

L'emostasi pneumatica in chirurgia ortopedica

Pneumatic tourniquet in orthopaedic surgery

M.M. Parrini
A. Spada
P. Randelli
P. Cabitza

INTRODUZIONE

Nella chirurgia ortopedica si ricorre spesso all'utilizzo dell'emostasi pneumatica (EP). Questa procedura garantisce al chirurgo un campo operatorio esangue, permettendo così una migliore visione ed una riduzione del tempo di intervento. Questa procedura non è univocamente accettata da tutti ed il suo effettivo rapporto rischi-benefici è tuttora oggetto di discussione.

Scopo di questo lavoro è di valutare, tramite la revisione della letteratura degli ultimi vent'anni, le conseguenze dell'utilizzo dell'EP sia a livello locale che sistemico e le modalità del suo impiego e stabilire quindi se il suo utilizzo porti dei reali benefici al paziente, oltre ad alcuni vantaggi per il chirurgo.

Si possono suddividere gli effetti del *tourniquet* pneumatico in tre categorie:

- variazioni della coagulazione;
- variazioni della cinetica ematica;
- potenziali alterazioni cellulari a livello muscolo-nervoso con variazioni della funzione muscolare.

INTERAZIONI TRA EMOSTASI PNEUMATICA E COAGULAZIONE

Le principali cause di formazione di un trombo sono la stasi venosa, le alterazioni delle pareti vasali, le alterazioni della coagulazione. Qualora il trombo si formasse nell'asse venoso profondo degli arti inferiori, porterebbe alla trombosi venosa profonda. Siccome l'EP porta ad un blocco della circolazione ematica a valle della sua posizione, è teoricamente possibile che vi sia una relazione tra il suo impiego e la trombosi venosa profonda. Diversi Autori hanno trattato l'argomento.

Nel 1981 Fahmy e Patel¹ hanno misurato i valori ematici di fibrinogeno, piastrine e prodotti di degradazione della fibrina in pazienti sottoposti ad artrotomia di ginocchio con e senza l'utilizzo di EP intra-operatoria. Nei 20 pazienti in cui era stato usato un *tourniquet* pneumatico si è evidenziato un significativo aumento dell'attività fibrinolitica nella circolazione sistemica con un picco ai 15 minuti e che si manteneva per 30 minuti dopo la rimozione del laccio. Dopo il rilascio del *tourniquet* si assisteva ad una diminuzione dei valori plasmatici di fibrinogeno e del numero di piastrine e ad un aumento della concentrazione dei prodotti di degradazione della fibrina. Questo aumento dell'attività fibrinolitica non si riscontrava nei pazienti sottoposti allo stesso intervento senza l'utilizzo di emostasi pneumatica. L'incidenza di trombosi venosa profonda era minore nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico con *tourniquet* pneumatico intra-operatorio (2 casi verso 7) e ciò era dovuto, secondo gli Autori, all'aumento dell'attività fibrinolitica mediata presu-

Università di Milano,
Dipartimento di Scienze Medico
Chirurgiche, IRCCS Policlinico
"San Donato"

Indirizzo per la corrispondenza:

Matteo M. Parrini
Clinica Ortopedica
IRCCS Policlinico "San Donato"
via Morandi 30
20097 San Donato Milanese (MI)
Tel. +39 02 52774432
E-mail: matteo.parrini@unimi.it

Ricevuto il 19 dicembre 2006
Accettato il 26 ottobre 2007

mibilmente dall'aumentato rilascio del fattore attivatore del plasminogeno.

Petaja et al.² evidenziavano il fatto che durante la compressione con un *tourniquet* pneumatico si verificava soprattutto una attivazione della fibrinolisi che poteva spiegare, in parte, la bassa incidenza di trombosi venose profonde post-operatorie in pazienti sottoposti ad interventi con l'utilizzo di laccio emostatico pneumatico.

