



**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BURSA YÜKSEK İHTİSAS
EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOğİ KLİNİğİ**

TRANEKSAMİK ASİT: HANGİ FORM? HANGİ DOZ?

Dr. İsmail Gökhan şAHİN

UZMANLIK TEZİ

2016



**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BURSA YÜKSEK İHTİSAS
EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ KLİNİğİ**

TRANEKSAMİK ASİT: HANGİ FORM? HANGİ DOZ?

Dr. İsmail Gökhan şAHİN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Alpaslan ÖZTÜRK

2016

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
GİRİŞ	1
Osteoartrit	1
Total Diz Protezi (TDP) Uygulamalarında Kan Kaybı	4
GENEL BİLGİLER	6
Hemostaz Mekanizması	6
Koagülasyon ve Fibrinoliz	8
Antifibrinolitik Ajanlar ve Traneksamik Asit	9
TDP Uygulamalarında Kan Kaybının Yönetilmesi	11
Ameliyat Öncesindeki Yöntemler	11
Ameliyat Sırasındaki Yöntemler	12
Ameliyat Sonrasındaki Yöntemler	16
GEREÇ VE YÖNTEM	18
BULGULAR	26
TARTIŞMA	29
SONUÇ	34
KAYNAKLAR	36
TEŞEKKÜR YAZISI	51
ÖZGEÇMİŞ	52

ÖZET

Amaç: İleri derece dejeneratif diz eklemi hastalığı nedeniyle primer total diz protezi (TDP) uygulanan hastalarda kan kaybı miktarının ve kan transfüzyonunun azaltılması amacıyla Traneksamik Asit (TEA)'in farklı doz ve uygulama şekilleri karşılaştırılarak sonuçları değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem: Kasım 2012 - Haziran 2016 tarihleri arasında diz osteoartriti nedeniyle TDP uygulanan hastalar kayıtlardan tarandı. Serebrovasküler olay, tromboemboli, myokard infarktüsü, romatoid artrit, TEA allerjisi olan, aynı seansta bilateral opere edilen veya revizyon diz protezi uygulanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmada 168 hasta, 5 grupta karşılaştırıldı. Hastalar; kontrol grubu ile 'lokal' (topikal - intraartiküler), 'sistemik + kısa infüzyon', 'sistemik + uzun infüzyon' ve 'sistemik + oral TEA' kullanılan çalışma grupları olarak toplam 5 gruba ayrıldı.

Bulgular: Beş grupta da demografik veriler ve ameliyat öncesi kan parametreleri açısından fark yoktu (Tablo 1). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sistemik + oral TEA grubu ($p=0.012$) dışındaki protokollerin kan kaybını anlamlı düzeyde azalttığı ($p=0.001;0.001;0.003$) fakat; TEA protokolleri arasında yapılan karşılaştırmalarda protokoller arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadığı tespit edildi. Ayrıca tüm TEA protokollerinin kontrol grubuna ($p=0.010$) göre transfüzyon oranını azalttığı fakat kendi aralarında istatistiksel fark olmadığı saptandı.

Sonuç: Tüm TEA protokollerinin, TDP ameliyatlarında kan transfüzyon oranları ve sistemik + oral grup dışında kan kaybı miktarını azalttığını tespit ettik. Lokal TEA uygulaması, sistemik kombine uygulamalar kadar etkindir. Sistemik kombine uygulamaların oral kombine uygulamaya üstünlüğü tespit edilmemiştir.

Anahtar Kelimeler: Traneksamik asit; Toplam kan kaybı; Kan transfüzyonu; Total diz protezi; Kanama

ABSTRACT

Summary: The result of tranexamic acid (TEA) usage with different protocols for reducing blood loss and transfusion ratio in patients treated with total knee arthroplasty (TKA) due to advanced degenerative knee disorder were compared and evaluated.

Materials and Methods: Between November 2012 to June 2016, patients underwent TKA due to advanced degenerative knee disorder were searched from hospital database. Patients with cerebrovascular disease, thromboembolism, myocardial infarction, rheumatoid arthritis, allergy to TEA, revision TKA and bilateral TKA were excluded. In study, 168 patients in 5 groups were compared with each other. Patients were divided totally 5 groups as 'control' and 'local' (topical - intraarticular), 'systemic + short infusion', 'systemic + long infusion' and 'systemic + oral' TEA protocols.

Results: Five groups were compared with each other and no statistically significant difference found at demographic datas and preoperative blood parameters. All TEA groups except systemic + oral group ($p=0.012$) reduced blood loss significantly ($p=0.001;0.001;0.003$) compared with the control group. No statistically significant difference were found between each other. Additionally, compared with control group, all TEA protocols reduced transfusion ratio ($p=0.010$) also no statistically significant difference were found between each other.

Conclusion: All TEA protocols except systemic + oral group reduced transfusion ratio and blood loss amount in TKA operations. Local TEA group was as effective as all systemic combined TEA groups. Systemic combined protocols didn't show any superiority to oral combined protocol.

Key Words: Tranexamic acid; Blood loss; Blood transfusion; Total knee prosthesis; Bleeding.

