

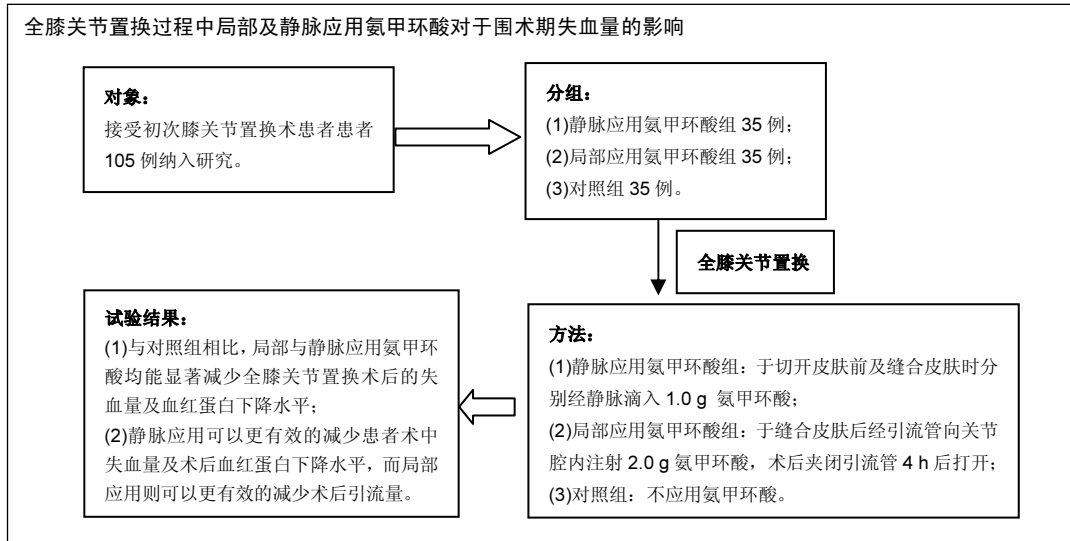
静脉与局部应用氨甲环酸在初次全膝关节置换中的比较

胡文浩(南京医科大学附属淮安第一医院骨科, 江苏省淮安市 223300)

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.0030

ORCID: 0000-0002-9688-8133(胡文浩)

文章快速阅读:



胡文浩, 男, 1987 年生, 江苏省淮安市人, 汉族, 2013 年南京医科大学毕业, 硕士, 主要从事骨科方面的研究。

中图分类号:R318

文献标识码:A

稿件接受: 2017-09-27



文题释义:

全膝关节置换围术期出血: 由于膝关节有着血运丰富、滑膜多的特点, 术中操作会损伤正常血管、滑膜而导致术中及术后出血量增多。加上术中需要使用止血带, 这一因素也会一定程度上增加下肢血管缺血和再灌注损伤等其他风险, 进而导致释放出血管内皮组织纤溶酶原激活物, 激活物的释放又可引起纤溶反应从而影响最终的手术疗效。可见在全膝关节置换围术期针对失血原因采取合理的止血措施, 不但能够缓解患者的病情、加强临床手术疗效, 还能够改善预后, 最终提升患者术后的其生活质量。

氨甲环酸: 为一种外科手术中常用的用于减少手术失血及降低输血治疗需求的纤维蛋白溶解抑制药, 通过可逆性的阻断纤溶酶原分子上的赖氨酸结合位点, 导致纤溶酶原不能转变为纤溶酶, 从而有效抑制纤维蛋白溶解、产生止血作用。文章将氨甲环酸在膝关节置换过程中的两种应用方法进行对比, 寻求临床应用氨甲环酸更有效的途径。

摘要

背景: 全膝关节置换围术期失血是影响患者术后恢复的重要因素, 有越来越多的研究证明氨甲环酸可以有效减少全膝关节置换术中失血。

目的: 对比静脉与局部应用氨甲环酸对初次全膝关节置换围术期失血量的影响。

方法: 105 例单侧膝关节骨性关节炎全膝关节置换患者被随机分为 3 组, 静脉应用氨甲环酸组于切开皮肤前及缝合皮肤后经静脉滴 1.0 g 氨甲环酸; 局部应用氨甲环酸组于缝合皮肤后经引流管向关节腔内注射 2.0 g(溶于 20 mL 生理盐水)氨甲环酸, 术后夹闭引流管 4 h 后打开; 对照组不应用氨甲环酸。记录 3 组患者术中失血量、术后 24, 48 h 血红蛋白水平、术后引流量、血栓发生率等。

