

اثر سه روش استفاده از ترانکسامیک اسید در کاهش خونریزی پس از جراحی تعویض مفصل زانو

*دکتر محمد مهدی سرزاعم، *دکتر غلامحسین کاظمیان، *دکتر علیرضا منافی رایی، *دکتر محمد امامی، **دکتر آرش غفاری، *دکتر سلیم خانی

«دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی»

خلاصه

پیش‌زمینه: یکی از مشکلات جراحی تعویض مفصل زانو خونریزی است. ترانکسامیک اسید داروی آنتی فیبرینولیتیک است که برای کاهش خونریزی استفاده می‌شود و روش استفاده از آن مورد بحث می‌باشد. در این مطالعه تأثیر روش‌های مختلف استفاده از این دارو بر میزان خونریزی پس از جراحی تعویض مفصل زانو بررسی شد.

مواد و روش‌ها: در یک کارآزمایی بالینی، ۲۰۰ بیمار دچار استئوآرتریت زانو که کاندید تعویض مفصل زانو بودند، به‌طور تصادفی به ۴ گروه تقسیم شدند. به گروه ۱ پس از اتمام جراحی، ۵۰۰ میلی‌گرم ترانکسامیک اسید در ۱۰۰ سی‌سی سالیین داخل وریدی تزریق شد. در گروه ۲ قبل از بخیه کردن، مفصل زانو با ۳ گرم ترانکسامیک اسید در ۱۰۰ سی‌سی سالیین شستشو داده شد. در گروه ۳ بلافاصله بعد از بستن زخم، ۱/۵ گرم ترانکسامیک اسید در ۱۰۰ سی‌سی سالیین از طریق درن تزریق شد. گروه ۴ تحت درمان با ترانکسامیک اسید قرار نگرفت و درن برای یک ساعت به‌طور کامل کلمپ شد. میزان خونریزی، میزان ترانسفیوژن و تغییرات هموگلوبین پس از عمل بررسی گردید.

یافته‌ها: میانگین خونریزی پس از عمل در گروه‌های ۱، ۲، ۳ و ۴ به ترتیب 476.8 ± 114.8 ، 743.2 ± 116.5 ، 173.9 ± 60.5 و 860.5 ± 152.2 سی‌سی بود ($p < 0.001$). هموگلوبین بعد از عمل در گروه‌های ۱، ۲، ۳ و ۴ به ترتیب 4.2 ± 1.1 ، 3.9 ± 1.1 ، 2.63 ± 0.9 و 4.5 ± 1 میلی‌گرم بر دسی‌لیتر کاهش یافت ($p < 0.001$).

نتیجه‌گیری: در مقایسه با روش‌های تزریق داخل مفصلی ترانکسامیک اسید، استفاده داخل وریدی آن در جلوگیری از کاهش هموگلوبین پس از عمل موثرتر است. **واژه‌های کلیدی:** ترانکسامیک‌اسید، تعویض مفصل زانو، خونریزی پس از عمل، تزریق داخل مفصلی، تزریق داخل وریدی

دریافت مقاله: ۳ ماه قبل از چاپ؛ مراحل اصلاح و بازنگری: ۲ بار؛ پذیرش مقاله: ۲ ماه قبل از چاپ

Efficacy of Three Methods of Tranexamic Acid Administration in Reduction of Blood Loss Following Knee Arthroplasty

*Mohammad Mahdi Sarzaem, MD; *Gholamhossein Kazemian, MD; *Alireza Manafi Rasi, MD; *Mohammad Emami, MD; **Arash Ghaffari, MD; **Salim Khani, MD

Abstract

Background: One of the common complications following total knee arthroplasty (TKA) is excessive post operative blood loss. Tranexamic acid (TXA), an antifibrinolytic drug, is commonly used to control post-operative blood loss. However, the ideal route of administration is not yet quite clear. In this study, the different administration routes of TXA for blood loss control after TKA will be evaluated.

