

T.C
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TOTAL DİZ ARTROPLASTİSİNDE TRANEKSAMİK ASİT
ETKİNLİĞİNİN FARKLI UYGULAMA YÖNTEMLERİYLE
KARŞILAŞTIRILMASI

ORTOPEDİ ve TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

HAZIRLAYAN
Dr. Halit Faruk ÇİRMAYIN

DANIŞMAN
Dr.Öğr.Üyesi Serdar SARGIN

BALIKESİR
OCAK/2019

T.C
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TOTAL DİZ ARTROPLASTİSİNDE TRANEKSAMİK ASİT
ETKİNLİĞİNİN FARKLI UYGULAMA YÖNTEMLERİYLE
KARŞILAŞTIRILMASI

ORTOPEDİ ve TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

HAZIRLAYAN
Dr. Halit Faruk ÇİRMAYIN

DANIŞMAN
Dr.Öğr.Üyesi Serdar SARGIN

BALIKESİR
OCAK/2019

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, beceri ve tecrübeleriyle Ortopedi ve Travmatoloji uzmanı olarak yetişmemi sağlayan değerleri hocalarım Prof. Dr. Devrim Akseki, Prof. Dr. Ali Engin Ulusall, Doç. Dr. Gökhan Meriç, Dr.Öğr.Üyesi Aziz Atik'e,

Bana aktardığı bilgi ve tecrübesiyle eğitimime katkısının yanında tez danışmanım olarak da her zaman desteğini hissettiğim Dr.Öğr.Üyesi Serdar Sargın'a, tez çalışmam sırasında desteğini esirgemeyen beraber çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarım Op. Dr. Koray Başdelioğlu, Op. Dr. Aykut Demir, Op. Dr. Hüseyin Başaran, Dr. Mustafa İsmet Tatar, Dr. Ahmet Safa Tarğal, Dr. Gökay Güven, Dr. Adem Sezer, Dr. Mert İsmail Külünk, Dr. Ahmet Müdüroğlu, Dr. Safa Soy ve tüm poliklinik/klinik çalışanlarına,

Benim bugünlere gelmemi sağlayan, üzerimde sonsuz emekleri olan annem Nur Rukiye Çırmayın, babam İskender Çırmayın ve ortopedi bölümünü bana sevdiren eniştem Prof. Dr. Ömer Faruk Bilgen'e en içten şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Halit Faruk ÇIRMAVIN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	ii,iii
ÖZET.....	iv
SUMMARY.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
RESİMLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
GRAFİKLER DİZİNİ.....	ix
GİRİŞ.....	1
1- GENEL BİLGİLER.....	3
1.1- TOTAL DİZ PROTEZİ KOMPLİKASYONLARI.....	3
1.1.1- GENEL KOMPLİKASYONLAR.....	3
1.1.2- LOKAL KOMPLİKASYONLAR.....	3
1.1.2.1- KANAMA KOMPLİKASYONU.....	4
1.2- HEMOSTAZ.....	5
1.2.1- HEMOSTAZ BASAMAKLARI.....	6
1.2.2- KANAMA VE PIHTILAŞMA MEKANİZMASI.....	7
1.2.2.1- VAZOSPAZM.....	7
1.2.2.2- PIHTILAŞMA MEKANİZMASI VE HEMOSTAZ..	8
1.2.2.3- VAZOKONSTRİKTİF FAZ.....	9
1.2.2.4- TROMBOSİT AGREGASYONU.....	9
1.2.2.5- KOAGÜLASYON FAZI.....	9
1.2.2.6- PIHTI RETRAKSİYONU.....	16
1.2.2.7- KAN DOLAŞIMINDA PIHTILAŞMANIN ENGELLENMESİ.....	16
1.2.2.7.1- FİBRİNİN ANTİTROMBİN ETKİSİ VE ANTİTROMBİN III.....	16
1.2.2.7.2- HEPARİN.....	17
1.2.2.7.3- ALFA-2 MAKROGLOBULİN.....	17
1.2.2.7.4- FİBRİNOLİZİS.....	17

1.3- TRANEKSAMİK ASİT.....	18
1.3.1- TRANEKSAMİK ASİT GENEL ÖZELLİKLERİ.....	18
1.3.2- TRANEKSAMİK ASİT FARMAKODİNAMİK ÖZELLİKLERİ.....	21
1.3.3- TRANEKSAMİK ASİT FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ.....	22
1.3.4- TRANEKSAMİK ASİDİN TOLERANSI VE KONTRANDİKASYONLARI.....	23
2- AMAÇ.....	24
3- GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1- GEREÇ.....	25
3.1.1- EVREN VE ÖRNEKLEM.....	25
3.1.2- HASTALARIN DEMOGROFİK ÖZELLİKLERİ.....	26
3.2- YÖNTEM.....	27
3.2.1- ÇALIŞMA PLANI.....	27
3.2.2- İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	31
4- BULGULAR.....	31
4.1- PRE-OP VE POST-OP HB DEĞERLERİNİN GRUPLARA GÖRE ORTALAMALARI.....	32
4.2- İA ENJEKSİYON GRUBU HB DEĞERLERİ ARASINDAKİ FARK.....	35
4.3- İV GRUBU HB DEĞERLERİ ARASINDAKİ FARK.....	36
4.4- İA ENJEKSİYON + İV GRUBU HB DEĞERLERİ ARASINDAKİ FARK.....	36
4.5- İA ATUŞMAN GRUBU HB DEĞERLERİ ARASINDAKİ FARK.....	37
4.6- KONTROL GRUBU HB DEĞERLERİ ARASINDAKİ FARK.....	38
4.7- DRENDEN GELEN KANAMA MİKTARLARINA İLİŞKİN BULGULAR.....	39
4.8- GRUPLARDAKİ TRANSFÜZYON İHTİYACINA İLİŞKİN BULGULAR	41

5- TARTIŞMA.....	41
6- SONUÇ.....	47
7- KAYNAKLAR.....	48



ÖZET

Traneksamik asidin (txa) total diz artroplastisi cerrahisi sırasında kan kaybı ve kan transfüzyon ihtiyacının azaltılması konusundaki etkinliği, son dönemde yapılan çalışmalarda sıkça vurgulanmaktadır. Literatürde oral, intravenöz (iv), intraartiküler (ia) ve kombine uygulamalar tanımlanmış olmakla birlikte hangi uygulama türünün en etkin olduğu konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Bu çalışmada unilateral total diz artroplastisi uygulanan hastalarda ia atuşman, ia enjeksiyon, iv, hem ia hem iv kombine uygulamaların etkinliği ilk kez karşılaştırılmıştır.

Unilateral total diz artroplastisi uygulanan 94 Kadın, 31 Erkek toplam 125 hasta çalışma grubunu oluşturdu. Katılımcılar 5 gruba ayrıldı: 1. grupta sadece intraartiküler enjeksiyon (15mg/kg ia txa), 2. grupta sadece intravenöz enjeksiyon (15mg/kg), 3. grupta hem ia enjeksiyon hem iv enjeksiyon (15mg/kg ia + 15mg/kg iv txa), 4. grup intraartiküler atuşman (15 mg/kg), 5. grup ise txa uygulanmayan hastalardan kontrol grubu olacak şekilde seçildi. Ameliyat sonrası drenaj gelen kanama miktarı, hemoglobin parametreleri ve kan transfüzyon ihtiyacı değerlendirilerek beş grup arasındaki farklılıklar araştırıldı. İstatistiksel analizler için SPSS 15.0 ve Microsoft Excel paket programları kullanıldı.

Txa uygulanan gruplarda ameliyat sonrasında kanama miktarı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Grupların 24. Saat drenaj gelen sıvı hacimlerinin ortanca değerleri karşılaştırıldı (Grafik 3)(Tablo 12). İstatistiksel olarak anlamlı derecede fark olduğu gözlemlendi ($P<0.001$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda grup 1 ve 2 arasında ($P=0.55$), grup 3 ve 5 arasında ($P=0.176$), grup 2 ve 3 arasında ($P=0.021$) istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemişken diğer gruplar arasında anlamlı fark gözlenmiştir (Tablo 13).

Anahtar Kelimeler: Total diz artroplastisi, Traneksamik asit, Kan transfüzyonu, İntravenöz, İntraartiküler, İntraartiküler atuşman

SUMMARY

The efficacy of tranexamic acid (txa) on blood loss and the need to reduce blood transfusion during total knee arthroplasty surgery is often emphasized in recent studies. There is no consensus in the literature as to which administration method is most effective, with oral, intravenous (iv), intraarticular (ia) and combined treatments being defined. In this study, we compared the efficacy of ia spray, ia injection, iv injection, both ia injection and iv injection combined treatment for the first time in unilateral total knee arthroplasty patients.

A total of 125 patients, 94 female and 31 male, who underwent unilateral total knee arthroplasty, constituted the study group. Participants were divided into 5 groups: intraarticular drain injection (15 mg/kg ia txa) in group 1, intravenous injection (15 mg/kg) in group 2, ia drain injection and iv injection (15 mg/kg ia + 15 mg/kg iv txa) in group 3, without txa in group 4 (control group) and the fifth group was selected intraarticular spray (15 mg/kg) patients. Postoperative hemorrhage rate, haemoglobin parameters and blood transfusion requirement were evaluated and differences among the five groups were investigated. SPSS 15.0 and Microsoft Excel programs were used for statistical analysis.

The amount of bleeding after surgery in the Txa groups was statistically significantly lower than the control group. The median values of the liquid volumes from the 24-hour drains of the groups were compared (Chart 3) (Table 12). Statistically significant difference was observed ($P < 0.001$). There was no statistically significant difference between groups 1 and 2 ($P = 0.55$), between group 3 and 5 ($P = 0.176$), between group 2 and 3 ($P = 0.021$), while there was a significant difference between the other groups (Table 13).

Key words: Total knee arthroplasty, Tranexamic acid, Blood transfusion, Intravenous, Intraarticular, Intraarticular spray

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

iv:	İntravenöz
ia:	İntraartiküler
t-PA:	Doku plazminojen aktivatörü
AUC:	Konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki alan
txa:	Traneksamik asit
hb:	Hemoglobin
hct:	Hematokrit
PAIs:	Plazminojen aktivatör inhibitörleri
EACA:	ε-aminokaproik asit
C-max:	Maksimum plazma konsantrasyonu
dvt:	Derin ven trombozu
preop:	Ameliyat öncesi
postop:	Ameliyat sonrası
intraop:	Ameliyat içi
dm:	Diyabetes mellitus
ht:	Hipertansiyon
bmi:	Vücut kitle indeksi
TDA:	Total diz artroplastisi

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Pıhtılaşma mekanizması

Resim 2: Protrombinin trombine çevrilmesi ve fibrinojenin fibrin iplikçiklerini oluşturmak üzere polimerizasyonu

Resim 3: Sekonder hemostaz

Resim 4: Ekstresek yol

Resim 5: İntresek yol

Resim 6: Traneksamik asidin kimyasal yapısı

Resim 7: Fibrinoliz aktivasyonu

Resim 8: Traneksamik asit etki mekanizması (fibrinoliz inhibisyonu)

Resim 9: Traneksamik asidin farmakokinetik özellikleri

Resim 10: Txa ia atuşman tekniği uygulama yöntemimiz

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Allojenik kan transfüzyonu ile ilişkili yan etkilerin insidansı

Tablo 2: Diğer farmakolojik ajanların traneksamik asitten farkları

Tablo 3: Pıhtılaşma faktörleri ve eşanlıamları

Tablo 4: Traneksamik asidin kontrendike olduğu durumlar

Tablo 5: Hastaların genel demografik verileri

Tablo 6: Hastaların grup içi demografik verileri

Tablo 7: Total diz artroplastisinde txa değerlendirme formu

Tablo 8: Gruplar arası demografik verilerin istatistik sonuçları

Tablo 9: Grupların pre-op hemoglobin değerlerinin istatistik sonucu

Tablo 10: Grupların post-op ortalama hemoglobin değerleri

Tablo 11: İntraartiküler grubu zamana göre hemoglobin değerleri arasındaki farklar

Tablo 12: İntravenöz grubu zamana göre hemoglobin değerleri arasındaki farklar

Tablo 13: İntraartiküler + İntravenöz grubu zamana göre hemoglobin değerleri arasındaki farklar

Tablo 14: İntraartiküler atuşman grubu zamana göre hemoglobin değerleri arasındaki farklar

Tablo 15: Kontrol grubu zamana göre hemoglobin değerleri arasındaki farklar

Tablo 16: Grupların 24.saat drenaj gelen kan hacimlerinin ortanca (minimum-maksimum) değerleri

Tablo 17: Kanama miktarlarının gruplar arasında ikili karşılaştırmaları

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: Grupların operasyon öncesi hemoglobin değerlerinin karşılaştırılması

Grafik 2: Hemoglobin değerlerinin zamana göre gruplardaki değişimi

Grafik 3: Grupların 24.saat drenajdan gelen kanama miktarlarının karşılaştırılması





GİRİŞ

Diz osteoartriti etyolojik olarak primer (idiopatik) veya enfeksiyon, travma, gelişimsel, herediter, metabolik, nörolojik nedenlere bağlı olarak gelişebilen sekonder osteoartrit olmak üzere ikiye ayrılır¹. Ağrının ortadan kaldırılması ve kaybedilen fonksiyonların tamamen veya kısmen geri kazandırılarak işlevsel bir eklem ortaya koymak osteoartrit tedavisinin temelini oluşturur. Diz osteoartritinin tedavisinde non-steroid antiinflamatuar ilaçlar sık kullanılan bir modalite olmakla birlikte bunun yanı sıra fizik tedavi, artroskopik debridman, yüksek tibial osteotomi ve femoral distal osteotomi gibi diğer tedavi yöntemleri de kullanılmaktadır. Bu tedavi modalitelerinin yetersiz kaldığı durumlarda ise total diz artroplastisi tercih edilen bir yöntem haline gelmiştir. Ciddi ağrılı artritlik dizlerde en ideal cerrahi seçenek total diz artroplastisidir(TDA)². 1940'lı yıllarda uygulanmaya başlanan parsiyel diz artroplastisi uygulamaları genelde başarısız sonuç vermiş, 1971 yılında Gunston'un geliştirdiği polisentrik diz protezi günümüz modern diz protezi çalışmalarına öncülük etmiştir³. Son 30 yılda birbirini takip eden birçok yeni diz protezi modelinin geliştirilmesiyle beraber bu hastaların tedavilerinde başarılı sonuçlar alınmıştır. Ülkemizde modern anlamda total diz artroplastisi uygulamaları 1987 yılında başlamıştır⁴. Total diz artroplastisi cerrahisinin yaygınlaşması sonrası bu cerrahiye bağlı komplikasyonlar ortopedi camiasında giderek daha önemli bir hale gelmiştir. Bu komplikasyonlardan biri olan ameliyat sonrası kanamanın ve buna bağlı diğer komplikasyonların azaltılması da üzerinde araştırmalar yapılan en önemli konuların başında gelmektedir.

Literatürde cerrahi planlanan hastaların %20'sinde preoperatif anemi varlığının ve kan transfüzyonu ihtiyacının rölatif yüksek olduğu gösterilmektedir^{5, 6}. Akut postoperatif anemi ve transfüzyon, anjina pektoris, miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği ve rehabilitasyonda gecikmiş progresyon dahil olmak üzere artan morbidite ve mortalite ile ilişkilidir^{7, 8}. Tarihsel olarak, total eklem artroplastisi uygulanan hastaların yaklaşık üçte biri postoperatif olarak 1 ila 3 ünite kan transfüzyon gereksinimi duyar⁹⁻¹². Diz protezinde kanamayla ilgili olarak alınan ilk önlemler arasında turnike kullanımı yer almaktadır. Cerrahi tekniklerin gelişimiyle birlikte farmakolojik ajanların kullanımı ve hipotansif anestezi uygulamaları

intraoperatif kanamayı azaltma yöntemlerindedir^{13, 14}. Farmakolojik ajanlar arasında ise bu amaçla traneksamik asit, epsilon aminokaproik asit, aprotinin kullanılmıştır. Schouten ve ark.'larının bu ajanlarla yaptığı bir çalışmada cerrahi sonrası kanama miktarını azaltmada benzer etkileri olduğu ortaya konmuş fakat yan etki ve maliyet açısından traneksamik asidin daha avantajlı olduğu sonucuna varmışlardır¹⁵.

Uygulanan anestezi ile kanama arasında Lee ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada kombine epidural anestezinin tek başına epidural veya tek başına spinal ve genel anestezie üstün olduğunu göstermişlerdir¹⁶.

HİPOTEZ

Total diz artroplastisinde ameliyat sırasında ve sonrasında kanamaya yönelik kullanılan txa uygulama yolları oral, iv ve ia şeklindedir. En faydalı olduğu uygulama biçimi yapılan meta-analiz çalışmalarında dahi kesin olarak bildirilmemiştir.