结果与结论: ①静脉应用氨甲环酸组及局部应用氨甲环酸组的术中失血量及术后引流量均明显少于对照组, 差异有显著性意义($P < 0.05$); 静脉应用氨甲环酸可以更有有效的减少患者术后血红蛋白下降水平, 而局部应用氨甲环酸则可以更有有效的减少术后引流量; 而静脉应用氨甲环酸组的总失血量(术中失血量+术后引流量)低于局部应用氨甲环酸组, 差异有显著性意义($P < 0.05$); ②3 组患者在术后均未发生下肢深静脉血栓; ③结果证实, 静脉与局部应用氨甲环酸在初次全膝关节置换中均能显著减少围术期失血量, 并不会增加术后血栓形成的风险。

关键词:

骨科植入物; 人工假体; 氨甲环酸; 全膝关节置换术; 静脉; 局部; 失血量

主题词:

关节成形术, 置换, 膝; 氨甲环酸; 假体植入; 组织工程

基金资助:

南京医科大学资助项目(2016NJMU142)

Hu Wen-hao, Master, Department of Orthopedics, the Affiliated Huai'an First People's Hospital, Nanjing Medical University, Huai'an 223300, Jiangsu Province, China

Efficacy of intravenous versus topical administration of tranexamic acid in primary total knee arthroplasty

Hu Wen-hao (Department of Orthopedics, the Affiliated Huai'an First People's Hospital, Nanjing Medical University, Huai'an 223300, Jiangsu Province, China)

Abstract

BACKGROUND: Blood loss is a significant concern for patients undergoing total knee arthroplasty (TKA). Increasing evidence has shown that tranexamic acid is effective in decreasing perioperative blood loss in TKA.

OBJECTIVE: To compare the efficacy of two methods of tranexamic acid administration on the perioperative blood loss in primary TKA.

METHODS: Totally 105 patients with unilateral knee osteoarthritis undergoing TKA were randomly allocated to three groups: 1 g of tranexamic acid was administered intravenously before and after wound closure (group A); 2 g of tranexamic acid in 20 mL of normal saline was injected into the articular cavity through the drainage after wound closure and the tube was clamped for 4 hours (group B); no tranexamic acid administration (group C). The intraoperative blood loss, hemoglobin level at postoperative 24 and 48 hours, postoperative drainage volume and incidence of deep venous thrombosis were recorded.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) The intraoperative blood loss and postoperative drainage volume in the groups A and B were significantly less than those in the group C ($P < 0.05$); the postoperative hemoglobin level in the group A was higher than that in the group B; the postoperative drainage volume in the group B was less than that in the group A; the total blood loss in the group A was significantly less than that in the group B ($P < 0.05$). (2) None patient appeared with lower limb deep venous thrombosis. (3) These findings indicate that intravenous and topical administration of tranexamic acid can significantly reduce the perioperative blood loss in primary TKA, and cannot increase the risk of thrombosis.

Subject headings: Arthroplasty, Replacement, Knee; Tranexamic Acid; Prosthesis Implantation; Tissue Engineering

Funding: the Project of Nanjing Medical University, No. 2016NJMU142

0 引言 Introduction

人工全膝关节置换目前是治疗膝关节骨性关节炎的最终方案。但是全膝关节置换创伤大，在围手术期通常伴有明显的失血。有研究发现，通在全膝关节置换的围手术期，患者的失血量为1 450–1 790 mL，10%–38%的患者需要接受异体输血治疗^[1]。异体输血伴有很多潜在风险：血液传播性疾病、过敏反应、溶血反应、发热、输血相关性急性肺损伤、免疫系统抑制^[2]。

减少失血量及输血治疗的策略之一是使用纤维蛋白溶解抑制剂。氨甲环酸是一种外科手术中常用的用于减少手术失血及降低输血治疗需求的纤维蛋白溶解抑制剂，通过可逆性的阻断纤溶酶原分子上的赖氨酸结合位点，导致纤溶酶原不能转变为纤溶酶，从而有效抑制纤维蛋白溶解、产生止血作用^[3]。正常情况下，手术出血时，可激活内源性凝血系统，同时血管痉挛，血小板激活、黏附、聚集于损伤血管的基底膜，并在局部引起血液凝固，最终形成纤维蛋白凝块，而产生止血作用。凝血系统激活的同时，抗凝血系统和纤溶系统也被激活，有利于防止凝血过程的扩散和局部血流的再通，保证正常的血液循环。通常凝血、抗凝血、纤溶系统之间，处于动态平衡。氨甲环酸属于纤维蛋白溶解抑制剂中的一类，与纤溶酶原和纤溶酶的赖氨酸结合位点有高度亲和力，能竞争性抑制纤维蛋白的赖氨酸与纤溶酶结合，通过可逆性阻断纤溶酶原分子上的赖氨酸结合位点，导致纤溶酶原不能转变为纤溶酶，从而有效抑制纤维蛋白溶解、产生止血作用，减少大量出血和复发性出血的可能。氨甲环酸可以通过静脉、局部和口服这3种途径应用，在心脏外科、妇产科、胃肠外科及神经外科中有着广泛的应用，治疗各种出血性疾病以及手术时的异常出血等^[4-5]。