Methods: In a clinical trial study, 200 patients who were scheduled for knee arthroplasty were randomly divided into 4 groups. In group 1, TXA (500 mg mixed in 100 cc of saline) was administered intravenously at the time of wound closure. In group 2, the knee joint cavity was irrigated and soaked for 5 minutes with 3 g of TXA in 100 cc of saline just before wound suturing. In group 3, immediately after wound closure, 1.5 g of TXA in 100 cc of saline was injected into the knee through the drain. Group 4 (control group) received no TXA, but the drain was clamped completely for an hour. The amount of blood loss and transfusion, and changes in hemoglobin levels were documented accordingly.

Results: The mean post-operative blood loss in the groups 1 to 4 were respectively 476.8 ± 114.8 , 743.2 ± 116.5 , 173.9 ± 60.5 , and 860.5 ± 152.2 ml ($p < 0.001$). The post-operative hemoglobin decreased by 2.63 ± 0.9 , 4.2 ± 1 , 3.9 ± 1.1 and 4.5 ± 1 mg/dl in the groups 1 to 4, respectively ($p < 0.001$).

Conclusions: Intravenous injection of TXA is more effective than intra-articular administration, in reducing the post-operative hemoglobin drop.

Keywords: Tranexamic acid; Total knee replacement; Surgical blood loss; Intra-articular injection; Intravenous injections

Received: 3 months before printing ; Accepted: 2 months before printing

*Orthopaedic Surgeon, Orthopaedic Department, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, IRAN.

**Resident of Orthopaedic Surgery, Orthopaedic Department, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, IRAN.

تعویض مفصل زانو روش جراحی عالی در درمان بیماران مبتلا به استئوآرتریت دردناک زانو است. یکی از مشکلات این جراحی خونریزی است. مطالعات قبلی نشان دادند که ۱۴۵۰ تا ۱۷۹۰ سی سی خون حین جراحی تعویض مفصل زانو از دست می‌رود و ۱۰ تا ۳۸ درصد بیماران به ترانسفیوژن نیاز پیدا می‌کنند^(۱,۲).

خطرهای همراه با ترانسفیوژن خون زیاد و ثابت شده هستند که از آن جمله می‌توان به احتمال انتقال عفونت‌های خونی و واکنش‌های ایمنولوژیک ناخواسته اشاره نمود. به علاوه باید توجه کرد که هزینه‌های آماده کردن هر واحد گلوبول قرمز مترکم بسیار بالا می‌باشد^(۳).

یک روش کاهش میزان خونریزی و کم کردن خطر ترانسفیوژن استفاده از داروهای آنتی‌فibrینولیتیک است^(۴). ترانکسامیک اسید^۱ یک داروی آنتی‌فibrینولیتیک می‌باشد که برای کاهش خونریزی در جراحی‌های مختلف مورد استفاده قرار گرفته است^(۵). این دارو به طور کامل محل اتصال لیزین بر روی پلاسمینوژن را بلوک و از تبدیل پلاسمینوژن به پلاسمین در سطح فبرین جلوگیری می‌کند. در نتیجه، فعالیت پروتئولیتیک بر روی مونومرهای فبرین و فبرینوژن کاهش می‌یابد و این سبب پایداری لخته می‌گردد^(۶,۷).

