijene primenom ostalih metoda.

Najbolji statistički parametri kod trudnica podvignutih carskom rezu dobijeni su u korelaciji između vizuelno procenjenih gubitaka krvi (x) i indirektno izračunatih gubitaka krvi (y) prema jednačini (2.16) [4]. Statistički parametri $r = 0,491$, $SD = 0,284$, $p < 0,0001$, $MSE = 0,0878$ ukazuju na to da je linearna korelacija između procenjenih i indirektno određenih gubitaka krvi na osnovu jednačine (2.16) statistički značajna. Pri poređenju zapremina krvi izgubljenih tokom carskih rezova kod trudnica koje su vizuelno procenjene sa relativnim gubicima krvi RV (jednačina (2.17)) dobijena je statistički značajna linearna korelacija, ($y = 0,042 + 0,122 \cdot x$, $r = 0,465$, $SD = 0,062$, $p < 0,0001$), što je u skladu sa prethodnim rezultatima. U istraživanju koje su Popović i Grujić sprovedi 2008. kod 54 trudnice, takođe je utvrđeno postojanje linearne korelacije između vizuelno procenjenih i indirektno određenih gubitaka krvi na osnovu jednačine Flordala (2.16) tokom porođaja izvršenih carskim rezom [40].

Linearna korelacija vizuelno procenjenih gubitaka krvi sa zapreminama krvi izgubljene tokom carskih rezova, računatih na osnovu jednačine Stafforda (2.14) [39] statistički je značajna. Dobri statistički parametri između vizuelno procenjenih gubitaka krvi i indirektno određenih gubitaka krvi u toku carskih rezova računatih na osnovu jednačine (2.14) su

očekivani jer je ova metoda korišćena za izračunavanje gubitaka krvi kod vaginalnih i abdominalnih porođaja, a zapremina ukupne krvi trudnice računa se prema jednačini koja je prilagođena trudnicama.

Međutim, diskutabilno je kako ne nastaje poboljšanje statističke značajnosti linearne korelacije vizuelno procenjenih gubitaka krvi (x) sa indirektno određenim intraoperativnim gubicima krvi (y) primenom jednačina (2.14) ili (5.5) u odnosu na korelaciju sa rezultatima dobijenim primenom jednačine (2.16). Naime, u jednačinama (2.14) i (5.5), zapremina cirkulišuće krvi računata je prema formuli Stafforda (2.10) prilagođenoj trudnicama, dok u jednačini (2.16) za izračunavanje zapremine cirkulišuće krvi koristi se jednačina Nadlera za žene (2.5) [14]. Jednačina (2.5) nije prilagođena trudnicama i koristi ukupnu telesnu masu žene koja kod trudnica u trećem trimestru trudnoće obuhvata i masu ploda i masu plodove vode.

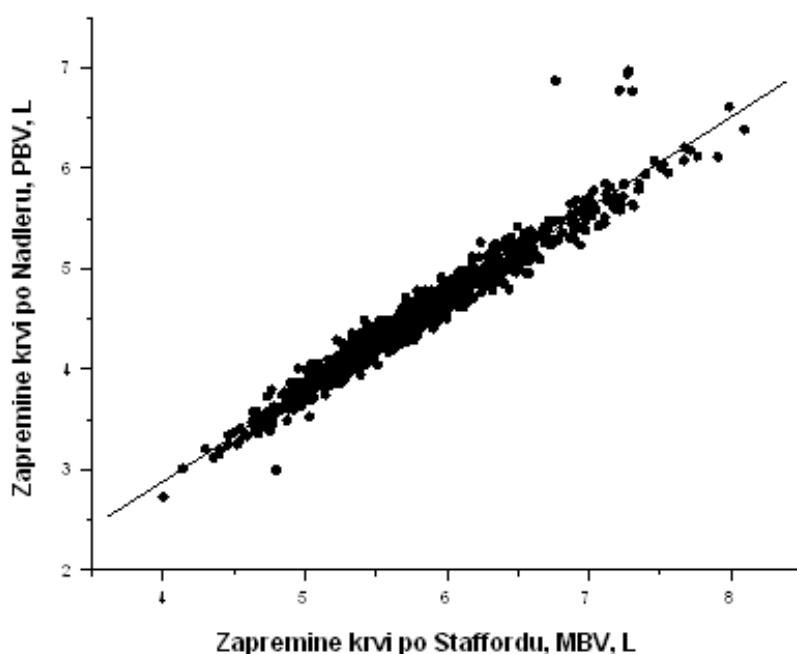
No, u izrazu (2.5) u cilju izračunavanja zapremine cirkulišuće krvi kod žena, vrednosti telesne mase množe se sa koeficijentom 0,03308, za razliku od vrednosti telesne visine ispred koje se nalazi oko deset puta veći koeficijent tj. 0,3561. Osim toga koeficijent 0,3561 množi vrednost telesne visine na trećem stepenu, dok koeficijent 0,03308 množi vrednosti telesne mase na prvom stepenu u cilju dobijanja zapremine cirkulišuće krvi. Stoga, može se zaključiti da u formuli Nadlera (2.5) [14] za izračunavanje zapremine cirkulišuće krvi uticaj telesne mase je mnogo manji od uticaja telesne visine, pa masa ploda i plodove vode ima manji uticaj na vrednost cirkulišuće zapremine krvi računate po ovoj formuli. Ukoliko se uporede vrednosti cirkulišućih zapremina krvi *PBV* računatih po Nadlerovoj jednačini (2.5) [14] i *MBV* po Staffordovoj jednačini (2.10) [39], na uzorku za trudnice, korišćenjem *one-way ANOVA* testa, može se utvrditi da su *PBV* ($4,48 \pm 0,58$ L), statistički značajno niže u odnosu na *MBV* ($5,77 \pm 0,62$ L). Međutim, ukoliko se zapremine cirkulišuće krvi trudnica *MBV* računate prema jednačini (2.10), [39] koreliraju sa zapreminama cirkulišuće krvi *PBV* istog uzorka od 988

trudnica računatim prema jednačini (2.5) [14] dobija se statistički značajna linearna zavisnost

$$PBV = -0,746 + 0,907 \cdot MBV \quad (6.2)$$

$$(r = 0,975, SD = 0,130, n = 988, p < 0,0001).$$

Linearna korelacija između *PBV* i *MBV* za trudnice prikazana je na grafikonu 19.



Grafikon 19. Grafički prikaz linearne korelacije između zapremina cirkulišućih krvi trudnica računatih prema formulama Stafforda i Nadlera.

Stoga, činjenica da najbolje statističke parametre pokazuje linearna korelacija između vizuelno procenjenih i indirektno određenih intraoperativnih gubitaka krvi tokom carskih rezova kod trudnica, a prema obrascu (2.16), odnosno prema jednodokompartmanskom modelu

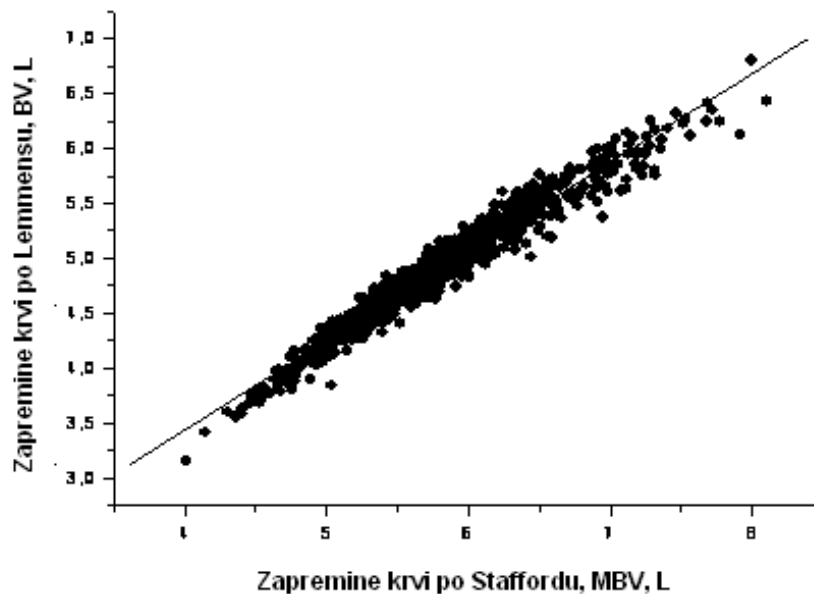
Flordala [4] u poređenju sa postojećim indirektnim modelima za određivanje gubitaka krvi na osnovu pada vrednosti hemoglobina ili hematokrita postoperativno, više nije iznenađujuća.

Malo bolji statistički parametri dobijeni su u korelaciji intraoperativnih gubitaka krvi računatih na osnovu formule (5.2) (u kojoj figuriše BV [19]) sa vizuelno procenjenim gubicima krvi u odnosu na statističke parametre dobijene u korelaciji izračunatih gubitaka krvi na osnovu jednačine (2.14) i jednačine (5.5) (u kojima figuriše MBV [39]) sa vizuelno procenjenim gubicima krvi. Očekivana je statistički bolja linearna korelacija vizuelno procenjenih gubitaka krvi sa indirektno procenjenim gubicima krvi na osnovu jednačina (2.14) i (5.5), koje koriste MBV , zapreminu cirkulišuće krvi, računatu prema formuli (2.10) [39], namenjenju trudnicama, u odnosu na jednačinu (5.2), u kojoj je zapremina cirkulišuće krvi računata prema formuli (2.9) koja nije verifikovana kod trudnica i uzima u obzir indeks telesne mase, BMI . Treba imati u vidu da jednačina (2.9), telesnu masu trudnica, koja je zbir mase majke, ploda, plodove vode i sl, deli sa kvadratom visine, te dobijenu vrednost deli sa 22, a onda se od tako dobijenog izraza traži kvadratni koren, čime se direktno umanjuje uticaj mase trudnice na izračunate vrednosti zapremine cirkulišuće krvi.