研究表明，在全膝关节置换手术中应用氨甲环酸时，可明显减少术中及术后的失血量，并可以明显降低术后输血量，并且不会增加患者发生下肢深静脉血栓、肺栓塞等血栓事件的风险^[6-7]。此外，也有研究表明，在全膝关节置换术中局部关节腔内应用氨甲环酸后，术后的引流量、血红蛋白下降程度及住院天数明显少于未应用氨甲环酸的对照组，并且局部应用氨甲环酸也不会增加患者发生下肢深静脉血栓、肺栓塞等血栓事件的风险^[8-12]。然而，在以往的研究中，主要对不同途径应用氨甲环酸的方法与对照组在失血量、血红蛋白下降水平、输血量等多方面进行比较，得出在全膝关节置换手术中应用氨甲环酸可以有效减少全膝关节置换术后总失血量的结论，但在比较全膝关节置换术中不同途径应用氨甲环酸的疗效对比上，较少有研究涉及^[13]。因此，文章的目的主要在于比较静脉应用与局部应用氨甲环酸两种方法中，哪种途径更能有效地减少全膝关节置换总体失血量。

1 对象和方法 Subjects and methods

1.1 设计 随机对照试验。

1.2 时间及地点 于2014年9月至2016年9月在南京医科大学附属淮安第一医院骨科完成。

1.3 材料 文中所使用的人工膝关节假体由北京普鲁斯外科植入物有限公司提供，该产品用于保留后交叉韧带的膝关节置换手术。该产品由股骨髁、胫骨托、胫骨垫、髌骨和钛钉组成，通过手术置入体内，起到恢复膝关节功能的作用，其中股骨髁分左右，胫骨托为对称型的，不分左右。股骨髁和胫骨托的材料为铸造钴铬钼合金，胫骨垫和髌骨的材料为超高分子量聚乙烯，钛钉材料为纯钛或Ti6Al4V钛合金。假体具有较好的耐腐蚀性及较高的强度，

该内固定系统具有较好的组织相容性,在人体不会被腐蚀且不会产生毒副反应,比如致癌性、致畸等。

1.4 对象

1.4.1 纳入标准 ①诊断为单侧膝关节骨性关节炎需行人工全膝关节置换,膝关节骨性关节炎的诊断参照中华医学会修订的膝关节骨性关节炎分类标准;②假体均为普鲁士公司人工全膝关节假体;③术前血红蛋白、凝血功能、红细胞比容均正常;④术前下肢血管彩色多普勒超声检查无明显异常;⑤近期无活动期感染;⑥获得伦理委员会批准,患者及家属签署知情同意书,同意参加本次研究。

1.4.2 排除标准 ①有周围血管疾病史;②严重心肺功能不全,冠心病病情稳定少于半年,心肌缺血有症状;③恶性肿瘤;④翻修、感染;⑤术后生命体征不平稳,并发全身系统疾病者。

将2010至2015年在南京医科大学附属淮安第一医院骨科接受初次全膝关节置换的105例患者纳入研究,其中男19例,女86例,年龄55-75岁,病程5-15年;疾病分型:膝内翻畸形94例,外翻畸形11例;合并症:高血压59例,糖尿病37例。按照随机数字表法分为3组:静脉应用氨甲环酸组、局部应用氨甲环酸组、对照组各35例。3组患者在年龄、性别、体质量指数、手术时间方面比较,差异均无显著性意义($P > 0.05$),具有可比性(表1)。

表1 患者一般资料
Table 1 Patient's general information

组别	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 年)	性别 (男/女, n)	体质量指数 ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	手术时间 ($\bar{x} \pm s$, min)
静脉应用氨甲环酸组	69.6±4.9	6/29	33.2±2.5	97.4±14.7
局部应用氨甲环酸组	67.1±5.2	7/28	31.2±2.9	93.8±13.6
对照组	68.2±5.5	6/29	30.5±3.3	95.5±13.9
P值	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