H0: Unilateral sementli total diz artroplastisinde traneksamik asidin intraartiküler uygulama yöntemine göre ameliyat sonrası dönemde kanama miktarını azaltması açısından fark yoktur.

H1: Unilateral sementli total diz artroplastisinde traneksamik asidin intraartiküler uygulama yöntemine göre ameliyat sonrası dönemde kanama miktarını azaltması açısından fark vardır.

H2: Unilateral sementli total diz artroplastisinde traneksamik asidin intraartiküler uygulama yöntemine göre ameliyat sonrası dönemde kanama miktarını daha fazla azaltır.

1- GENEL BİLGİLER

1.1- TOTAL DİZ PROTEZİ KOMPLİKASYONLARI:

TDA planlanan hastanın, ameliyat öncesi iyi değerlendirilmesi, komplikasyon gelişme riskini azaltma açısından çok önemlidir. TDA sonrası gelişebilecek komplikasyonları genel ve lokal olmak üzere iki başlık altında sınıflandırabiliriz¹⁷.

1.1.1- GENEL KOMPLİKASYONLAR

TDA uygulanan hastaların büyük çoğunluğu ileri yaş grubundandır¹⁸. Bu popülasyonda özellikle kalp yetmezliği, hipertansiyon, diabetes mellitus, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları gibi mortaliteyi ve morbiditeyi ciddi oranda etkileyecek sistemik hastalıklar görülmektedir. Özellikle kardiyovasküler ve akciğer hastalıkları olanlarda mortalite oranları daha yüksek görülmüştür¹⁹. En sık karşılaşılan genel komplikasyonlar tromboemboli, serebrovasküler olay, sepsis gibi sorunlar sayılabilir²⁰.

1.1.2- LOKAL KOMPLİKASYONLAR²¹

- 1-Yara yerine bağlı komplikasyonlar
- 2-Nöro-vasküler komplikasyonlar
- 3-Enfeksiyon
- 4-Periprotetik kırıklar
- 5-Ekstansör mekanizma komplikasyonları
- 6-Komponent kırılması
- 7-Proteзде gevşeme
- 8-Eklem instabilitesi
- 9-Refleks sempatik distrofi
- 10-Heterotopik ossifikasyon
- 11-Hareket kısıtlılığı ve nedeni açıklanamayan ağrı
- 12-Kanama

1.1.2.1- KANAMA

Yaşlanan populasyonda TDA gibi major ortopedik cerrahiler sık şekilde uygulanmaktadır. Geniş doku diseksiyonu ve kemik kesileri nedeniyle TDA önemli miktarda kan kaybının görülebildiği major ortopedik bir cerrahidir²². TDA yapılan bir hastada 2300 ml'ye yakın bir kan kaybı gözlenebilir ki bu total kan volümünün neredeyse 1/3'üne tekabül eder²³. Bu durum genel ve lokal risklerin ortaya çıkmasına neden olabilir. Yaşlı hastalar kan kaybı ve bunun sonuçlarına düşük fizyolojik rezerv ve iskemik kalp hastalığı ve akciğer hastalığı gibi ilgili komorbiditeler nedeniyle daha az tolerans göstermektedir. Kan transfüzyonu belirgin kan kaybı olan hastalarda rutin uygulanmaktadır ve TDA yapılan hastaların %20- 70'i 1-3 ünite (300-1000ml) kadar kan transfüzyonu almaktadır^{9, 12, 24}. Diğerlerinden daha güvenli olmakla birlikte allojenik kan transfüzyonu sıvı yüklenmesi, otoimmün hemoliz, enfeksiyon, immünosupresyon ve transfüzyon ile ilişkili akut akciğer hasarı gibi riskler taşımaktadır(Tablo 1)²⁵. Allojenik kan transfüzyonlarının maliyeti de yapılan testler, güvenlik önlemleri ve artan kan donasyon uyumsuzlukları nedeniyle artmaktadır. Kendine has riskleri ve artan maliyetleri kontrol edebilmek için allojenik kan transfüzyonu cerrahi prosedürler sırasında azaltılmalıdır²⁶.

TDA sıklıkla turnike altında yapılmaktadır. Turnike kullanımı intraoperatif kan kaybını ciddi anlamda azaltsa da postoperatif dönemde fazla kan kaybı halen gözlenmektedir. Bu yönü ile TDA ameliyatı koagülasyon ve fibrinoliz sisteminin farmakolojik olarak manipülasyonu açısından uygun bir prosedürdür.

Yan Etki	Transfüzyon başına insidansı
Enfektif	
Viral Enfeksiyon	
Hepatit A	1:2 000 000
Hepatit B	1:31 000-1:81 000
Hepatit C	1:1 935 000- 1:3 100 000
HIV	1:2 135000- 1:4 700 000
Bakteriyel Kontaminasyon	1:14 000-1:28 000
Parazit Enfeksiyonu	1:4 000 000
Prion hastalığı	Nadir
Enfeksiyöz olmayan	
Febril non hemolitik reaksiyon	1:500
Ürtiker	1:50-1:100
Anafilaktik Reaksiyon	1:23 000
Hemolitik transfüzyon reaksiyonu	1:9 000
Trasfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı	1:3 000- 1:5 000
Transfüzyon ilişkili volüm yüklenmesi	1:17 000
Transfüzyon sonrası purpura	1:143 000

Tablo 1: Allojenik kan transfüzyonu ile ilişkili yan etkilerin insidansı

Yapılan tüm cerrahi işlemlere bağlı gelişen kanamalar nedeniyle yılda 15 milyon allojenik kan transfüzyonu yapıldığı ve bu transfüzyonların %20'sinde çeşitli komplikasyonlar gözlemlendiği bildirilmiştir²⁷. Rutinde TDA sonrası allojenik kan transfüzyon oranları %21 ila %70 arasında değişmektedir²⁸.

TDA'nde ameliyat sırasında ve ameliyat sonrası dönemde kan transfüzyon ihtiyacını azaltmaya yönelik çeşitli farmakolojik ajanlar kullanılmaktadır. Bu ajanlar arasında traneksamik asit(txa), epsilon aminokaproik asit, aprotinin, fibrin sprey yer

almaktadır. Epsilon aminokaproik asit txa'dan hem daha pahalı hem de daha az etkilidir. Aprotinin ise alerjik reaksiyonlar, tromboz, nefrotoksisite, ensefalopati gibi yan etkiler nedeni ile çok nadir kullanılmaktadır. Fibrin sprey ise txa kadar etkili olmasına rağmen pahalı olması önemli bir dezavantajdır²⁹. Traneksamik asit diğerlerinden etkinliği, fiyatı ve yan etki profilinin düşük olması gibi özelliklerinden dolayı daha fazla tercih edilmektedir(Tablo 2).

€-aminokaproik asit	Daha pahalı, daha az etkili
Aprotinin	Allerjik reaksiyon, tromboz, nefrotoksisite, ensefalopati
Fibrin Sprey	Benzer etkinliğe sahip ama daha pahalı

Tablo 2: Diğer farmakolojik ajanların traneksamik asitten farkları

1.2- HEMOSTAZ

1.2.1- HEMOSTAZ BASAMAKLARI ³⁰⁻³²

Damar bütünlüğünü bozan bir zedelenmeden sonra, organizmanın kan akımını sürdürebilmesi yaşamsal öneme sahiptir. Hemostaz, bütünlüğü veya yapısı bozulmuş damardan olabilecek kanamaları durduran, damarın bütünlüğünü onarmak için gerekli olan fibrin ağını sağlayan ve onarma işlemi tamamlandıktan sonra fibrin ağını uzaklaştıran kompleks bir olaydır.

Bütünlüğü bozulan damar veya damarlardan meydana gelen kanamayı durdurmak için organizmada hemostaz mekanizmaları kendiliğinden harekete geçer. Hemostaz, birbiri ile ilişkili 4 fizyolojik olay ile sağlanır. Bu fizyolojik olaylar sırasıyla;

1-Vazokonstriksiyon,

2-Trombosit tıkaçı oluşturulması,

3-Koagülasyon sonucu kan pıhtısının meydana gelmesi (fibröz dokunun pıhtı içine doğru büyümesiyle damardaki deliğin kalıcı olarak kapatılması),

4-Pıhtı oluşumunun durdurularak, pıhtı erimesinin sağlanmasıdır

1.2.2- KANAMA VE PIHTILAŞMA MEKANİZMASI

1.2.2.1- VAZOSPAZM

Kanın herhangi bir nedenden dolayı bulunduğu damar sistemi (arter, ven, kapiller) dışına çıkmasına kanama denir³³.

Damar dışına çıkmış olan kan vücut içinde kalabilir ya da vücut dışına çıkabilir. Kanama, içinden çıktığı damarın özelliklerine göre sınıflandırılabilir³⁴.

- **Arteriyel kanama:** Parlak, açık kırmızı renktedir. Kalp atımı ile aynı zamanda ve fişkırır tarzdadır.
- **Venöz kanama:** Koyu kırmızı renktedir. Kanamanın koyu olmasının nedeni oksijen saturasyonunun düşük olmasından dolayıdır. Fışkırma yoktur, devamlı akar.
- **Kapiller kanama:** Yavaş, devamlı ve sızıntı şeklinde olan açık renkli kanamalardır.

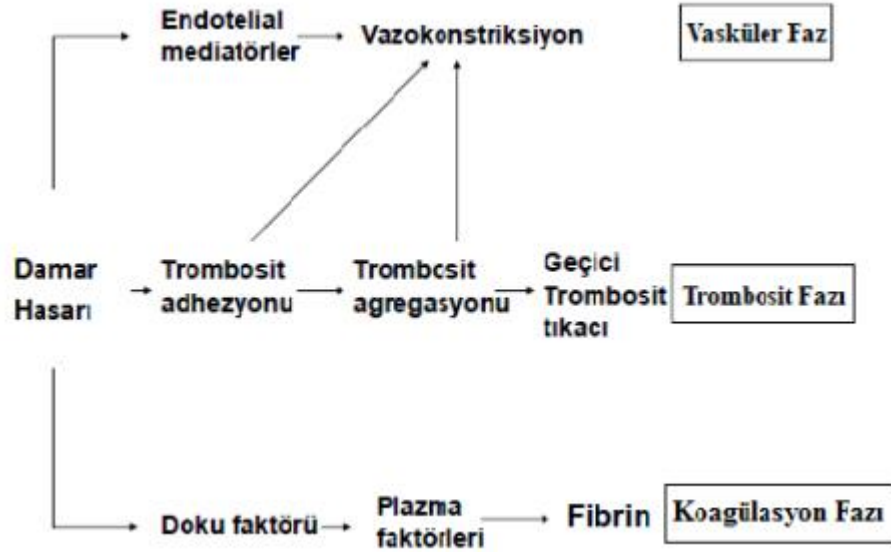
Kanama, kanamanın ne zaman gerçekleştiğine göre de sınıflandırılabilir:

- **Primer kanama:** Yaralanma anında veya operasyon sırasında olan kanamadır.
- **Reaksiyonel kanama:** Primer kanamadan sonrası ilk 24 saat içinde (genellikle 4-6 saat arası) gerçekleşen kanamadır.
- **Sekonder kanama:** Enfeksiyon sonucu ilk kanamadan 7-24 gün sonra oluşan kanamadır. Bu kanamanın nedeni bölgeye yerleştirilmiş drenaj tüpü, kemikteki kırık, enfekte alandaki ligatür veya kanser olabilir.

Hemostaz mekanizmasının işleyişinde; damar yapıları, trombositler, koagülasyon sistemi ve fibrinolitik sistem rol almaktadır. Hemostaz primer ve sekonder hemostaz olarak iki aşamada gerçekleşir. Primer hemostaz; vazokonstriksiyon, trombositlerin adezyonu, aktivasyonu ve agregasyonundan oluşur. Sekonder hemostaz ise doku faktörünün aracılığı ile fibrin tıkaçının meydana gelmesinden oluşur³³⁻³⁵.

1.2.2.2- PIHTILAŞMA MEKANİZMASI VE HEMOSTAZ

Hemostaz, damar duvarında bir zedelenme olduğunda kan akımını engellemeden kanamanın durdurulması ve damar bütünlüğünün sağlanması için gereken fizyolojik sistemlerin bütünüdür(Resim 1). Hemostaz vazokonstriktif faz, trombosit fazı, koagülasyon fazı ve pıhtı retraksiyonu olmak üzere dört aşamada meydana gelir³⁶.



Resim 1: Pıhtılaşma mekanizması

1.2.2.3- VAZOKONSTRİKTİF FAZ

Kan damarı kesildikten veya yırtıldıktan sonra travmanın damar üzerindeki etkisi ile damar duvarı kasılır. Kasılma sinirsel refleksler, lokal myojenik spazm ve hasarlanan dokular ile trombositlerden kaynaklanan lokal hümorale faktörler sonucu değişir. Sinirsel refleksler hasarlanan damar ve çevre dokulardan kaynaklanan ağrı veya diğer duyuşal uyarılar ile başlatılır. Vazokonstriksiyonun büyük kısmı travma sonucu vasküler düz kasların kasılmasıyla sağlanmasına rağmen küçük damarlardan vazokonstriktör bir madde olan tromboksan A2 sorumludur³⁷⁻⁴¹.

1.2.2.4- TROMBOSİT AGREGASYONU

Zedelenen damarda endotel tabakası, normalde olan düz yapısını kaybeder. Bunun sonucunda trombositler yaralanmış damar bölgesiyle karşılaştıklarında bir dizi değişim geçirirler. Yüzeylerinde çeşitli ışmsal çıkıntılar oluşur ve yapışkanlıkları artar. Aynı anda kendi aralarında da kümeleşirler. Adhezyon sırasında trombositler birbirine sıkıca tutunma özelliği de kazanırlar. Bunun sonucunda adhezyon yapan ilk tabakanın üstüne ikinci tabaka kümeleşir. Daha sonra ikinci tabakanın üstüne üçüncü tabaka gelir. Bu olay küçük bir trombosit tıkaç oluşuncaya kadar sürer^{33, 42, 43}.

1.2.2.5- KOAGÜLASYON FAZİ

Hemostazın üçüncü basamağıdır. Damar duvarı ağır biçimde hasarlanmışsa 15-20 saniye içinde pıhtı gelişmeye başlar. Hasarlanma hafifse pıhtılaşma 60-120 saniyeye kadar çıkabilir. Pıhtılaşma reaksiyonu plazmada çözünür plazma proteini fibrinojenin çözünmez hale(fibrin) dönüşmesidir^{38, 44, 45}.

Kan ve dokularda kan pıhtılaşmasını etkileyen maddelerin bir kısmı pıhtılaşmaya yardımcı olurken (prokoagülan), diğerleri ise (antikoagülan) pıhtılaşmayı inhibe etmektedir. Pıhtı mekanizmasının işlevini prokoagülan ve antikoagülan maddeler arasındaki denge belirler. Normal vasküler sistemde antikoagülanlar baskındır ve kan pıhtılaşmaz, ancak damar hasarlandığında bu

bölgedeki prokoagülanlar aktiflenerek antikoagülanlara baskın hale gelir ve pıhtıyı oluşturur³⁷.

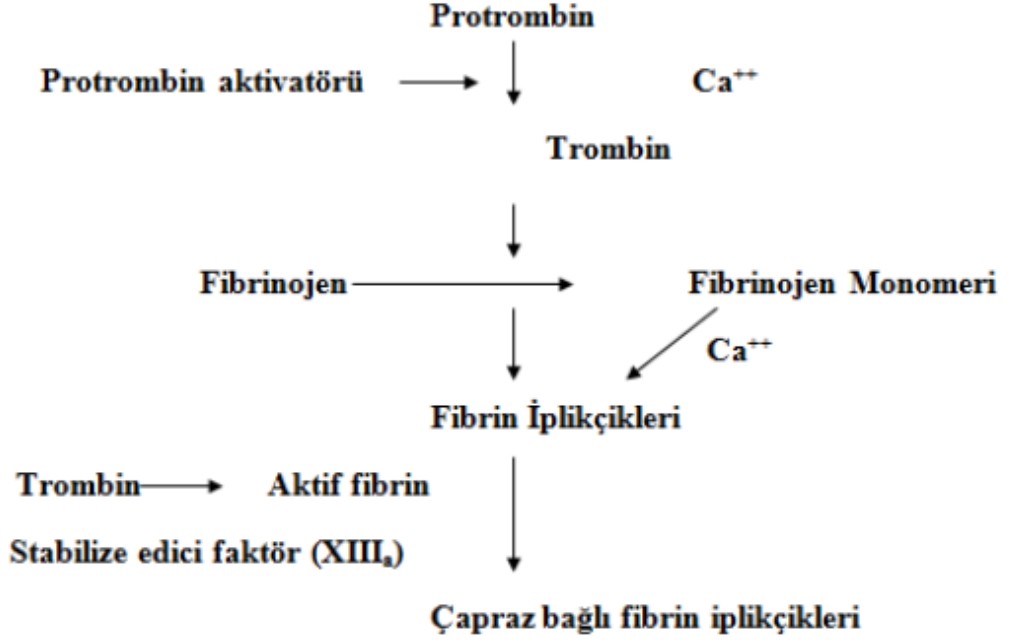
Pıhtılaşma mekanizmasında etkili olan faktörler tablo 3'te verilmiştir. Çoğunlukla proteolitik enzimlerin inaktif formları olan bu faktörler aktive edildiklerinde enzimatik etkileri ile pıhtılaşma mekanizmasında seri reaksiyonlara yol açarlar. Pıhtılaşma faktörlerinin çoğu romen rakamıyla gösterilir ve aktif formları için romen rakamının ardına ‘a’ harfi konulur. Örneğin faktör VIII aktif formu, faktör VIIIa olarak gösterilir^{37, 41, 46, 47}. Protrombin 68.700 molekül ağırlığında alfa2-globülin 53 özellikte bir plazma proteindir. Plazmada yaklaşık olarak 15mg/dl konsantrasyonda bulunur. Stabil olmayan bir proteindir ve kolaylıkla daha küçük bileşiklere parçalanabilir. Bu bileşiklerden biri 33.700 molekül ağırlığında olan trombindir. 340.000 molekül ağırlığında ve plazmada normal konsantrasyonu 100-700 mg/dl olan fibrinojen ise karaciğerde sentezlenir³⁷.