قدرت آنتی‌فibrینولیتیک ترانکسامیک اسید در میان داروهای آنتی‌فibrینولیتیک موجود بیشتر است، در حالی که کمترین عوارض جانبی را دارد^(۸). نشان داده شده است که ترانکسامیک اسید عوارض ترومبوآمبولیک مانند ترومبوز ورید عمقی و آمبولی ریه را افزایش نمی‌دهد^(۹). مطالعات قبلی هم در زمینه قلبی عروقی و هم ارتوپدی گزارش کردند که ترانکسامیک اسید خونریزی و میزان نیاز به ترانسفیوژن را کاهش می‌دهد بدون این که عارضه عمده‌ای داشته باشد^(۴,۱۰,۱۱,۱۲). چندین مطالعه فراتحلیلی نیز این یافته‌ها را تایید کرده‌اند^(۸,۱۳,۱۴). با این وجود اطلاعات اندکی راجع به مقایسه روش‌های استفاده از ترانکسامیک اسید در جراحی تعویض مفصل زانو وجود دارد. هدف از این مطالعه بررسی تاثیر روش‌های مختلف استفاده از ترانکسامیک اسید بر میزان خونریزی پس از جراحی تعویض مفصل زانو بود.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور بر روی ۲۰۰ بیمار دچار استئوآرتریت زانو که کاندید عمل تعویض مفصل زانو بودند در طی سال‌های ۹۱-۱۳۹۰ در بیمارستان امام حسین (ع) تهران انجام شد. در ابتدا از تمام بیماران شرکت‌کننده در مطالعه رضایت‌نامه کتبی گرفته شد. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی از جمله انفارکتوس قلبی، فیبریلاسیون دهلیزی و آنژین، بیماری‌های مغزی عروقی از جمله سکته مغزی و اختلالات ترومبوآمبولیک. بیماران به طور تصادفی به ۴ گروه با ۵۰ بیمار تقسیم شدند و بین ویژگی‌های جمعیت‌شناسی گروه‌ها تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (جدول ۱).

جدول ۱. مقایسه مشخصات جمعیت‌شناسی چهار گروه مطالعه

گروه‌ها	سن (سال)	جنس (زن/مرد)	شاخص توده بدنی (kg/m ²)	مدت جراحی (دقیقه)
گروه ۱ (n=۵۰)	۶۶/۹±۷/۲	۷/۴۳	۳۱/۶±۲/۷	۹۴±۱۱/۲
گروه ۲ (n=۵۰)	۶۸/۱±۶/۸	۷/۴۳	۳۲/۳±۳/۴	۹۹/۵±۱۲/۴
گروه ۳ (n=۵۰)	۶۷/۵±۷/۶	۶/۴۴	۳۰/۷±۳/۵	۹۷/۴±۱۳/۶
گروه ۴ (n=۵۰)	۶۶/۸±۸/۲	۷/۴۳	۳۲/۶±۲/۹	۱۱۰±۱۳/۱
$\geq 0/05$				p-value

تمامی بیماران با روش بیهوشی نخاعی تحت عمل یک طرفه تعویض مفصل زانو قرار گرفتند. در تمامی این جراحی‌ها از رویکرد میدیال پاراپتالار و تورنیکه استفاده شد، و تورنیکه قبل از بستن زخم باز نشد. برای رزکشن استخوان از میله‌های ایترامدولاری برای فمور و تیبیا استفاده شد. تمامی جراحی‌ها با سیمان و بدون نگه‌داشتن استخوان کشکک انجام شدند. جراح و نوع پروتز در تمام بیماران یکسان بودند.

به بیماران گروه ۱، بلافاصله بعد از بستن زخم ۵۰۰ میلی‌گرم ترانکسامیک اسید در ۱۰۰ سی سی سالین به صورت داخل وریدی

بود. بین گروه‌های ترانکسامیک، کمترین خونریزی در گروه تزریق ترانکسامیک از طریق درن بود، در ضمن تزریق وریدی ترانکسامیک خونریزی کمتری نسبت به شستشوی مفصل با این دارو داشت.

در مقایسه با هموگلوبین قبل از عمل، هموگلوبین پس از عمل در گروه‌های ۱، ۲، ۳ و ۴ به ترتیب $2/6 \pm 0/9$ ، $4/2 \pm 1$ ، $3/9 \pm 1/1$ و $4/5 \pm 1$ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر کاهش یافت. این نتایج نشان دادند که افت هموگلوبین در گروه‌های ترانکسامیک اسید به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود ($p < 0/001$). گروه ۱ کمترین افت هموگلوبین را در بین گروه‌های ترانکسامیک داشت ($p < 0/001$). همچنین گروه ۳ نسبت به گروه ۲ افت هموگلوبین کمتری نشان داد ($p < 0/001$).