GİRİŞ

1.1 Osteoartrit

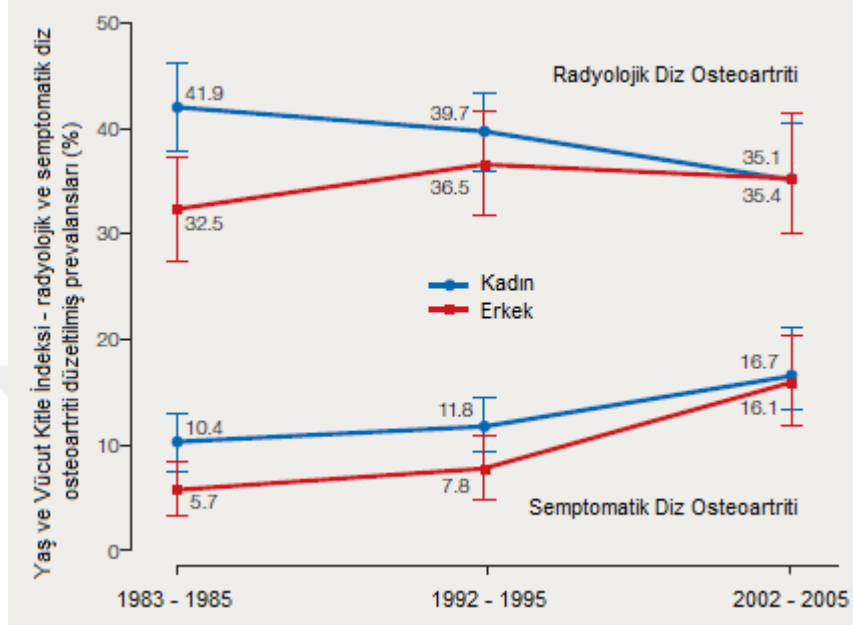
Osteoartrit, eklem kıkırdağı ve subkondral kemikte yıkım ve tamir mekanizması arasındaki dengenin bozulması sonucu gelişen dinamik bir süreçtir (1). Osteoartritte gelişen en erken histolojik değişiklikler, kıkırdağın yüzeyel tabakasından geçiş tabakasına doğru uzayan fibrilasyon ve çatlaklar ile tidemark vaskülarizasyonu ve subkondral kemiğin yeniden şekillenmesidir. Patogeneizde kondrositler tarafından hücre sel yanıtı uyaran mediatörler, nitrik oksit ve kıkırdak yıkımında yüksek oranda bulunan matriks metalloproteinazları önemli rol oynar (2). En iyi bilinen risk faktörü yaş olsa da osteoartrit yaşlanmanın kaçınılmaz bir sonucu değildir.

Tedavide amaç, ağrı ile hareket kısıtlılığının giderilerek yaşam kalitesinin artırılması, eklem fonksiyonlarının korunması ve iyileştirilmesi, kas gücünün korunması, geliştirilmesi ve tedavi komplikasyonlarının önlenmesidir (3). Konservatif tedavilerin hasta şikayetlerini azaltmada yetersiz kaldığı durumlarda TDP, günümüzde maliyet - etkin ve uzun sağ kalım sağlayan başarılı bir cerrahi tedavi metodudur (4).

Osteoartrit vücuttaki her eklemdede gelişebilir fakat en sık etkilenen eklemler sırasıyla diz, kalça, el, omurga ve ayaktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2005 yılında yaklaşık 26 milyon insanda osteoartrit saptanmış olup sadece diz osteoartriti insidansı 240/100.000 olarak bildirilmiştir (5,6). Cinsiyetler arasında belirgin bir fark mevcuttur. Diz osteoartriti kadınlarda erkeklere oranla 1.5/1 ila 4/1 arasında değişen sıklıkta görülür (7). Framingham Araştırması'nda elde edilen verilere göre, son 20 yıl içinde kadınlarda diz osteoartriti insidansı 2 katına çıkarken, erkeklerde ise 3 katına çıkmıştır (8) (Şekil 1).

Hollanda Halk Sağlığı Enstitüsü verilerine göre 55 yaş üzeri erkeklerde %15.6, bayanlarda ise %30.5 oranında gonartroz saptandığı bildirilmiştir (9). En önemli risk faktörleri arasında; yaş, cinsiyet, etnik köken ve ırk, genetik

yatkınlık, beslenme bozukluğu, osteoporoz, obezite ve metabolik hastalıklar, kas güçsüzlüğü ve travmatik diz hasarı sayılabilir.



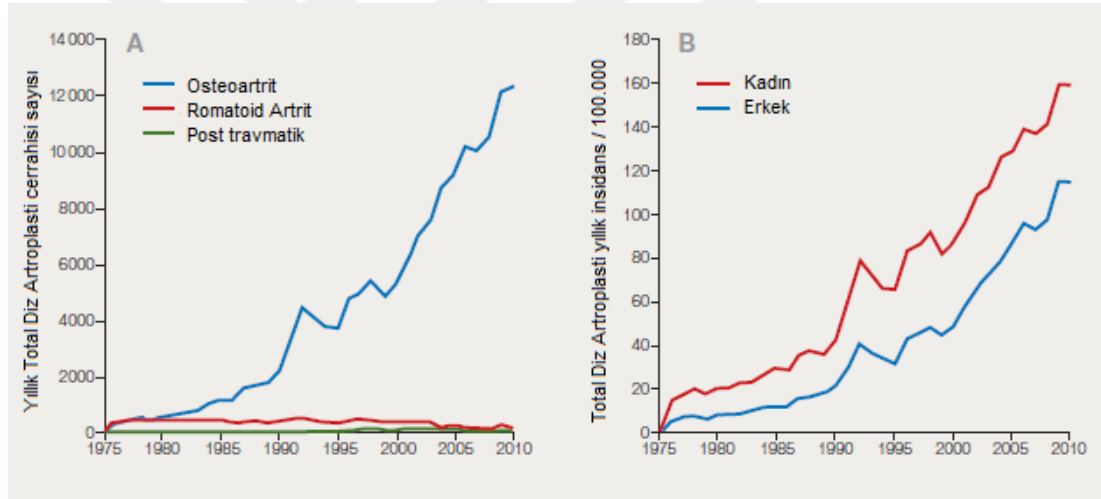
Grafik-1: Framingham çalışması diz osteoartriti prevalansının 20 yıllık değişimi görülmekte. - Nguyen ve ark. (8)'ndan alınmıştır.

Diz osteoartriti (OA); farmakolojik olmayan, farmakolojik ve cerrahi tedavi seçenekleri içerir. OA tedavi yönetimi; hastalığın ciddiyeti, hastanın şikayetleri ve mevcut kaynaklara göre şekillendirilir. Temel OA tedavisi; hastanın eğitimi, egzersiz ve kilo kontrolüne dayanır. Bu tedavi basit analjezikler, topikal nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar (NSAİİ) ile desteklenir. Yaygın görüş, hastaların kombine tedavilerden daha çok fayda gördüğüdür.