Pıhtılaşma Faktörü	Eşanımları
Fibrinojen	Faktör I
Protrombin	Faktör II
Doku faktörü	Faktör III; doku tromboplastini
Kalsiyum	Faktör IV
Faktör V	Proakselerin: labil faktör. Ac-globulin; (Ac-G)
Faktör VH	Serum protrombin konversiyon akseleratorü(SPC A) prokonvertin;stabil
Faktör VIII	Antihemofilik faktör (AHF); Antihemofilik globulin(AHG)
Faktör IX	Plazma tromboplastin komponenti(PTC); Christmas faktörü
Faktör X	Stuart faktörü; Stuart-Prower faktörü
Faktör XI	Plazma tromboplastin antesedanı: (PTA); antihemofilik faktör C
Faktör XII	Hageman faktörü
Faktör XIII	Fibrin stabilize edici faktör
Prekallikrein	Fletcher faktörü
Yüksek molekül ağırlıklı kininojen	Fitzgerald faktörü HMWK(high- molecular-weight-kininogen)

Tablo 3: Pıhtılaşma faktörleri ve eşanımları

Koagülasyon üç basamakta gerçekleşir(Resim 2)

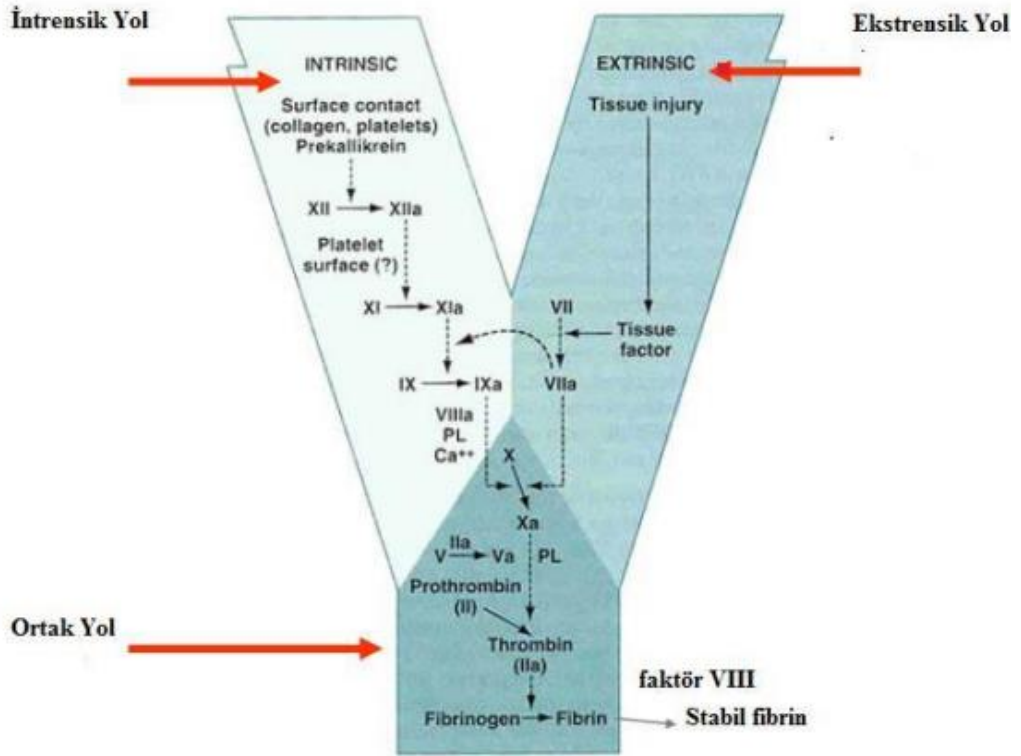
- Damar ya da kan hücre hasarı neticesinde pıhtılaşma faktörlerinin rol aldığı bir dizi kimyasal reaksiyon meydana gelir. Sonuçta protrombin aktivatörü denen bir kompleks oluşur.
- Protrombin aktivatörü protrombinin trombine dönüşümünü katalize eder.
- Trombin bir enzim gibi görev yaparak fibrinojeni fibrin iplikçilerine çevirir, daha sonra fibrin iplikçikleri trombositler, kan hücreleri ve plazmayı da içine alarak pıhtıyı oluşturur^{37, 41, 46}.



Resim 2: Protrombinin trombine çevrilmesi ve fibrinojenin fibrin iplikçiklerini oluşturmak üzere polimerizasyonu

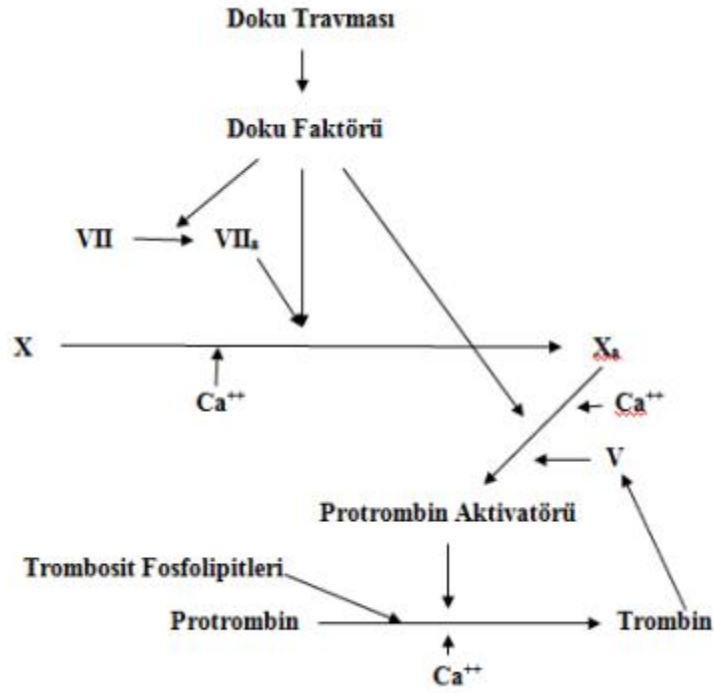
Damar endotel hasarı neticesinde kan hücrelerinin damar endoteli dışında bulunan kollajene ve diğer doku elemanlarıyla teması pıhtılaşma mekanizmasını aktive eder. Bu aktivasyonda protrombin aktivatörü iki yol ile gerçekleşir(Resim 3):

- Kanın kendi içinde başlayan intrensek yol
- Damar duvarı ve çevre dokuların travmaya uğraması sonucu gelişen ekstrensek yoldur^{37, 41, 46, 48}.



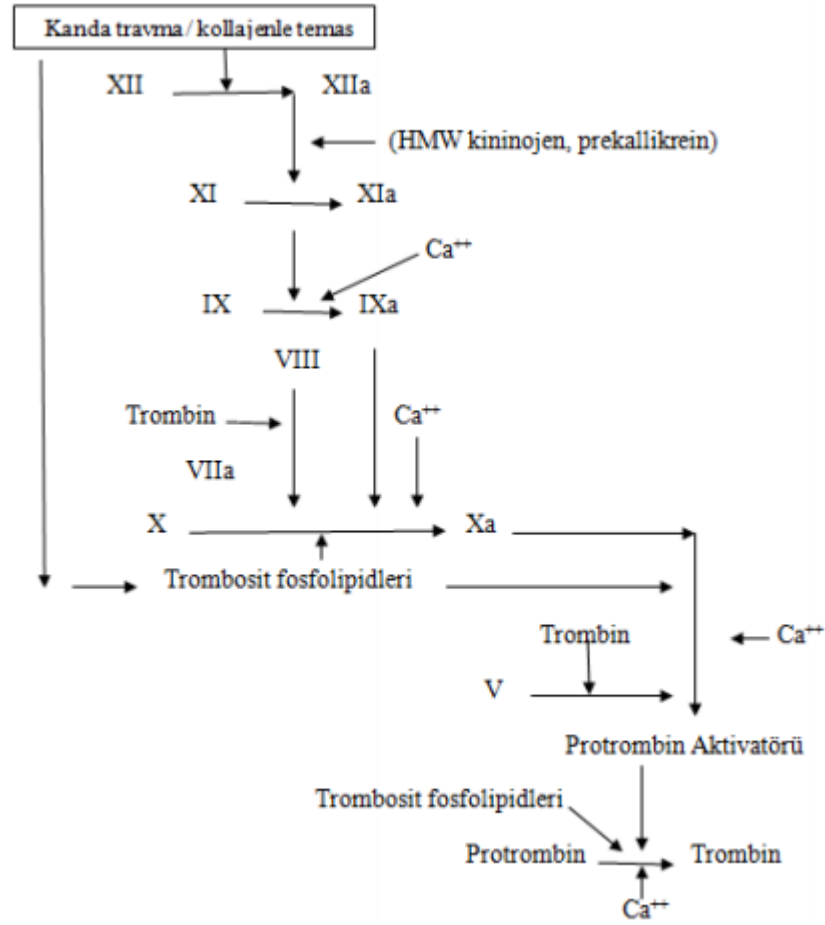
Resim 3: Sekonder hemostaz

Ekstrensik yol protrombin aktivatörü oluşumu ile başlar. Hasarlı dokudaki doku membranından gelen fosfolipidler ve proteolitik enzim içeren doku faktörü(doku tromboplastini) olarak adlandırılan çeşitli faktör kompleksi serbestlenir. Doku faktör kompleksi faktör VII ile kompleks oluşturur ve ortamdaki Ca⁺² iyonları ile faktör X üzerine enzimatik etki göstererek faktör Xa'yı oluşturur. Faktör Xa doku faktöründeki fosfolipidler ve/veya trombositlerden serbestlenen fosfolipidlerle birlikte, faktör V ile birleşerek protrombin aktivatörü kompleksini oluşturur ve birkaç saniye içinde protrombin trombine parçalanır (Resim 4)³⁷.



Resim 4: Ekstresek yol

İntrensek yol kan elemanlarının travmaya uğraması ve hasarlı damar duvarındaki kollajenle teması sonucu aktive olur. Bu aktivasyon kanda bulunan faktör XII'yi ve trombositleri aktive eder. Faktör XII kollajenle temas ederek faktör XIIa olarak adlandırılan proteolitik bir enzime dönüşür. Bu aşamada trombositlerde kollajene yapışarak trombosit faktör 3 olarak adlandırılan ve lipoprotein içeren trombosit fosfolipidleri ortama serbestlenir. Faktör XIIa faktör XI'i enzimatik olarak aktive edebilmesi için ortamda yüksek molekül ağırlıklı kininogen ve prekallikreine gereksinim vardır. Faktör XIa enzimatik etki ile faktör IX'u aktive eder. Faktör XI, faktör VII, trombosit fosfolipidleri ve travmaya uğramış trombositlerden salınan faktör 3'ün aktivasyonu sonucu faktör X aktive edilir. Faktör Xa, faktör V, trombosit ve doku fosfolipidlerinin birleşmesi sonucu oluşan protrombin aktivatörü kompleksi protrombinin trombine parçalanmasını başlatır(Resim 5)^{37, 48}.



Resim 5: İntrensek yol

Trombin fibrinojeni etkileyerek her bir fibrinojen molekülünden dört düşük molekül ağırlıklı kendiliğinden bir peptid olan fibrin monomerini oluşturur. Bu her bir monomer birbirleriyle kendiliğinden polimerize olma yeteneğine sahiptir. Böylece fibrin monomer molekülleri saniyeler içinde pıhtının retikulumunu meydana getiren uzun fibrin ağına polimerize olur. Polimerizasyonun ilk aşamasında fibrin monomer molekülleri zayıf kovalent olmayan hidrojen bağlarıyla bir arada tutunur ancak yeni oluşan her bir ağ diğerleriyle çapraz bağlar yapmaz. Bu özelliğinden dolayı oluşan pıhtı zayıftır ve kolayca çözünebilir. Plazma globülinlerinde az miktarda bulunan ve pıhtı içindeki trombositlerden de salınan fibrin stabilize edici faktör trombinle aktive edilir ve fibrin monomer molekülleri ve komşu fibrin ağları arasında çok sayıda çapraz bağların kurulmasına imkan sağlar^{37, 47, 49}.

1.2.2.6- PIHTI RETRAKSİYONU

Trombositlerin yapısında bulunan kontraktıl proteinler (trombosteinin), aktin ve myozin moleküllerini aktive ederek pıhtının kasılmasında etkili olur. Pıhtı oluştuktan sonra birkaç dakika içinde kasılmaya başlar ve genellikle 20-60 dakika içinde pıhtıdaki sıvının çoğu ayrılarak serumu oluşturur. Serumu plazmadan ayıran özellik, içinde fibrinojen ve diğer birçok pıhtılaşma faktörlerinin bulunmamasıdır. Pıhtı retraksiyonunda trombositler önemli rol oynar. Trombositopeni durumunda pıhtı retraksiyonu azalır³⁷.

1.2.2.7- KAN DOLAŞIMINDA PIHTILAŞMANIN ENGELLENMESİ

Endotel yüzey faktörleri, fibrin antitrombin etkinliği ve antitrombin III (ATIII), heparin normal vasküler sistemde pıhtılaşmanın önlenmesinde etkili doğal intravasküler antikoagülanlardır.

Normal damar sisteminde pıhtılaşmayı önleyen en önemli faktörler şunlardır:

- Endotel yüzeyinin düzgünlüğü intrinsek^{35, 50}.
- Glikokaliks tabakası⁵⁰.
- Trombomodülin endotel membranına bağlı olan bir proteindir ve trombinin bağlar. Trombomodülin-trombin kompleksi bir plazma proteini olan Protein C'yi aktive eder. Protein C, Faktör V ve Faktör VIII'yi inaktive etmek yoluyla antikoagülan etkinlik gösterir^{34, 35}.

1.2.2.7.1- FİBRİNİN ANTİTROMBİN ETKİSİ VE ANTİTROMBİN III

Pıhtılaşma işlemi sırasında oluşan fibrin ağları ve ATIII (heparin kofaktörü) kanda bulunan en önemli antikoagülanlar olup, trombinin kandan uzaklaşmasını sağlar. Pıhtı oluşumu sırasında protrombinden meydana gelen trombinin yaklaşık %85-90'ı oluşan fibrin iplikçiklerine absorbe olur. Bu olay, trombinin geriye kalan kana yayılmasını önler ve böylece pıhtının geniş alanlara yayılmasını engeller. Fibrin iplikçiklerine absorbe olmayan trombin ise Antitrombin III ile birleşir. Antitrombin

III trombinin fibrinojen üzerine olan etkisini bloke eder ve sonraki 12-20 dakika içinde bağlı durumdaki trombini inaktive eder³⁴.

1.2.2.7.2- HEPARİN

Heparin vücutta birçok farklı hücrelerde üretilmesine rağmen özellikle büyük bir kısmı perikapiller bağ dokusunda bulunan bazofilik mast hücreleri tarafından sürekli salınır ancak az miktardaki heparin dolaşım sistemine geçer. Heparinin tek başına antikoagölan etkinliği yok denecek kadar azdır. Ancak ATIII'le birleşerek ATIII'ün trombini uzaklaştırma etkinliğini 100-1000 kata kadar arttırmasıyla güçlü bir antikoagölasyon sağlar⁵⁰. Heparin&ATIII kompleksi diğer bazı aktif pıhtılaşma faktörlerinde (XIIa, XIa, IXa, Xa) ortamdan uzaklaştırarak antikoagölan aktiviteyi arttırır. Akciğer ve karaciğer kapillerinde farklı miktarlarda bulunan mast hücrelerinin ortama salgıladıkları heparin bu organların kapillerinde oluşun embolini büyümesini önler^{34, 37}.