از ۵۰ بیمار در هر گروه، ۵ نفر در گروه ۲، ۴ نفر در گروه ۳ و ۷ نفر در گروه ۴ (شاهد) نیاز به ترانسفیوژن پیدا کردند، در هر حالی که در گروه ۱ هیچ بیماری به ترانسفیوژن نیاز پیدا نکرد. تعداد واحدهای هموگلوبین متراکم تزریق شده به‌طور معنی‌داری در گروه‌های ترانکسامیک نسبت به گروه شاهد کمتر بود (جدول ۲) (برای گروه‌های ۲ تا ۴ به ترتیب $p = 0/01$ ، $p = 0/04$ ، $p = 0/02$). در بین ۳ گروه ترانکسامیک اسید، فقط تفاوت بین تعداد واحدهای هموگلوبین متراکم تزریق شده بین گروه ۱ و ۲ معنی‌دار بود ($p = 0/031$).

جدول ۲. تاثیر ترانکسامیک اسید بر میزان ترانسفیوژن پس از عمل

گروه‌ها	تعداد بیماران دریافت کننده خون	p-value (درمقایسه با گروه شاهد)	میانگین تعداد واحدهای خون تزریق شده	p-value (درمقایسه با گروه شاهد)
گروه ۱ (n=50)	۰	$< 0/05$	۰	۰/۰۱
گروه ۲ (n=50)	۵ (۱۰٪)	$< 0/05$	$0/14 \pm 0/4$	۰/۰۴
گروه ۳ (n=50)	۴ (۸٪)	$< 0/05$	$0/12 \pm 0/4$	۰/۰۲
گروه ۴ (n=50)	۷ (۱۴٪)	-	$0/22 \pm 0/6$	-

پس از جراحی در هیچ‌یک از بیماران عوارض بالینی ترومبومبولیک یا عفونت دیده نشد. فقط یک مورد نکروز پوستی در یک بیمار در گروه ۳ روی داد که قبل از ترخیص درمان گردید.

تزریق شد. در بیماران گروه ۲، مفصل زانو با ۳ گرم ترانکسامیک اسید در ۱۰۰ سی‌سی سالین، قبل از بستن زخم برای ۵ دقیقه شستشو داده شد. در بیماران گروه ۳، بلافاصله بعد از بستن زخم، ۱/۵ گرم ترانکسامیک اسید در ۱۰۰ سی‌سی سالین از طریق درن به داخل مفصل زانو تزریق شد. درن برای مدت یک ساعت کلمپ و سپس به‌طور کامل باز شد. گروه ۴ (گروه شاهد)، تحت درمان با ترانکسامیک اسید قرار نگرفت و فقط درن برای مدت یک ساعت کلمپ و سپس باز شد. در تمام گروه‌ها فقط یک درن به‌طور عمقی در فاشیای مفصل زانو قرار داده شد و بعد از ۴۸ ساعت خارج گردید. حرکات غیرفعال بعد از خارج‌سازی درن آغاز شد.

میزان درناژ برای تعیین میزان خونریزی پس از عمل و سطح هموگلوبین در ساعات ۶، ۲۴ و ۴۸ بعد از جراحی اندازه‌گیری و تفاوت سطح هموگلوبین قبل و پس از عمل را محاسبه گردید. در این مورد پایین‌ترین سطح هموگلوبین در بین سه اندازه‌گیری پس از جراحی به‌عنوان سطح هموگلوبین پس از جراحی در نظر گرفته شد. دفعات و تعداد واحدهای هموگلوبین متراکم تزریق شده، هرگونه عارضه بعد از عمل مانند عفونت، نکروز پوستی، ترومبوز ورید عمقی و آمبولی ریه ثبت گردید. در بیماران با هموگلوبین کمتر از ۸ mg/dl یا کمتر از ۱۰ mg/dl همراه با علائم غیرقابل تحمل کم‌خونی یا اختلال عملکرد ارگان‌های مرتبط با کم‌خونی، ترانسفیوژن انجام شد.