Oral NSAİİ ve parasetamol, OA tedavisinde sıklıkla kullanılan basit analjezik ajanlardır. Fakat NSAİİ, muhtemel gastrointestinal yan etki potansiyelleri nedeniyle yüksek komorbiditeye sahip yaşlı popülasyonda dikkatli kullanılmalıdır. Ağrının kontrol altına alınamadığı durumlarda opioidler, düşük yan etki potansiyelleri nedeniyle iyi bir seçenektir. İntraartiküler kortikosteroid enjeksiyonu sıklıkla kullanılır fakat genellikle 1 ila 4 haftalık

süreçlerde yarar sağlar. Bunlara ek olarak birçok alternatif tedavi seçeneği mevcuttur.

Diz osteoartriti cerrahi tedavi seçenekleri; artroskopik debritleme, düzeltme osteotomileri ve kısmi – total artroplasti seçenekleri başta olmak üzere birçok tedavi seçeneğini içerir. Özellikle 50 yaş üzeri hastalarda TDP, diz osteoartriti tedavisinde en çok tercih edilen tedavi seçeneğidir (10). İsveç Halk Sağlığı Kurumu'nun son 40 yıllık kayıtları incelendiğinde diz osteoartriti insidansındaki dramatik artış ve TDP uygulanan hasta sayılarındaki artış dikkat çekmektedir (Şekil 2). Günümüzde Avrupa toplumlarında diz osteoartriti insidansları 100-200/100.000 arasında görülmektedir ve İsveç'te görülene benzer artış oranlarına sahiptirler (11).



Grafik-2: İsveç Halk Sağlığı Kurumu 1975-2010 yılları arası verileri görülmekte.

(A) İsveç'te 1975 – 2010 yılları arasında yıllık TDP ameliyat sayısı görülmekte.

(B) TDP ameliyatı yıllık insidansının 1975-2010 yılları arasında değişimi görülmekte. - 2011 İsveç Diz Artroplastisi kayıtları yıllık raporu (10)'ndan alınmıştır.

Mevcut sağlık verileri kullanılarak yapılan tahminlerde Amerika Birleşik Devletleri'nde 2030 yılında yapılacak olan TDP sayısı günümüze göre %600 artarak 3.48 milyon adet/yıl'a ulaşacaktır (12).

1.2 TDP Uygulamalarında Kan Kaybı

TDP nedeniyle meydana gelen kan kaybı miktarı 800 - 1700 mililitre (ml)'dir ve hastaların yaklaşık %20'sine allojenik kan transfüzyonu yapıldığı bildirilmiştir (13-17,45,46,123-129). Literatürde transfüzyon oranlarının %70'e çıktığı yayınlar mevcuttur (18). Özellikle hasta popülasyonunun büyük çoğunluğunun 65 yaş üzeri olduğu, bu popülasyonda yaygın görülen kardiovasküler hastalıklar gibi komorbiditeler nedeniyle kan kaybı toleransları daha azdır.

TDP uygulamaları sonrası yapılan kan transfüzyonları; febril reaksiyonlar, allerji, immünsüpresyon, sıvı - elektrolit imbalansı, hemoliz ve kanla geçen enfeksiyon risklerinin yanı sıra periprostetik enfeksiyon oranlarını da arttırmaktadır (19).

Allojenik kan transfüzyonuna bağlı riskler ve getirdiği maliyet artışı nedeniyle artan TDP uygulamalarında kanama miktarını azaltarak, kan transfüzyonu ihtiyacını önlemeye yönelik birçok yöntem geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu yöntemler arasında ameliyat öncesi eritropoetin (EPO) kullanımı (20), demir tedavisi (21), otolog kan bağıışı (22), hemodilüsyon (23), ameliyat esnasında ve sonrasında ototransfüzyon (24), hipotansif anestezi uygulamaları (25,26), epinefrin (27), doku yapıştırıcı özelliği bulunan fibrin gibi farmakolojik ajanlar (28,29), trombin esaslı hemostatik ajanların kullanımı (30), sinovektomi yapılmaması (31), femoral intramedüller tıkaç uygulaması(32), hastaya özel enstrümantasyon kullanılması (33), bilgisayar destekli ameliyat sistemlerin kullanımı (34), ameliyat esnasında turnike kullanımı (35), ameliyat sonrası diz eklemine fleksiyon pozisyonunda tutulması (36), drenin ameliyat sonrası geçici kapatılması (37,38) gibi uygulamalar bulunmaktadır.

Eritropoetinin ameliyat öncesi kullanımı, etkili bir tedavi yöntemi olmakla beraber yüksek maliyeti nedeniyle maliyet - etkin bir uygulama değildir (59). Ameliyat öncesi demir tedavisi, ileri yaş hasta popülasyonundaki ciddi gastrointestinal yan etki potansiyelleri nedeniyle rutin klinik uygulamaya girmemiştir (21). Otolog kan bağıışı, hemodilüsyon ve hipotansif anestezi uygulamasını sınırlayan en önemli etken yüksek kardiovasküler hastalık

komorbiditesidir (39-41). Fibrin ve trombin esaslı farmakolojik ajanlar, maliyet-etkin tedaviler olmamaları nedeniyle rutin klinik uygulamada kullanılmamaktadır (28,29). Yapılan çalışmalarda sinovektomi yapılmaması (31), femoral tıkaç uygulaması (32), hastaya özel enstrümantasyon kullanımı (33), bilgisayar destekli ameliyat (34), ameliyat sonrası fleksiyon pozisyonu (36) ve drenin ameliyat sonrası geçici kapatılmasının (37,38) kan kaybı miktarını azaltmaları hakkında çelişkili yayınlar mevcuttur.

TEA farklı cerrahi disiplinlerde uzun süredir kullanımda olmasına karşın ortopedik cerrahide son 10 yıl içinde popülerize olmuştur. Özellikle total diz ve kalça protezi ameliyatlarında kan kaybını azaltmaya yönelik araştırmalar, TEA üzerinde yoğunlaşmıştır. Güncel literatürde son 10 yıl içerisinde kan kaybına karşı TEA'nın farklı form ve farklı dozlarda kullanım protokollerini araştıran 400'den fazla çalışma mevcuttur (42).

Bu çalışmadaki amacımız, güncel literatürde etkisi ispatlanmış lokal ve sistemik TEA kullanım protokollerini oral ve kombine sistemik TEA protokolleri ile karşılaştırarak kan kaybını en etkili azaltacak protokol form ve dozunu bulmaktır. Özellikle oral TEA preparatları kullanımının TDP ameliyatlarında kan kaybını azaltması üzerine literatürde az sayıda çalışma mevcuttur (42,120-122).