Upoređivanje zapremina krvi BV računatih po jednačini Lemmensa (2.9) [19] i MBV po jednačini Stafforda (2.10) [39], na osnovu podataka trudnica uključenih u istraživanje, korišćenjem *one-way ANOVA* testa, ukazuje da su BV ($4,88 \pm 0,52$ L), statistički značajno niže u odnosu na MBV ($5,77 \pm 0,62$ L). No, ukoliko se zapremine cirkulišuće krvi trudnica MBV računate prema jednačini (2.10) [39] koreliraju sa zapreminama cirkulišuće krvi BV računatim prema jednačini (2.9) [19] dobija se statistički značajna linearna zavisnost (grafikon 20)

$$BV = 0,186 + 0,813 \cdot MBV \quad (6.3)$$

$$(r = 0,977, SD = 0,111, n = 988, p < 0,0001).$$



Grafikon 20. Grafički prikaz linearne korelacije između zapremine cirkulišuće krvi trudnica računatim prema formulama Stafforda i Nadlera.

Utvrđeno je postojanje linearne korelacije sa izuzetno visokim statističkim parametrima između zapremine cirkulišuće krvi trudnica računate prema jednačini (2.10) koja je namenjena trudnicama i jednačine (2.9) zasnovane na indeksu telesne mase (koja se može primenjivati i na muškarce i na žene, ali nije korišćena za trudnice). Stoga, dobri statistički parametri u korelaciji vizuelno procenjenih gubitaka krvi sa indirektno određenim gubicima krvi prema jednačini (5.2), (u kojoj figuriše *BV* - Lemmensova formula (2.10) za izračunavanje zapremine cirkulišuće krvi) na uzorku trudnica su očekivani. Treba još jednom naglasiti da u *BMI* trudnica u formuli (2.10) nije korišćen kao stepen gojaznosti, već samo kao specifičan odnos visine i mase, kao telesnih parametara za izračunavanje zapremine cirkulišuće krvi.

Svakako treba uočiti da su najbolji statistički parametri dobijeni kada se zapremine vizuelno procenjenih gubitaka krvi (x) na uzorku trudnica porođenih carskim rezom koreliraju

sa indirektno određenim gubicima krvi (y) primenom originalnog Flordalovog modela (2.16) ili modifikovanih modela (5.2) i (5.5), koji prate eksponencijalni pad hemoglobina. Flordalov farmakokinetički model za izračunavanje intraoperativnih gubitaka krvi zasnovan na padu hemoglobina mnogo bolje odražava gubitke krvi u toku carskog reza u odnosu na modele zasnovane na relativnom ili apsolutnom padu hematokrita, za analizirani uzorak trudnica. Tako za određivanje intraoperativnih gubitaka krvi kod trudnica koje se porađaju carskim rezom može se koristiti i originalni Flordalov model, ali i modifikovani modeli u kojima se zapremina cirkulišuće krvi računa prema jednačini (2.10) [39], a koja je prilagođena trudnicama, odnosno prema jednačini (2.9) [19] koja je zasnovana na indeksu telesne mase.

6.1.3. Ispitivanje paralelizma prava dobijenih korelacijom vizuelno procenjenih (x) i indirektno određenih (y) gubitaka krvi kod trudnica i netrudnih pacijentkinja

Prema rezultatima prikazanim u dosadašnjem tekstu utvrđeno je da je najbolji Flordalov indirektan model za određivanje zapremina intraoperativnih gubitaka krvi opisan formulom (2.16) [4] i kod netrudnih pacijentkinja podvrgnutih ginekološkim operacijama i kod trudnica porođenih carskim rezom. Za određivanje zapremina cirkulišuće krvi korišćena je jednačina Nadlera (2.5) [14] za žene i u slučaju netrudnih i u slučaju trudnih pacijentkinja.

Urađeno je poređenje Flordalovog modela [4] za izračunavanje intraoperativnih gubitaka krvi kod trudnica i netrudnih pacijentkinja. No, prvo je izvršeno poređenje zapremina cirkulišuće krvi kod trudnica i netrudnih pacijentkinja dobijenih prema Nadlerovoj jednačini (2.5) [14].

Određene su zapremine cirkulišuće krvi PBV trudnica i netrudnih pacijentkinja prema formuli Nadlera (2.5) i dobijeni rezultati su prikazani u tabeli 6.

Iz tabele 6 vidi se da se zapremine cirkulišuće krvi PBV kod trudnica statistički značajno

razlikuju u odnosu na zapremine cirkulišuće krvi kod netrudnih pacijentkinja, što je u skladu sa fiziološkim povećanjem zapremine cirkulišuće krvi u poslednjem trimestru trudnoće [36].

Tabela 6. Zapremine cirkulišuće krvi *PBV* računane po formuli Nadlera (2.5) [14] za trudnice i netrudne pacijentkinje

Zapremine cirkulišuće krvi, <i>PBV</i> , (L)	Trudnice (n=988)	Netrudne pacijentkinje (n=499)
Srednja vrednost	4,48	4,19
±SD	0,58	0,51
Medijana	4,44	4,17
Interval	2,72-6,96	2,94-6,04

Izračunati gubici krvi u toku operacije *V* prema formuli Flordala (2.16) [4], odnosno relativni gubici krvi *RV* u toku operacije prema obrascu (2.17) za trudnice i netrudne pacijentkinje prikazani su u tabeli 7. Interesantno je da i pored razlike u zapremini cirkulišuće krvi, izračunati gubici krvi u toku operacije *V* (2.16) za trudnice ($0,47 \pm 0,33$ L) u odnosu na zapreminu intraoperativno izgubljene krvi netrudnih pacijentkinja ($0,43 \pm 0,31$ L) nisu pokazali statistički značajnu razliku ($p = 0,055$). Poređenje relativnih gubitaka krvi *RV* (2.17) kod trudnica ($0,104 \pm 0,070$) i netrudnih pacijentkinja ($0,104 \pm 0,074$) potvrđuje odsustvo razlike gubitaka krvi u toku operacije između ova dva uzorka ($p = 0,95$).

Indirektni gubici krvi kod trudnica i netrudnih pacijentkinja, računati na osnovu jednačine (2.16), upoređivani su i u odnosu na vizuelno procenjene gubitke i dobijene su dve linearne korelacije $y = 0,255 + 0,750 \cdot x$ (za netrudne pacijentkinje) i $y = 0,164 + 0,602 \cdot x$ (za trudne pacijentkinje).

Analiza kovarijanse, *ANCOVA* test, korišćen je u cilju ispitivanja paralelizma dobijenih

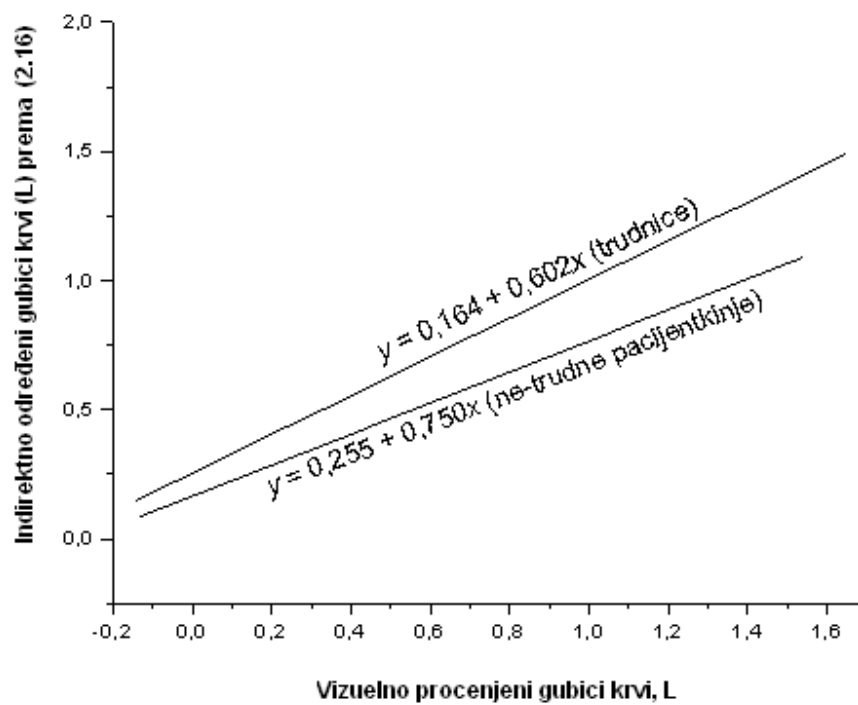
regresionih prava. Naime, testirana je nulta hipoteza H_0 da su dve prave paralelne (odnosno da ne postoji statistički značajna razlika između nagiba ispitivanih prava) u odnosu na alternativnu hipotezu H_1 da ispitivane prave nisu paralelne (postoji statistički značajna razlika između nagiba posmatranih prava), na nivou značajnosti, $\alpha = 0,95$. Primenom *ANCOVA* testa utvrđeno je da su regresione prave $y = 0,255 + 0,750 \cdot x$ (za netrudne pacijentkinje) i $y = 0,164 + 0,602 \cdot x$ (za trudne pacijentkinje) dobijene korelacijom intraoperativnih gubitaka krvi koji su vizuelno procenjeni (x) sa gubicima krvi koji su određeni indirektno (y) primenom jednačine Flordala (2.16) [4] statistički paralelne ($p = 0,7782$, prihvata se nulta hipoteza). *ANCOVA* test je potvrdio da između posmatranih nagiba regresionih prava (za netrudne pacijentkinje i za trudnice) ne postoji statistički značajna razlika (grafikon 21).