برای مقایسه میانگین‌ها از آزمون پارامتری t برای گروه‌های مستقل استفاده گردید. تحلیل داده‌ها با نرم‌افزار آماری SPSS انجام گردید و سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

اندازه‌گیری میانگین درناژ در طول ۴۸ ساعت پس از عمل نشان داد که میزان خون از دست‌رفته از طریق درن در گروه‌های ترانکسامیک به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود. میزان خون از دست‌رفته از طریق درن در گروه‌های ۱، ۲، ۳ و ۴ به‌ترتیب $476/8 \pm 114/8$ ، $743/2 \pm 116/5$ ، $173/9 \pm 60/5$ و $860/5 \pm 152/2$ و تفاوت بین گروه‌ها معنی‌دار بود ($p < 0/001$). خونریزی پس از عمل در گروه‌های ترانکسامیک اسید به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد

در ضمن تورم مفصلی در گروه ۳ بیش از سایر گروه‌ها بود و به علت درد، توانبخشی در این بیماران طولانی‌تر از سایرین بود.

بحث

مهم‌ترین یافته مطالعه حاضر این است که ترانکسامیک اسید خونریزی را در جراحی تعویض مفصل زانو کاهش می‌دهد. در مقایسه گروه‌های ترانکسامیک اسید، تزریق داخل وریدی ترانکسامیک در جلوگیری از افت هموگلوبین موثرتر از دو گروه دیگر بود. در حالی که تزریق ترانکسامیک از طریق درن به صورت موضعی به داخل مفصل در کاهش میزان خون درناژ شده موثرتر بود.

ترانکسامیک اسید یک داروی آنتی‌فیبرینولیتیک است که در صورت تزریق داخل وریدی، به صورت گسترده‌ای در فضای داخل و خارج سلولی پخش می‌شود^(۱۵). این دارو به سرعت به مایع سینوویال و غشاهای سینوویال نفوذ می‌کند تا به غلظت یکسان در مایع مفصلی و سرم برسد. نیمه عمر بیولوژیکی آن در مایع مفصلی حدود سه ساعت است^(۱۶). ترانکسامیک اسید از طریق فیلتراسیون گلوبومرولی برداشته می‌شود، دفع آن حدود ۳۰٪ در یک ساعت، ۵۵٪ در سه ساعت و ۹۰٪ در بیست و چهار ساعت پس از تزریق وریدی ۱۰ mg/kg می‌باشد^(۱۵). امتیاز استفاده موضعی از ترانکسامیک اسید این است که به طور مستقیم محل خونریزی را هدف قرار می‌دهد و مانع افزایش فیبرینولیز ناشی از آزادکردن تورنیکه می‌شود^(۱۷). جلوگیری از فعالیت موضعی فیبرینولیتیک، مانع از هم‌گسیختگی لخته فیبرینی می‌شود و میزان و مقاوت لخته را در سطوح جراحی افزایش می‌دهد و بدین ترتیب هموستاز میکروواسکولار را تقویت می‌کند^(۱۸).

«گوود»^۱ و همکاران نشان دادند که تزریق داخل وریدی ترانکسامیک اسید در جراحی تعویض مفصل زانو، میزان درناژ را ۵۰٪ کاهش می‌دهد^(۱۹). «لین»^۲ و همکاران نیز گزارش کردند که تزریق داخل وریدی ترانکسامیک اسید در تعویض مفصل زانو، میزان خونریزی را ۲۰٪ کاهش می‌دهد^(۲۰). «وئنگ»^۳ و همکاران بیان کردند که شستشوی موضعی زخم با ترانکسامیک