TEA'nın iv kullanımı yaygın olmasına rağmen doz aralığı çok geniştir. Farklı cerrahi disiplinlerde TEA kullanımını araştıran bir metaanalizde, TEA'nın parenteral doz aralığının 5.5 ile 300 mg/kg arasında olduğu belirlenmiştir (43). Total diz ve kalça protezi uygulamalarında kanama kontrolünü araştıran çalışmalarda 10 ile 20 mg/kg arası TEA dozlarının etkin olduğu belirtilirken, hasta ağırlığından bağımsız olarak 1 gr TEA iv kullanımının da etkin olduğunu belirten yayınlar mevcuttur (44,123-129,134,137).

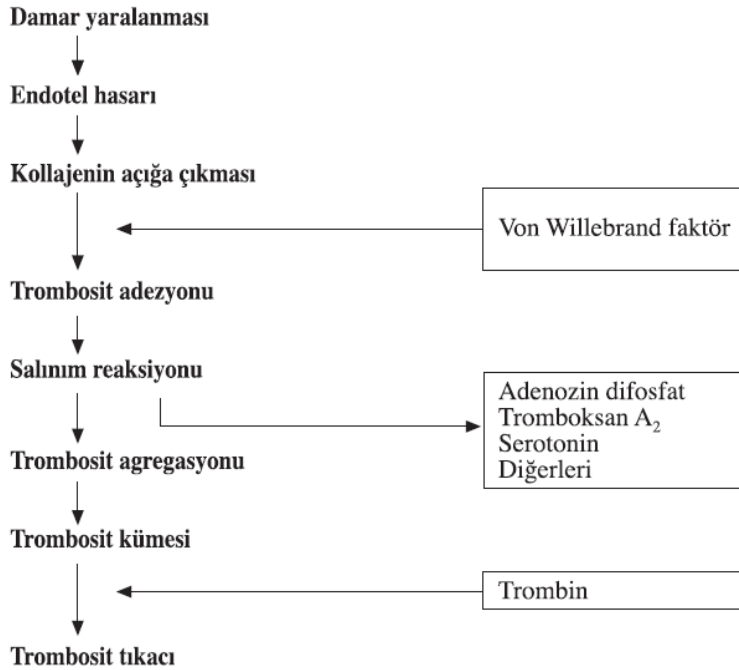
GENEL BİLGİLER

TDP uygulamalarında kan kaybı, en büyük problemlerden biri olmaya devam etmektedir. Literatürde TDP uygulamaları nedeniyle ortalama 800 ile 1700 ml kan kaybı bildirilmiştir (13-17,45,46,123-129).

2.1 Hemostaz Mekanizması

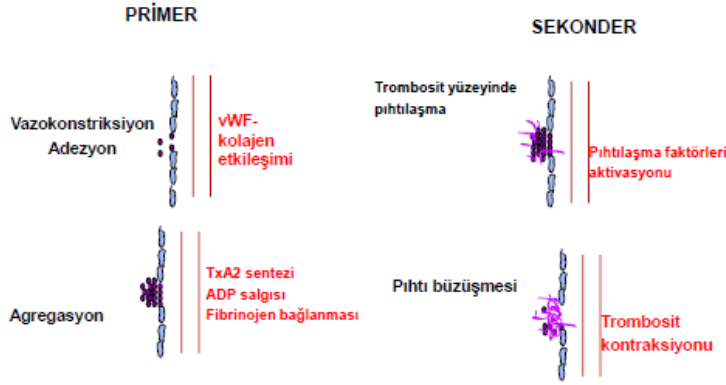
Hemostaz, karmaşık bir mekanizmadır. Bu sistem, hayatta kalmak için kan kaybını engellemeye çalışırken aşırı çalışmasına bağlı gelişebilecek patolojileri önlemek amacıyla karşıt mekanizmaları da uyarır. Hemostaz sistemi, yapı ve işleyiş bakımından birincil ve ikincil hemostaz olarak ayrı ayrı ele alınır. Hemostaz mekanizması sıklıkla travma, cerrahi girişim, damar endotel hasarı, endotoksinler gibi nedenlerle aktive olur.

Birincil hemostaz, hasar yerinde trombosit tıkaçı oluşmasına verilen isimdir. Başlıca trombositler ve von Willebrand Faktörü (vWF) sorumludur. Hasarı izleyen saniyeler içinde gelişir. Esas olarak kapiller, küçük arteriol ve venüllerdeki kan kaybının durdurulması açısından önem taşır.



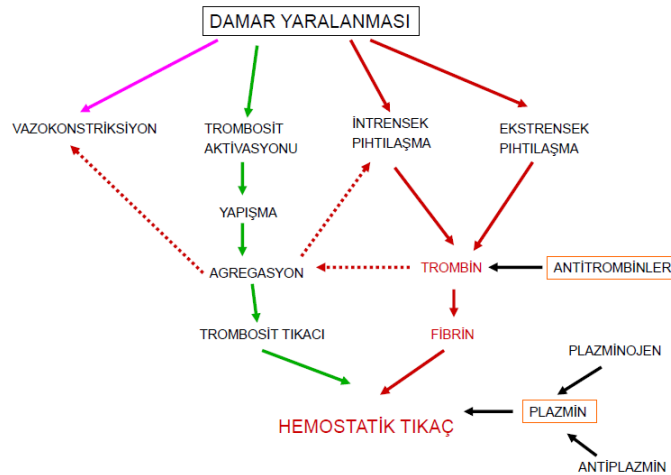
Şekil-1: Primer hemostaz oluşumu görülmekte.

İkincil hemostaz ise plazma pıhtılaşma sistemi reaksiyonlarını kapsar ve üretilen son ürün fibrindir. Bu sistem dakikalar içinde tamamlanır ve birincil hemostaz ile oluşan trombosit tıkaçının etkinliğini artırır. İkincil hemostaz, daha büyük damarlarda oluşan kan kaybının durdurulmasında önem taşır. Hasarı izleyen saatler ya da günler içinde kan kaybının önlenmesini sağlar.



Şekil-2: Primer ve sekonder hemostatik tıkaç oluşumu görülmekte.