1.2.2.7.3- ALFA-2 MAKROGLOBULİN

Alfa-2 makroglobulin molekül ağırlığı 360.000 olan büyük bir globülin moleküldür ve proteolitik pıhtılaşma faktörleriyle birleşme özelliği ile antitrombin-heparin kompleksine benzer. Bununla birlikte etkinliği heparin ile arttırılmaz. Başlıca görevi birçok pıhtılaşma faktörlerini bağlayarak proteolitik etkinliklerini önlemektir^{35, 51}.

1.2.2.7.4- FİBRİNOLİZİS

Fibrinin doku ve damar içinde eritilmesi ve uzaklaştırılmasına fibrinolizis denir⁵⁰.

Endojen fibrinolizis 2 yoldan gerçekleşir³⁴.

- **Plazma fibrinolitik sistemi:**

Fibrinolizisi sağlayan madde plazmindir. Plazmin vücutta plazminojen olarak bulunur. Doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ve ürokinaz plazminojeni aktif bir proteinaz olan plazmine çevirir. Fibrinolizisi sınırlayan en etkin plazminojen aktivatör inhibitörü trombositlerden salgılanan plazminojen aktivatör inhibitör 1 (PAI-1)'dir. PAI-1, t-PA ve ürokinaz ile kompleks yapar ve fibrinolizin kontrolsüz bir şekilde oluşmasını engeller. PAI-1'den başka plasentada PAI-2 ve idrarda PAI-3 61 bulunmaktadır. PAI-1 plazminojen aktivasyonunu inhibe ederken oluşan plazmin ise alfa-2 antiplazmin tarafından inhibe edilir. Alfa-2 antiplazmin karaciğerde sentez edilir. Plazmin ile kompleks yapar ve plazminin fibrine bağlanmasını engeller^{35, 50}.

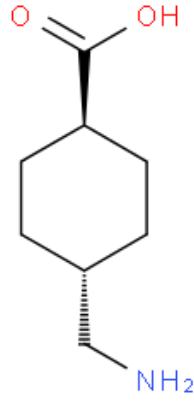
- **Hücrel fibrinoliz:**

Lökositlerden salgılanan proteolitik enzimlerden kaynaklanır³⁴.

1.3- TRANEKSAMİK ASİT

1.3.1- TRANEKSAMİK AİT GENEL ÖZELLİKLERİ

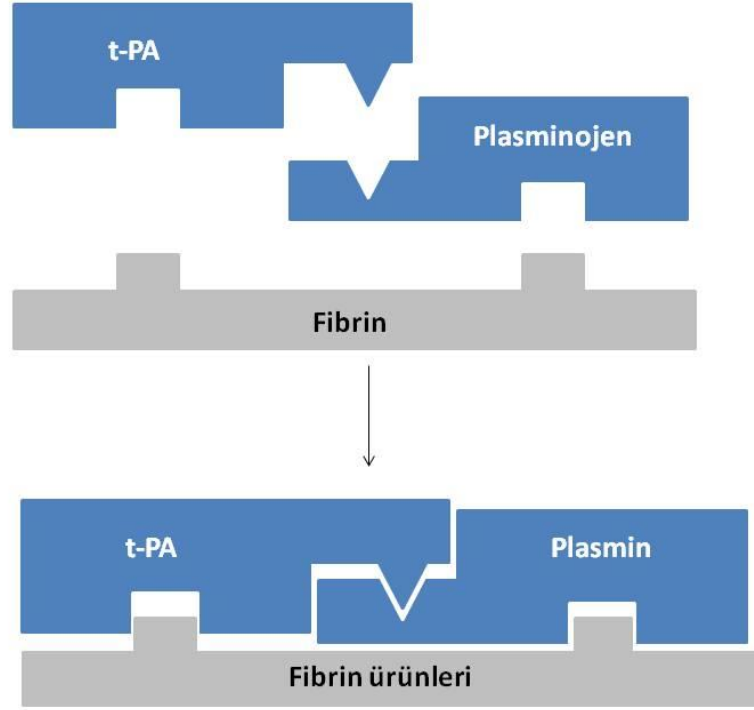
Traneksamik asit [4-(aminometil)sikloheksankarboksilik asit] ve traneksamik asidin trans-izomer 31 formunun aktivitesi 1964 tarihinde tanımlanmıştır. Txa yaklaşık 157 dalton moleküler ağırlığa sahiptir. İnsanlarda antifibrinolitik aktivitesi olan sentetik aminoasit lizin türevidir^{52, 53}(Resim 6).



Resim 6: Traneksamik asidin kimyasal yapısı

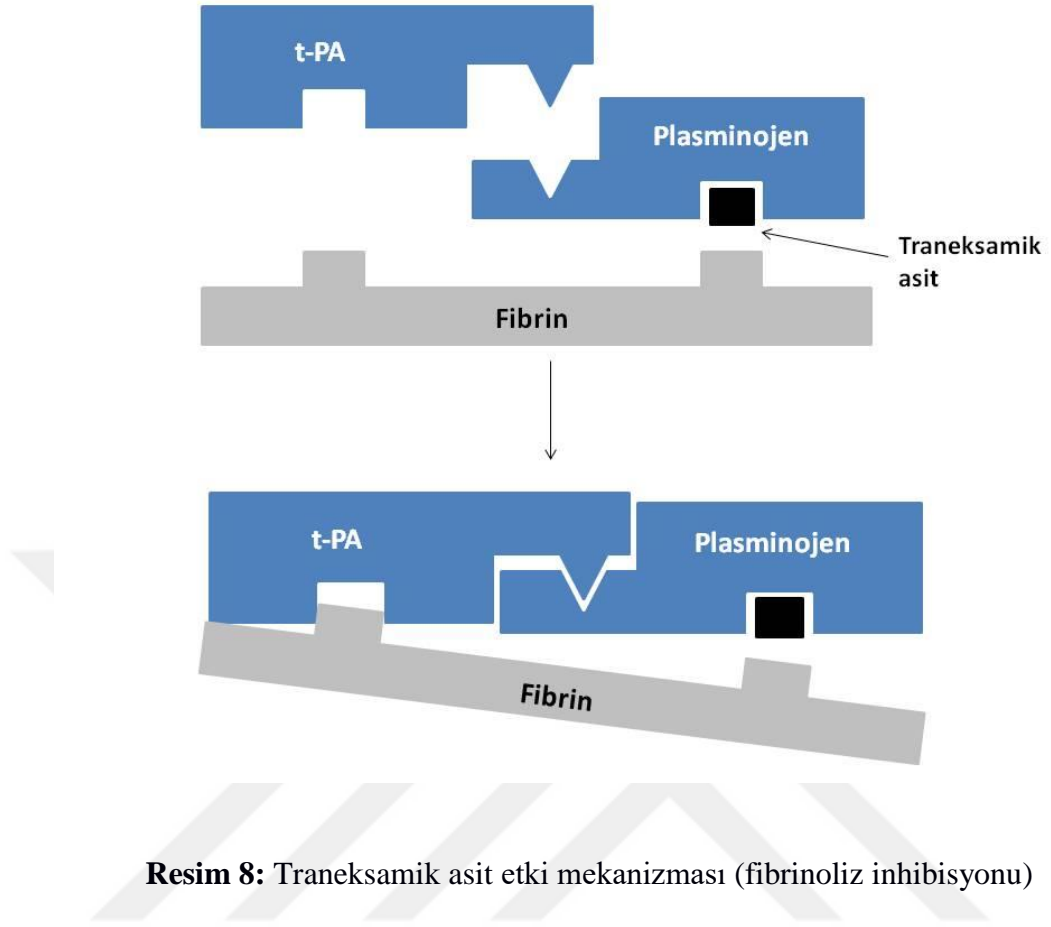
Damar hasarı olduğunda trombin tarafından aktive edilen faktör XIII, fibrinojenden küçük peptitleri ayırarak fibrin monomerleri oluşturur. Bu non-kovalen bağlarla tutunan fibrin monomerleri çözünmez fibrinlere polimerize olurlar. Bu çözünmeyen fibrin agregatları, trombosit agregatlarıyla hasarlı damar lümenini tıkayarak kanamayı önler⁵⁴.

Fibrin formasyonu eş zamanlı olarak fibrinolitik sistemi de aktive ederek hasarlı damarda lümenin açık kalmasını sağlamaya çalışır. Endotel hücrelerinden salınan doku plasminojen aktivatörleri (t-PA) plazminojenin plazmine dönüşümü gerçekleştirir. Plazmin fibrinolizisten sorumludur. Fibrini önce büyük X ve Y fragmanlarına sonrasında daha da küçük fragmanlara parçalar⁵⁵(Resim 7).



Resim 7: Fibrinoliz aktivasyonu

Txa (*Transamin*®, *Cycklokapron*®, *Exacyl*®, *Cyclo-f*®) antifibrinolitik etkinliğini fibrinin yıkımını önleyerek gerçekleştirir. Bunu plazminojen üzerindeki lizin bağlayan bölgeleri geri dönüşümlü bloke ederek gerçekleştirir⁵⁶. Bir başka deyişle lizin analogu olan txa, plazminojendeki lizin bağlama bölgelerini yüksek afiniteli olarak bloke eder. Sonuçta plazminojen, fibrin ve doku plazminojen aktivatörü arasındaki kompleksin oluşumu engellenir⁵⁷. Bu sayede fibrin yıkımı engellenir(Resim 8).



Resim 8: Traneksamik asit etki mekanizması (fibrinoliz inhibisyonu)

1.3.2- TRANEKSAMİK ASİDİN FARMAKODİNAMİK ÖZELLİKLERİ

Traneksamik asit, plazminojen molekülü üzerinde lizin bağlayan kısmı bloke ederek, fibrin yüzeyindeki lizin rezidüleriyle, plazminojen ve plazmin ağır zinciri arasındaki etkileşimi kompetitif olarak inhibe eder. Fibrin pıhtısını, fibrinojeni, FV, FVIII'i de içine alan diğer plazma proteinlerini azaltır⁵⁸⁻⁶². Txa ve EACA'nın bağlanma güçlerinin karşılaştırılmasında txa daha potenttir. Txa zayıf da olsa trombini inhibe eder.

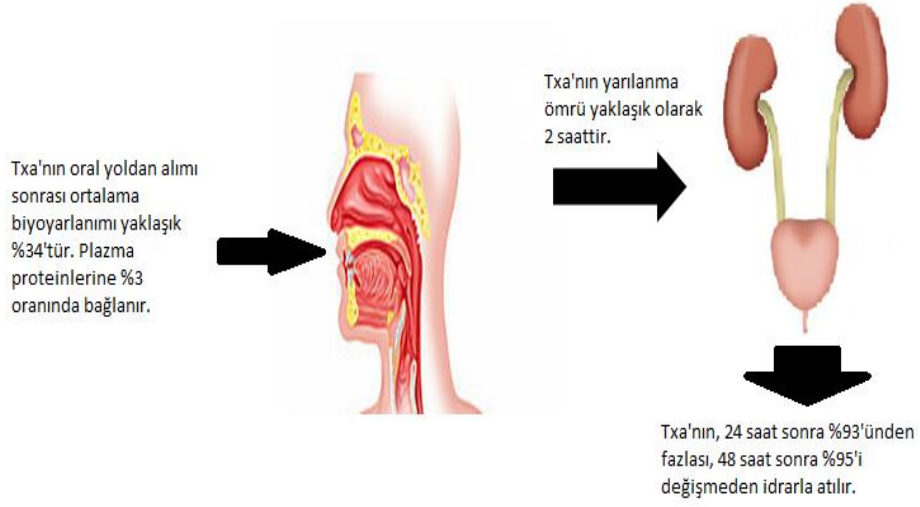
Txa'nın farmakodinamik etkileri kullanılan endikasyona göre değişmektedir⁶³. Kardiyovasküler cerrahi operasyonlar, menorajili kadınlar, artroplasti uygulamaları, karaciğer transplantasyonu ve subaraknoid kanamalı hastalarda txa kullanımıyla, kullanılmayanlara göre serum D-dimer düzeylerinde daha fazla azalma izlenirken, koagülasyon parametrelerinde değişiklik izlenmemiştir (trombosit sayısı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı ve protrombin zamanı v.s.). Bu durum txa'nın pıhtılaşma kaskadının son basamaklarında fibrinojen üzerinden etki etmesi ile açıklanabilir⁶⁴.

1.3.3- TRANEKSAMİK ASİDİN FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

Txa ile ilgili farmakokinetik çalışmaların birçoğu iv uygulama ile ilişkilidir. Aç karnına tek doz 2 gram oral uygulamayı takiben ortalama maksimum plazma konsantrasyonu(C max) 14.4 mg/dl ve bu konsantrasyona ulaşmak için geçen süre (t max) 2.8 saat bulunmuştur⁶². 0-6 saat arası konsantrasyon - zaman eğrisi altındaki alan (AUC 6s) 59.5 mg.h/l'dir.

Besinlerle birlikte uygulanan aynı doz sonrası benzer C max (14.8 mg/dl), t max (2.9 saat) ve AUC 6s (61.3mg.h/l) değerleri izlenmiştir. Besinlerle (%34.9) ve besinler olmadan (%33.4) alındıktan sonra benzer biyoyararlanımlar bildirilmiştir⁶². Teröpatik plazma konsantrasyonlarında (5-10 mg/dl) txa plazma proteinlerine az (%3) bağlanır ki; bu durum tamamen plazminojene bağlandığını gösterir⁶².

Txa'nın atılımı böbrekler tarafından gerçekleşir; yarı ömrü yaklaşık 2 saattir. 1 gram iv uygulamayı takiben, ilaç atılımını 3 kademeli aşama takip eder; 24 saat sonra ilacın %93'ünden fazlası, 48 saat sonra %95'inden fazlası idrarla değişmeden atılır(Resim 9). Sağlıklı erişkinlerde 250 veya 500 mg oral uygulamayı takiben %40-70'ı 24 saatte değişmeden atılır. Txa ile ilgili bilinen ilaç etkileşimi yoktur⁶⁵.



Resim 9: Traneksamik asidin farmakokinetik özellikleri

1.3.4- TRANEKSAMİK ASİDİN TOLERANSI VE KONTRENDİKASYONLARI

Oral txa çoğu hastalar tarafından iyi tolere edilir. En sık rapor edilen yan etki gastrointestinal yan etkilerdir. Yapılan çift-kör çalışmada, günde 4 kez 1 gr oral uygulamayı takiben bulantı, kusma, diare ve dispepsi %12 olarak rapor edilmiştir. Aynı çalışmada kontrol ve tedavi grubu arasında yan etki sıklığı ve şiddeti açısından anlamlı fark izlenmemiştir⁶⁶. Antifibrinolitiklerin tromboembolik durumları (derin ven trombozu, pulmoner emboli, serebral tromboz, akut renal kortikal nekroz vs.) arttırdığı kabul görse de İskandinavya'da 1970 yılının başından bu yana menoraji tedavisinde birinci basamak tedavi olarak kullanılmakta olup tromboembolik hadise insidansında artış bildirilmemektedir⁶⁷.

Txa için önerilen doz bölgesel değişiklikler göstermektedir. Txa Kontrendikasyonları tablo 4'de belirtilmiştir⁶⁷.

Etken maddeye karşı aşırı duyarlılık durumları
Edinilmiş renk görme bozukluğu
Subaraknoid hemoraji
Koagülasyon sistem aktif intravasküler pıhtılaşması olan hastalar
Tromboembolik hastalık geçirme öyküsü
Böbrek yetmezliği

Tablo 4: Traneksamik asidin kontrendike olduğu durumlar

2- AMAÇ

Ortopedik cerrahide ameliyat öncesi süreçte kan kaybının ve kan transfüzyon ihtiyacının azaltılması kritik öneme sahiptir⁶⁸. Son on yılda bu problemin çözümü için kontrollü hipotansif anestezi ve kanamayı azaltıcı bazı metodlar tanımlanmıştır⁶⁹. Son zamanlarda farmakolojik yöntemler önem kazanmaya başlamıştır. Özellikle txa ortopedik cerrahide devrim etkisi yapmıştır. Txa'nın maliyet uygunluğu ve klinik etkinliği gösterilmiştir⁷⁰. Maniar ve ark.'larının 2016 yılında yaptıkları çalışma da txa'nın ameliyat sonrası kan transfüzyon ihtiyacını anlamlı derecede azalttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir⁷¹⁻⁷³. Oral, iv, ia ve kombine uygulamalar tanımlanmış olmakla birlikte hangi uygulama türünün en etkin olduğu konusunda literatürde fikir birliği bulunmamaktadır^{74, 75}.