اسید، خونریزی پس از عمل تعویض مفصل زانو را ۲۵-۲۰٪ کاهش می‌دهد^(۲۱). «روی»^۴ و همکاران در یک بررسی دریافتند که استفاده موضعی ترانکسامیک اسید به درون زخم در جراحی مفصل زانو میزان درناژ را ۹۵٪ کاهش می‌دهد^(۲۲). «سئو»^۵ و همکاران در مطالعه خود نشان دادند که ترانکسامیک اسید به طور معنی‌داری خونریزی را کاهش می‌دهد و استفاده موضعی آن از تزریق وریدی موثرتر است^(۲۳). در مقابل «ایشیدا»^۶ و همکاران گزارش کردند که میزان درناژ پس از عمل تعویض مفصل، در گروهی که ترانکسامیک اسید به صورت موضعی از طریق درن تزریق شده بود با گروه کنترل تفاوتی نداشت، هر چند ترانکسامیک اسید تورم سوپراپتالار را کاهش داد^(۲۴).

در مطالعه ما، در مقایسه با گروه شاهد، حجم درناژ با تزریق موضعی ترانکسامیک اسید از طریق درن ۸۰٪ با تزریق وریدی ترانکسامیک ۴۵٪ و با شستشوی موضعی زخم با ترانکسامیک، ۱۴٪ کاهش یافت. این یافته‌ها نشان می‌دهند که تزریق ترانکسامیک از طریق درن به داخل مفصل زانو برای جلوگیری از خونریزی پس از عمل تعویض زانو موثرتر از سایر روش‌ها است.

کم‌خونی بعد از عمل مشکل مهمی است که می‌تواند با افزایش ناتوانی و مرگ و میر^(۲۵) و بستری طولانی‌تر همراه باشد^(۲۶). در مطالعات قبلی نشان داده شده است که استفاده موضعی از ترانکسامیک اسید سبب کاهش افت هموگلوبین پس از عمل می‌شود^(۲۱،۲۲،۲۴). «سئو» و همکاران گزارش کردند که تزریق وریدی ترانکسامیک اسید نسبت به استفاده موضعی آن در جلوگیری از افت هموگلوبین موثرتر است^(۲۳).

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که تزریق وریدی ترانکسامیک اسید افت هموگلوبین پس از عمل را نسبت به گروه‌های دیگر بیشتر کاهش می‌دهد. مقایسه دو گروه موضعی نشان داد که تزریق ترانکسامیک اسید از طریق درن به مفصل زانو نسبت به شستشوی موضعی مفصل با این دارو در کاهش افت هموگلوبین موثرتر است.

هر چند ثابت شده است که ترانکسامیک اسید مانع فعالیت فیبرینولیتیکی در دیواره ورید نمی‌شود^(۲۷) اما اثر آن بر اندوتلیوم

4. Roy
5. Seo
6. Ishida

1. Good
2. Lin
3. Wong

اثر سه روش استفاده از ترانکسامیک اسید در کاهش خونریزی

طریق درن به مفصل با یکدیگر و با تزریق وریدی ترانکسامیک اسید در جراحی تعویض مفصل زانو مقایسه گردید. در گروه تزریق ترانکسامیک اسید از طریق درن به درون مفصل زانو، کمترین خونریزی؛ و در گروه تزریق وریدی این دارو، کمترین افت هموگلوبین دیده شد. به نظر می‌رسد این تناقض به علت جمع شدن خون در مفصل زانو در گروه ۳ بود که سبب بروز مشکلات در توانبخشی پس از عمل گردید.

نتیجه گیری

با در نظر گرفتن اثر ترانکسامیک اسید در جلوگیری از افت هموگلوبین پس از عمل، تزریق وریدی این دارو موثرتر از روش‌های استفاده موضعی از آن در جراحی تعویض مفصل زانو می‌باشد.