1.5 方法

1.5.1 手术方法 2组患者全部采用椎管内麻醉,全部手术由同一组医师完成,均采用前正中切口入路并使用止血带,不行髌骨置换,修正髌骨后去神经化,术前30 min给予抗生素,手术时间从切开皮肤至缝合皮肤计算,膝关节假体均为普鲁士公司人工全膝关节假体,采用常规术式进行手术。

静脉应用氨甲环酸组术中于切开皮肤前及缝合皮肤后经静脉滴入1.0 g氨甲环酸(溶于100 mL生理盐水);局部应用氨甲环酸组于缝合皮肤后经引流管向关节腔内注射2.0 g氨甲环酸(溶于20 mL生理盐水),术后夹闭引流管4 h后打开;对照组不应用氨甲环酸。氨甲环酸应用的剂量基于已有的研究,在所有病例中,都在关节腔内置入引流皮管1根,并在术后48 h拔出引流管,并测量引流量^[14-17]。

1.5.2 围手术期治疗 术后24 h予低分子肝素皮下注射抗凝治疗,4 000 IU/d,至术后2周,拔出引流管后由主管

医师指导开始主动及被动运动膝关节,锻炼膝关节功能并减少下肢血栓发生率。术后24 h开始使用下肢气压泵,30 min/次,2次/d,用以预防下肢深静脉血栓。术后常规换药、拔管均由同一主管医师负责。术后第2天行膝关节正侧位X射线片检查,并指导患者在助行器帮助下行走锻炼。术后14 d复查下肢动静脉血管彩超。

1.6 主要观察指标 术中失血量;术后48 h拔出引流管,并测量引流量;血红蛋白分别于术前、术后24, 48 h各测量1次,取术后2次血红蛋白最低值作为术后血红蛋白水平。

1.7 统计学分析 采用SPSS 17.0统计学软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用t检验,以 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果 Results

2.1 参与者数量分析 按意向性处理,纳入105例全膝关节置换患者,随机分为3组,全部进入结果分析,无脱落。试验流程图见图1。

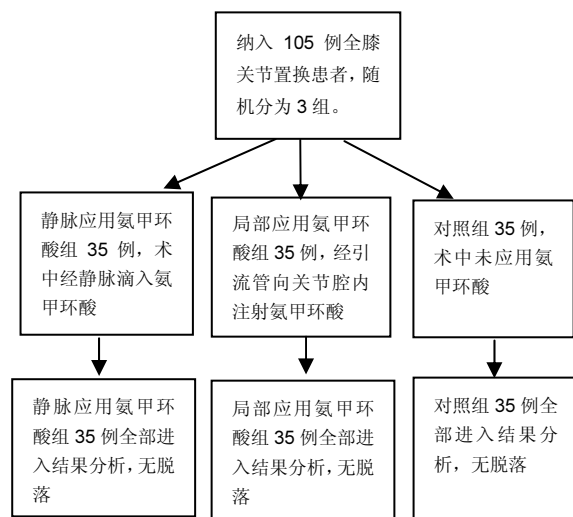


图1 各组患者分组流程图

Figure 1 Flow chart of the patient assignment

2.2 失血量对比 通过对比发现,静脉应用氨甲环酸组、局部应用氨甲环酸组与对照组相比,应用氨甲环酸2组的术中失血量及术后引流量有明显降低,通过引流管在关节腔内局部应用氨甲环酸,术后引流量减少了约189.8 mL;静脉应用氨甲环酸组的术后引流量减少了约154.4 mL,差异有显著性意义($P < 0.05$)。在2个应用氨甲环酸组中,局部应用氨甲环酸相对于静脉应用,术后引流量可以减少35.4 mL,差异有显著性意义($P < 0.05$);而静脉应用氨甲环酸组的总失血量(术中失血量+术后引流量)低于局部应用氨甲环酸组,差异有显著性意义($P < 0.05$),见图2, 3。

2.3 血红蛋白水平对比 与术前血红蛋白水平相比,静脉应用氨甲环酸组、局部应用氨甲环酸组与对照组的术后血红蛋白分别下降(19.2±9.6)g/L, (26.7±10.5)g/L, (34.4±10.4)g/L。在2个应用氨甲环酸组中,血红蛋白的下降水平