Tabela 7. Indirektno određeni gubici krvi tokom operacij, V prema Flordalovoj jednačini (2.16) [4] i relativni gubici krvi RV za trudnice i netrudne pacijentkinje

	Trudnice (n=988)	Netrudne pacijentkinje (n=499)
Izračunati gubici krvi po Flordalu, L		
Srednja vrednost	0,47	0,43
±SD	0,33	0,31
Medijana	0,39	0,37
Interval	0,03-2,62	0,03-2,11
Relativni gubici krvi		
Srednja vrednost	0,104	0,104
±SD	0,070	0,074
Medijana	0,09	0,09
Interval	0,01-0,40	0,01-0,39

Stoga dobijena je još jedna potvrda da se jednačina Flordala (2.16) [4] za određivanje gubitaka krvi u toku operacija sa relativno visokom preciznošću može koristiti i za

izračunavanje intraoperativnih gubitaka krvi u toku porođaja carskim rezom.



Grafikon 21. Paralelne regresione linije $y = 0,255 + 0,750 \cdot x$ (za netrudne pacijentkinje) i $y = 0,164 + 0,602 \cdot x$ (za trudnice)

6.2. Nove formule za izračunavanje zapremine cirkulišuće krvi i zapremine intraoperativnih gubitaka krvi

6.2.1. Nove formule za izračunavanje zapremine cirkulišuće krvi i zapremine intraoperativnih gubitaka krvi u toku ginekoloških operacija kod netrudnih pacijentkinja

U cilju pronalaženja novih formula za određivanje zapremine intraoperativnih gubitaka krvi rađena je klasična regresiona analiza.

Kombinacijom Nadlerove formule (2.5) [4] za određivanje zapremina cirkulišuće krvi i Flordalove formule [4] za određivanje zapremine intraoperativnih gubitaka krvi dobijena je sledeća relacija

$$V = a \cdot BW \cdot \ln \frac{Hb_{preop}}{Hb_{postop}} + b \cdot H^3 \cdot \ln \frac{Hb_{preop}}{Hb_{postop}} + c \cdot \ln \frac{Hb_{preop}}{Hb_{postop}}, \quad (6.4)$$

gde je V zapremina intraoperativnih gubitaka krvi tokom operacije u litrima, BW telesna masa u kilogramima, H telesna visina u metrima, Hb_{preop} i Hb_{postop} preoperativni i postoperativni nivo hemoglobina u g/dL. Jednačina (6.4) biće korišćena za određivanje „optimalnih“ vrednosti, nepoznatih parametara a , b i c , primenom procedure srednje kvadratne greške. Naime, „optimalni“ parametri su oni za koje je kvadratno odstupanje vizuelno procenjenih gubitaka krvi u odnosu na indirektno izračunate gubitke primenom jednačine (6.4) minimalno.

Kada su u analizu uzete karakteristike uzorka od 499 netrudnih pacijentkinja, sa intervalom poverenja od $\alpha = 95\%$ utvrđeni su „optimalni“ parametri jednačine (6.4) $a = -0,0098 \pm 0,0119$, $b = 0,0964 \pm 0,0807$ i $c = 2,4142 \pm 1,1393$, pri čemu je srednja kvadratna greška (MSE)

iznosila 0,0373. Ostali statistički parametri, kao što su koeficijent korelacije p i F vrednost nisu pouzdani jer jednačina (6.4) nema slobodan član. Poređenja radi, kada su korelirani podaci zapremina intraoperativnih gubitaka krvi koji su vizuelno procenjeni sa indirektno određenim gubicima računatim prema originalnoj Flordalovoj formuli (2.16) MSE je iznosila 0,083.

U cilju traženja formule koja će dati najmanje kvadratno odstupanje vizuelno procenjenih intraoperativnih gubitaka krvi u odnosu na izračunate gubitke, umesto kuba visine, korišćen je kvadrat visine i prvi stepen visine pacijentkinja (svi ostali podaci su isti)

$$V = a \cdot BW \cdot \ln \frac{Hb_{preop}}{Hb_{postop}} + b \cdot H^2 \cdot \ln \frac{Hb_{preop}}{Hb_{postop}} + c \cdot \ln \frac{Hb_{preop}}{Hb_{postop}}, \quad (6.5)$$

$$V = a \cdot BW \cdot \ln \frac{Hb_{preop}}{Hb_{postop}} + b \cdot H \cdot \ln \frac{Hb_{preop}}{Hb_{postop}} + c \cdot \ln \frac{Hb_{preop}}{Hb_{postop}}. \quad (6.6)$$

Interesantno je da u slučaju regresione analize vizuelno procenjenih gubitaka krvi sa indirektno određenim gubicima krvi i prema formuli (6.5) i prema formuli (6.6), srednje kvadratne greške MSE imale su istu vrednost kao i kada su vizuelno procenjeni gubici krvi analizirani u odnosu na indirektno određene gubitke prema formuli (6.4) i iznosile su 0,0373, sa minornim razlikama na petoj decimali.

Ovakvi rezultati navode na zaključak da je za indirektno izračunavanje intraoperativnih gubitaka krvi važniji odnos telesne visine i telesne mase, nego same vrednosti mase, odnosno visine pacijentkinje. Svakako da u obrascima (6.4), (6.5) i (6.6) osim odnosa telesne mase i telesne visine, za izračunavanje intraoperativnih gubitaka krvi neophodno je poznavati i odnos preoperativnih i postoperativnih vrednosti hemoglobina i uzeti u obzir njihov logaritamski

odnos.

Kombinacijom Nadlerove formule za izračunavanje zapremine cirkulišuće krvi (2.5) [14] i Staffordove formule (2.14) [39] za izračunavanje intraoperativnih gubitaka dobijena je relacija

$$V = a \cdot BW \cdot \ln \frac{Hct_{preop} - Hct_{postop}}{Hct_{preop}} + b \cdot H^3 \cdot \ln \frac{Hct_{preop} - Hct_{postop}}{Hct_{preop}} + c \cdot \ln \frac{Hct_{preop} - Hct_{postop}}{Hct_{preop}}, \quad (6.7)$$

gde je Hct_{preop} preoperativni nivo, a Hct_{postop} postoperativni nivo hematokrita u %, dok su ostali simboli isti kao i za jednačinu (6.4). Analiza vizuelno procenjenih gubitaka krvi sa indirektno određenim gubicima računatim prema formuli (6.7), a na osnovu podataka za 499 netrudnih pacijentkinja dala je kao rezultat $MSE = 0,0452$, dok ostali statistički parametri nisu pouzdani jer jednačina (6.7) nema slobodan član. Kvadratna greška odnosa vizuelno procenjenih gubitaka krvi sa indirektno određenim gubicima po formuli (6.4) je manja nego kada su vizuelno procenjeni gubici korelirani sa indirektno izračunatim intraoperativnim gubicima prema formuli (6.7), tako će za daljnju analizu biti zanimljiva ona relacija koja daje manje kvadratno odstupanje procenjenih i indirektno određenih gubitaka krvi. No, ipak kako bi prethodno postavljena pretpostavka da je za izračunavanje intraoperativnih gubitaka krvi važan odnos visine i mase bila ispitana, urađena je regresiona analiza i za relacije u kojima se umesto kuba visine kao kod (6.7) pojavljuje kvadrat visine i vrednost visine na prvom stepenu, dok svi ostali parametri ostaju isti

$$V = a \cdot BW \cdot \ln \frac{Hct_{preop} - Hct_{postop}}{Hct_{preop}} + b \cdot H^2 \cdot \ln \frac{Hct_{preop} - Hct_{postop}}{Hct_{preop}} + c \cdot \ln \frac{Hct_{preop} - Hct_{postop}}{Hct_{preop}}, \quad (6.8)$$

$$V = a \cdot BW \cdot \ln \frac{Hct_{preop} - Hct_{postop}}{Hct_{preop}} + b \cdot H \cdot \ln \frac{Hct_{preop} - Hct_{postop}}{Hct_{preop}} + c \cdot \ln \frac{Hct_{preop} - Hct_{postop}}{Hct_{preop}}. \quad (6.9)$$

Za analizu indirektno određenih gubitaka krvi prema formulama (6.8) i (6.9) u odnosu na vizuelno procenjene podatke, a u kojima se traže „optimalni“ parametri a , b i c , korišćeni su podaci uzorka netrudnih pacijentkinja. Nezavisno od toga da li su vizuelno procenjeni gubici analizirani u odnosu na indirektno određene gubitke tokom operacije dobijeni primenom jednačine (6.8) ili (6.9), srednja kvadratna greška iznosi 0,0452 i ista je kao kad je analiza rađena sa jednačinom (6.7).