I medesimi risultati sono stati ottenuti da Aglietti et al.³: nel loro studio 20 pazienti, sottoposti a protesi totale di ginocchio con anestesia subaracnoidea, sono stati divisi a caso in due gruppi: il gruppo 1 quelli operati con l'applicazione di *tourniquet*, il gruppo 2 senza *tourniquet*, senza che vi fossero differenze per quanto riguardava età, sesso, diagnosi, tempo operatorio e perdita totale di sangue (intra-operatoria e post-operatoria). Sono stati misurati i *markers* della generazione di trombina e della fibrinolisi. I prelievi di sangue sono stati effettuati quattro volte: prima dell'intervento, dopo il taglio dell'osso, dopo la cementazione (per il gruppo 2) o 2 minuti dopo il rilascio del laccio (gruppo 1) e 1 ora dopo l'intervento. Tali *markers* mostrarono un incremento in tutti i pazienti rispetto al primo prelievo. Nel gruppo 2 questi valori iniziavano ad aumentare durante l'intervento, mentre nel gruppo 1 quando il laccio veniva sgonfiato. Il valore totale della generazione di trombina era significativamente più alto nel gruppo 2 (senza EP), mentre l'attività fibrinolitica era maggiore nel gruppo 1. In conclusione gli Autori affermano che la protesi totale di ginocchio si accompagna ad uno stato di ipercoagulabilità, con o senza utilizzo di EP, ma che questo è maggiore durante gli interventi senza laccio. In più l'utilizzo intra-operatorio di un *tourniquet* pneumatico aumenta la fibrinolisi. Un risultato diverso è stato ottenuto da Vandebussche et al.⁴ che in una serie di 80 pazienti operati di impianto di protesi di ginocchio con o senza *tourniquet* non hanno trovato nessuna differenza clinica, salvo una maggior perdita ematica totale nel gruppo senza emostasi pneumatica (pur in presenza delle medesime necessità trasfusionali).

Alcuni studi hanno considerato la variabile dello svuotamento dell'arto prima del gonfiaggio del laccio, un fattore potenzialmente importante poiché un accurato svuotamento potrebbe impedire la stasi venosa e di conseguenza la formazione del trombo. Simon et al.⁵ suddivisero i pazienti in 3 gruppi: gruppo 1 senza *tourniquet*, gruppo 2 con svuotamento con fascia di Esmarch prima del gonfiaggio del laccio e gruppo 3 con svuotamento solo con elevazione del piede. I pazienti furono valutati pre-

operatoriamente, a 24 ed a 72 ore dall'intervento. Anche in questo lavoro l'utilizzo dell'EP non ha incrementato il rischio di trombosi venosa profonda.

Berman et al.⁶ sostengono che un inadeguato svuotamento dell'arto con stasi conseguente all'uso del *tourniquet* ed al raffreddamento dell'arto possano contribuire alla formazione di trombi freschi. Nella loro esperienza però vi è stata una notevole incidenza di emboli anche in presenza di uno svuotamento adeguato dell'arto. La formazione del coagulo è quindi quasi certamente ad origine multifattoriale.

Numerosi altri studi sostengono una correlazione tra l'utilizzo di laccio emostatico e la formazione di emboli ecogenici. Parmet et al.⁷ evidenziarono la formazione di emboli ecogenici in tutti i 34 pazienti indagati al momento dello sgonfiamento del laccio. Secondo gli Autori questi emboli erano dei trombi freschi formati durante il gonfiaggio del laccio. Anche McGrath et al.⁸, usando l'ecocardiografia transesofagea, trovarono emboli venosi nel 27% dei casi dopo lo sgonfiamento del laccio.

Alcune cause della relazione tra laccio emostatico e formazione di trombi sono riportate da Kohro et al.⁹: secondo gli Autori, il danno tissutale durante l'intervento chirurgico induce i fattori della coagulazione e attiva le piastrine. Il dolore chirurgico può provocare il rilascio di catecolamine portando alla ipercoagulabilità. Essi hanno studiato 22 pazienti sottoposti ad intervento di artroprotesi di ginocchio con emostasi pneumatica intra-operatoria. I pazienti sono stati divisi in 2 gruppi: uno con anestesia peridurale, l'altro con anestesia generale. Risultò che nel gruppo sottoposto ad intervento di anestesia generale (quindi con meno analgesia) si verificò un aumento della coagulazione che gli Autori sostengono essere dovuto al dolore chirurgico e da *tourniquet*, raccomandando l'utilizzo, durante gli interventi con laccio, di un'anestesia peridurale.