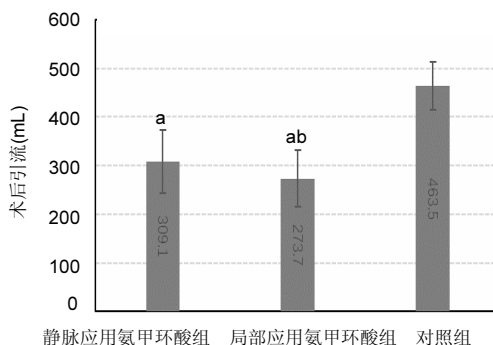


图2 各组术后引流流量

Figure 2 Postoperative drainage volume in each group

图注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与静脉应用氨甲环酸组比较, ^b $P < 0.05$ 。

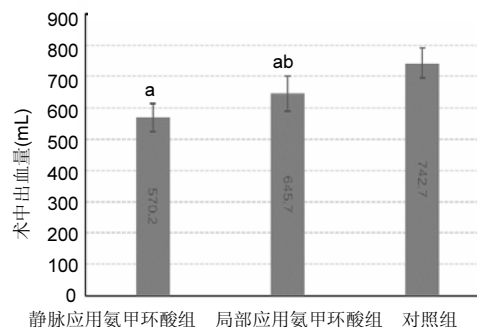


图3 各组术中出血量

Figure 3 Intraoperative blood loss in each group

图注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与静脉应用氨甲环酸组比较, ^b $P < 0.05$ 。

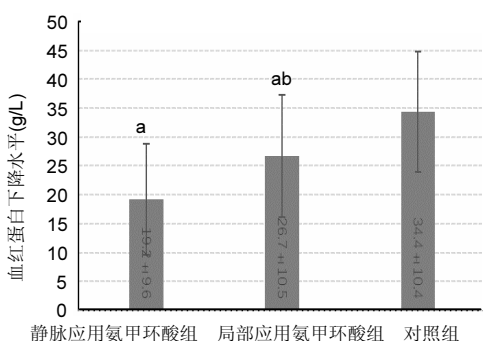


图4 各组血红蛋白下降水平

Figure 4 Declined level of hemoglobin in each group

图注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与静脉应用氨甲环酸组比较, ^b $P < 0.05$ 。

均明显低于对照组($P < 0.05$); 静脉应用氨甲环酸组血红蛋白的下降水平明显低于局部应用氨甲环酸组($P < 0.05$), 见图4。

2.4 术后并发症 各组患者术后伤口及关节无明显红肿, 14 d拆线时手术切口愈合良好。术后所有患者出院前膝关节功能达到伸直 0° , 屈曲 $\geq 90^\circ$ 。术后第14天行双下肢动静脉血管B超检查, 均未发现静脉血栓形成。所有患者均未出现肺栓塞表现, 未行胸部CT扫描。

3 讨论 Discussion

随着国内人口老龄化的逐渐加剧, 膝关节骨性关节炎的发病率逐年增高, 全膝关节置换的手术量也随之增加。全膝关节置换的目的是缓解患者的膝关节疼痛症状, 纠正膝关节畸形, 改善术后膝关节功能, 最终提高患者的生活质量。但是由于膝关节有着血运丰富、滑膜多的特点, 术中操作会损伤正常血管、滑膜而导致术中及术后出血量增多。加上术中需要使用止血带, 这一因素也会一定程度上增加下肢血管缺血和再灌注损伤等其他风险, 进而导致释放出血管内皮组织纤溶酶原激活物, 激活物的释放又可引起纤溶反应从而影响最终的手术疗效。可见, 在全膝关节置换围术期针对失血原因采取合理的止血措施, 不但能够

缓解患者的病情、加强临床手术疗效, 还能够改善预后, 最终提升患者的术后其生活质量。

氨甲环酸是一种纤维蛋白溶解抑制药, 当通过静脉给药时, 其广泛分布于细胞内液及细胞外液^[18]。氨甲环酸在关节液中的半衰期在3 h左右^[19], 在手术部位局部应用氨甲环酸的潜在优势是氨甲环酸直接作用于出血部位, 可以达到术后止血的目的。这种抑制局部纤维蛋白溶解的作用有利于阻止纤维蛋白的溶解并提升其在手术切口表面的数量和强度^[20-21]。