Dobijeni rezultati potvrđuju pretpostavku da je za određivanje gubitaka krvi u toku operacije važan odnos telesne mase i telesne visine. Kako su u analizi jednačina (6.4)-(6.9) korišćeni isti podaci, biološki podaci 499 netrudnih pacijentkinja, može se pretpostaviti da osim odnosa mase i visine na rezultat utiče i da li je praćena promena nivoa hemoglobina ili hematokrita. Ukoliko se prati nivo hemoglobina jednačine (6.4)-(6.6), srednja kvadratna greška je niža, $MSE = 0,0373$, nego ukoliko se prati nivo hematokrita jednačine (6.7)-(6.9), i iznosi 0,0452. Na osnovu toga, praćenje pada hemoglobina daje bolje statističke parametre. Dobijen je modifikovan jednokompartmanski model za određivanje zapremine intraoperativnih gubitaka krvi, koji prati promenu hemoglobina postoperativno, kako je i predloženo Flordalovim modelom [4], u kojem su zapravo modifikovani parametri za izračunavanje cirkulišuće zapremine krvi. Naime, iz jednačine (6.4) dobijamo

$$V = (a \cdot BW + b \cdot H^3 + c) \cdot \ln \frac{Hb_{preop}}{Hb_{postop}},$$

gde izraz u zagradi zapravo predstavlja obrazac za izračunavanje zapremine cirkulišuće krvi. Koristeći već dobijene parametre a , b i c , dobijen je novi modifikovani izraza za izračunavanje zapremine cirkulišuće krvi kod netrudnih pacijentkinja:

$$BV = -0,0098 \cdot BW + 0,0964 \cdot H^3 + 2,4142, \quad (6.10)$$

gde je BW telesna masa u kilogramima, H telesna masa u metrima, a BV zapremina cirkulišuće krvi u litrima. Izraz (6.10) zahteva daljnju potvrdu, odnosno istraživanje u kojem će biološki parametri ispitivanih subjekata biti iskorišćeni za indirektno određivanje zapremine cirkulišuće krvi i upoređivani sa zapreminom krvi koja je određena primenom obeleženog albumina, što predstavlja zlatni standard u određivanju zapremine cirkulišuće krvi. Zasada, formula (6.10) se može smatrati samo predlogom novog načina za izračunavanje zapremine cirkulišuće krvi kod žena.

Ispitano je još nekoliko različitih formula za indirektno određivanje intraoperativnih gubitaka krvi. Formule (6.4)-(6.6) su modifikovane tako da poslednji parametar c u jednačini bude slobodan član umesto da množi logaritam odnosa preoperativnih i postoperativnih vrednosti hemoglobina, te su dobijene formule

$$V = a \cdot BW \cdot \ln \frac{Hb_{preop}}{Hb_{postop}} + b \cdot H^3 \cdot \ln \frac{Hb_{preop}}{Hb_{postop}} + c, \quad (6.11)$$

$$V = a \cdot BW \cdot \ln \frac{Hb_{preop}}{Hb_{postop}} + b \cdot H^2 \cdot \ln \frac{Hb_{preop}}{Hb_{postop}} + c , \quad (6.12)$$

$$V = a \cdot BW \cdot \ln \frac{Hb_{preop}}{Hb_{postop}} + b \cdot H \cdot \ln \frac{Hb_{preop}}{Hb_{postop}} + c . \quad (6.13)$$

A zatim je ispitana i formula u kojoj ne figuriše visina kao telesni parametar od važnosti za određivanje intraoperativnih gubitaka, kako bi se ispitala hipoteza da je za izračunavanje intraoperativnih gubitaka važan odnos telesne mase i visine, odnosno ispitana je formula

$$V = a \cdot BW \cdot \ln \frac{Hb_{preop}}{Hb_{postop}} + b . \quad (6.14)$$

Modifikovane su i formule (6.7)-(6.9) tako da parametar c umesto da množi relativnu promenu hematokrita postoperativno, postaje slobodni član, što dovodi do formiranja sledećih izraza

$$V = a \cdot BW \cdot \ln \frac{Hct_{preop} - Hct_{postop}}{Hct_{preop}} + b \cdot H^3 \cdot \ln \frac{Hct_{preop} - Hct_{postop}}{Hct_{preop}} + c , \quad (6.15)$$

$$V = a \cdot BW \cdot \ln \frac{Hct_{preop} - Hct_{postop}}{Hct_{preop}} + b \cdot H^2 \cdot \ln \frac{Hct_{preop} - Hct_{postop}}{Hct_{preop}} + c, \quad (6.16)$$

$$V = a \cdot BW \cdot \ln \frac{Hct_{preop} - Hct_{postop}}{Hct_{preop}} + b \cdot H \cdot \ln \frac{Hct_{preop} - Hct_{postop}}{Hct_{preop}} + c. \quad (6.17)$$

I ovom slučaju je ispitana mogućnost da se intraoperativni gubici krvi računaju na osnovu mase, bez vrednosti visine, te je dobijen izraz

$$V = a \cdot BW \cdot \ln \frac{Hct_{preop} - Hct_{postop}}{Hct_{preop}} + b. \quad (6.18)$$

Izrazi (6.11)-(6.18) za indirektno određivanje intraoperativnih gubitaka krvi analizirani su u odnosu na vizuelno procenjene gubitke krvi korišćenjem podataka 499 netrudnih pacijentkinja koje su bile podvrgnute ginekološkim operacijama, primenom klasične regresione analize, a dobijeni statistički parametri prikazani su u tabeli 8.

Ako se pažljivo pogleda tabela 8, može se videti da slične statističke parametre imaju jednačine (6.11)-(6.13) u kojima se intraoperativni gubici određuju na osnovu pada hemoglobina, uz razliku da li se u jednačini određuje kub visine (6.11), kvadrat telesne visine (6.12) i vrednost telesne visine na prvom stepenu (6.13).

Tabela 8. Statistički parametri novih formula (6.11)-(6.18) za indirektno određivanje intraoperativnih gubitaka krvi kod netrudnih pacijentkinja dobijeni linearnom regresijom sa vizuelno procenjenim gubicima

	<i>MSE</i>	r^2	<i>r</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
Jednačina (6.11)	0,0379	0,345	0,587	130,585	$2,751 \cdot 10^{-46}$
Jednačina (6.12)	0,0372	0,356	0,597	137,261	$3,604 \cdot 10^{-48}$
Jednačina (6.13)	0,0368	0,363	0,602	141,194	$2,903 \cdot 10^{-49}$
Jednačina (6.14)	0,0399	0,309	0,556	222,243	$8,273 \cdot 10^{-42}$
Jednačina (6.15)	0,0437	0,244	0,494	80,085	$7,232 \cdot 10^{-31}$
Jednačina (6.16)	0,0434	0,248	0,498	81,920	$1,814 \cdot 10^{-31}$
Jednačina (6.17)	0,0434	0,249	0,499	82,351	$1,312 \cdot 10^{-31}$
Jednačina (6.18)	0,0451	0,220	0,469	140,213	$1,146 \cdot 10^{-28}$

Budući da statistički parametri kod jednačina (6.11)-(6.13) variraju samo na nivou četvrte, odnosno treće decimale, a jednačina (6.14) gde se ne koristi telesni parametar visina ima nešto lošije statističke parametre, može se još jednom potvrditi da je odnos telesne mase i telesne visine važan za određivanje intraoperativnih gubitaka krvi. Ipak, iznenađuje činjenica da statistički parametri korelacije intraoperativnih gubitaka krvi izračunatih na osnovu telesne mase i pada hemoglobina (bez telesne visine) – jednačina (6.14) sa vizuelno procenjenim gubicima krvi nisu lošiji u odnosu na parametre dobijene u korelaciji vizuelno procenjenih

gubitaka sa izračunatim intraoperativnim gubicima krvi gde figuriše i telesni parametar visine (kub, kvadrat ili prvi stepen vrednosti telesne visine) - jednačine (6.11)-(6.13). Na kraju da bi tačno utvrdili uticaj odnosa mase i visine pri indirektnom određivanju intraoperativnih gubitaka krvi zasnovano mna eksponencijalnom postoperativnom padu hemoglobina, urađena je regresiona analiza između vizuelno procenjenih i indirektno određenih gubitaka krvi na osnovu formule

$$V = a \cdot \frac{BW}{H^2} \cdot \ln \frac{Hb_{preop}}{Hb_{postop}} + b, \quad (6.19)$$

gde odnos $\frac{BW}{H^2}$ predstavlja indeks telesne mase ili *body mass index BMI*. Zanimljivo je da kada su korišćeni podaci netrudnih pacijentkinja, te su analizirani vizuelno procenjeni gubici krvi sa indirektno određenim gubicima krvi, a na osnovu formule (6.19), pri čemu su traženi „optimalni“ parametri a i b , dobijene su sledeće statističke vrednosti: $MSE = 0,0399$, $r^2 = 0,310$, $r = 0,556$, te $F = 222,923$ i $p = 6,538 \cdot 10^{-42}$, koje su gotovo identične sa statističkim vrednostima dobijenim primenom jednačine (6.14), što se vidi iz tabele 8. Iako se pri primeni formule (6.19) u odnosu na formulu (6.14) za izračunavanje intraoperativnih gubitaka krvi u regresionoj analizi sa vizuelno procenjenim gubicima krvi očekivalo poboljšanje intraoperativnih gubitaka krvi, ovakvo poboljšanje izostaje. Uzrok tome može da bude i specifičan uzorak, čiji je BMI ($25,47 \pm 4,25$, medijana 24,97) blizu normalne vrednosti, a telesna masa ($70,15 \pm 12,14$ kg) blizu idealne. Verovatno je da kod uzorka sačinjenog od

pretežno gojaznih žena, $BMI > 30$, od puno većeg značaja da li se zapremina intraoperativnih gubitaka krvi računa samo na osnovu telesne mase pacijentkinje ili se uzima u obzir i visina, odnosno BMI , jer za razliku od normalno uhranjenih, kod kojih je zapremina krvi oko 66 mL/kg, kod gojaznih može biti i ispod 43 mL/kg [15]. Uzimajući u obzir specifične telesne karakteristike uzorka netrudnih pacijentkinja, slični statistički parametri pri regresionoj analizi indirektno određenih gubitaka krvi koji uzimaju samo telesnu masu pacijentkinje (6.14) i onih koji su dobijeni primenom BMI (6.19), a u korelaciji sa vizuelno procenjenim intraoperativnim gubicima krvi postaju manje iznenađujući.