Sonuçta hemostatik sistem; beş önemli parametre ile bağlantılı olarak stimüle edici ya da inhibi edici yolların birleşmesinden oluşan bir bütündür. Bunlar vasküler yapılar, trombositler, pıhtılaşma faktörleri, pıhtılaşma inhibitörleri ve fibrinolizdir. Bunlar dışında hemostatik sistem, immün ve inflamatuvar sistem (kompleman, kinin sistemleri ve fagositoz) ile yakın ilişkilidir.

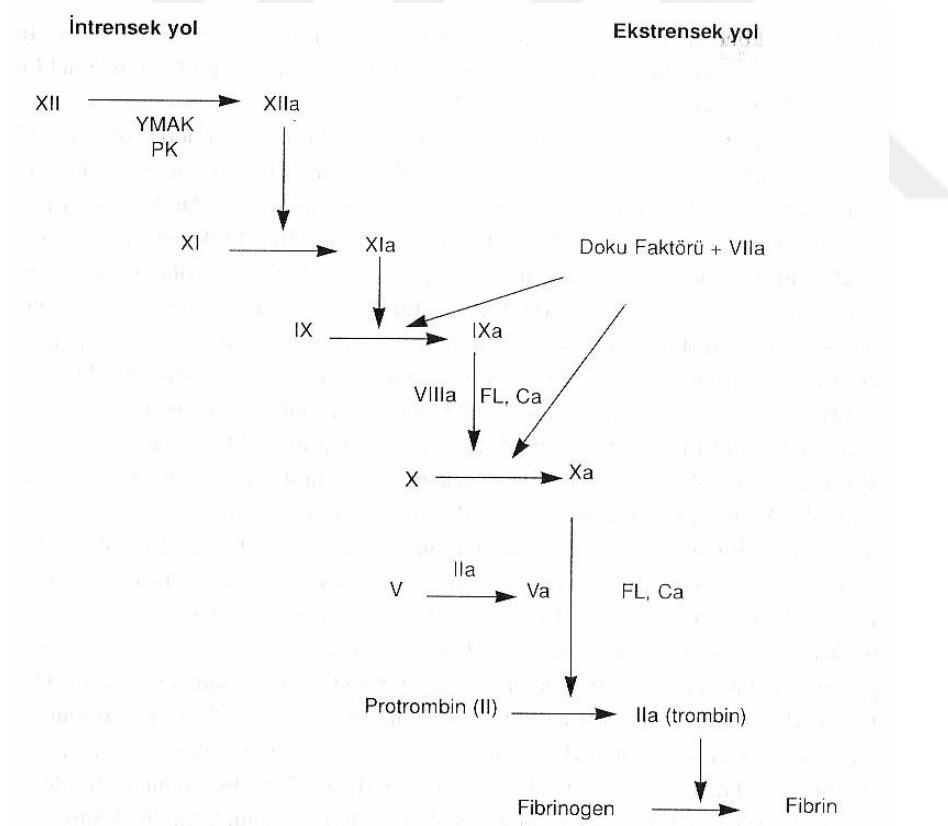


Şekil-3: Hemostatik tıkaç oluşumuna etki eden faktörler görülmekte.

2.2 Koagülasyon ve Fibrinoliz

Koagülasyon kaskadı, endotel hasarı sonucu subendotelyal doku faktörünün sentezi ve kan akımına salınımı sonucu aktive olur. Koagülasyon 3 faza ayrılır. Bunlar başlangıç, üretim ve sonlanım fazlarıdır (47).

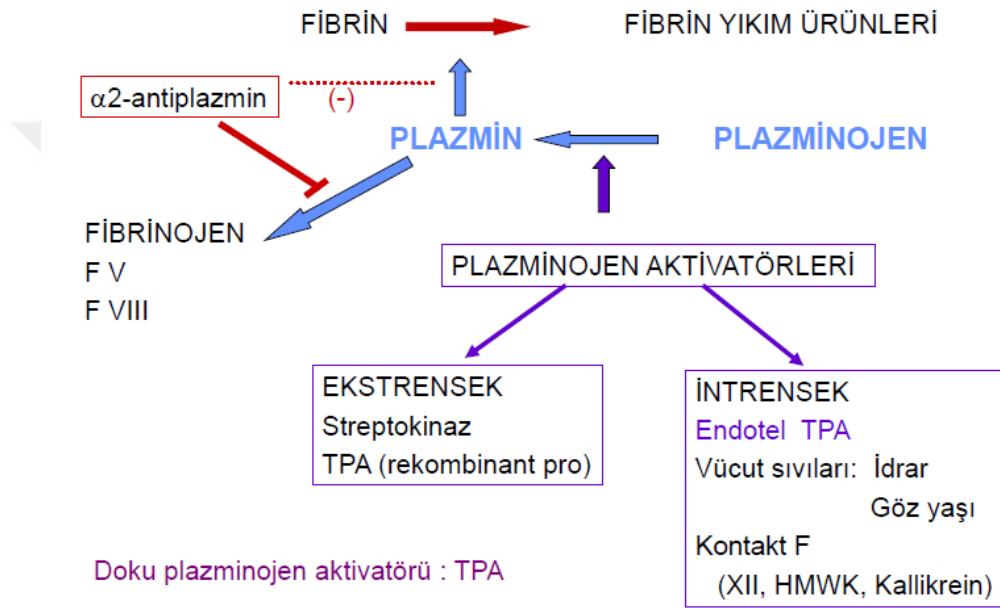
Başlangıç fazı, az miktarda trombin meydana gelmesi ile karakterizedir. Bu fazda, trombositlerin kısmen aktivasyonu ve Faktör V(FV) ve FVIII prokoagülanlarının proteolizi meydana gelir. Doku faktörü salgılayan hücrelerin FVII/FVIIa kompleksi ile karşılaşmaları, reaksiyonu başlatır. Faktör VII, doku faktörünün bağlanması ile aktive FVII (aFVII)'ye dönüşür. Bu kompleks, FIX ve FX'u aktive ederek trombin oluşumunu sağlar. Faktör V ve FVIII'in aktifleşmesiyle daha fazla trombin üretilir (47).