Come si evince da quanto riportato non si è ancora certi se l'utilizzo dell'EP possa favorire o prevenire la formazione di trombi. Parmet et al.¹⁰ sostengono che l'uso del *tourniquet* in corso di protesizzazione del ginocchio con protesi cementate aumenta di 5,33 volte il rischio di avere grossi emboli, pur non riuscendo a dare una esauritiva spiegazione del motivo. A simili conclusioni giungono anche Wauke et al.¹¹. Diversi sono gli Autori che, come Motycka et al.¹² e Kirkley et al.¹³, non hanno evidenziato, pur in condizioni cliniche diverse, significative differenze tra i gruppi operati con l'ausilio di laccio emostatico e quelli trattati senza.

Matziolis et al.¹⁴ hanno recentemente portato l'attenzione sulla secrezione di endotelina-1, un mediatore delle alterazioni microcircolatorie negli organi parenchimatosi, la cui increzione, seppur modulata dall'ischemia locale indotta dal *tourniquet*, è comunque principalmente funzione del trauma chirurgico stesso.

Particolare attenzione va posta nel momento dello sgonfiamento che deve essere lento fino ai valori della pressione sistolica del paziente per evitare, oltre ai danni da riperfusione, di cui si parlerà più avanti, una eccessiva velocità di ripresa del flusso venoso con il conseguente distacco dei trombi eventualmente formati.

CONSEGUENZE EMODINAMICHE E METABOLICHE DELL'APPLICAZIONE DI UN TOURNIQUET PNEUMATICO

Durante l'insufflazione e soprattutto durante e dopo il rilascio di un laccio pneumatico si verificano a livello cardio-circolatorio delle modificazioni che possono dare gravi complicanze intra-operatorie.

Girardis et al.¹⁵ hanno valutato gli effetti dell'applicazione dell'EP su 10 giovani sottoposti a chirurgia del ginocchio in anestesia generale. La durata del gonfiaggio variava da 75 a 108 minuti. Sono stati misurati l'indice cardiaco, la pressione arteriosa media e le resistenze vascolari prima, durante e dopo l'applicazione dell'EP. La pressione arteriosa media aumentava del 26% durante il gonfiaggio e ritornava ai valori basali dopo la rimozione. L'indice cardiaco non cambiava subito dopo l'insufflazione ma dopo circa 5 minuti aumentava del 18%; 5 minuti dopo lo sgonfiamento aumentava fino al 40%. Si verificava anche un aumento delle resistenze periferiche che aumentavano del 20% dopo l'insufflazione e calavano del 18% dopo il rilascio. Queste modificazioni sono ben tollerate da un paziente giovane in buone condizioni generali, ma possono diventare rilevanti in un paziente defedato.

Già nel 1986 Jacobsen et al.¹⁶ descrivevano le variazioni dell'indice cardiaco e della pressione media in 39 pazienti durante interventi chirurgici in cui veniva utilizzata l'EP. Notarono che la circolazione rimaneva stabile in tutti i pazienti fino al rilascio dell'EP, quando, in 10 di questi, si verificò un calo dei valori pressori e contemporaneamente si instaurò una bradicardia. I pazienti che ebbero queste modificazioni emodinamiche erano i più anziani, quelli che avevano avuto le maggiori perdite ematiche intra-operatorie e gli interventi di maggior durata.

In particolare, il distretto vascolare che più risente del-

l'applicazione dell'EP è il cervello e soprattutto l'arteria cerebrale media. Hirst et al.¹⁷ hanno esaminato la velocità del sangue nell'arteria cerebrale media, dopo il rilascio del *tourniquet*, di 5 pazienti sottoposti ad intervento chirurgico ortopedico agli arti inferiori in anestesia generale con ventilazione assistita. La velocità del flusso aumentava da 52 \pm 6 cm/s fino a 82 \pm 24 cm/s con un incremento del 58% \pm 13% entro 4 \pm 1 minuti dopo il rilascio del laccio e rimaneva elevato per 7 minuti. Fu notata una correlazione tra PETCO² e la velocità del flusso sanguigno, tanto da far affermare che l'aumento della velocità del sangue nell'arteria cerebrale media sia CO²-dipendente. Uno studio analogo fu riproposto nel 2000 da Fujii et al.¹⁸: 30 pazienti con ASA 1 o 2 furono sottoposti a intervento chirurgico agli arti superiori (gruppo U) o inferiori (gruppo L). La velocità del flusso, misurata con un doppler transcranico, aumentava dopo il rilascio del laccio e rimaneva elevata per 2 minuti nel gruppo U e per 4 minuti nel gruppo L.