Slične statističke vrednosti parametara pokazuju međusobno i jednačine (6.15)-(6.18) analizirane u odnosu na vizuelno procenjene gubitke krvi, kod kojih je praćen pad hematokrita postoperativno i uz to, za sve tri jednačine statistički parametri su lošiji u poređenju sa parametrima za jednačine (6.11)-(6.14). U slučaju praćenja intraoperativnih gubitaka krvi na osnovu pada vrednosti hematokrita postoperativno, statistički parametri dobijeni u korelaciji indirektno određenih gubitaka krvi na osnovu formule (6.18) sa vizuelno procenjenim gubicima krvi su malo lošiji u odnosu na parametre dobijene u korelaciji indirektno određenih gubitaka krvi prema formulama (6.15)-(6.17) sa vizuelno procenjenim gubicima krvi. Dobijeni rezultati su očekivani, ako se uzme u obzir da u formuli (6.18) za indirektno određivanje intraoperativnih gubitaka krvi figuriše samo telesna masa, dok u formulama (6.15)-(6.17) pored telesne mase figuriše i telesna visina.

Pošto jednačine (6.11)-(6.13) imaju gotovo identične statističke pokazatelje i sličnu vrednost MSE sa jednačinom (6.4), bez nekog značajnijeg poboljšanja, za intraoperativne

gubitke krvi kod žena može se koristiti formula (6.4) sa već predloženim parametrima a , b i c , određenim na osnovu regresione analize ili bilo koja od jednačina (6.11)-(6.13). Na primer za jednačinu (6.11) „optimalni“ parametri na nivou značajnosti $\alpha = 95 \%$ su $a = 0,004 \pm 0,0115$, $b = 0,4624 \pm 0,1742$ i $c = 0,0472 \pm 0,0292$.

Stoga, kao nove jednačine za određivanje intraoperativnih gubitaka krvi kod žena predložene su

$$V = (-0,0098 \cdot BW + 0,0964 \cdot H^3 + 2,4142) \cdot \ln \frac{Hb_{preop}}{Hb_{postop}} \quad i$$

$$V = 0,004 \cdot BW \cdot \ln \frac{Hb_{preop}}{Hb_{postop}} + 0,4624 \cdot H^3 \cdot \ln \frac{Hb_{preop}}{Hb_{postop}} + 0,0472,$$

gde je V zapremina izgubljene krvi u toku operacija (u litrima), BW telesna masa pacijentkinja u kilogramima, a H visina u metrima, dok su Hb_{preop} i Hb_{postop} preoperativne i postoperativne vrednosti hemoglobina u g/dL.

6.2.2. Nove formule za izračunavanje zapremine cirkulišuće krvi i zapremine intraoperativnih gubitaka krvi u toku carskih rezova kod trudnica

Regresiona analiza je korišćena za pronalaženje novih formula za izračunavanje zapremine intraoperativnih gubitaka krvi, ali i za izračunavanje zapremine cirkulišuće krvi kod trudnica.

Kao i kod netrudnih pacijentkinja, prvo je regresiona analiza primenjena na jednačinu (6.4), koja je dobijena Nadlerovom formulom (2.5) [14] za određivanje zapremine cirkulišuće krvi i Flordalove formule [4] za određivanje intraoperativnih gubitaka krvi, s tim što su ovog puta korišćeni podaci uzorka od 988 trudnica koje su se porodile carskim rezom. Ponovo su traženi „optimalni“ parametri a , b i c za koje je kvadratno odstupanje vizuelno procenjenih gubitaka krvi u odnosu na indirektno izračunate gubitke primenom jednačine (6.4) bilo minimalno.

Sa intervalom poverenja od $\alpha = 95\%$ utvrđeno je da su „optimalni“ parametri jednačine (6.4): $a = 0,011 \pm 0,0103$, $b = 0,4307 \pm 0,3091$ i $c = 1,0049 \pm 1,3891$, a MSE je 0,0852. Kao i kod netrudnih pacijentkinja, ostali statistički parametri, kao što su koeficijent korelacije p i F vrednost nisu pouzdani jer jednačina (6.4) nema slobodan član. Ako uporedimo $MSE = 0,0852$ koja je dobijena u korelaciji vizuelno procenjenih gubitaka krvi sa indirektno određenim gubicima računatim prema jednačini (6.4), sa $MSE = 0,0878$ koja je dobijena analizom intraoperativnih gubitaka krvi koji su vizuelno procenjeni sa gubicima izračunatim prema originalnoj Flordalovoj formuli (2.16) [4] vidimo da postoji blago poboljšanje srednjeg kvadratnog odstupanja primenom jednačine (6.4).

Urađena je regresiona analiza vizuelno procenjenih gubitaka krvi u odnosu na izračunate gubitke, gde se umesto kuba telesne visine, uvrštava kvadrat visine - jednačina (6.5), odnosno sama visina pacijentkinje - jednačina (6.6), a da su pri tom svi ostali podaci trudnice ostali neizmenjeni. Kao i kod netrudnih pacijentkinja, bez obzira na to da li je regresiona analiza vizuelno procenjenih gubitaka krvi rađena u odnosu na indirektno izračunate gubitke prema formuli (6.5) ili (6.6), srednja kvadratna odstupanja bila su ista kao kada je analiza rađena u odnosu na jednačinu (6.4), odnosno MSE je iznosila 0,0852, sa minornim razlikama na petoj decimali. Stoga, i kod trudnica, kao i kod netrudnih pacijentkinja moramo pretpostaviti da je za indirektno izračunavanje intraoperativnih gubitaka krvi važan odnos telesne visine i telesne

mase.

U cilju pronalaženja formule na osnovu koje se može indirektno odrediti gubitak krvi u toku carskih rezova kod trudnica, te pronalaženja formule za određivanje gubitaka krvi koja kada se uporedi sa vizuelno procenjenim gubicima daje manje kvadratno odstupanje pokušano je i sa formulama (6.7)-(6.9), s tim što su ovog puta korišćeni podaci uzorka trudnih pacijentkinja porođenih carskim rezom i traženi su „optimalni“ parametri a , b i c . U formulama (6.7)-(6.9) perioperativni gubici krvi se računaju na osnovu pada hematokrita postoperativno, dok su ostali podaci, telesna visina i telesna masa, u istim relacijama kao i u formulama (6.4)-(6.6). Analiza vizuelno procenjenih gubitaka krvi sa indirektno određenim gubicima računatim prema formulama (6.7)-(6.9), bez obzira na to koja je od tri formule primenjena, daje istu srednju kvadratnu grešku, odnosno $MSE = 0,1697$, dok ostali statistički parametri nisu pouzdani jer jednačine (6.7)-(6.9) nemaju slobodan član. Kvadratna greška odnosa vizuelno procenjenih gubitaka krvi sa indirektno određenim gubicima prema formulama (6.4)-(6.6) je dvostruko manja nego kada su vizuelno procenjeni gubici analizirani sa indirektno izračunatim intraoperativnim gubicima prema formulama (6.7)-(6.9), tako će za daljnju analizu biti zanimljive jednačine (6.4)-(6.6), a pre svega jednačina (6.4). No, rezultati dobijeni regresionom analizom vizuelno procenjenih gubitaka krvi u odnosu na indirektno određene gubitke prema formulama (6.7)-(6.9) daju nam dragocene podatke, da i kod trudnica za određivanje intraoperativnih gubitaka krvi treba tražiti odnos telesne mase i telesne visine, te da je taj odnos važniji od same visine, odnosno mase trudnice, bez obzira što masa trudnice podrazumeva i masu ploda i masu plodove vode. Takođe pokazuju da indirektno određeni gubici krvi na osnovu pada hemoglobina (prema jednokompartmanskome modelu, eksponencijalnog opadanja hemoglobina) daju mnogo bolju (dvostruko bolju) regresionu pravu, nego kada se u obzir uzme relativni pad hematokrita.

Budući da je kvadratno odstupanje zapremina intraoperativnih gubitaka krvi računatih prema formuli (6.4) sa „optimalnim“ parametrima a , b i c u odnosu na vizuelno procenjene gubitke, a u poređenju sa kvadratnim odstupanjem zapremina gubitaka krvi računatih prema originalnoj Flordalovoj formuli (2.16) nešto manje, formula (6.4) se može koristiti za dobijanje zapremine cirkulišuće krvi. Naime, ako se iz jednačine (6.4) ispred zagrade izvuče zajednički množilac (logaritam odnosa preoperativnog i postoperativnog hemoglobina) u zagradi ostaje parametar a koji množi telesnu masu, parametar b koji množi kub telesne visine i parametar c , odnosno izraz koji se dobija omogućava izračunavanje zapremine cirkulišuće krvi kod trudnica

$$BV = 0,011 \cdot BW + 0,4307 \cdot H^3 + 1,0049 \quad (6.20)$$

Izraz (6.20), kao i izraz (6.10) zahteva daljnju potvrdu, odnosno istraživanje u kojem će biološki parametri ispitivanih subjekata biti iskorišćeni za indirektno određivanje zapremine cirkulišuće krvi i upoređivani sa zapreminom krvi koja je određena primenom zlatnog standarda – određivanje zapremine cirkulišuće krvi primenom obeleženog albumina.