TDA'nde cerrahi başarının yanında meydana gelen kan kaybını en aza indirmek, kan transfüzyon ihtiyacını azaltmak, kan transfüzyonu nedeniyle ortaya çıkabilecek komplikasyonları önlemek ve ek maliyetlerin önüne geçmek temel hedeflerdendir. Bu tez çalışmasında literatürde tanımlanmış txa uygulama yöntemleri arasında hangisinin daha etkin olduğunu tespit etmeyi amaçladık. Bu doğrultuda literatürde rutin uygulanan yöntemlere ek olarak farklı bir uygulama tekniği ile bu rutin yöntemler arasındaki farkı karşılaştırmayı amaçladık. Bu çalışmada ilk kez TDA uygulanan hastalarda iv, ia enjeksiyon, ia atuşman ve hem iv hem ia enjeksiyon uygulamalarının birbirilerine ve kontrol grubuna karşı etkinliği karşılaştırılmıştır.

3- GEREÇ VE YÖNTEM

3.1- GEREÇ

3.1.1- EVREN VE ÖRNEKLEM

İleri evre gonartroz tanısıyla Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı tarafınca 2015-2018 yılları arasında 3 farklı cerrah tarafından opere edilmiş hastalar çalışmaya dâhil edildi. İşleme dışlama kriterleri sonrasında çalışmamızda toplamda 125 hasta incelemeye alındı.

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri;

- ASA I-II skoru ile elektif opere edilen
- Tek taraflı sementli primer total diz artoplastisi yapılmış olan
- 50-90 yaş arası hastalar

Çalışmadan çıkarılma kriterleri;

- İlaç alerjisi öyküsü olan
- Karaciğer ve/veya böbrek yetmezliği olan
- Bölgesel anestezi için herhangi bir kontrendikasyonu bulunan
- Her türlü kalp rahatsızlığı ve bu nedenle antikoagülan kullanan
- Özgeçmişinde SVO, tromboflebit, pulmoner emboli öyküsü bulunan
- Kan tablosunda ve kanama pıhtılaşma zamanlarında bozukluk olan ve her türlü kan hastalığı olan
- BMI > 40 olan
- Revizyon cerrahisi yapılan hastalar

3.1.2- HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Gonartroz sebebi ile toplamda 125 hastanın (94 Kadın, 31 Erkek) dizine unilateral TDA (Sağ diz:60, Sol diz:65) uygulandı. Hastaların ortalama±SS yaşı 66,1±6.6, ortalama±SS boyu 159,7±7.3 santimetre(cm), ortalama kilosu 81,12±9.5 kilogram(kg) ve ortalama±SS vücut kütle indeksi(VKİ) 31,9±4.18'dir. Hastaların sahip oldukları ek hastalıklarının dağılımına bakıldığında 5 hastada Diabetes mellitus(DM), 43 hastada hipertansiyon(Ht), 8 hastada dm + ht, 69 hastada ise diğer ek hastalıklar görülmektedir. 74 hastaya bağ kesen fix özellikte TDA uygulanmışken geri kalan 51 hastaya bağ koruyan mobil tipte implant kullanıldı (Tablo 5). Grup içi yaş, bmi, cinsiyet ortalaması tablo 6'da gösterilmiştir.

Ek hastalıklar	N	%
Diyabetes mellitus	5	4%
Hipertansiyon	43	34,4%
DM + HT	8	6,4%
Diğer	69	55,2%

Cinsiyet	N	%
Erkek	31	24,8%
Kadın	94	75,2%

Taraf	N	%
Sağ	60	48%
Sol	65	52%

İmplant tipi	N	%
Bağ kesen fix	74	59,2%
Bağ koruyan mobil	51	40,8%

Tablo 5: Hastaların genel demografik verileri

	TXA IA	TXA IV	TXA KOMBİNE	ATUŞMAN	KONTROL
Yaş (Ort yıl±SS)	66.1±5.0	67.4±5.7	65.8±7.5	67.2±8.1	64.4±6.5
BMI (Ort kg/m²±SS)	33.2±5.0	31.4±3.8	30.6±3.7	32.3±3.9	32.0±4.1
Cinsiyet Kadın (%)	%76,0	%76,0	%80,0	%64,0	%80,0

Tablo 6: Hastaların grup içi demografik verileri

3.2 YÖNTEM

3.2.1- ÇALIŞMA PLANI

Kliniğimizce 2015-2018 yılları arasında 3 farklı cerrah tarafından total diz artroplastisi cerrahisi yapılmış hastalar retrospektif olarak incelendi. Hasta değerlendirme ve takip formu bu hastalar için dolduruldu(Tablo7). Anterior cilt insizyonu ve quadriceps koruyucu medial parapatellar yaklaşım uygulanmış hastalar çalışmaya dâhil edildi. Taraf, ASA skoru, anestezi şekli, protezin bağ kesen mi ya da bağ koruyan mı olduğu not edildi. Pnömatik turnike ortalama 280-300 mm hg basınca şişirilmiş ve max. 90 dk süren ve ameliyat sonrasında dreni 24.saatte çekilmiş olan hastalar çalışmaya alındı. Preop 12 saat önce ve postop 6, 24 ve 48. saatlerde alınan kontrol hemogramları ve hastaların postop 24.saat dreninden gelen kanama miktarları arşivden not edildi. Allojenik eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapılan hastalar ve transfüzyon miktarı not edildi.

Çalışmada traneksamik asidin %5 lik 250 mg'lık parenteral formu kullanıldı.
Hastalar 5 grupta incelendi:

- 1.grup:** sadece intrartiküler enjeksiyon (15mg/kg)
- 2.grup:** sadece intravenöz enjeksiyon (15mg/kg),
- 3.grup:** hem ia enjeksiyon hem iv enjeksiyon (15mg/kg ia + 15mg/kg iv txa)
- 4.grup:** intrartiküler atuşman (15 mg/kg)
- 5.grup:** txa uygulanmamış olan hastalar

Ameliyat sonrası drenen gelen kanama miktarı, hemoglobin değerleri ve kan transfüzyon ihtiyacı değerlendirilerek beş grup arasındaki farklılıklar araştırıldı.

	TOTAL DİZ PROTEZLERİNDE TRANEKSAMİK ASİT ETKİNLİK DEĞERLENDİRME FORMU	
---	--	---

Adı Soyadı: _____ Cinsiyet: Kadın <input type="checkbox"/> Erkek <input type="checkbox"/>	
Yaşı: _____ Kilo: _____ kg Boy: _____ cm BMI: _____	
Özgeçmiş: (cerrahiler)	
<u>Kronik hastalıklar:</u>	
1) DM <input type="checkbox"/> 2) HT <input type="checkbox"/> 3) KBY <input type="checkbox"/> 4) KKY <input type="checkbox"/> Diğer: _____	
İlacın adı: _____	
<u>Alışkanlıklar:</u> 1) Sigara 2) Alkol Diğer: _____	
Preop kan değerleri	ptt: _____
hg:	pt: _____
hct:	inr: _____

Ameliyat tarihi: _____	Ameliyat tarafı : Sağ () Sol ()				
ASA skoru: _____					
Kullanılan malzeme: _____					
Anestezi şekli: _____					
	İA atuşman	İA enjeksiyon	İV	İA enjeksiyon + İV	TXA yok
TXA uygulama şekli:	()	()	()	()	()
Postop: 6.saat	hg:	hct:			
24.saat	hg:	hct:			
48.saat	hg:	hct:			
Postop 24.saat drenden gelen kanama miktarı: _____					
Ameliyat sonrası komplikasyon varlığı: _____					

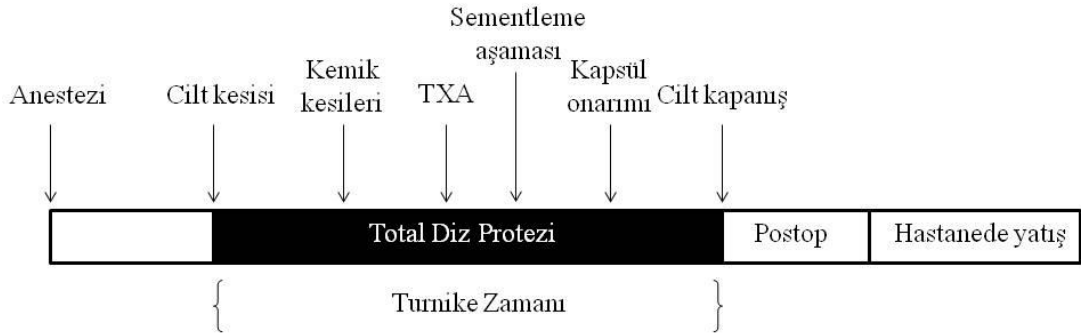
Tablo 7: Total diz artroplastisinde txa değerlendirme formu

İntraartiküler Atuşman Tekniği:

Literatürden farklı olarak kliniğimizde rutinde uygulamakta olduğumuz intraartiküler atuşman tekniğinin (Akseki tekniği) intraartiküler enjeksiyon uygulamasından farkları bulunmaktadır.

Femoral ve tibial kemik kesiler tamamlandıktan sonra implantlar yerleştirilmeden hemen önce, 50 cc serum fizyolojiğe sulandırılmış 15 mg/kg txa intramedüller ve spongios kemik alanlarına 20 cc kadarı dental uçlu enjektör yardımı ile spreyci şekilde uygulamaktayız. Geriye kalan 30 cc'yi 5 adet spanca emdirerek kemik kesilerinin üstünü kapatıyoruz ve 5 dakika bekledikten sonra bir daha yıkama yapmaksızın aspire ederek kuru bir ortam sağladıktan sonra komponentleri yerleştiriyoruz. Dren yerleştirilip kapsül ve cilt kapatılarak dren kilitli şekilde turnikeyi indiriyoruz ve dreni 1 saat kapalı tuttuktan sonra serbestleştiriyoruz. Yöntem resim 10'de şematize edilmiştir.

Akseki Tekniği Protokolü



Resim 10: Txa ia atuşman tekniği uygulama yöntemimiz

3.2.2- İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 ve Microsoft Excel paket programları kullanılarak yapıldı. Dağılımların normalliği varsayımını test etmek için uygun istatistiksel yöntemler (Kolmogorov Smirnov veya Shapiro Wilkis) ve görsel grafikler (Histogram vb.) kullanıldı. Normal dağılan verilerde bağımsız grupların karşılaştırılmasında ANOVA testi, ikili karşılaştırmalarda ise Tukey testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen 2'den fazla bağımsız grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi, ikili karşılaştırmalarda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. İkili karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanılan 2'den çok grup karşılaştırmalarında Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Gruplarda zamana karşı değişimin belirlenmesinde bağımlı örnekler t testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmalarında çapraz tablolar oluşturularak ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $P < 0.05$ kabul edildi.

4- BULGULAR

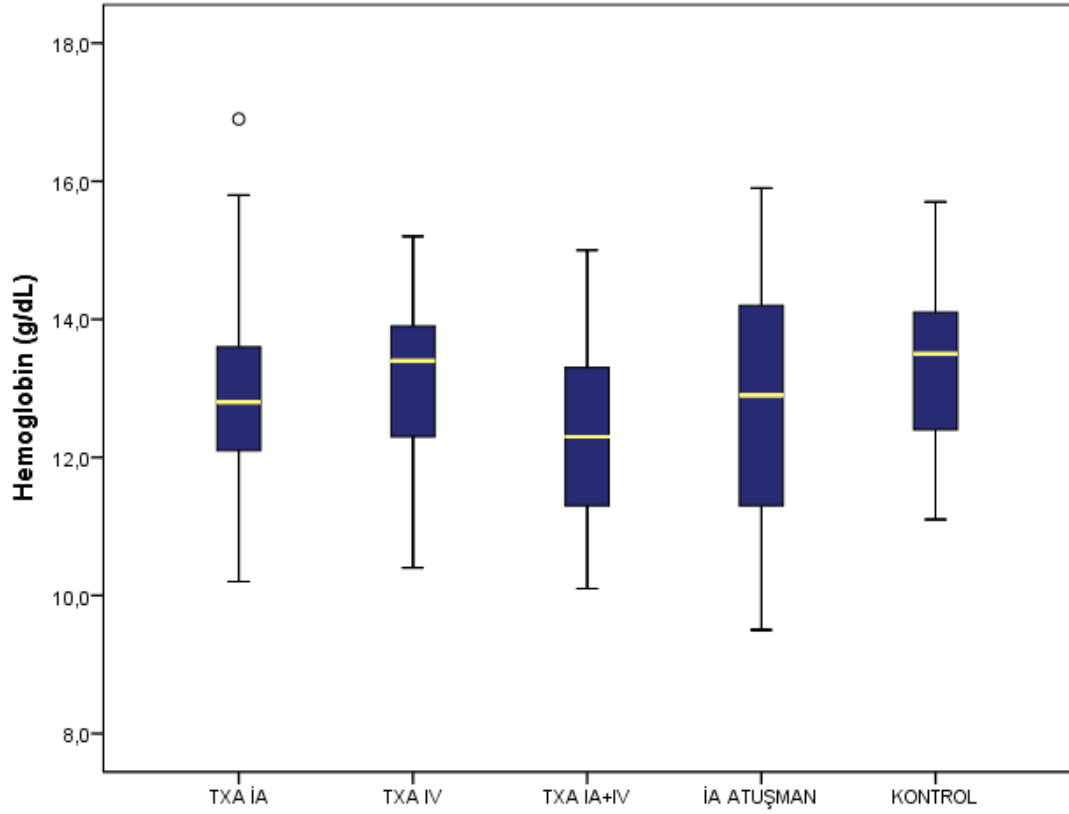
Çalışmamıza 5 ayrı grupta her grupta 25 kişi olmak üzere toplam 125 kişi dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması, vücut kitle indeksi (vki) ortalaması ve cinsiyet oranları grup değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan tek yönlü varyans analizi (ANOVA) yapıldı. Sonuçlar Tablo 8' de verilmiş olup gruplar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($P=0.53$). BMI ortalama değerleri açısından yapılan karşılaştırmada da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı ($P=0.22$). Cinsiyetler açısından bakıldığında gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi ($P=0.68$).

	TXA IA	TXA IV	TXA KOMBİNE	ATUŞMAN	KONTROL	P
Yaş (Ort yıl±SS)	66.1±5.0	67.4±5.7	65.8±7.5	67.2±8.1	64.4±6.5	0.53
BMI (Ort kg/m²±SS)	33.2±5.0	31.4±3.8	30.6±3.7	32.3±3.9	32.0±4.1	0.22
Cinsiyet Kadın (%)	%76,0	%76,0	%80,0	%64,0	%80,0	0.68

Tablo 8: Gruplar arası demografik verilerin istatistik sonuçları

4.1- PRE-OP VE POST-OP HEMOGLOBİN DEĞERLERİNİN GRUPLARA GÖRE ORTALAMALARI

Hastaların operasyon öncesi hb ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (P=0.21)(Tablo 9)(Grafik 1).



Grafik 1: Grupların operasyon öncesi hemoglobin değerlerinin karşılaştırılması

Preop Hb	TXA İA	TXA İV	TXA İA + İV	İA ATUŞMAN	İA KONTROL	P
Ortalama	13	13,1	12,4	12,9	13,4	0.21
SS	1,5	1,3	1,4	1,8	1,2	

Tablo 9: Grupların pre-op hemoglobin değerlerinin istatistik sonucu

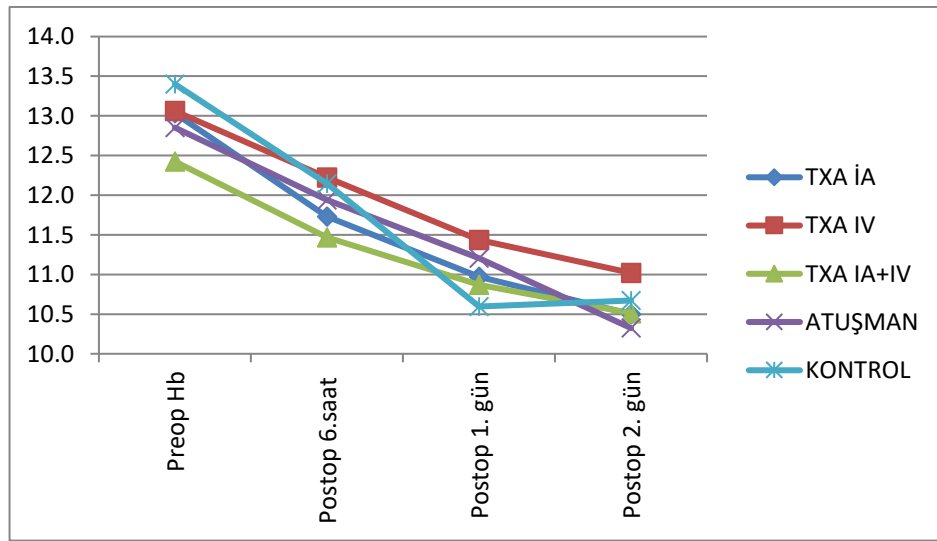
Araştırmaya katılan hastaların ameliyat sonrası 6.saat hb, ameliyat sonrası 1. gün ve ameliyat sonrası 2. gün hb ortalamalarının grup değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan tek yönlü varyans analizi (Anova) yapıldı. Hastaların ameliyat sonrası 6.saat (P=0.31), 1. gün (P=0.34) ve 2. gün (P=0.55) 5 grup arasındaki hemoglobin ortalamaları farkı istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (Tablo 10).