本研究发现, 在全膝关节置换手术中应用氨甲环酸可以减少总失血量及术后血红蛋白的下降, 差异均有显著性意义($P < 0.05$)。与本次研究结果一致, 已有大量文献证明在全膝关节置换术后应用氨甲环酸, 可以有效减少术后总失血量, 并能够降低术后异体血输血量^[1, 22-25]。本研究在不同途径应用氨甲环酸中进行对比, 静脉输注氨甲环酸相对于局部应用氨甲环酸可以更有有效的减少总失血量及术后血红蛋白的下降, 而局部应用氨甲环酸则可以更有有效的减少术后失血量。

目前, 氨甲环酸的给药途径主要有: 静脉滴注、肌肉注射、关节腔内局部应用及口服等。以往的文献主要研究了氨甲环酸在一种应用途径下不同剂量或不同时间点的区别, 很少有研究氨甲环酸在不用应用途径下的疗效区别^[26-29]。本研究将氨甲环酸在静脉应用和关节腔内局部应用两种不同的使用方法进行对照研究, 为临床上选择更有有效的氨甲环酸使用方法提供参考。为使研究结果能够更有意义, 本研究中的所有手术均由同一高年资医师带领的团队完成, 术中所输注的其他液体差异无显著性意义, 术后均采取相同的功能锻炼方式, 尽可能将手术技术或其他操作对研究结果造成的影响降低, 因此, 本研究的结果更具有临床参考价值。

研究表明, 在全膝关节置换手术中静脉应用氨甲环酸可以减少50%的引流量, 减少20%的失血量^[30-32], 通过引流管局部应用氨甲环酸可以减少20%~25%的术后出血量^[1, 33-35], 更有研究表明, 通过引流管局部应用氨甲环酸

可以减少95%的术后引流量。在本研究中,相比于对照组,通过引流管在关节腔内局部应用氨甲环酸,术后引流量减少了约189.8 mL,静脉应用氨甲环酸组的术后引流量减少了约154.4 mL,局部应用氨甲环酸相对于静脉应用,术后引流量可以减少35.4 mL,差异有显著性意义($P < 0.05$)。说明在减少术后引流量上,局部应用氨甲环酸更为有效。在全膝关节置换手术后,贫血是一个较为常见的并发症,并会导致住院时间的延长^[36]。有研究表明,在全膝关节置换手术中,局部与静脉应用氨甲环酸均可以减少血红蛋白的下降,静脉应用氨甲环酸的效果更明显^[37-39]。在本研究中,局部与静脉应用氨甲环酸均减少了血红蛋白的下降,静脉应用氨甲环酸组的术后血红蛋白下降水平较局部应用氨甲环酸组低7.5 g/L,差异有显著性意义($P < 0.05$)。

在全膝关节置换手术中使用氨甲环酸的最大隐患在于可能增加下肢深静脉血栓的发生率,在本研究中所有患者在术后第14天行双下肢动静脉血管B超检查,均未发现静脉血栓形成。在以往的研究中也发现,通过关节腔内注射或是静脉应用氨甲环酸,并不会增加下肢深静脉血栓的发生风险,这两种途径使用氨甲环酸降低全膝关节置换术后的失血量是具有安全性的^[11, 40-42]。在临床操作中,静脉应用氨甲环酸相对于局部关节腔注射,步骤相对简便,临床应用更方便。

本研究还存在以下不足之处:①本研究的样本量较小,不能排除得出的结果存在偶然的可能;②本研究中没有进行双盲对照,术者在应对不同组别的患者可能存在差异,从而对结果产生影响。对此需要更多的前瞻性研究来进一步确定。

综上所述,在全膝关节置换手术中应用氨甲环酸可以显著减少患者的失血量并提供一个稳定的血液动力学状态,从而显著改善患者的术后身体状态。与对照组相比,局部与静脉应用氨甲环酸均能显著减少全膝关节置换后患者的失血量及血红蛋白下降水平;静脉应用氨甲环酸可以更有效的减少患者术后血红蛋白下降水平,而局部应用氨甲环酸则可以更有效的减少术后引流量。在全部应用氨甲环酸的患者中均未发生静脉血栓事件。

致谢: 感谢南京医科大学附属淮安第一医院骨科各位同仁的支持,感谢王守国主任、郝跃东主任的指导。

作者贡献: 试验设计、实验实施、结果评估、随访均由胡文浩完成。

经费支持: 该文章接受了南京医科大学资助项目(2016NJMU142)的基金资助,但是作者声明,经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突: 作者声明在课题研究和文章撰写过程,没有因其岗位角色影响文章观点和对数据结果的报道,不存在利益冲突。