Nijedna do sada ispitana formula na uzorku trudnica nije dala značajno smanjenje kvadratne greške u odnosu na originalnu Flordalovu (2.16) jednačinu za izračunavanje gubitaka krvi u toku carskih rezova pri poređenju sa vizuelno procenjenim gubicima krvi. Stoga, ispitivane su i formule (6.11)-(6.18).

Izrazi (6.11)-(6.13) i (6.15)-(6.17) su modifikacija (6.4)-(6.9), s tim što parametar c postaje slobodan član. Formule (6.14) i (6.18) omogućavaju izračunavanje intraoperativnih gubitaka

krvi samo na osnovu telesne mase, bez telesne visine, s tim što (6.14) prati pad hemoglobina, a (6.18) pad hematokrita.

Regresionom analizom vizuelno procenjenih gubitaka krvi korišćenjem podataka 988 trudnica porođenih carskim rezom u odnosu na indirektno određene gubitke krvi primenom jednačina (6.11)-(6.18), a u potrazi za „optimalnim“ parametrima dobijeni statistički parametri prikazani su u tabeli 9.

Tabela 9. Statistički parametri novih formula (6.11)-(6.18) za indirektno određivanje intraoperativnih gubitaka krvi kod trudnica

	<i>MSE</i>	r^2	<i>r</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
Jednačina (6.11)	0,0533	0,241	0,491	156,727	$8,032 \cdot 10^{-60}$
Jednačina (6.12)	0,0535	0,239	0,489	154,780	$3,525 \cdot 10^{-59}$
Jednačina (6.13)	0,0536	0,237	0,487	153,207	$1,469 \cdot 10^{-58}$
Jednačina (6.14)	0,0537	0,236	0,485	153,871	$1,079 \cdot 10^{-59}$
Jednačina (6.15)	0,0648	0,078	0,280	41,797	$3,775 \cdot 10^{-18}$
Jednačina (6.16)	0,0633	0,099	0,316	54,441	$3,742 \cdot 10^{-23}$
Jednačina (6.17)	0,0620	0,117	0,342	65,256	$2,434 \cdot 10^{-27}$
Jednačina (6.18)	0,0684	0,027	0,164	27,271	$2,157 \cdot 10^{-7}$

Iz tabele 9, može se zaključiti da slične statističke parametre imaju jednačine (6.11)-(6.14)

u kojima se intraoperativni gubici određuju na osnovu pada hemoglobina. S druge strane, međusobno slične statističke vrednosti parametara dobijene su i kada su korišćene jednačine (6.15)-(6.18), kod kojih je praćen pad hematokrita.

Statistički parametri koji su dobijeni regresionom analizom indirektno određenih gubitaka krvi izračunati primenom jednačina (6.11)-(6.14) u odnosu na vizuelno procenjene gubitke su bolji u poređenju sa parametrima koje su dobijeni analizom gubitaka krvi izračunatim primenom jednačina (6.15)-(6.18). Kao i kod netrudnih pacijentkinja, i kod trudnica, hemoglobin je bio bolji parametar u indirektnom određivanju perioperativnih gubitaka krvi u odnosu na hematokrit. Jednačine (6.11)-(6.14) imaju gotovo identične statističke pokazatelje i značajno manju vrednost *MSE* u odnosu na statističke parametre dobijene primenom jednačine (6.4) i korelirane sa vizuelno procenjenim gubicima, te se za izračunavanje intraoperativnih gubitaka krvi može koristiti bilo koja od jednačina (6.11)-(6.14) uz dobijene odgovarajuće parametre *a*, *b* i *c*, uključujući i formulu (6.14) koja se zasniva samo na telesnoj masi i padu hemoglobina postoperativno. Važno je naglasiti da dobijeni rezultati pokazuju da se za indirektno određivanje intraoperativnih gubitaka krvi tokom carskih rezova može koristiti i formula (6.14), koja čak ne uzima u obzir visinu pacijentkinja već samo telesnu masu trudnice, koja podrazumeva i masu ploda i masu plodove vode.

Koristeći podatke od uzorka trudnica i primenom regresione analize vizuelno procenjenih gubitaka krvi u odnosu na indirektno izračunate gubitke primenom jednačine (6.11), dobijeni su „optimalni“ parametri na nivou značajnosti $\alpha = 95 \%$ i to: $a = 0,0115 \pm 0,0079$,

$b = 0,1905 \pm 0,1435$ i $c = 0,3158 \pm 0,0255$.

Drugim rečima, za određivanje intraoperativnih gubitaka kod trudnica koje se porađaju carskim rezom može se koristiti sledeća formula

$$V = 0,0115 \cdot BW \cdot \ln \frac{Hb_{preop}}{Hb_{postop}} + 0,1905 \cdot H^3 \cdot \ln \frac{Hb_{preop}}{Hb_{postop}} + 0,3158,$$

gde je V zapremina izgubljene krvi u toku operacija (u litrima), BW telesna masa pacijentkinja u kilogramima, a H visina u metrima, dok su Hb_{preop} i Hb_{postop} preoperativne i postoperativne vrednosti hemoglobina u g/dL.

Ipak, u kliničkim uslovima neophodno je kombinovati indirektno određene gubitke krvi sa vizuelno procenjenim gubicima od strane ginekologa ili anesteziologa [2].

7. ZAKLJUČCI RADA

Na osnovu analize dobijenih rezultata ovog istraživanja kao i njihovim međusobnim upoređivanjem dobijeni su sledeći zaključci:

- Postojeći modeli za indirektno određivanje zapremina krvi (y) u toku ginekoloških operacija sa direktno vizuelno procenjenim gubicima krvi (x) daju statistički značajne linearne korelacije. Najbolja linearna korelacija dobijena je između vizuelno procenjenih gubitaka krvi i indirektno određenih gubitaka krvi u toku ginekoloških operacija na osnovu modela Flordala [4], pri čemu je zapremina cirkulišuće krvi računata ili prema formuli Nadlera [14] ili prema formuli Lemmensa [19].
- Regresionom analizom bioloških podataka uzorka od 499 netrudnih pacijentkinja dobijena je nova formula za izračunavanje zapremine krvi izgubljene u toku ginekoloških operacija

$$V = 0,004 \cdot BW \cdot \ln \frac{Hb_{preop}}{Hb_{postop}} + 0,4624 \cdot H^3 \cdot \ln \frac{Hb_{preop}}{Hb_{postop}} + 0,0472 ,$$

gde je V zapremina izgubljene krvi u toku operacija (u litrima), BW telesna masa pacijentkinja u kilogramima, a H visina u metrima, dok su Hb_{preop} i Hb_{postop} preoperativne i postoperativne vrednosti hemoglobina u g/dL.

- Zapremina cirkulišuće krvi kod žena može se računati po obrascu:

$$BV = -0,0098 \cdot BW + 0,0964 \cdot H^3 + 2,4142 ,$$

gde je BV zapremina cirkulišuće krvi (u litrima), BW telesna masa pacijentkinja u kilogramima, a H visina u metrima.

- Postojeći model Stafforda [39] za indirektno određivanje zapremina izgubljene krvi (y) u toku porođaja carskim rezom sa direktno vizuelno procenjenim gubicima krvi (x) daje statistički značajnu linearnu korelaciju. Linearne korelacije sa boljim statističkim parametrima dobijene su ukoliko su vizuelno procenjeni gubici krvi korelirani sa izračunatim gubicima na osnovu modela Flordala [4], pri čemu zapremina cirkulišuće krvi može biti računata prema formuli Nadlera [14], Lemmensa [19] ili Stafforda [19].

- Regresionom analizom bioloških podataka uzorka od 988 trudnica koje su se porodile carskim rezom dobijena je formula za izračunavanje zapremine krvi

$$V = 0,0115 \cdot BW \cdot \ln \frac{Hb_{preop}}{Hb_{postop}} + 0,1905 \cdot H^3 \cdot \ln \frac{Hb_{preop}}{Hb_{postop}} + 0,3158 ,$$

gde je V zapremina izgubljene krvi u toku operacija (u litrima), BW telesna masa pacijentkinja u kilogramima, a H visina u metrima, dok su Hb_{preop} i Hb_{postop} preoperativne i postoperativne vrednosti hemoglobina u g/dL.

- Zapremina cirkulišuće krvi kod trudnica u trećem trimestru trudnoće može se računati po obrascu

$$BV = 0,011 \cdot BW + 0,4307 \cdot H^3 + 1,0049,$$

gde je BV zapremina cirkulišuće krvi (u litrima), BW telesna masa pacijentkinja u kilogramima, a H visina u metrima.

- U kliničkim uslovima neophodno je kombinovati indirektno određene gubitke krvi sa vizuelno procenjenim gubicima od strane ginekologa ili anesteziologa.