مجله جراحی استخوان و مفاصل ایران/ دوره یازدهم، شماره ۱، زمستان ۱۳۹۱

گسیخته شده نامعلوم است. در بیشتر مقالاتی که از ترانکسامیک اسید وریدی یا موضعی در جراحی تعویض مفصل زانو استفاده کرده‌اند، نشان داده شده است که شیوع ترومبوز ورید عمقی افزایش نمی‌یابد^(۱۱،۱۳،۱۴،۲۲،۲۴-۳۰). عدم وجود حوادث ترومبوآمبولیک بالینی در مطالعه ما نیز تایید کننده این مطلب است.

این مطالعه محدودیت‌هایی داشت از جمله اینکه جمعیت مورد مطالعه کوچک بود و به علت محاسبه نکردن غلظت ترانکسامیک سرم نمی‌توان گفت که در گروه‌های موضعی چه میزان ترانکسامیک اسید از بافت مفصلی به خون وارد شده و حذف گردید. با وجود این محدودیت‌ها، امتیاز مطالعه حاضر این بود که برای اولین بار- تا آنجا که محققان مطلع هستند - دو گروه ترانکسامیک اسید موضعی، در یک گروه شستشوی زخم با ترانکسامیک اسید و در گروه دیگر تزریق ترانکسامیک اسید از

References

- 1. Goodnough LT, Verbrugge D, Marcus RE.** The relationship between hematocrit, blood lost, and blood transfused in total knee replacement. Implications for postoperative blood salvage and reinfusion. *Am J Knee Surg.* 1995;8(3):83-7.
- 2. Freedman J, Luke K, Monga N, Lincoln S, Koen R, Escobar M, Chiavetta J.** A provincial program of blood conservation: The Ontario Transfusion Coordinators (ONTraC). *Transfus Apher Sci.* 2005;33(3):343-9.
- 3. Spahn DR, Casutt M.** Eliminating blood transfusions: new aspects and perspectives. *Anesthesiology.* 2000;93(1):242-55.
- 4. Eubanks JD.** Antifibrinolytics in major orthopaedic surgery. *J Am Acad Orthop Surg.* 2010;18(3):132-8.
- 5. Dunn CJ, Goa KL.** Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs.* 1999;57(6):1005-32.
- 6. Dollery C.** Therapeutic drugs, 1st ed. Churchill Livingstone, London, 1991. p 875-7.
- 7. Longstaff C.** Studies on the mechanisms of action of aprotinin and tranexamic acid as plasmin inhibitors and antifibrinolytic agents. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1994;5(4):537-42.
- 8. Kagoma YK, Crowther MA, Douketis J, Bhandari M, Eikelboom J, Lim W.** Use of antifibrinolytic therapy to reduce transfusion in patients undergoing orthopedic surgery: a systematic review of randomized trials. *Thromb Res.* 2009;123(5):687-96. doi: 10.1016/j.thromres.2008.09.015.
- 9. Gillette BP, DeSimone LJ, Trousdale RT, Pagnano MW, Sierra RJ.** Low risk of thromboembolic complications with tranexamic acid after primary total hip and knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2013 Jan;471(1):150-4. doi: 10.1007/s11999-012-2488-z.
- 10. Hynes M, Calder P, Scott G.** The use of tranexamic acid to reduce blood loss during total knee arthroplasty. *Knee.* 2003;10(4):375-7.
- 11. Veien M, Sørensen JV, Madsen F, Juelsgaard P.** Tranexamic acid given intraoperatively reduces blood loss after total knee replacement: a randomized, controlled study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002;46(10):1206-11.
- 12. Zohar E, Fredman B, Ellis MH, Ifrach N, Stern A, Jedeikin R.** A comparative study of the postoperative allogeneic blood-sparing effects of tranexamic acid and of desmopressin after total knee replacement. *Transfusion.* 2001;41(10):1285-9.
- 13. Cid J, Lozano M.** Tranexamic acid reduces allogeneic red cell transfusions in patients undergoing total knee arthroplasty: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transfusion.* 2005;45(8):1302-7.
- 14. Ho KM, Ismail H.** Use of intravenous tranexamic acid to reduce allogeneic blood transfusion in total hip and knee arthroplasty: a meta-analysis. *Anaesth Intensive Care.* 2003; 31(5):529-37.
- 15. Nilsson IM.** Clinical pharmacology of aminocaproic and tranexamic acids. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol).* 1980; 14:41-7.
- 16. Ahlberg A, Eriksson O, Kjellman H.** Diffusion of tranexamic acid to the joint. *Acta Orthop Scand.* 1976;47(5):486-8.