伦理问题: 临床试验研究的实施符合《赫尔辛基宣言》和医院对人体研究的相关伦理要求。文章的撰写与编辑修改后文章遵守了《随机对照临床试验研究报告指南》(CONSORT 指南)。参与试验的患病个体及其家属为自愿参加,所有供者、受者均对试验过程完全知情同意,在充分了解本治疗方案的前提下签署“知情同意书”。

文章查重: 文章出版前已经过 CNKI 反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

文章外审: 文章经国内小同行外审专家双盲外审,符合本刊发稿宗旨。

作者声明: 胡文浩对于研究和撰写的论文中出现的不良行为承担责任。论文中涉及的原始图片、数据(包括计算机数据库)记录及样本已按照有关规定保存、分享和销毁,可接受核查。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享3.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] Panteli M, Papakostidis C, Dahabreh Z, et al. Topical tranexamic acid in total knee replacement: a systematic review and meta-analysis. *Knee*. 2013;20(5):300.
- [2] Spahn DR, Casutt M. Eliminating blood transfusions: new aspects and perspectives. *Anesthesiology*. 2000;93(1):242-255.
- [3] Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs*. 1999;57(6):1005-1032.
- [4] Soliman R, Yousef H, Alghadam F, et al. Prospective, Randomized, comparative study between aprotinin and tranexamic acid in cardiac surgery. *J Anesthes Clin Res*. 2013;2(1):201-205.
- [5] Calamari D, Zuccato E, Castiglioni S, et al. Strategic survey of therapeutic drugs in the Rivers Po And Lambro in northern Italy. *Env Scie Technol*. 2015;37(7):1241-1248.
- [6] Sanz-Reig J, Parra RB, Ferrández MJ, et al. Single intravenous tranexamic acid dose to reduce blood loss in primary total knee replacement. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2016;60(2):106-112.
- [7] Chen JY, Chin PL, Moo IH, et al. Intravenous versus intra-articular tranexamic acid in total knee arthroplasty: A double-blinded randomised controlled noninferiority trial. *Knee*. 2016;23(1):152-156.
- [8] Gillette BP, Desimone LJ, Trousdale RT, et al. Low risk of thromboembolic complications with tranexamic acid after primary total hip and knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2013;471(1):150-154.
- [9] Hynes M, Calder P, Scott G. The use of tranexamic acid to reduce blood loss during total knee arthroplasty. *Knee*. 2003;10(4):375-377.
- [10] Kagoma YK, Crowther MA, Douketis J, et al. Use of antifibrinolytic therapy to reduce transfusion in patients undergoing orthopedic surgery: a systematic review of randomized trials. *Thromb Res*. 2009;123(5):687.
- [11] Madsen RV, Nielsen CS, Kalleose T, et al. Low risk of thromboembolic events after routine administration of tranexamic acid in hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2017;32(4):1298-1303.
- [12] Zhu M, Chen JY, Yew AK, et al. Intra-articular tranexamic acid wash during bilateral total knee arthroplasty. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2015;23(3):290-293.