		Postop 6.saat Hb	Postop 1. Gün Hb	Postop 2. Gün Hb
TXA İA	Ortalama	11,7	11	10,5
	SS	1,4	1,4	1,5
TXA İV	Ortalama	12,2	11,4	11
	SS	1,3	1,5	1,4
TXA İA+İV	Ortalama	11,5	10,9	10,5
	SS	1,4	1,3	1,4
İA ATUŞMAN	Ortalama	11,9	11,2	10,3
	SS	1,6	1,8	1,9
KONTROL	Ortalama	12,1	10,6	10,7
	SS	1,4	1,5	1,3
P*		0.31	0.34	0.55

Tablo 10: Grupların post-op ortalama hemoglobin değerleri

*ANOVA

Tüm gruplar kendi içerisinde operasyon öncesi, operasyon sonrası 6. saat, 1. ve 2. gün ortalama Hb değerleri açısından ikili karşılaştırmalar ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir. Sadece kontrol grubunda ameliyat sonrası 1. ve 2. gün arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (P=0.437)(Grafik 2)(Tablo 15).



Grafik 2: Hemoglobin değerlerinin zamana göre gruplardaki değişimi

4.2- İA ENJEKSİYON GRUBU HB DEĞERLERİ ARASINDAKİ FARK

İntraartiküler hasta grubunda ameliyat öncesinde hb düzeyleri ortalamaları ile ameliyat sonrasında 6-24-48.saat hb ortalamalarının anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan bağımlı gruplar t-testi sonucunda, aritmetik ortalamalar arasındaki fark tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 11).

TXA İA	Pre-op Hb	Post-op 6.saat Hb	Post-op 1. gün Hb	Post-op 2. gün Hb
Pre-op Hb		P<0.001	P<0.001	P<0.001
Post-op 6.saat Hb			P<0.001	P<0.001
Post-op 1.gün Hb				P=0.001

Tablo 11: İntraartiküler grubu zamana göre hemogloblin değerleri arasındaki farklar

4.3- İV GRUBU HB DEĞERLERİ ARASINDAKİ FARK

İntravenöz hasta grubunda ameliyat öncesinde hb düzeyleri ortalamaları ile ameliyat sonrasında 6-24-48.saat hb ortalamalarının anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan bağımlı örnekler t-testi sonucunda, aritmetik ortalamalar arasındaki fark tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 12).

TXA İV	Pre-op Hb	Post-op 6.saat Hb	Post-op 1.gün Hb	Post-op 2.gün Hb
Pre-op Hb		P<0.001	P<0.001	P<0.001
Post-op 6.saat Hb			P<0.001	P<0.001
Post-op 1.gün Hb				P=0.005

Tablo 12: İntravenöz grubu zamana göre hemoglobin değerleri arasındaki farklar

4.4- İA ENJEKSİYON + İV GRUBU HB DEĞERLERİ ARASINDAKİ FARK

İntraartriküler + intravenöz txa uygulanan hasta grubunda ameliyat öncesinde hb düzeyleri ortalamaları ile ameliyat sonrasında 6-24-48.saat hb ortalamalarının anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan bağımlı örnekler t-testi sonucunda, aritmetik ortalamalar arasındaki fark tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 13).

TXA İA + İV	Pre-op Hb	Post-op 6.saat Hb	Post-op 1.gün Hb	Post-op 2.gün Hb
Pre-op Hb		P<0.001	P<0.001	P<0.001
Post-op 6.saat Hb			P<0.001	P<0.001
Post-op 1.gün Hb				P=0.002

Tablo 13: İntraartiküler + İntravenöz grubu zamana göre hemoglobin değerleri arasındaki farklar

4.5- İA ATUŞMAN GRUBU HEMOGLOBİN DEĞERLERİ ARASINDAKİ FARK

İntraartiküler atuşman uygulanan hasta grubunda ameliyat öncesinde hb düzeyleri ortalamaları ile ameliyat sonrasında 6-24-48.saat hb ortalamalarının anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan bağımlı örnekler t-testi sonucunda, aritmetik ortalamalar arasındaki fark tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 14).

TXA-İA Atuşman	Pre-op Hb	Post-op 6.saat Hb	Post-op 1.gün Hb	Post-op 2.gün Hb
Pre-op Hb		P<0.001	P<0.001	P<0.001
Post-op 6.saat Hb			P<0.001	P<0.001
Post-op 1.gün Hb				P<0.001

Tablo 14: İntraartiküler atuşman grubu zamana göre hemogloblin değerleri arasındaki farklar

4.6- KONTROL GRUBU HEMOGLOBİN DEğERLERİ ARASINDAKİ FARK

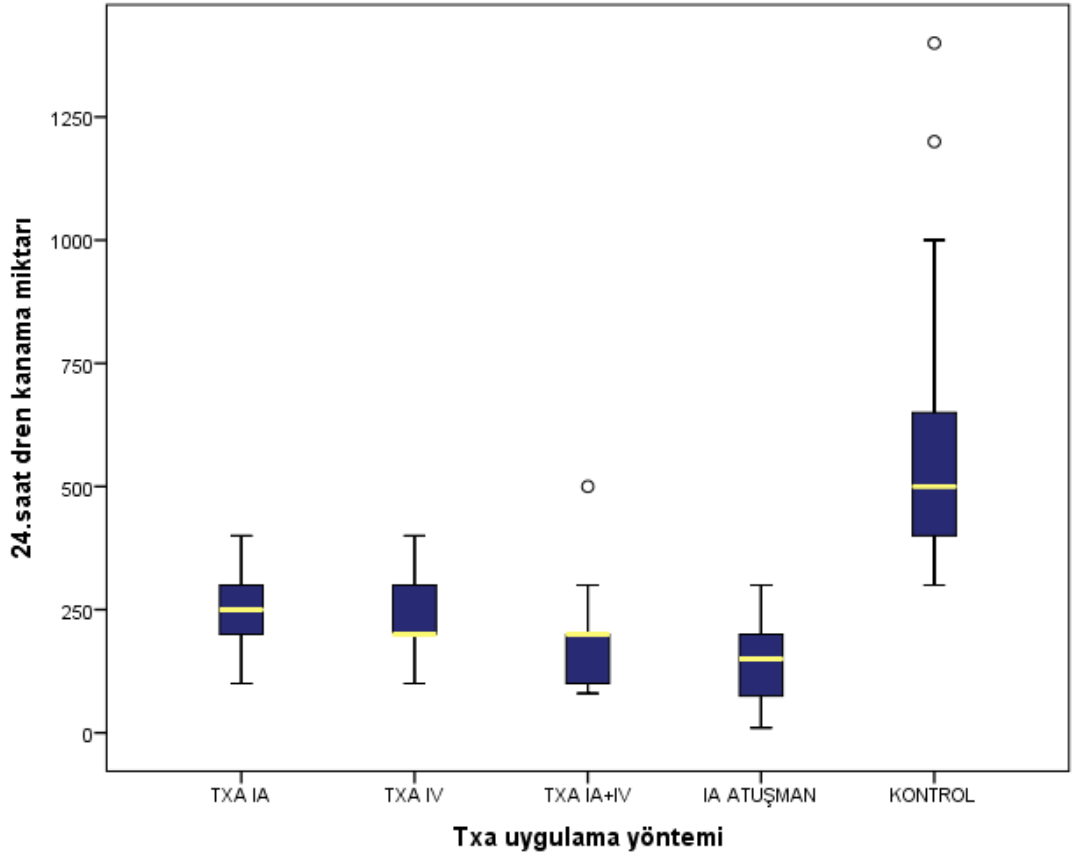
Kontrol hasta grubunda ameliyat öncesinde hb düzeyleri ortalamaları ile ameliyat sonrasında 6-24-48.saat hb ortalamalarının anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan bağımlı örnekler t-testi sonucunda, postop 1. gün ile 2. gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (P=0.437)(Tablo 15).

Kontrol	Pre-op Hb	Post-op 6.saat Hb	Post-op 1.gün Hb	Post-op 2.gün Hb
Pre-op Hb		P<0.001	P<0.001	P<0.001
Post-op 6.saat Hb			P<0.001	P<0.001
Post-op 1.gün Hb				P=0.437

Tablo 15: Kontrol grubu zamana göre hemoglobin değerleri arasındaki farklar

4.7- DRENDEN GELEN KANAMA MİKTARLARINA İLİŞKİN BULGULAR

Grupların 24. saat drenden gelen sıvı hacimlerinin ortanca değerleri karşılaştırıldı (Grafik 3)(Tablo 16). İstatistiksel olarak anlamlı derecede fark olduğu gözlemlendi (P<0.001). Yapılan ikili karşılaştırmalarda ia ve iv arasında (P=0.55), ia + iv ile ia atuşman arasında (P=0.176), iv ve ia + iv arasında (P=0.021) istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemişken diğer gruplar arasında anlamlı fark gözlenmiştir (Tablo 17).



Grafik 3: Grupların 24.saat dren gelen kanama miktarlarının karşılaştırılması

	N	Median	Minimum	Maximum
TXA İA	25	250,00	100	400
TXA İV	25	200,00	100	400
TXA İA + İV	25	200,00	80	500
İA ATUŞMAN	25	150,00	10	300
KONTROL	25	500,00	300	1400

Tablo 16: Grupların 24.saat dren gelen kan hacimlerinin ortanca (minimum-maksimum) değerleri

	İA	İV	İA + İV	İA ATUŞMAN	KONTROL
İA		0.55^a	0.009	0.001	<0.001
İV			0.021^{a,b}	0.001	<0.001
İA+İV				0.176^a	<0.001
İA ATUŞMAN					<0.001
KONTROL					

Tablo 17: Kanama miktarlarının gruplar arasında ikili karşılaştırmaları

^a İstatistiksel olarak fark gözlenmedi

^b Bonferroni düzeltmesi yapıldı

4.8- GRUPLARDAKİ TRANSFÜZYON İHTİYACINA İLİŞKİN BULGULAR

Katılımcılardan txa iv, ia atuşman ve kontrol grubunda 1'er hastaya 1'er ünite eritrosit süspansiyonu, kontrol grubundaki bir hastaya ise 2 ünite eritrosit süspansiyonu olmak üzere toplam 5 ünite eritrosit süspansiyonu kullanılmıştır.

5- TARTIŞMA

Geniş doku diseksiyonu ve kemik kesileri nedeniyle TDA'nde önemli miktarda kan kaybı görülebilir. Bu kan kaybının 2300 ml'ye kadar olabileceği gösterilmiştir²³. Bu miktar kan kaybı ve replasmanı hastalarda ciddi komorbidetelere neden olabilmektedir. TDA'nde meydana gelen kan kaybını en aza indirmek, kan transfüzyon ihtiyacını azaltmak ve posttransfüzyon komplikasyonları önlemek çok önemlidir. Aksi takdirde hasta açısından dramatik, sağlık sistemi açısından maliyetli olacaktır. Bu kayıpları ve komplikasyonları minimuma indirmek için birçok farklı teknik tanımlanmıştır. Turnike kullanımı, hipotansif anestezi ve farmakolojik ajanlar bu yöntemlerden bazılarıdır^{13, 14}. Toplam kan kaybı, turnike kullanmadan meydana gelen kan kaybindan ortalama 300 mL daha yüksek olabildiği gösterilmiştir⁷⁶. Turnike kan kaybını operasyon içinde ciddi şekilde önler ancak turnike gevşetildiğinde oluşacak kan kaybıda çok önemlidir. Jawhar ve ark. TDA sırasında

turnike kullanımının iskemiye indükleyebildiği ve gizli kan kaybını arttırabildiğini bildirmişlerdir⁷⁷. Bundan dolayı turnike gevşetildiğinde kanamayı engellemekte önem arzeder. TDA'nde kanamanın azaltılması için txa'nın etkinliği literatürde gösterilmiş bir durumdur. Yakın tarihli 872.416 hastayı kapsayan bir retrospektif kohort çalışmasında, Poeran ve ark'ları total kalça veya diz artroplastisi sırasında txa'nın kan transfüzyonu ihtiyacını azaltmada etkili olduğu sonucuna varmışlardır⁷⁸

TXA'nın yapay implantların biyomekanik özelliklerini, özellikle de sonradan gevşemeye ve bozulmaya yol açabilecek aşınma oranını olumsuz etkileyebileceğine dair bir endişe vardır. TXA'nın yapay eklem biyomekanik özellikleri ve performansı üzerine etkisini araştıran bir çalışmada yazarlar TXA'nın krom-molibden-kobalt malzeme ve ultra yüksek molekül ağırlıklı polietilen üzerindeki üç önemli özelliğe olan etkilerini araştırmışlardır. Tensil test ve yüzey topografileri altın standart yöntemler kullanılarak incelemişler, salin içinde ıslatılan ve TXA ile ıslatılmış olan yapay implantlar 2 gruba ayırılarak aralarındaki gerilme özellikleri ve yüzey topografisinde hiçbir fark olmadığını saptamışlardır. Özetle, biyomekanik testler topikal TXA'ya maruz kalan yapay eklem materyalleri üzerinde herhangi bir biyomekanik yan etki olmadığını göstermişlerdir⁷⁹.

Literatürde traneksamik asidin etkinliği ve kullanım yöntemleri konusunda çok fazla sayıda çalışma mevcuttur. Cerrahi branşlarda literatürde her geçen gün txa ile ilgili çalışma sayısı artmaktadır. TDA yapılan hastalarda txa'nın oral, intravenöz, intraartiküler, kombine kullanım uygulamaları tanımlanmıştır. Çeşitli çalışmalar ve meta-analizler TDA uygulanan hastalarda kan kaybını azaltmak için etkili ve güvenli bir yöntem olarak txa'yı belirlemiş ve çok sayıda çalışma maksimum hemostatik etkisi olan intraartiküler txa uygulanmasının etkinliğine odaklanmıştır. Bununla birlikte, TDA'nde en etkili txa rejimi belirsizliğini korumaktadır. Biz de bu çalışmamızda literatürde daha önce tanımlanmış txa uygulama yöntemlerinden farklı bir teknik uyguladık (ia atuşman tekniği). Bu doğrultuda literatürde rutin uygulanan yöntemlere kendi tekniğimizi de ekleyerek aralarındaki farkı karşılaştırmayı amaçladık. Bu çalışmada TDA uygulanan hastalarda iv, ia enjeksiyon, ia atuşman ve hem iv hem ia enjeksiyon(kombine) uygulamalarının birbirilerine ve kontrol grubuna karşı etkinliği ilk kez karşılaştırılmıştır.

Uygulama dozu ia txa uygulamasında 0,5 ila 3 gr arasında değişmiştir. Bu doz iv txa uygulamasında 10 ila 15 mg / kg arasında olmuştur. Her iki uygulama yolunda sonuçlara anlamlı derecede etki edebilecek optimal doz bulunmaya çalışılmıştır. Dvt ve pulmoner emboli, TDA sonrası görülen ölümcül komplikasyonlardandır ve hastaların % 0.1-2'sinde görülür⁸⁰. Bizim çalışmamızda bu açıdan herhangi bir komplikasyon yaşamadık. Txa teorik olarak plazminojen aktivasyonunu önleyebilir sentetik antifibrinolitik ajan olduğundan, iv txa verilmesi tromboz riskini artırabilir ve fibrinoliz gecikir⁸¹. Bununla birlikte, txa damar duvarının fibrinolitik aktivitesini inhibe etmediği tespit edilmiştir ayrıca kesintiye uğramış endotel üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Iv ve ia txa uygulama sonrası dvt frekansları (sırasıyla 11/571 hasta ve 9/568 hasta olmuş ve P değeri 0.68 olarak hesaplanmıştır)⁹. Iv ve ia uygulamalar sırasında kullanılan dozlar optimal dozu aşmamalıdır; böylelikle fibrinolitik sistem bastırılmayacaktır.

Shemshaki ve ark. txa grubu ve kontrol grubu arasında txa kullanımı ile ilişkili venöz tromboembolik olayların insidansında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığını bildirmiştir (% 5.79'a karşı % 4.65)⁸². Kim ve arkadaşları tarafından yürütölen sistematik bir derlemede, txa uygulamasına yönelik çeşitli dozlar, zamanlamalar ve yollar ne olursa olsun, dahil edilen tüm çalışmaların, semptomatik derin ven trombozu ve pulmoner emboli açısından txa kullanımının güvenliğini doğruladığını ortaya çıkarmıştır⁷⁶. Bizim çalışmamızda da sonuçlar bu doğrultuda çıkmış ve yıllar içerisindeki takiplerimizde hastalarımızda böyle bir komplikasyon saptamadık.