Şekil-4: Koagülasyon Kaskadı; intrinsek ve ekstrinsek yollar görülmekte. (YMAK=Yüksek molekül ağırlıklı kininojen, PK=Prekallikrein, FL=Fosfolipit)

Üretim fazı, fibrin üretiminin meydana geldiği fazdır. Bu fazda, yüksek hızda ve miktarda protrombin oluşumu sayesinde fibrinojen aktive edilerek fibrin oluşumu sağlanır (47).

Sonlanma fazında protein C ve doku faktör inhibitörü aracılığıyla trombin üretimi sonlandırılır. Aktif haldeki serin proteazlar, antitrombin III tarafından inhibe edilir (47).



Şekil-5: Fibrinolitik Sistem görülmekte.

Hemostatik ilaçlar, çeşitli etki mekanizmaları ile geniş bir skalaya sahiptir. Topikal hemostatikler, antifibrinolitikler, protamin, desmopressin, fibrinojen, rekombinant koagülasyon ürünleri, kan ve kan ürünleri bu grup içinde yer alır.

2.3 Antifibrinolitikler ve TEA

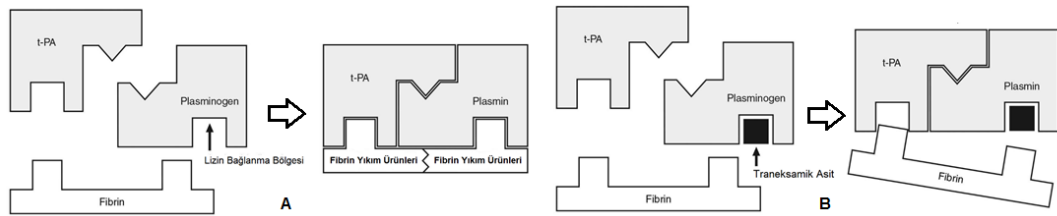
Antifibrinolitikler; plazminojen aktivatörlerini inhibe etmeleri sayesinde plazmin oluşumunu azaltırlar. Bu sayede antifibrinolitik etki gösterirler. Özellikle primer hiperfibrinolizis (hiperplazminemi) ile birlikte kanamanın olduğu durumlarda hemostazı sağlamaya yardımcı olurlar. Kardiyak, obstetrik,

jinekolojik, baş - boyun, meme, hepatik ve üroloji ameliyatlarında; ağır menstrüel kanamalar ve hemofili tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar (48-53). Sentetik lizin analogları ve serin proteaz inhibitörleri olmak üzere 2 grupta incelenirler.

Aprotinin, bir serin proteaz inhibitörü olup nonspesifik bir polipeptittir. Hem koagülasyonu başlatan hem de fibrinolize neden olan faktörlerin aktivasyonunu, plazminojen aktivatörlerini ve plazmin etkisini inhibe eder. BART (Blood Conserving Using Antifibrinolytics Trial) (54) çalışması sonrası böbrek yetmezliği ve kalp krizi riskindeki artış nedeniyle piyasadan çekilmiştir.

Epsilon aminokaproik asit (EAKA) ve traneksamik asit (TEA), kompetitif olarak plazminojenin lizin bağlanma bölgelerine bağlanır ve fibrin yüzeyinde plazminojenin plazmine dönüşümünü engeller. TEA'nın antifibrinolitik etkinliği EAKA'ya göre daha güçlüdür ve daha uzun süre etki eder (55). Ayrıca TEA'nın oral ve intravenöz olarak etkisi hızlı başlar. İdrarla atılır ve hepatik metabolizması çok azdır. Çalışmalarda TEA'in yararına karşın, EAKA'nın kalp ameliyatlarında kan transfüzyonu ve kanama miktarını etkin düzeyde azaltmadığı tespit edilmiştir (55-57).

Traneksamik asit (sikloheksanekarboksilik asit) ($C_8H_{15}NO_2$) bir sentetik lizin türevidir. İlk olarak 1968 yılında tanımlanmıştır ve 1970 yılında jinekolojik ve hematolojik hastalıklar başta olmak üzere kullanıma girmiştir. Farklı cerrahi disiplinlerde çok sayıda endikasyon ile kullanılmaya devam edilmektedir. Ucuz ve maliyet etkin bir ilaç olması nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü tarafından temel ilaçlar listesine alınmıştır.



Şekil-6: Traneksamik Asit (TEA) etki mekanizması görülmekte.

A: Fibrin yıkım ürünleri oluşumu, B: Traneksamik asidin fibrinle yarışmalı inhibisyonu

2.4 TDP Uygulamalarında Kan Kaybının Yönetilmesi

TDP uygulamalarında sıklıkla önemli miktarda kan kaybı gelişebilmektedir ve buna bağlı hemoglobin konsantrasyonunda anlamlı miktarda azalma gözlenebilmektedir (13-17). Literatürde kan kaybına bağlı olarak transfüzyon oranlarını %70'e kadar bildiren yayınlar mevcuttur (58). Transfüzyonun kendisine ait ve ameliyata ait komplikasyonları arttırma riski nedeniyle kan kaybının azaltılarak transfüzyonun önlenmesi ya da mümkün olduğunca azaltılması gerekmektedir. Kan kaybının azaltılması için birçok yöntem geliştirilmiştir. Bunlar uygulama zamanlarına göre 3 grupta toplanabilir. Ameliyat öncesi, ameliyat sırası ve ameliyat sonrasında izlenecek yöntemler ile TDP uygulamalarında kan kaybı azaltılmaya ve allojenik kan transfüzyonu önlenmeye çalışılmaktadır.

2.4.1 Ameliyat Öncesindeki Yöntemler

Eritropoetin, ameliyat öncesinde 6 - 9 aylık süre içerisinde hemoglobin (hb) değerleri 10 - 13 gr/dl arasındaki hastalarda kullanımı önerilir. Ameliyat sonrası transfüzyon oranlarını düşürmesine rağmen maliyet - etkin bir ajan değildir (59).