Failla et al.¹⁹ hanno supposto che l'entità dello stimolo metabolico sia il meccanismo principale delle risposte arteriose all'ischemia prolungata.

Il momento cruciale in cui si verificano il maggior numero di variazioni metaboliche è il rilascio del laccio pneumatico. La maggior parte di queste variazioni riguarda il variare della concentrazione di O² e CO² nel sangue con conseguente acidosi.

Nel 1986 Lynn et al.²⁰ riportarono i dati di uno studio eseguito su 15 bambini, sottoposti ad intervento chirurgico con EP: l'acidosi sistemica provocata dal rilascio di lattato e PaCO² dopo lo sgonfiamento del laccio, non provocò problemi nei bambini in buona salute. Fu notato un maggiore incremento di lattato quando il tempo di gonfiaggio del laccio era prolungato (maggiore di 75 minuti) o quando erano applicati due *tourniquet* bilateralmente. L'indice cardiaco non cambiava, ma, al rilascio, si notava una diminuzione della pressione sistolica, che rimaneva a tali valori per 5-10 minuti. Gli Autori raccomandano, per limitare gli effetti metabolici sistemici dopo il rilascio del laccio, durante una anestesia generale, di mantenere il *tourniquet* per meno di 75 minuti e di rimuovere i componenti respiratori dell'acidosi con la ventilazione assistita prima e dopo la rimozione del laccio. La normocapnia mantenuta attraverso l'iperventilazione al rilascio del manicotto pneumatico è in grado di prevenire l'aumento della velocità nel circolo cerebrale²¹.

Nel 1998 Takahashi et al.²² sostenevano che il cambiamento dei valori metabolici, dopo il rilascio del laccio,

dipendeva dalla superficie corporea e dalla massa muscolare, ma non dal tempo di permanenza del *tourniquet*. Giunsero a questa conclusione misurando il consumo di O₂, l'eliminazione di CO₂ e il quoziente respiratorio di 30 pazienti, sottoposti ad intervento chirurgico agli arti inferiori in anestesia peridurale e con l'utilizzo di EP.

L'utilizzo dell'EP può provocare un'altra curiosa variazione metabolica: l'aumento della temperatura corporea durante l'utilizzo del laccio ed una sua diminuzione al momento del rilascio. Estebe et al.²³ spiegano questo fenomeno con un meccanismo di redistribuzione dovuto al raffreddamento del sangue nell'arto freddo e vasodilatato.

EFFETTI DELL'ISCHEMIA SUL TESSUTO NEUROMUSCOLARE

Dopo aver esaminato quali siano i cambiamenti sistemici provocati dall'emostasi pneumatica, consideriamo ora quelli locali e, in particolar modo, i danni provocati dal prolungato tempo di ischemia.

Sapega et al.²⁴ hanno compiuto esperimenti sugli arti posteriori di 36 cani, utilizzando quattro diversi protocolli di applicazione che variavano da tre periodi di un'ora, con riperfusione da 3 a 5 minuti, fino a tre ore consecutive di utilizzo di laccio pneumatico. Sono stati valutati la degradazione muscolare ed il danno cellulare monitorando lo stato bioenergetico cellulare (*high-energy phosphate profile*), il Ph cellulare, la perdita post-ischemica di creatina fosfochinasi e la degenerazione cellulare ultrastrutturale. A livello intracellulare, il recupero metabolico del muscolo, durante la riperfusione, era più veloce di quanto avessero indicato i precedenti studi focalizzati a livello intracellulare, risultando completo entro 5 minuti dopo il rilascio del *tourniquet*. Quindi l'uso di uno o più intervalli di 5 minuti di riperfusione, riduce significativamente il grado di danno cellulare ischemico, come indicato dalla diminuzione di perdita di creatinfosfochinasi e dalla distruzione miofibrillare. Non si hanno ulteriori benefici estendendo il tempo di riperfusione fino a 15 minuti.