- [13] May JH, Rieser GR, Williams CG, et al. The assessment of blood loss during total knee arthroplasty when comparing intravenous vs intracapsular administration of tranexamic acid. *J Arthroplasty*. 2016;31(11):2452-2457.
- [14] Sun Q, Yu X, Nie X, et al. The efficacy comparison of tranexamic acid for reducing blood loss in total knee arthroplasty at different dosage time. *J Arthroplasty*. 2017; 32(1):33-36.
- [15] Shin YS, Yoon JR, Lee HN, et al. Intravenous versus topical tranexamic acid administration in primary total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016;23(105):1-11.
- [16] Sadigursky D, Andion D, Boureau P, et al. Effect of tranexamic acid on bleeding control in total knee arthroplasty. *Acta Ortop Bras*. 2016;24(3):131-136.
- [17] Digas G, Koutsogiannis I, Meletiadis G, et al. Intra-articular injection of tranexamic acid reduce blood loss in cemented total knee arthroplasty. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2015; 25(7):1181-1188.
- [18] Vijay BS, Vikram B, Subhro M, et al. Role of tranexamic acid in reducing postoperative blood loss and transfusion requirement in patients undergoing hip and femoral surgeries. *Saudi J Anaesth*. 2013;7(1):29-32.
- [19] Rasouli MR, Parvizi J. Tranexamic Acid in total joint arthroplasty: efficacy and safety. *Arch Bone Joint Surg*. 2015; 3(1):1.
- [20] Aglietti P, Baldini A, Vena LM, et al. Effect of tourniquet use on activation of coagulation in total knee replacement. *Clin Orthop Relat Res*. 2000;371(371):169.
- [21] Darina DCL, Pablo MH, Flores YN, et al. Influence of mealtime habits on the risk of weight gain and obesity in Mexican adults. *Public Health Nutr*. 2016;20(2):220-232.
- [22] Wong J, Abrishami A, El BH, et al. 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.
- [23] Hirota M, Kotaro I. Intra-articular injection of tranexamic acid via a drain plus drain-clamping to reduce blood loss in cementless total knee arthroplasty. *J Orthop Surg Res*. 2012; 7(1):1-6.
- [24] Irwin A, Khan SK, Jameson SS, et al. Oral versus intravenous tranexamic acid in enhanced-recovery primary total hip and knee replacement: results of 3000 procedures. *Bone Joint J*. 2013;95-B(11):1556.
- [25] Pongcharoen B, Ruetiwarangkoon C. Does tranexamic acid reduce blood loss and transfusion rates in unicompartmental knee arthroplasty. *J Orthop Sci*. 2016;21(2):211-215.
- [26] Valentine SL, Randolph AG. Weaning children from mechanical ventilator support// *Pediatric and neonatal mechanical ventilation*. Springer Berlin Heidelberg, 2015.
- [27] Alipour M, Tabari M, Keramati M, et al. Effectiveness of oral Tranexamic acid administration on blood loss after knee arthroplasty: a randomized clinical trial. *Transfus Apher Sci*. 2013;49(3):574-577.
- [28] Zohar E, Ellis M, Ifrach N, et al. The postoperative blood-sparing efficacy of oral versus intravenous tranexamic acid after total knee replacement. *Anesthesia Analgesia*. 2004;99(6):1679-1683.
- [29] Rosenstein AD, Michelov YA, Thompson S, et al. Benefits of limited use of a tourniquet combined with intravenous tranexamic acid during total knee arthroplasty. *Ochsner J*. 2016;16(4):443-449.
- [30] Lin PC, Hsu CH, Chen WS, et al. Does tranexamic acid save blood in minimally invasive total knee arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res*. 2011;469(7):1995-2002.
- [31] Good L, Peterson E, Lisander B. Tranexamic acid decreases external blood loss but not hidden blood loss in total knee replacement. *Br J Anaesthesia*. 2003;90(5):596.
- [32] Mahdi M, Ali TM, Mehdi S, et al. Low dose perioperative intravenous tranexamic acid in patients undergoing total knee arthroplasty: a double-blind randomized placebo controlled clinical trial. *J Blood Transfus*. 2015;2015(1):1-5.
- [33] Ishida K, Tsumura N, Kitagawa A, et al. 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):1639-1645.
- [34] Lošťák J, Gallo J, Špička J, et al. Intra-articular application of tranexamic acid significantly reduces blood loss and transfusion requirement in primary total knee arthroplasty. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*. 2016;83(4):254-262.
- [35] Pinsornsak P, Rojanavijitkul S, Chumchuen S. Peri-articular tranexamic acid injection in total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016; 17(32):313.
- [36] Danninger T, Rasul R, Poeran J, et al. Blood transfusions in total hip and knee arthroplasty: an analysis of outcomes. *Thescient World J*. 2014; 2014(2):623460.
- [37] Wong J, Abrishami A, El BH, et al. 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):2503-2513.
- [38] DiBlasi JF, Smith RP, Garavaglia J, et al. Comparing cost, efficacy, and safety of intravenous and topical tranexamic acid in total hip and knee arthroplasty. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2016;45(7):E439-439E443.
- [39] Shang J, Wang H, Zheng B, et al. Combined intravenous and topical tranexamic acid versus intravenous use alone in primary total knee and hip arthroplasty: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg*. 2016;36(Pt A): 324-329.
- [40] Delanois RE, Gwam C, Mistry JB, et al. Intraarticular administration of tranexamic acid is safe and effective in total knee arthroplasty patients at high-risk for thromboembolism. *Surg Technol Int*. 2016;30(205):279-283.
- [41] Fu Y, Shi Z, Han B, et al. Comparing efficacy and safety of 2 methods of tranexamic acid administration in reducing blood loss following total knee arthroplasty: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(50):e5583.
- [42] He P, Zhang Z, Li Y, et al. Efficacy and safety of tranexamic acid in bilateral total knee replacement: a meta-analysis and systematic review. *Med Sci Monit*. 2015;21(30):3634-3642.