Txa'nın intraartiköler(topikal) uygulanması, bir dren klembi kullanımı ile kombine edildiğinde ameliyat sonrası kan kaybını azaltabilir. Txa maksimum plazma konsantrasyonuna, iv enjeksiyonundan 5-15 dakika sonra, ia uygulamada enjeksiyon sonrasında ulaşır. Iv txa uygulamasıyla karşılaştırıldığında, eklem içi txa uygulaması, eklem sıvısı içinde yaklaşık 3 saatlik bir biyolojik yarı-ömrü koruyarak hızla absorbe edilebilir; hastalar ia txa uygulamasından bu sebeple daha fazla fayda görebileceği literatürde belirtilmiştir⁸³. Bundan dolayı intraartiköler yöntemine yönelik çalışmaların sayısı giderek artmaktadır. Bizim de uzun süredir uyguladığımız intraartiköler(topikal) uygulama yöntemi sonuçlarımız literatürle benzer sonuçlar göstermiştir.

Başka bir çalışmada txa'nın plazma yarı ömrünün 2 saat ve antifibrinolitik etkilerinin dolaşımında 7–8 saate kadar çıkabildiği ve çoğu dokuda 17 saate kadar uzayabildiğinden bahsedilmiştir⁸⁴. Ahlberg ve ark'ları ise diz artroplastisinde iv txa uygulamasından sonra sinoviyal sıvı içindeki txa konsantrasyonunun serumdaki değere eşit olduğunu ve sinovyal sıvıdaki yarı ömrün üç saat olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte konsantrasyonlar ve güvenlik profili, özellikle eklem içi uygulamadan sonra, eklem kıkırdağı üzerindeki potansiyel zararlı etkisi hakkında çok az şey bilinmektedir⁸⁵⁻⁸⁷. Bu bilgi eksikliğine rağmen, TXA teorik olarak daha düşük sistemik etki oranları nedeniyle lokal uygulama olarak giderek daha fazla kullanılmaktadır^{85, 88-90}. Lokal olarak verilen TXA, daha kolay hazırlanması ve uygulanması, kanama bölgesinde daha yüksek konsantrasyon ve daha az sistemik yan etkiler nedeniyle daha iyi bir alternatif olarak savunulmuştur⁹¹⁻⁹⁵. TDA'nde intraartiküler txa uygulaması hemogloblin düşüşünü, dren yoluyla olan kan kaybını ve postoperatif 48 saate kadar transfüzyon ihtiyacını etkili bir şekilde azaltması anlamında iyi sonuçlar vermiştir^{91, 96}. Bu sonuçlar kendi çalışmamızda literatürü destekler niteliktedir.

Postoperatif dönemde kanamanın devam etmesi hematoma, seroma oluşumuna ve dolayısıyla daha çok ağrı ve azalmış fonksiyon gibi lokal komplikasyonlara neden olabileceği bilinmektedir^{97, 98}. Diz artroplastisi işleminden sonra ağrı kontrolü ve eklem hareket açıklığı önemli hedeflerdir. Postoperatif erken dönem ağrı mobiliteyi bozar ve hastanın rehabilitasyon tedavisi ile işbirliği yapma becerisini azaltır⁹⁹. Postoperatif ağrı yaşanırken, hastanın günlük yaşam aktivitelerindeki zorlukları artar, ameliyat edilen uzuvlarda hareket kısıtlılığı oluşabilir, anksiyeteyi artırıp cesaretini kırmakta bu da rehabilitasyon sürecinde karmaşık bir faktör olabilmektedir ve ayrıca hastanın ağrı algısını artırabilmektedir¹⁰⁰. Literatür işlemden sonraki ilk 48 saatte, txa'nın ağrıyı veya hareket kazancını kontrol etmede etkili olduğunu göstermemektedir¹⁰¹. Diz protezi sırasında intraartiküler txa uygulanan hastalar ve uygulanmayan hastaların postop ağrı ve womac skorlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, postop 24 ve 48. saatlerde ağrı değerlendirilmesinde ve postop 24.saat fleksiyon kazanımında istatistiksel anlamlı olarak txa uygulanan hastalarda daha iyi sonuçlar elde edilmiştir¹⁰¹. Bu nedenle, giderek artan sayıda çalışma txa'nın TDA'nde ia uygulaması üzerine yoğunlaşmıştır ve sonuçlar ümit vaat etmektedir. 1

gr TXA'nın topikal uygulaması, hemogloblin seviyesine dayalı kanamayı azaltmada etkili olduğu birçok çalışmada gsterilmiştir^{91, 102}. İnterartikler kullanım maliyet tasarrufu sağlar, çünkü sistemik yan etkiler olmaksızın daha düşük dozlar kullanılabilir. Bu etkilerinden yola çıkarak ia uygulamanın lokal avantajlarını kullanmak adına rutin uygulama yöntemine farklı bir bakış açısı kazandırmak istedik.

Yayınlanmış çalışmalara bakıldığında TDA'da txa'nın uygulanması için en yaygın yöntem intravenöz yol olmuştur. Tek bir dozda veya tekrarlanan dozlarda intravenöz uygulaması ortopedik prosedürlerde, kalp cerrahisindekinceki çalışmalara dayanarak kullanılmaya bařlanmıřtır⁹. Bununla birlikte, enjekte edilen ilacın sadece bir kısmının hedef dokuya ulaştığını ve bunun da etkinliğini azalttığını gösteren kanıtlar vardır⁹². İlacın % 95'ine kadarı idrarla ortadan kaldırılabılır ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, dozajın düzeltilmesi gerekmektedir⁵⁷. Yüksek dozlarda uygulandığında veya hızlı bir şekilde enjekte edildiğinde, bulantı ve kusma gibi minör gastrointestinal semptomlar bildirilmiştir^{55, 103}. Mevcut literatüre dayanarak, daha yüksek dozlar ve birden fazla txa dozu gerekli değildir ancak iv txa'nın preinsizyonel uygulaması potansiyel olarak üstün sonuçlar sağladığını ifade eden yayınlar da vardır¹⁰⁴. Kullanılan txa'nın formülasyonundan bağımsız olarak, TDA uygulanan hastalarda, txa uygulamasının mevcut formülasyonları arasında belirgin bir fark gözlenmezken plaseboya kıyasla kan kaybında ve transfüzyon riskindenemli bir azalma gösterir. Bu sonuç bizim çalışmamızın sonucuyla tam olarakrtşmektedir.

Jain ve ark. 2016 yılında 119 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada kombine txa uygulamasının tek başına iv veya ia uygulamasına üstün olduğunu iddia etmiřlerdir⁸³. Bunun aksini söyleyen çalışmalar da mevcuttur: Song ve ark. 200 hastayı 4 farklı grupta incelemişler (kombine, kontrol, ia, iv) kombine txa uygulamanın, tek başına iv veya ia uygulamaya üstünlüğü olmadığını iddia etmiřlerdir⁸⁰. Soni ve ark. iv txa alan 40 hastada ve ia txa alan 40 hastada ameliyat sonrası hemogloblin kaybını retrospektif olarak karşılaştırdığı çalışmalarında hemogloblin kaybı veya drenajdan gelen kanama miktarı açısından anlamlı bir fark bulunmamıřtır¹⁰⁵. Çalışmamızın sonuçlarına baktığımızda gruplar arasında istatistiksel

anlamli fark olmaması bu ve benzeri çalışmaları destekler nitelikte. alışmalar arasındaki bu çelişkinin sebepleri çok net değildir.

Artroplastide cerrahi travma yoluyla doğrudan kan kaybedilir. Bunun yanısıra turnikenin gevşetildikten sonra kapiller damarlar, minör arter ve venlerden pıhtılaşma kaskadı devreye girene kadar ekstravazasyon yoluyla kayıp devam etmektedir. Sun ve ark.'larının yaptığı çalışma sonrası elde ettikleri sonuca göre, txa kanama başlangıcında etkilidir, ancak sonrasında etkinliği kısa yarı ömrü sebebiyle azdır⁸¹. Çünkü turnikenin serbest bırakılmasından hemen sonra kanama başladığı sırada hemostaz vasküler ve primer hemostatik mekanizma ile fibrinolizis etkinleştirilmeden önce olmaktadır. Dolayısıyla bu kayıp, traneksamik asit kullanımından bağımsız olacaktır. Toplam zarara ekstravazasyon ve kan hemolizinden etkilenen gizli kayıplar da dâhildir. Good ve ark. txa'nın gizli kayıplar üzerinde daha az etkili olduğunu bulmuřlardır¹⁰⁶.

Ortaya çıkan bu sonucun nedeni olarak, maksimum plazma konsantrasyonunu elde etmek için gereken süre txa intravenöz uygulama için 5-15 dakika olması, txa'nın eliminasyon yarı ömrünün 120 dakika olması, bununla birlikte, intraartiküler uygulama üzerine txa'nın sahadan hızla emilmesi ve eklem sıvısı içinde yarı ömrünün yaklaşık olarak 3 saat olması gösterilebilir^{55, 103}.

Diğer bir ilginç nokta, hemoglobine dayalı hesaplamalarda kayıpların hematokrit değerlerine göre daha düşük olmasıydı. Jansen ve ark.'larının yaptığı çalışmada bunun nedeninin tamamen açık olmadığı, ancak hematokrit değerlerinin hemoglobin değerine kıyasla kan hemodinamisindeki değişime daha duyarlı olduğu düşüncesi savunulmuřtur¹¹.

Çalışmamızın retrospektif olması, tek cerrah tarafından yapılmamış olması, farklı marka ve tip (bağ kesen-bağ koruyan) implant kullanımını ve cerrahi içerisinde olan gizli kayıpların yeterli verileri olmaması çalışmamızın kısıtlılıkları olarak sayılabilir. Gruplardaki hasta sayıları istatistiksel olarak yeterli olmasına rağmen, daha geniş hasta popülasyonu üzerinde çalışmanın yapılması daha doğru ve kesin

sonuçları çıkmasını sağlayacaktır. Hastaların tek bir cerrah tarafından opere edilmemesi bir diğer kısıtlılık olarak sayılabilir ancak grup 4'deki hastalar aynı cerrah tarafından (DA) opere edilmiştir.

İleri ki dönemde yapılacak olan çalışmaların prospektif randomize olması, tek cerrah tarafından yapılması, tek bir implant tipinin kullanılması, gizli kan kayıplarının tespit edilmesi ile mevcut çalışmamızın kısıtlılıkları ortadan kaldırılarak literatüre daha fazla katkı sağlanabilir. Ayrıca ilk kez bizim tanımlamış olduğumuz intraartiküler atuşman tekniğinin etkinliğine yönelik farklar yapılarak (süre vs) literatüre katkı sağlanabilir.

6- SONUÇ

Retrospektif karşılaştırmalı çalışmamızın, herhangi bir tromboembolik hastalık öyküsü olmayan hastalarda, traneksamik asidin intraartiküler atuşmanının toplam kan kaybının azaltılmasında etkili olabileceğini gösterdi. Atuşman txa uygulamasının maksimum etkinliği ve txa'nın uygulama süresi meselesinin, bu konuyla ilgili gelecekteki çalışmaların temelini oluşturması beklenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Michael JW-P, Schlüter-Brust KU, Eysel P. The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee. *Deutsches Arzteblatt International*. 2010; **107**(9): 152.
2. Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2007; **89**(4): 780-5.
3. Memisoglu K, Muezzinoglu US, Kesemenli CC. Revision of the Gunston polycentric knee arthroplasty with total knee arthroplasty. *Acta orthopaedica et traumatologica turcica*. 2010; **44**(5): 410-2.
4. Aydoğdu S, Sur, H. Total diz protezleri. In: Ege R, editor. *Diz sorunları*. Ankara: Bizim Büro Basimevi; 1998. p. 391-403.
5. 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. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 1999; **81**(1): 2-10.
6. Myers E, O'Grady P, Dolan AM. The influence of preclinical anaemia on outcome following total hip replacement. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. 2004; **124**(10): 699-701.
7. Carson JL, Duff A, Poses RM, Berlin JA, Spence RK, Trout R, et al. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet*. 1996; **348**(9034): 1055-60.
8. Kirksey M, Chiu YL, Ma Y, Della Valle AG, Poultsides L, Gerner P, et al. Trends in in-hospital major morbidity and mortality after total joint arthroplasty: United States 1998-2008. *Anesthesia and analgesia*. 2012; **115**(2): 321-7.
9. Good L, Peterson E, Lisander B. Tranexamic acid decreases external blood loss but not hidden blood loss in total knee replacement. *British journal of anaesthesia*. 2003; **90**(5): 596-9.
10. Hiippala S, Strid L, Wennerstrand M, Arvela V, Mantyla S, Ylinen J, et al. Tranexamic acid (Cyklokapron) reduces perioperative blood loss associated with total knee arthroplasty. *British journal of anaesthesia*. 1995; **74**(5): 534-7.
11. Jansen AJ, Andreica S, Claeys M, D'Haese J, Camu F, Jochmans K. Use of tranexamic acid for an effective blood conservation strategy after total knee arthroplasty. *British journal of anaesthesia*. 1999; **83**(4): 596-601.
12. Sehat KR, Evans R, Newman JH. How much blood is really lost in total knee arthroplasty?. Correct blood loss management should take hidden loss into account. *The Knee*. 2000; **7**(3): 151-5.
13. Spahn DR. Anemia and patient blood management in hip and knee surgery: a systematic review of the literature. *Anesthesiology*. 2010; **113**(2): 482-95.
14. Banerjee S, Issa K, Kapadia BH, Khanuja HS, Harwin SF, McInerney VK, et al. Intraoperative nonpharmacotherapeutic blood management strategies in total knee arthroplasty. *The journal of knee surgery*. 2013; **26**(6): 387-93.
15. Schouten ES, van de Pol AC, Schouten AN, Turner NM, Jansen NJ, Bollen CW. The effect of aprotinin, tranexamic acid, and aminocaproic acid on blood loss and use of blood products in major pediatric surgery: a meta-analysis. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2009; **10**(2): 182-90.

16. Lee YC, Park SJ, Kim JS, Cho CH. Effect of tranexamic acid on reducing postoperative blood loss in combined hypotensive epidural anesthesia and general anesthesia for total hip replacement. *Journal of clinical anesthesia*. 2013; **25**(5): 393-8.
17. ODAR İV. Hareket, sinir sistemi ve duyu organları. *Anatomi Ders Kitabı*. İstanbul: Elif Kitabevi; 1978. p. 135-7.
18. Asp JP, Rand JA. Peroneal nerve palsy after total knee arthroplasty. *Clinical orthopaedics and related research*. 1990; (261): 233-7.
19. Insall JN, Haes, SB. Complications of total knee arthroplasty. In: Insall JN, editor. *Surgery of the knee*. 2nd ed. New York: Churchill-Livingstone Inc; 1993. p. 891-934.
20. Fehring TK, Valadie AL. Knee instability after total knee arthroplasty. *Clinical orthopaedics and related research*. 1994; (299): 157-62.
21. Tözün İR, Şener, N. Total Diz Artroplastisi Komplikasyonları Revizyon Endikasyonları ve Çözümler. In: Ege R, editor. *Diz sorunları*. Ankara: Bizim Büro Basımevi; 1998. p. 451-72.
22. Parvizi J, Sullivan TA, Trousdale RT, Lewallen DG. Thirty-day mortality after total knee arthroplasty. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2001; **83-A**(8): 1157-61.
23. Molloy DO, Archbold HA, Ogonda L, McConway J, Wilson RK, Beverland DE. Comparison of topical fibrin spray and tranexamic acid on blood loss after total knee replacement: a prospective, randomised controlled trial. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 2007; **89**(3): 306-9.
24. Hiippala ST, Strid LJ, Wennerstrand MI, Arvela JV, Niemela HM, Mantyla SK, et al. Tranexamic acid radically decreases blood loss and transfusions associated with total knee arthroplasty. *Anesthesia and analgesia*. 1997; **84**(4): 839-44.
25. Kleinman S, Chan P, Robillard P. Risks associated with transfusion of cellular blood components in Canada. *Transfusion medicine reviews*. 2003; **17**(2): 120-62.
26. Vamvakas EC, Taswell HF. Epidemiology of blood transfusion. *Transfusion*. 1994; **34**(6): 464-70.
27. Weiss AP, Krackow KA. Persistent wound drainage after primary total knee arthroplasty. *The Journal of arthroplasty*. 1993; **8**(3): 285-9.
28. Windsor RE, Insall JN, Urs WK, Miller DV, Brause BD. Two-stage reimplantation for the salvage of total knee arthroplasty complicated by infection. Further follow-up and refinement of indications. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 1990; **72**(2): 272-8.
29. Goksan SB, Freeman MA. One-stage reimplantation for infected total knee arthroplasty. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 1992; **74**(1): 78-82.
30. Porte RJ, Leebeek FW. Pharmacological strategies to decrease transfusion requirements in patients undergoing surgery. *Drugs*. 2002; **62**(15): 2193-211.
31. Roberts HR, Monroe, D.M., Hoffman, M. Molecular biology and biochemistry of the coagulation factors and pathways of hemostasis. In: Beutler E, Lichtman, M.A., Coller, B.S., Kipss, T.J., Seligsohn, U., editor. *Williams Hematology*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1409-35.
32. Griffin JH. Control of coagulation reactions. In: Beutler EL, M.A.; Coller, B.S.; Kipss, T.J.; Seligsohn, U., editor. *Williams Hematology*. 6 ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1435-51.
33. Yakar K. *Fizyoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2000.
34. Walter J, Israel, M. *General Pathology*. 4th ed. London: H.K. Lewis & Co. Ltd.; 1974.
35. Walter J, Hamilton, M., Israel, M. *Principles for Pathology for Dental Students*. Edinburg: Churchill Livingstone; 1974.
36. Wise A, Clark V. Challenges of major obstetric haemorrhage. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2010; **24**(3): 353-65.