Anche Gurke et al.²⁵ nel 1996 riprendono questo concetto introducendo il termine "*preconditioning*" per indicare piccoli periodi di ischemia con riperfusione intermittenti. Secondo gli Autori il *preconditioning* può permettere il prolungamento dei tempi di intervento.

Il tempo massimo di ischemia rimane il problema maggiore.

Nel 1993 Appell²⁶ ha tentato di dare una risposta a questo quesito eseguendo uno studio biotico, al microscopio elettronico, del vasto laterale di pazienti sottoposti alla ricostruzione del legamento crociato anteriore, con differenti periodi di EP fino ad un massimo di 90 minuti. I cambiamenti patologici consistono in accumulo di lisosomi, edema persistente all'interno delle fibre ed a volte edema extracellulare. La severità di queste alterazioni dipende dal periodo di ischemia. Dopo 90 minuti di ischemia sono stati trovati segni di necrosi delle fibre. Secondo gli Autori, però, anche periodi di ischemia relativamente brevi, potrebbero promuovere lo sviluppo di atrofia muscolare post-operatoria.

Secondo Duarte et al.²⁷ la sola ischemia non produce significativi cambiamenti per quanto riguarda il peso muscolare, il peso proteico, il contenuto proteico e la concentrazione di glutazione. È durante la riperfusione post-ischemica che aumenta il contenuto proteico ed il peso muscolare, probabilmente per un aumento di permeabilità capillare che conduce ad edema muscolare.

Come già affermato questo danno muscolare si traduce in una diminuzione della forza contrattile. Diversi Autori hanno studiato specificamente questo aspetto, così come il dolore e l'articolari, nell'immediato periodo postoperatorio: i risultati hanno mostrato differenze per entrambi i parametri ma solo nel periodo immediatamente successivo all'intervento²⁸⁻³¹.

Una correlazione tra pressione di gonfiaggio e danno muscolare, e quindi con il recupero post-operatorio, è stata evidenziata nel 1999 da Rhandall Mohler³³: in questo studio è stata valutata la funzione neuromuscolare sul coniglio dopo compressione della coscia sia a livello del quadricipite, direttamente compresso, che del tibiale anteriore, attraverso la misurazione della capacità contrattile isometrica dopo stimolazione sovramassimale del motoneurone. La compressione con *tourniquet* esitava in una marcata riduzione della forza contrattile distalmente alla zona di gonfiaggio. Dopo due giorni la forza contrattile diminuiva, rispetto ai controlli, in misura maggiore nei casi in cui la pressione di gonfiaggio era stata minore, ma in questi stessi casi il recupero a distanza di tre settimane era pressoché totale. Questo conferma che l'utilizzo di basse pressioni di gonfiaggio minimizza le complicanze dell'utilizzo di un *tourniquet* ed aumenta il recupero post-operatorio.

Numerose, ma sporadiche, complicanze sono state descritte con l'impiego dell'EP³⁴⁻³⁷.