8. LITERATURA

1. Wu WC, Hsieh CH, Huang LC, Chang YY, Hung YC, Chang WC. Surgical Blood loss and laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2009;48(4):400-2.
2. Schorn NM. Measurement of Blood Loss: Review of the Literature. *J Midwifery Womens Health* 2010;55(1):20-7.
3. Božičković N, Popović J, Kolak R, Popović K, Popović D. Application of one-compartmental bio-metric blood loss calculations with transfused blood loss volume taken into account after aneurysmectomy. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2011;36(2):103-8.
4. Flordal PA. Measurement of blood loss in clinical studies. *Eur J Anaesthesiol* 1997;14(14):35-7.
5. Manzone TA, Dam QH, Soltis D, Sagar VV. Blood volume analysis: a new technique and new clinical interest reinvestigate a classic study. *J Nucl Med Technol* 2007;35(2):55-63.
6. Carlin A, Alfirevic Z. Physiological changes of pregnancy and monitoring. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008;22(5):801-23.
7. Kuhn KS, Wojdyla D, Say L, Gulmezoglu AM, VanLook PFA. WHO analysis of causes of maternal death: A systematic review. *Lancet* 2006;367:1066–74.
8. Chanteme`le EB, Gauquelin-Koch G, Duvareille M, Pellet N, Gharib C, Custaud MA. Blood volume measurement: The comparison of pulse dye densitometry and Dill and Costill's methods. *Life Sci* 2006;78:1564 – 9.
9. Gore CJ, Hopkins WG, Burge CM. Errors of measurement for blood volume parameters: a meta-analysis. *J Appl Physiol* 2005;99:1745–58.
10. Tarazi- Fouad F, Calcatti J, Christian R, Armstrong R, Depaul M. Blood volume measurement as a tool in diagnosing syncope. *Am J Med Sci* 2007;334(1):53–6.
11. Fairbanks WF, Klee GG, Wiseman GA, Hoyer JD, Tefferi A, Pettit RM, Silverstein MN. Measurement of Blood Volume and Red Cell Mass: Re-examination of ⁵¹Cr and ¹²⁵I Methods. *Blood Cells Mol Dis* 1996;22(15):169-86.

12. Kreel van BK, Beek van E, Spaanderman MEA, Peters LLH. A new method for plasma volume measurements with unlabeled dextran-70 instead of ¹²⁵I-labeled albumin as an indicator. *Clin Chim Acta* 1988;275:71-80.
13. Rumball CWH, Zil Van P, Rutland MD, Bloomfield FH, Harding JE. A method for assessment of blood volume parameters in pregnant sheep using fluorescein-labeled dextran. *Placenta* 2008;29:15-9.
14. Nadler SB, Hidalgo JU, Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery* 1962; 51:224-32.
15. Feldschuh J, Enson Y. Prediction of the normal blood volume. Relation of blood volume to body habitus. *Circulation* 1977; 56(4):605-12.
16. Baker RJ, Kozoll DD, Meyer KA. The use of surface area as a basis for establishing normal blood volume. *Surg Gynecol Obstet* 1957;104(2):183-9.
17. Allen TH, Peng MT, Chen KP, Huang TF, Chang C, Fang HS. Prediction of blood volume and adiposity in man from body weight and cube of height. *Metabolism* 1956; 5:328-45.
18. Millar NL, Deakin AH, Millar LL, Kinnimonth AWG, Picard F. Blood loss following total knee replacement in the morbidly obese: Effects of computer navigation. *Knee* 2011;18:108-12.
19. Lemmens HJM, Bernstein DP, Brodsky JB. Estimating blood volume in obese and morbidly obese patients. *Obes Sur* 2006;16:773-6.
20. Eknayan G. Adolphe Quetelet (1796–1874)—the average man and indices of obesity. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(1):47–51.
21. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Thomas RJ, Collazo-Clavell ML, Korinek J, Allison TG, Batsis JA et al. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *Int J Obes* 2008; 32(6):959–66.
22. Lemmens HJM, Brodsky JB, Bernstein DP. Estimating ideal body weight- a new formula. *Obes Sur* 2005;15:1082-3.

23. Chamchad D, Horrow JC, Nakhamchik L, Arkoosh VA. Heart rate variability changes during pregnancy: an observational study. *Int J Obstet Anesth* 2007;16:106–9.
24. Fraser RB. Obesity complicating pregnancy. *Curr Obstet Gynaecol* 2006;16:295–8.
25. Dinulović SD. *Opstetricija*. Beograd: Novinsko-izdavačka ustanova; 1996.
26. Dawes M, Chowienzyk PJ. Pharmacokinetics in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001;15(6):819-26.
27. Freyer AM. Drug-prescribing challenges during pregnancy. *Curr Obstet Gynaecol* 2008;18(7):180-5.
28. Weiner CP, Buhimschi C, Swaan P. Drug-prescribing challenges during pregnancy. *Curr Obstet Gynaecol* 2005;15:157-65.
29. Frederiksen MC. Physiological changes in pregnancy and their effect on drug disposition. *Semin Perinatol* 2001; 25(3):120-3.
30. Campbell CD, Physiological Changes of Pregnancy. *Semin Anesth* 2000;19(3):149-56.
31. Lurie S, Rahamim E, Piper I, Golan A, Sadan O. Total and differential leukocyte counts percentiles in normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;136:16–9.
32. Thornton P, Douglas J. Coagulation in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010:1–14.
33. Lee CA, Chi C, Pavord SR. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders – review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors’ Organization. *Haemophilia* 2006; 12: 301–36.
34. Robertson L, Wu O, Langhorne P. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006;132(2):171-96.
35. Rigano S, Ferrazzi E, Boito S, Pennati G, Padoan A, Galan H. Blood flow volume of uterine arteries in human pregnancies determined using 3D and bi-dimensional imaging, angio-Doppler, and fluid-dynamic modeling. *Placenta* 2010;31:37–43.

36. Bose P, Regan F, Paterson-Brown S. Improving the accuracy of estimated blood loss at obstetric haemorrhage using clinical reconstructions. *BJOG* 2006;113:919–24.
37. Duvekot JJ, Cheriex EC, Pieters FA, Menheere PP, Schouten HJ, Peeters LL. Maternal volume homeostasis in early pregnancy in relation to fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 1995: 361-7.
38. Silver HM, Seebeck M, Carlson R. Comparison of total blood volume in normal, preeclamptic and nonproteinuric gestational hypertensive pregnancy by simultaneous measurement of red-cell and plasma volumes. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 87-93.
39. Stafford I, Dildy GA, Clark SL, Belford MA. Visually estimated and calculated blood loss in vaginal and cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:519.e1-e7.
40. Popovic J, Grujic Z. Influence of pregnancy on one-compartmental bio-metric blood loss calculations after caesarean section and gynecological surgery. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2008;33(1):53-9.
41. WHO, Global database on BMI, http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html
42. Murphy DJ, MacGregor H, Munishankar B, McLeod G. A randomised controlled trial of oxytocin 5IU and placebo infusion versus oxytocin 5IU and 30IU infusion for the control of blood loss at elective cesarean section—Pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;142:30–3.
43. Prasertcharoensuk W, Swadpanich U, Lumbiganon P. Accuracy of the blood loss estimation in the third stage of labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2000;71:69–70.
44. Brant HA. Precise estimation of postpartum haemorrhage: Difficulties and importance. *BMJ* 1967;1:398–400.
45. Duthie SJ, Ven D, Yung GLK, Guang DZ, Chan SYW, Ma HK. Discrepancy between laboratory determination and visual estimation of blood loss during normal delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990;38:119–24.

46. Razvi K, Chua S, Arulkumaran S, Ratnam SS. A comparison between visual estimation and laboratory determination of blood loss during the third stage of labour. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1996;36:152–4.
47. Larsson C, Saltvedt S, Wilkund I, Pahlen S, Andolf E. Estimation of blood loss after cesarean section and vaginal delivery has low validity with a tendency to exaggeration. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85:1448–52.
48. Santoso JT, Dinh TA, Omar S, Gei AF, Hanningan EV. Surgical Blood Loss in Abdominal Hysterectomy. *Gynecol Oncol* 2001;82: 364–6.
49. Khan FA, Khan M, Ali A, Chohan U. Estimation of blood loss during Caesarean Section: an audit. *J Pak Med Assoc* 2006: 56(12):572-5.
50. Eipe N, Ponniah M. Perioperative blood assesment- how accurate? *Indian J Anaesth* 2006;50(1):35-8.
51. Kavle JA, Khalfan SS, Stoltzfus RJ, Witter F, Tielsch JM, Caulfield LE. Measurement of blood loss at childbirth and postpartum. *Int J Gynecol Obstet* 2006;95:24-8.
52. Bellad MB, Laxmi BV, Goudar SS, Ashwath K. Standardized Visual Estimation of Blood Loss during Vaginal Delivery with its Correlation Hematocrit Changes—A Descriptive Study. *South Asian Federation of Obstetrics and Gynecology* 2009; 1(1):29-34.
53. Boliston TA. Determination of blood loss during transurethral surgery by cell counts on irrigation fluid. *Ann R Coll Surg Engl* 1984;66:94-5.
54. Nelson GH, Ashford C, Williamson R, Amburn SD. Method for calculating blood loss at vaginal delivery. *South Med J* 1981;74:550–2.
55. Thornton JA. Estimation of blood loss during surgery. *Ann R Coll Surg Engl* 1963;33(3):164–74.
56. Lee MH, Ingvertsen BT, Kirpensteign J, Jensen AL, Kristensen AT. Quantification of surgical blood loss. *Vet Surg* 2006;35:388–93.