17. Aglietti P, Baldini A, Vena LM, Abbate R, Fedi S, Falciani M. Effect of tourniquet use on activation of coagulation in total knee replacement. *Clin Orthop Relat Res.* 2000;(371):169-77.
18. Katsumata S, Nagashima M, Kato K, Tachihara A, Wauke K, Saito S, Jin E, Kawanami O, Ogawa R, Yoshino S. Changes in coagulation-fibrinolysis marker and neutrophil elastase following the use of tourniquet during total knee arthroplasty and the influence of neutrophil elastase on thromboembolism. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005;49(4):510-6.
19. Good L, Peterson E, Lisander B. Tranexamic acid decreases external blood loss but not hidden blood loss in total knee replacement. *Br J Anaesth.* 2003;90(5):596-9.
20. Lin PC, Hsu CH, Chen WS, Wang JW. Does tranexamic acid save blood in minimally invasive total knee arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469(7):1995-2002. doi: 10.1007/s11999-011-1789-y.
21. Wong J, Abrishami A, El Beheiry H, Mahomed NN, Roderick Davey J, Gandhi R, Syed KA, Muhammad Ovais Hasan S, De Silva Y, Chung F. Topical application of tranexamic acid reduces postoperative blood loss in total knee arthroplasty: a randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92(15):2503-13. doi: 10.2106/JBJS.I.01518.
22. Roy SP, Tanki UF, Dutta A, Jain SK, Nagi ON. Efficacy of intra-articular tranexamic acid in blood loss reduction following primary unilateral total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012;20(12):2494-501. doi: 10.1007/s00167-012-1942-5.
23. Seo JG, Moon YW, Park SH, Kim SM, Ko KR. The comparative efficacies of intra-articular and IV tranexamic acid for reducing blood loss during total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012 Jun 24. [Epub ahead of print]
24. Ishida K, Tsumura N, Kitagawa A, Hamamura S, Fukuda K, Dogaki Y, Kubo S, Matsumoto T, Matsushita T, Chin T, Iguchi T, Kurosaka M, Kuroda R. Intra-articular injection of tranexamic acid reduces not only blood loss but also knee joint swelling after total knee arthroplasty. *Int Orthop.* 2011;35(11):1639-45. doi: 10.1007/s00264-010-1205-3.
25. Kuriyan M, Carson JL. Anemia and clinical outcomes. *Anesthesiol Clin North America.* 2005;23(2):315-25, vii.
26. Bierbaum BE, Callaghan JJ, Galante JO, Rubash HE, Tooms RE, Welch RB. An analysis of blood management in patients having a total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1999;81(1):2-10.
27. Astedt B, Liedholm P, Wingerup L. The effect of tranexamic acid on the fibrinolytic activity of vein walls. *Ann Chir Gynaecol.* 1978;67(6):203-5.
28. Benoni G, Carlsson A, Petersson C, Fredin H. Does tranexamic acid reduce blood loss in knee arthroplasty? *Am J Knee Surg.* 1995;8(3):88-92.
29. Benoni G, Fredin H. Fibrinolytic inhibition with tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusion after knee arthroplasty: a prospective, randomised, double-blind study of 86 patients. *J Bone Joint Surg Br.* 1996;78(3):434-40.
30. Hiippala ST, Strid LJ, Wennerstrand MI, Arvela JV, Niemelä HM, Mäntylä SK, Kuisma RP, Ylinen JE. Tranexamic acid radically decreases blood loss and transfusions associated with total knee arthroplasty. *Anesth Analg.* 1997;84(4):839-44