Demir tedavisinin, ameliyat öncesi hb değerleri 10 gr/dl'nin altındaki hastalara uygulanması önerilir (60). Ameliyattan 1 ay önce Ganzani (61) $[Fe (mg) = 2.4 \times \text{hasta ağırlığı} (kg) \times [\text{hedef Hb} (13 \text{ gr/dl}) - \text{mevcut hb değeri}] + 500]$ formülüne göre hesaplanan demir eksikliği tek doz intravenöz enjeksiyon ile kapatılır veya hasta ameliyat sonrası 7 gün boyunca 100 mg/gün/1 hafta oral demir preparatı kullanır. İntravenöz tedavinin oral tedaviye üstün olduğu vurgulanmıştır (60).

Otolog kan bağıışı, kanama kontrolünde bir diğer yöntem olup allojenik kan transfüzyonuna ait immunolojik ve enfeksiyöz riskleri azaltmayı amaçlar. Yanlış kan transfüzyonu, bakteriyel kontaminasyon ve uzun bekleme süresine bağlı elektrolit imbalansı en önemli risklerdir. Ameliyat öncesi 4 - 6 hafta önce depolanan kan, ameliyat sonrası transfüzyon ihtiyacına göre kullanılır. İskemik kalp hastalığı ve kalp yetmezliği olan hastalarda kontraendikedir (22,62,63).

2.4.2 Ameliyat Sırasındaki Yöntemler

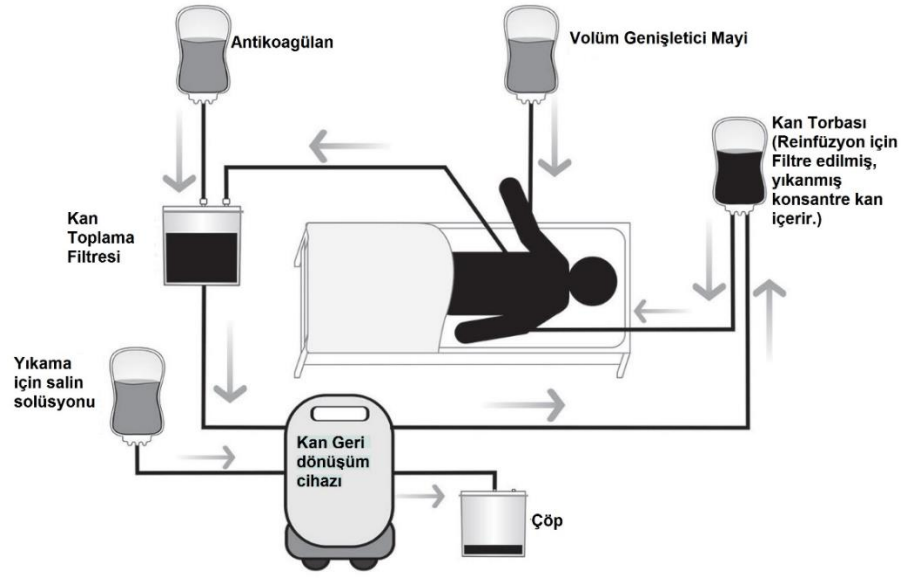
Normovolemik hemodilüsyon ile vücuttan alınan kan yerine aynı miktarda izoozmolar kolloid replase edilerek organ perfüzyonu ve kan basıncının korunması hedeflenir (63). Toplanan kan, ameliyat sonrası tekrar transfüze edilir. Kanıt düzeyi 4 birçok çalışmada major cerrahi işlemlerde normovolemik hemodilüsyonun, allojenik kan transfüzyonu oranlarını %90'lara varan oranlarda azalttığı tespit edilmiştir (63,64). Goognough ve ark.'nın (66) yaptığı bir çalışmada akut normovolemik hemodilüsyon ile otolog kan bağıışı karşılaştırılmış ve anlamlı bir fark bulunmamıştır. Juelsgaard ve ark. 'nın (67) yaptığı çalışmada akut normovolemik hemodilüsyon ile hipotansif anestezi karşılaştırılmış, hemodilüsyon grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla kan kaybı mevcutken (1306, 1026 ml) iki grup arasında transfüzyon oranları açısından fark bulunmamıştır. Düşük kardiyak rezerve sahip ve uzun süreli beta blokör tedavi alan yaşlı hasta popülasyonunda akut normovolemik hemodilüsyon kullanımı önerilmez (68-73).

Hipotansif anestezi, ameliyat sırasında kan kaybını azaltan bir diğer yöntemdir. Ameliyat esnasında etkili spinal blokaj ile beraber ortalama arteriyel basıncı 60 mm Hg civarında tutulması sayesinde hipotansif anestezi sağlanır. Bu sayede ameliyat sahasında kan kaybı azaltılır. Bununla beraber; santral venöz basınç (CVP), atım hacmi ve kardiyak output güvenli aralıklarda tutulmalıdır (74). Juelsgaard ve ark. (67) tarafından yapılan çalışmada hipotansif anestezi ile turnike kullanımı da karşılaştırılmış; hipotansif grupta kan kaybı miktarının (816, 1461 ml) ve transfüzyon oranlarının (%42.9, 71.2) istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük olduğu tespit edilmiştir. Tüm avantajlarına rağmen hipotansif anestezi sonrası uzun dönem kognitif, renal ve hepatik fonksiyonlar açısından çekinceler mevcuttur (75).

Turnike, TDP uygulamalarında on yıllardır kullanılmaktadır. Turnike kullanımı sayesinde kansız ameliyat sahası ile daha iyi diseksiyon, daha kaliteli çimentolama, ameliyat süresinde kısalma ve ameliyat sırasındaki kan kaybında azalma sağlanır. Birçok araştırmacı turnike kullanımının, TDP

uygulamalarında ameliyat sırasında ve toplam kan kaybı miktarında etkin azalma sağladığını tespit etmiştir (76-79). Alcelik ve ark. (77) tarafından yapılan metaanalizde, 10 randomize kontrollü çalışmayı incelemiş; turnike kullanımının, ameliyat sırasında ve toplam kan kaybı miktarında anlamlı düzeyde azalma sağladığı tespit edilmiştir. Bununla beraber turnike kullanımına bağlı semptomatik pulmoner emboli veya semptomatik derin ven trombozu riski açısından kontrol grubu ile anlamlı fark saptanmamıştır. Fakat bazı araştırmacılar bu yayınlarla çelişen sonuçlar da bildirilmiştir (80 - 82). Smith ve ark. (80) tarafından yapılan metaanalizde 15 randomize kontrollü çalışmada toplam 991 hasta incelenmiş ve turnike kullanan grup ile kontrol grubu arasında kan kaybı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Tetro ve ark. (81), prospektif randomize bir çalışmada 63 hastayı incelemiş; turnike kullanan ve kullanmayan grup arasında kan kaybı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Hersekli ve ark. (82) tarafından yapılan randomize kontrollü çalışmada 82 hasta incelenmiş; kan kaybı miktarı, transfüzyon oranları ve hemoglobin konsantrasyonları açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Turnike kullanımına bağlı en önemli riskler; periferik sinir hasarı, cilt hasarı, derin ven trombozu, kompartman sendromu ve kas hasarıdır (83,84). Turnike basıncının 300 mg'yi geçmemesi ve turnike süresinin 80 ila 120 dk'yı aşmaması, alt ekstremitelerde ameliyatlarda komplikasyon riskini azaltır (83,84).