57. Johar RS, Smith RP. Assessing gravimetric estimation of intraoperative blood loss. *J Gynecol Surg* 1993;9:151–4.
58. Budny PG, Regan PJ, Roberts AHN. The estimation of blood loss during burns surgery. *Burns* 1993;19:134–7.
59. Chua S, Ho LM, Vanaja K, Nordstrom L, Roy AC, Arulkumaran S. Validation of a laboratory method of measuring postpartum blood loss. *Gynecol Obstet Invest* 1998;46:31–3.
60. Wilcox CF, Hunt AB, Owen CA. The measurement of blood lost during cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1959;77:772–9.
61. Wallace G. Blood loss in obstetrics using a haemoglobin dilution technique. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1967;74:64–7.
62. Freedman M. A new indicator dilution method for the estimation of surgical blood loss. *Anaesthesia* 1984;39:826–31.
63. Holt JM, Mayet FGH, Warner GT, Callender ST. Measurement of blood loss by means of a whole-body counter. *BMJ* 1967; 4:86–8.
64. Read MD, Anderton JM. Radioisotope dilution technique for measurement of blood loss associated with lower segment caesarean section. *Br J Obstet Gynaecol* 1977;84:859–61.
65. Quinlivan WLG, Brock JA. Blood volume changes and blood loss associated with labor. *Am J Obstet Gynecol* 1970;106:843–9.
66. Lyon M, Blaiwas M, Brannam L. Sonographic measurement of the inferior vena cava as a marker of blood loss. *Am J Emerg Med* 2005;23:45–50.
67. Ungjaroenwathana W, Bunyaratavej C, Tosukhowong P, Dissayabutra T. Estimation of Blood Loss in Transurethral Resection of Prostate (TUR-P) by Urine-Strip. *J Med Assoc Thai* 2007; 90 (11): 2409-15.
68. Scalea TM, Holman M, Fuortes M, Baron BJ, Phillips TF, Goldstein AS, et al. Central venous blood oxygen saturation: An early, accurate measurement of volume during hemorrhage. *J Trauma* 1988;28:725–31.

69. Popović J. Matematički principi u farmakokinetici, kompartmentnoj analizi i biofarmaciji, I deo. Novi Sad: Medicinski fakultet; 1999.
70. Lagneau F, Marty J, Beyne P, Tod M. Physiological modeling for indirect evaluation of drug tissular example of antimicrobial prophylaxis during liver surgery. *J Pharmacokn Pharmacodyn* 2005;32:1-32.
71. Bauer LA, Horn JR, Maxon MS, Easterling TR, Shon DD, Strandness DE. Effect of metoprolol and verapamil administered deparately and concurrently after single doses on liver blood flow and drug disposition. *J Clin Pharmacol.* 2000;40:533-43.
72. Palm C, Rydhstroem H. Association of blood loss during delivery to B-hemoglobin. *Gynecol Obstet Invest* 1997;44:66-8.
73. Janošević S, Dotlić R, Erić-Marinković J. Medicinska statistika. Beograd: Medicinski fakultet; 2000.
74. Daglaar P. Introductory statistics with R. New York (USA): Springer; 2008.
75. Lewicki P, Thomas H. Statistics: methods and applications: a comprehensive reference for science, industry and data mining. Tulsa (USA): Statsoft; 2006.
76. Rosner B. Fundamentals of biostatistics. Boston (USA): Cengage Learning; 2006.
77. Heckard RF, Utss JM. Minds on statistics. Boston (USA): Cengage Learning; 2010.
78. Eckborn A, Murray J, Christensen K, Olsen J. An Introduction to Epidemiology for Health Professionals. New York (USA): Springer; 2010.
79. Lang TA, Secic M. How to Report Statistics in medicine. Philadelphia (USA): American college of physicians; 2006.
80. Sabine C, Petrine A. Medical statistics at a glance. New Jersey, (USA): John Wiley and Sons; 2005.
81. Streiner DL, Norman GR. The biostatistics: The bare essentials. Shelton (USA): People's medical publishing house; 2008.

82. Muller KE, Kupper LL, Kleinbaum DG. Applied regression analysis and other multivariable methods. Belmont (USA): Thomson learning; 2008.
83. Broyels RW. Fundamentals of statistics in health administration. Ontario (Canada): Jones and Bartlett publishers; 2006.
84. Crawley MJ. Statistics: an introduction using R. New Jersey (USA): John Wiley and Sons; 2005.
85. Wallnau LB, Gravetter FJ. Essentials of statistics for the behavioral sciences. Boston (USA): Cengage Learning; 2008.
86. Salkind NJ. Statistics for people who (think they) hate statistics. London (UK): SAGE Publications; 2010.
87. Ott RL, Longnecker M. An Introduction to statistical methods and data analysis. Boston (USA): Cengage Learning; 2010.
88. Hocking RR. Methods and applications of linear models: Regression and the analysis of variance. New Jersey (USA): John Wiley and Sons; 2003.
89. Gibbons DR, Hedeker RD. Longitudinal data analysis. New Jersey (USA): CRC Press; 2006.
90. Howell DC. Statistical methods for psychology. Belmont (USA): Thomson learning; 2002.
91. Huck SW. Reading Statistics and research. New Jersey (USA): Pearson custom publishing; 2004.
92. Rutherford A. Introducing ANOVA nad ANCOVA: a GLM approach. London (UK): SAGE Publications; 2001.
93. Anderson S, Auquier A, Hauck WW, Oakes D, Vandaele W, Weisberg HI. Statistical methods for comparative studies: techniques for bias reduction. New Jersey (USA): John Wiley and Sons; 1980.

94. Hinkle DE, Wiersma W, Jurs SG. Applied statistics for the behavioral sciences: applying statistical concepts workbook. Boston (USA): Houghton Mifflin; 2003.
95. Leech NL, Barrett KC, Morgan GA. SPSS for intermediate statistics: use and interpretation. New Jersey (USA): Lawrence Erlbaum; 2005.
96. Green SB, Salkind NJ. Using SPSS for Windows and Macintosh: analyzing and understanding data. New Jersey (USA): Pearson custom publishing; 2003.
97. Runger GC, Montgomery DC. Applied statistics and probability for engineers. New Jersey (USA): John Wiley and Sons; 2011.
98. Dekking FM, Kraaikamp C, Lopuhaa HP, Meester LE. A modern introduction to probability and statistics: understanding why and how. New York (USA): Springer; 2005.
99. Milošević N, Popović J, Grujić Z, Rapaić M. One-compartmental biometric blood loss calculations after caesarean section. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2011;36(3):183-8.

9. PRILOZI

9.1. Prilog 1 – Informacija za ispitanice

INFORMACIJA ZA ISPITANICE

Poštovana,

Pozivam Vas da se uključite u istraživanje koje se sprovodi na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Vojvodine pod nazivom „*Farmakokinetski model i biometrijski parametri kod indirektnog određivanja gubitaka krvi tokom carskog reza*“.

Cilj ovog istraživanja je da uporedimo matematički model koji predviđa gubitke krvi u toku operacije sa stvarnim gubicima krvi koje procenjuje anesteziolog i da odredimo formulu na osnovu koje se izračunava zapremina krvi kod trudnica.

U istraživanju bi se koristili podaci iz Vaše medicinske dokumentacije i to: vrednosti laboratorijskih nalaza krvi pre i posle operacije, vrednosti Vaše telesne mase i visine i procenjen gubitak krvi tokom operacije.

Vaše učešće u istraživanju je dobrovoljno i potpisivanjem pristanka omogućavate pristup Vašoj medicinskoj dokumentaciji i korišćenju podataka iz iste.

Ukoliko pristanete ili odbijete da učestvujete to neće imati nikakve posledice na Vaše dalje lečenje na Klinici ili na odnos Vašeg lekara prema Vama. Svoj pristanak možete da povučete bez ikakvog objašnjenja u bilo kom trenutku, takođe bez ikakvih posledica po Vaše dalje lečenje. Od Vašeg dobrovoljnog učešća nećete imati nikakvu materijalnu korist.

Tajnost podataka iz Vaše medicinske dokumentacije koji će biti korišćeni u toku istraživanja je zagarantovana. Podaci će biti dostupni samo istraživačima koji su uključeni u istraživanje, a Vaše identitet neće biti naveden nigde u rezultatima istraživanja.

Ako imate dodatna pitanja ili nejasnoća za ovo istraživanje možete da se obratite ispitivaču.

Ukoliko ste saglasni da se uključite u ovo istraživanje molim Vas da svojim potpisom overite informisani pristanak i omogućite da se koriste podaci iz Vaše medicinske dokumentacije za svrhe istraživanja.

Hvala Vam na saradnji!

Dipl. farm. Nataša Milošević

9.2. Prilog 2 - Informisani pristanak

INFORMISANI PRISTANAK

Pročitala sam informaciju o načinu izvođenja istraživanja pod nazivom „*Farmakokinetski model i biometrijski parametri kod indirektnog određivanja gubitaka krvi tokom carskog reza*“ koje se sprovodi na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Vojvodine.

Razgovarala sam sa ispitivačem, dipl.farm. Natašom Milošević koja mi je objasnila sve nejasnoće vezane za istraživanje.

Upoznata sam da će se koristiti podaci iz moje medicinske dokumentacije u toku istraživanja.

Upoznata sam da se u ovo istraživanje mogu uključiti dobrovoljno, da mogu odbiti da učestvujem u istraživanju i da u bilo kom trenutku mogu da povučem pristanak bez ikakvih posledica na moje dalje lečenje i na odnos lekara prema meni.

Rečeno mi je da će svi moji podaci biti čuvani u tajnosti i da moj identitet neće biti otkriven.

Za učestvovanje u ovom istraživanju ne očekujem nikakvu materijalnu korist.

Svojim potpisom potvrđujem pristanak da učestvujem u ovo istraživanje i omogućim ispitivačima da koriste podatke iz moje medicinske dokumentacije.

Potpis ispitanika _____

U Novom Sadu,

Dana _____

Istraživač, dipl. farm. Nataša Milošević