37. Guyton A, Hall, J. Textbook of Medical Physiology. 10th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001.
38. Geddings JE, Mackman N. New players in haemostasis and thrombosis. *Thrombosis and haemostasis*. 2014; **111**(4): 570-4.
39. Pawlak DF, Itkin AB, Lapeyrolerie FM, Zweig B. Clinical effects of aspirin and acetaminophen on hemostasis after exodontics. *J Oral Surg*. 1978; **36**(12): 944-7.
40. Weksler BB, Goldstein IM. Prostaglandins: interactions with platelets and polymorphonuclear leukocytes in hemostasis and inflammation. *The American journal of medicine*. 1980; **68**(3): 419-28.
41. Wynsberghe D, Noback, C., Carola, R. Human Anatomy and Physiology. 3rd ed. St. Louis: McGraw-Hill; 1991.
42. Mann KG. Thrombin generation in hemorrhage control and vascular occlusion. *Circulation*. 2011; **124**(2): 225-35.
43. Dahlbäck B. Blood coagulation. *The Lancet*. 2000; **355**(9215): 1627-32.
44. Kern W. Hematoloji. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2005.
45. Yücetaş S. Ağız ve Çevre Dokusu Hastalıkları. Ankara: Atlas Kitapçılık; 2005.
46. Johnson BM, G. Pharmacology and Therapeutics for Dentistry. 4th Ed. ed. St. Louis: Mosby; 1998.
47. Scopp IW, Fredrics H. Dental extractions in patients undergoing anticoagulant therapy. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*. 1958; **11**(5): 470-4.
48. Poller L, Thomson J. Evidence for "rebound" hypercoagulability after stopping anticoagulants. *The Lancet*. 1964; **284**(7350): 62-4.
49. Meisenberg G, Simmons, W. Principles of Medical Biochemistry. St.Louis: Mosby; 1998.
50. Butenas S, Mann K. Blood coagulation. *Biochemistry (Moscow)*. 2002; **67**(1): 3-12.
51. Butenas S, van't Veer C, Mann KG. "Normal" Thrombin Generation: Presented in part at the XVth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, June 6-12, 1997, Florence, Italy (abstr PS-1653), at the 15th International Congress on Thrombosis, October 16-21, 1998, Antalya, Turkey (abstr 234), and at the 40th Annual Meeting of the American Society of Hematology, December 4-8, 1998, Miami Beach, FL (abstr 151). *Blood*. 1999; **94**(7): 2169-78.
52. Hardy JF, Desroches J. Natural and Synthetic Antifibrinolytics in Cardiac-Surgery. *Can J Anaesth*. 1992; **39**(4): 353-65.
53. Okamoto S, Sato S, Takada Y, Okamoto U. An Active Stereo-Isomer (Trans-Form) of Amcha and Its Antifibrinolytic (Antiplasminic) Action in Vitro and in Vivo. *The Keio journal of medicine*. 1964; **13**: 177-85.
54. Hoylaerts M, Lijnen HR, Collen D. Studies on the mechanism of the antifibrinolytic action of tranexamic acid. *Biochimica et biophysica acta*. 1981; **673**(1): 75-85.
55. Andersson L, Nilsson IM, Nihlen JE, Hedner U, Granstrand B, Melander B. Experimental and clinical studies on AMCA, the antifibrinolytically active isomer of p-aminomethyl cyclohexane carboxylic acid. *Scandinavian journal of haematology*. 1965; **2**(3): 230-47.
56. Thorsen S. Differences in the binding to fibrin of native plasminogen and plasminogen modified by proteolytic degradation. Influence of omega-aminocarboxylic acids. *Biochimica et biophysica acta*. 1975; **393**(1): 55-65.
57. Santos AT, Spletstosser JC, Warpechowski P, Gaidzinski MM. [Antifibrinolytics and cardiac surgery with cardiopulmonary bypass.]. *Revista brasileira de anesthesiologia*. 2007; **57**(5): 549-64.
58. De Bonis M, Cavaliere F, Alessandrini F, Lapenna E, Santarelli F, Moscato U, et al. Topical use of tranexamic acid in coronary artery bypass operations: a double-blind,

- prospective, randomized, placebo-controlled study. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2000; **119**(3): 575-80.
59. Fiechtner BK, Nuttall GA, Johnson ME, Dong Y, Sujirattanawimol N, Oliver WC, Jr., et al. Plasma tranexamic acid concentrations during cardiopulmonary bypass. *Anesthesia and analgesia*. 2001; **92**(5): 1131-6.
 60. Nuttall GA, Gutierrez MC, Dewey JD, Johnson ME, Oyen LJ, Hanson AC, et al. A preliminary study of a new tranexamic acid dosing schedule for cardiac surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2008; **22**(2): 230-5.
 61. Armellini G, Casella S, Guzzinati S, Pasini L, Marcassa A, Giron G. Tranexamic acid in aortic valve replacement. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2001; **15**(3): 331-5.
 62. Dowd NP, Karski JM, Cheng DC, Carroll JA, Lin Y, James RL, et al. Pharmacokinetics of tranexamic acid during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*. 2002; **97**(2): 390-9.
 63. Dubber AH, McNicol GP, Douglas AS. Amino Methyl Cyclohexane Carboxylic Acid (Amcha), a New Synthetic Fibrinolytic Inhibitor. *British journal of haematology*. 1965; **11**: 237-45.
 64. Horrow JC, Van Riper DF, Strong MD, Brodsky I, Parmet JL. Hemostatic effects of tranexamic acid and desmopressin during cardiac surgery. *Circulation*. 1991; **84**(5): 2063-70.
 65. Pilbrant A, Schannong M, Vessman J. Pharmacokinetics and bioavailability of tranexamic acid. *European journal of clinical pharmacology*. 1981; **20**(1): 65-72.
 66. Rybo G, Westerberg H. The effect of tranexamic acid (AMCA) on postoperative bleeding after conization. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1972; **51**(4): 347-50.
 67. Berntorp E, Follrud C, Lethagen S. No increased risk of venous thrombosis in women taking tranexamic acid. *Thrombosis and haemostasis*. 2001; **86**(2): 714-5.
 68. Noble PC, Conditt MA, Cook KF, Mathis KB. The John Insall Award: Patient expectations affect satisfaction with total knee arthroplasty. *Clinical orthopaedics and related research*. 2006; **452**: 35-43.
 69. Fiebig E. Safety of the blood supply. *Clinical orthopaedics and related research*. 1998; (357): 6-18.
 70. Jackman RP. Immunomodulation in transfused trauma patients. *Current opinion in anaesthesiology*. 2013; **26**(2): 196-203.
 71. Maniar RN, Singhi T, Patil A, Kumar G, Maniar P, Singh J. Optimizing effectivity of tranexamic acid in bilateral knee arthroplasty - A prospective randomized controlled study. *The Knee*. 2017; **24**(1): 100-6.
 72. Camarasa MA, Olle G, Serra-Prat M, Martin A, Sanchez M, Ricos P, et al. Efficacy of aminocaproic, tranexamic acids in the control of bleeding during total knee replacement: a randomized clinical trial. *British journal of anaesthesia*. 2006; **96**(5): 576-82.
 73. Ho KM, Ismail H. Use of intravenous tranexamic acid to reduce allogeneic blood transfusion in total hip and knee arthroplasty: a meta-analysis. *Anaesthesia and intensive care*. 2003; **31**(5): 529-37.
 74. Zohar E, Ellis M, Ifrach N, Stern A, Sapir O, Fredman B. The postoperative blood-sparing efficacy of oral versus intravenous tranexamic acid after total knee replacement. *Anesthesia and analgesia*. 2004; **99**(6): 1679-83, table of contents.
 75. 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.

76. Kim TK, Chang CB, Koh IJ. Practical issues for the use of tranexamic acid in total knee arthroplasty: a systematic review. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*. 2014; **22**(8): 1849-58.
77. Jawhar A, Hermanns S, Ponelies N, Obertacke U, Roehl H. Tourniquet-induced ischaemia during total knee arthroplasty results in higher proteolytic activities within vastus medialis cells: a randomized clinical trial. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*. 2016; **24**(10): 3313-21.
78. Poeran J, Rasul R, Suzuki S, Danninger T, Mazumdar M, Opperer M, et al. Tranexamic acid use and postoperative outcomes in patients undergoing total hip or knee arthroplasty in the United States: retrospective analysis of effectiveness and safety. *BMJ*. 2014; **349**: g4829.
79. Alshryda S, Mason JM, Sarda P, Lou T, Stanley M, Wu J, et al. The effect of tranexamic acid on artificial joint materials: a biomechanical study (the bioTRANX study). *Journal of orthopaedics and traumatology : official journal of the Italian Society of Orthopaedics and Traumatology*. 2015; **16**(1): 27-34.
80. Song EK, Seon JK, Prakash J, Seol YJ, Park YJ, Jin C. Combined Administration of IV and Topical Tranexamic Acid is Not Superior to Either Individually in Primary Navigated TKA. *The Journal of arthroplasty*. 2017; **32**(1): 37-42.
81. Sun Q, Yu X, Wu J, Ge W, Cai M, Li S. Efficacy of a Single Dose and an Additional Dose of Tranexamic Acid in Reduction of Blood Loss in Total Knee Arthroplasty. *The Journal of arthroplasty*. 2017; **32**(7): 2108-12.
82. Shemshaki H, Nourian SM, Nourian N, Dehghani M, Mokhtari M, Mazoochian F. One step closer to sparing total blood loss and transfusion rate in total knee arthroplasty: a meta-analysis of different methods of tranexamic acid administration. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. 2015; **135**(4): 573-88.
83. Jain NP, Nisthane PP, Shah NA. Combined Administration of Systemic and Topical Tranexamic Acid for Total Knee Arthroplasty: Can It Be a Better Regimen and Yet Safe? A Randomized Controlled Trial. *The Journal of arthroplasty*. 2016; **31**(2): 542-7.
84. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs*. 1999; **57**(6): 1005-32.
85. Tuttle JR, Feltman PR, Ritterman SA, Ehrlich MG. Effects of Tranexamic Acid Cytotoxicity on In Vitro Chondrocytes. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2015; **44**(12): E497-502.
86. Cox S, Cole M, Mankarious S, Tawil N. Effect of tranexamic acid incorporated in fibrin sealant clots on the cell behavior of neuronal and nonneuronal cells. *Journal of neuroscience research*. 2003; **72**(6): 734-46.
87. Furst W, Banerjee A, Redl H. Comparison of structure, strength and cytocompatibility of a fibrin matrix supplemented either with tranexamic acid or aprotinin. *Journal of biomedical materials research Part B, Applied biomaterials*. 2007; **82**(1): 109-14.
88. Maniar RN, Kumar G, Singhi T, Nayak RM, Maniar PR. Most effective regimen of tranexamic acid in knee arthroplasty: a prospective randomized controlled study in 240 patients. *Clinical orthopaedics and related research*. 2012; **470**(9): 2605-12.
89. Karaaslan F, Karaoglu S, Yurdakul E. Reducing Intra-articular Hemarthrosis After Arthroscopic Anterior Cruciate Ligament Reconstruction by the Administration of Intravenous Tranexamic Acid: A Prospective, Randomized Controlled Trial. *The American journal of sports medicine*. 2015; **43**(11): 2720-6.
90. Sa-ngasoongsong P, Chanplakorn P, Wongsak S, Uthadorn K, Panpikoon T, Jittontam P, et al. An In Vivo Study of Low-Dose Intra-Articular Tranexamic Acid Application with Prolonged Clamping Drain Method in Total Knee Replacement: Clinical Efficacy and Safety. *BioMed research international*. 2015; **2015**: 164206.

91. Wong J, Abrishami A, El Beheiry H, Mahomed NN, Roderick Davey J, Gandhi R, et al. Topical application of tranexamic acid reduces postoperative blood loss in total knee arthroplasty: a randomized, controlled trial. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2010; **92**(15): 2503-13.
92. Ishida K, Tsumura N, Kitagawa A, Hamamura S, Fukuda K, Dogaki Y, et al. Intra-articular injection of tranexamic acid reduces not only blood loss but also knee joint swelling after total knee arthroplasty. *International orthopaedics*. 2011; **35**(11): 1639-45.
93. Alshryda S, Mason J, Sarda P, Nargol A, Cooke N, Ahmad H, et al. Topical (intra-articular) tranexamic acid reduces blood loss and transfusion rates following total hip replacement: a randomized controlled trial (TRANX-H). *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2013; **95**(21): 1969-74.
94. Alshryda S, Mason J, Vaghela M, Sarda P, Nargol A, Maheswaran S, et al. Topical (intra-articular) tranexamic acid reduces blood loss and transfusion rates following total knee replacement: a randomized controlled trial (TRANX-K). *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2013; **95**(21): 1961-8.
95. Panteli M, Papakostidis C, Dahabreh Z, Giannoudis PV. Topical tranexamic acid in total knee replacement: a systematic review and meta-analysis. *The Knee*. 2013; **20**(5): 300-9.
96. Wang H, Shen B, Zeng Y. Blood Loss and Transfusion After Topical Tranexamic Acid Administration in Primary Total Knee Arthroplasty. *Orthopedics*. 2015; **38**(11): e1007-16.
97. Everts PA, Devilee RJ, Brown Mahoney C, Eeftinck-Schattenkerk M, Box HA, Knape JT, et al. Platelet gel and fibrin sealant reduce allogeneic blood transfusions in total knee arthroplasty. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2006; **50**(5): 593-9.
98. Berghoff WJ, Pietrzak WS, Rhodes RD. Platelet-rich plasma application during closure following total knee arthroplasty. *Orthopedics*. 2006; **29**(7): 590-8.
99. Moucha CS, Weiser MC, Levin EJ. Current Strategies in Anesthesia and Analgesia for Total Knee Arthroplasty. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2016; **24**(2): 60-73.
100. Ferreira AH, Godoy PB, Oliveira NR, Diniz RA, Diniz RE, Padovani Rda C, et al. Investigation of depression, anxiety and quality of life in patients with knee osteoarthritis: a comparative study. *Revista brasileira de reumatologia*. 2015; **55**(5): 434-8.
101. Guerreiro JPF, Badaro BS, Balbino JRM, Danieli MV, Queiroz AO, Cataneo DC. Application of Tranexamic Acid in Total Knee Arthroplasty - Prospective Randomized Trial. *The open orthopaedics journal*. 2017; **11**: 1049-57.
102. Yang ZG, Chen WP, Wu LD. Effectiveness and safety of tranexamic acid in reducing blood loss in total knee arthroplasty: a meta-analysis. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2012; **94**(13): 1153-9.
103. Eriksson O, Kjellman H, Pilbrant A, Schannong M. Pharmacokinetics of tranexamic acid after intravenous administration to normal volunteers. *European journal of clinical pharmacology*. 1974; **7**(5): 375-80.
104. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, Yates AJ, Shores P, Mullen K, et al. The Efficacy of Tranexamic Acid in Total Knee Arthroplasty: A Network Meta-Analysis. *The Journal of arthroplasty*. 2018; **33**(10): 3090-8 e1.
105. Soni A, Saini R, Gulati A, Paul R, Bhatti S, Rajoli SR. Comparison between intravenous and intra-articular regimens of tranexamic acid in reducing blood loss during total knee arthroplasty. *The Journal of arthroplasty*. 2014; **29**(8): 1525-7.
106. Andersson L, Nilsson IM, Colleen S, Granstrand B, Melander B. Role of urokinase and tissue activator in sustaining bleeding and the management thereof with EACA and AMCA. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1968; **146**(2): 642-58.