CONCLUSIONI

Da quanto sopra esaminato si evince quali e quante siano le alterazioni, sia a livello sistemico che locale, provocate dall'utilizzo di un *tourniquet* pneumatico durante l'intervento chirurgico. A quelle già citate potrebbe essere aggiunta la limitata distribuzione di antibiotico nella zona ischemica³⁸. Le eventuali alterazioni emodinamiche possono rappresentare fonte di complicanze intraoperatorie, soprattutto quando il paziente sia anziano o particolarmente defedato. Restano ancora controversi i modi ed i tempi di applicazione del laccio emostatico. Il *tourniquet* pneumatico deve essere mantenuto il minor tempo possibile e, eventualmente, alternato a periodi di ri-perfusione, se il suo utilizzo dovesse protrarsi per oltre 90 minuti. Per quanto riguarda la pressione di gonfiaggio è certo che essa debba essere la più bassa possibile rispetto alla pressione massima del paziente³⁹. È molto importante il momento del rilascio del laccio pneumatico, che deve essere lento, ed è compito del chirurgo avvertire il collega anestesista qualche minuto prima di questo momento, in modo che quest'ultimo abbia modo di anticipare le variazioni metaboliche conseguenti. L'utilizzo dell'emostasi pneumatica può rappresentare un utile, seppur spesso non indispensabile⁴⁰, strumento per il chirurgo, consentendogli di operare su un campo esangue. Questa pratica non è però priva di rischi che devono essere tenuti ben in considerazione sia dall'operatore che dall'anestesista (Tabb. I II). Prima dell'applicazione del *tourniquet* è essenziale escludere la presenza di alterazioni quali malattie vascolari periferiche, la presenza di protesi vascolari nell'area di applicazione, alterazioni dei tessuti molli, anemia falciforme. Manicotti pneumatici più larghi permettono di raggiungere una pressione di gonfiaggio minore di quelli più stretti, minimizzando quindi gli eventuali effetti collaterali. Il sistema di emostasi pneumatica deve essere regolarmente sottoposto a controlli di manutenzione in modo da garantire un'accurata misura della pressione. Dopo l'applicazione il gonfiaggio deve essere rapido per prevenire il riempimento delle vene superficiali prima della chiusura arteriosa; lo sgonfiaggio è prudente che sia eseguito prima della chiusura della ferita in modo da permettere l'identificazione e la chiusura di eventuali vasi sanguinanti. In caso di chirurgia bilaterale, e quindi di uso simultaneo di due *tourniquet*, deve essere evitato lo sgonfiaggio contemporaneo dei due manicotti. In conclusione l'emostasi pneumatica, pur essendo un ausilio apparentemente ben codificato nella chirurgia degli arti, richiede

Tab. I. Complicanze possibili conseguenti all'utilizzo del *tourniquet*.

Locali:

Rigidità ed edema post-operatorio
Ritardo nel recupero della forza muscolare
Neuropressia da compressione
Ematoma della ferita
Infezione della ferita
Lesione vascolare diretta
Necrosi dell'osso e dei tessuti molli
Sindrome compartimentale

Sistemici:

Aumento della pressione venosa centrale
Ipertensione arteriosa
Scompenso cardio-respiratorio
Infarto cerebrale
Alterazioni del bilancio acido-base
Rabdomiolisi
Trombosi venosa profonda

Tab. II. Linee Guida per evitare le complicanze conseguenti all'uso del *tourniquet*.

Accurata selezione del paziente in sede pre-operatoria
Utilizzazione di un manicotto pneumatico largo
Non prolungare l'ischemia da *tourniquet* oltre le 2 ore
Alternare l'uso di due *tourniquet*
Applicare una regolare manutenzione dei *tourniquet*
Non applicare nessuna soluzione tra la pelle e il manicotto
Monitoraggio peri-operatorio delle condizioni emodinamiche
Ottenere una ipotermia locale raffreddando l'estremità

ancora diversi approfondimenti scientifici per poterne con precisione definire il rapporto rischi-benefici.

BIBLIOGRAFIA

- Fahmy NR, Patel DG. *Hemostatic changes and postoperative deep-vein thrombosis associated with use of a pneumatic tourniquet*. J Bone Joint Surg 1981;63-A:461-5.
- Petaja J, Myllynen P, Myllyla G, Vathera E. *Fibrinolysis after application of a pneumatic tourniquet*. Acta Chir Scand 1987;153:647-51.
- Aglietti P, Baldini A, Vena LM, Abbate R, Fedi S, Falciani M. *Effect of tourniquet use on activation of coagulation in total knee replacement*. Clin Orthop 2000;371:169-77.

- ⁴ Vandenbussche E, Duranthon L-D, Couturier M, Pindhorz L, Augereau B. *The effect of tourniquet use in total knee arthroplasty*. *Int Orthop* 2002;26:306-9.
- ⁵ Simon MA, Mass DP, Zarins CK, Bidani N, Gudas CJ, Metz CE. *The effect of a thigh tourniquet on the incidence of deep venous thrombosis after operations on the fore part of the foot*. *J Bone Joint Surg* 1982;64-A:188-91.
- ⁶ Berman AT, Parmet JL, Harding S, Israelite CL, Chandrasekaran KA, Horrow JC, et al. *Emboli observed with use of transesophageal echocardiography immediately after tourniquet release during total knee arthroplasty with cement*. *J Bone Joint Surg* 1998;80-A:389-96.
- ⁷ Parmet JL, Horrow JC, Singer R, Berman AT, Rosenberg H. *Echogenic emboli upon tourniquet release during total knee arthroplasty: pulmonary hemodynamic changes and embolic composition*. *Anesth Analg* 1994;79:940-5.
- ⁸ McGrath BJ, Hsia J, Boyd A, Shay P, Graeter J, Conry K, et al. *Venous embolization after deflation of lower extremity tourniquets*. *Anesth Analg* 1994;78:349-535.
- ⁹ Kohro S, Yamakage M, Arakawa J, Kotaki M, Omote T, Namiki A. *Surgical/tourniquet pain accelerates blood coagulability but not fibrinolysis*. *Br J Anesth* 1998;80:460-3.
- ¹⁰ Parmet JL, Horrow JC, Berman AT, Miller F, Pharo G, Collins L. *The incidence of large venous emboli during total knee arthroplasty without pneumatic tourniquet use*. *Anesth Analg* 1998;87:439-44.
- ¹¹ Wauke K, Nagashima M, Kato N, Ogawa R, Yoshino S. *Comparative study between thromboembolism and total knee arthroplasty with or without tourniquet in rheumatoid arthritis patients*. *Arch Orthop Trauma Surg* 2002;122:442-6.
- ¹² Motycka T, Eggerth G, Landsiedl F. *The incidence of thrombosis in high tibial osteotomies with or without the use of a tourniquet*. *Arch Orthop Trauma Surg* 2000;120:157-9.
- ¹³ Kirkley A, Rapersaud R, Griffin S, Amendola A, Litchfield R, Fowler P. *Tourniquet vs. no tourniquet use in routine knee arthroscopy: a prospective, double-blind, randomized clinical trial*. *Arthroscopy* 2000;16:121-6.
- ¹⁴ Matziolis G, Drahn T, Schroder JH, Kroker D, Tuischer J, Perka C. *Endothelin-1 is secreted after total knee arthroplasty regardless of the use of a tourniquet*. *J Orthop Res* 2005;23:392-6.
- ¹⁵ Girardis M, Milesi S, Donato S, Raffaelli M, Spasiano A, Antonutto G, et al. *The hemodynamic and metabolic effects of tourniquet application during knee surgery*. *Anesth Analg* 2000;91:727-31.
- ¹⁶ Jacobsen J, Rorsgaard S, Secher NH. *Bradycardia during hypotension following release of a tourniquet in orthopaedic surgery*. *Acta Anaesth Scand* 1986;30:511-4.
- ¹⁷ Hirst RP, Slee TA, Lam AM. *Changes in cerebral flow velocity after release of intraoperative tourniquets in humans: a transcranial Doppler study*. *Anesth Analg* 1990;71:503-10.
- ¹⁸ Fujii Y, Toyooka H, Ishikawa E, Kato N. *Blood flow velocity in the middle cerebral artery response to tourniquet release*. *Anaesth Intensive Care* 1999;27:253-6.
- ¹⁹ Failla M, Giannattasio C, Vitale G, Bigoni M, Cargo S, Manetti B, et al. *Occlusione arteriosa distrettuale prolungata: effetti su diametro e compliance dell'arteria femorale*. *Cardiologia* 1997;42(Suppl 4):68.
- ²⁰ Lynn AM, Ficher T, Brandford HG, Pendergrass TW. *Systemic response to tourniquet release in children*. *Anesth Analg* 1986;65:865-72.
- ²¹ Kadoi Y, Ide M, Saito S, Shiga T, Ishizaki K, Goto F. *Hyperventilation after tourniquet deflation prevents an increase in cerebral blood flow velocity*. *Can J Anaesth* 1999;46:259-64.
- ²² Takahashi S, Mizutani T, Sato S. *Changes in oxygen consumption and carbon dioxide elimination after tourniquet release in patients breathing spontaneously under epidural anesthesia*. *Anesth Analg* 1998;86:90-4.
- ²³ Estebe JP, Le Naoures A, Maliedant Y, Ecoffey C. *Use of a pneumatic tourniquet induces changes in central temperature*. *Br J Anaesth* 1996;77:786-8.
- ²⁴ Sapega AA, Heppenstall RB, Chance B, Park YS, Sokolow D. *Optimizing tourniquet application and release times in extremity surgery. A biochemical and ultrastructural study*. *J Bone Joint Surg* 1985;67-A:303-14.
- ²⁵ Gurke L, Marx A, Sutter PM, Frentzel A, Harder F, Seelig J, et al. *Ischemic preconditioning; a new concept in orthopedic and reconstructive surgery*. *J Surg Res* 1996;61:1-3.
- ²⁶ Appell HJ, Gloser S, Duarte JA, Zellner A, Soares JM. *Skeletal muscle damage during tourniquet-induced ischemia. The initial step towards atrophy after orthopaedic surgery?* *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1993;67:342-7.
- ²⁷ Duarte JA, Gloser S, Remiao F, Carvalho F, Bastos ML, Soares JMC, et al. *Are edema and oxidative stress related to each other and to the duration of ischemia in reperfused skeletal muscle?* *Arch Orthop Trauma Surg* 1996;116:97-100.
- ²⁸ Daniel DM, Lumkong G, Stone ML, Pedowitz RA. *Effects of tourniquet use in anterior cruciate ligament reconstruction*. *Arthroscopy* 1995;11:307-11.
- ²⁹ Hooper J, Rosaeg OP, Krepski B, Johnson DH. *Tourniquet inflation during arthroscopic knee ligament surgery does not increase postoperative pain*. *Can J Anesth* 1999;46:925-9.
- ³⁰ Konrad G, Markmiller M, Lenich A, Mayr E, Ruter A. *Tourniquets may increase postoperative swelling and pain after internal fixation of ankle fractures*. *Clin Orthop* 2005;433:189-94.
- ³¹ Nicholas SJ, Tyler TF, McHugh MP, Gleim GW. *The effect on leg strength of tourniquet use during cruciate ligament reconstruction: a prospective randomized study*. *Arthroscopy* 2001;17:603-7.
- ³² Worland RL, Arredondo J, Angles F, Lopez-Jimenez F, Jessup DE. *Thigh pain following tourniquet application in simultaneous bilateral total knee replacement arthroplasty*. *J Arthroplasty* 1997;12:848-52.
- ³³ Randall Mohler R, Pedowitz RA, Lopez MA, Gershuni DH. *Effects of tourniquet compression on neuromuscular function*. *Clin Orthop* 1999;359:213-20.
- ³⁴ Palmer SH, Graham G. *Tourniquet-induced rhabdomyolysis after total knee replacement*. *Ann R Coll Surg Engl* 1994;76:416-7.
- ³⁵ Murphy CG, Winter DC, Bouchier-Hayes DJ. *Tourniquet injuries: pathogenesis and modalities for attenuation*. *Acta Orthop Belg* 2005;71:635-45.

- ³⁶ Tredwell SJ, Wilmink M, Inkpen K, McEwen JA. *Pediatric tourniquets: analysis of cuff and limb interface, current practice and guidelines for use*. J Ped Orthop 2001;21:671-6.
- ³⁷ Wakai A, Winter DC, Street JT, Redmond PH. *Pneumatic tourniquet in extremity surgery*. J Am Ac Orthop Surg 2001;9:345-51.
- ³⁸ Katz JF, Siffert RS. *Tissue antibiotic levels with tourniquet use in orthopedic surgery*. Clin Orthop 1982;165:261-4.
- ³⁹ Ishii Y, Matsuda Y. *Effect of tourniquet pressure on perioperative blood loss associated with cementless total knee arthroplasty*. J Arthroplasty 2005;20:325-30.
- ⁴⁰ Tibrewal SB. *The pneumatic tourniquet in arthroscopic surgery of the knee*. Int Orthop 2001;24:347-9.