Ameliyat sırasında kan kurtarma yöntemi (cell saver), allojenik kan transfüzyonu ihtiyacını azaltan başka bir yöntemdir. Temel prensip, atık kanın ayrıştırılarak tekrar hastaya verilmesini içerir. Birçok çalışma, bu yöntemin ameliyat sonrası allojenik kan transfüzyonunu azalttığını ortaya koymuştur (85-89). Fakat kan kurtarma sistemi ile tekrar transfüze edilen kandaki antiinflamatuvar sitokin konsantrasyonu ve monosit/makrofaj aktivasyonundaki artışa bağlı olarak dissemine intravasküler koagülopati, dilüsyonel koagülopati ve böbrek yetmezlik riskleri mevcuttur (90).



Şekil-7: Kan Kurtarma Sistemi görülmekte.

Intramedüller femoral tıkaç uygulaması, femoral intramedüller kesi aparatlarının kullanımı nedeniyle intramedüller damar hasarı sonucu oluşan kanamayı engellemek amacıyla kullanılır. Otolog kemik grefti, allojenik kemik grefti ve çimento ile tıkaç oluşturma gibi birçok teknik mevcuttur (91-93). Ko ve ark. (91)'nin yapmış oldukları çalışmada, femoral tıkaç kullanılan ve kullanılmayan gruplar karşılaştırılmış; tıkaç kullanılan grupta ameliyat sonrası hemoglobün konsantrasyonundaki düşüşün ve transfüzyon oranının anlamlı ölçüde azaldığı tespit edilmiştir. Kumar ve ark. (92) tarafından yapılan çalışmada tıkaç kullanılan ve kullanılmayan gruplar karşılaştırılmış; tıkaç kullanılan grupta kan kaybı ve transfüzyon ihtiyacının anlamlı ölçüde azaldığı saptanmıştır. Femoral intramedüller tıkaç uygulaması, herhangi bir ek maliyet oluşturmayan ve ameliyat süresini uzatmayan basit ve etkili bir yöntemdir (92).

Bilgisayar destekli ameliyat, intramedüller kesi aparatlarının kullanılmaması nedeniyle intramedüller damar hasarının engellenmesine bağlı olarak kan kaybını azalttığı düşünülmektedir (94-97). Literatürde çelişkili yayınlar mevcuttur. Kalairajah ve ark. (95) ile Schnurr ve ark. (96) tarafından yapılan çalışmalarda kontrol gruplarına göre bilgisayar destekli ameliyat grubu kan kaybı miktarını anlamlı düzeyde azaltırken; Ajwani ve ark. (97)'nin

yaptığı çalışmada kan kaybı, hemoglobin konsantrasyonu ve hematokrit düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Hastaya özel enstrumantasyon kullanımı, ortopedik cerrahlar arasında hızla popülerize olmaktadır. Hastaya özel kesi aparatları sayesinde femoral kanal açılmamakta ve konvansiyonel tekniklerle oluşan intramedüller kan kaybı önlenmekte, aynı zamanda ameliyat süresindeki azalmaya bağlı kan kaybı miktarının azaldığı düşünülmektedir (98, 99). Pietsch ve ark. (98) tarafından yapılan prospektif randomize çalışmada, hastaya özel enstrumantasyon ile konvansiyonel teknik karşılaştırılmış; özel enstrumantasyon grubunda kan kaybının anlamlı düzeyde azaldığı tespit edilse de (391, 603 ml) transfüzyon oranları ve hemoglobin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Spencer ve ark. (99) tarafından yapılan prospektif randomize çalışmada ise özel enstrumantasyon grubu ile konvansiyonel grup arasında kanama miktarları ve hematokrit yüzdelerindeki düşüş açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Trombin ve türevlerinin TDP uygulamalarında kanama kontrolü ile ilgili kullanımlarına dair az sayıda çalışma mevcuttur (100-102). Kusuma ve ark. (101)'nin yaptığı çalışmada 80 hasta, kontrollü çift kör olarak incelenmiş; trombin grubu ile kontrol grubu arasında transfüzyon oranları ve dren çıktıkları açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Kim ve ark.(102) tarafından trombin türevlerinin etkinliğinin araştırıldığı çalışmada, kontrol grubuna kıyasla trombin türevi kullanılan grupta hemoglobin düzeyleri daha yüksek saptanmışken, kan transfüzyon oranları ve kan kaybı açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Fibrin ve türevi hemostatik ajanlar, uzun yıllardır kullanılmaktadır. Fibrin yapıştırıcılar, Akizuki ve ark. (103) tarafından çimentosuz total diz protezi uygulamaları esnasında implantlar yerleştirilmeden önce kansellöz yüzeylere uygulanmış; kan kaybının etkin düzeyde azaldığı tespit edilmiştir. Literatürde çelişkili sonuçlar mevcuttur. Wang ve ark. (104) tarafından yapılan çok merkezli randomize çalışmada fibrin grubunda kontrol grubuna göre daha düşük dren çıktısı ve daha yüksek hemoglobin konsantrasyonu saptanmıştır.

Fakat Skoovgaard ve ark. (105) tarafından yapılan çift kör randomize çalışmada fibrin yapıştırıcıların kontrol grubuna üstünlüğü gösterilememiştir.

Lokal epinefrin ve norepinefrinin yıkama solusyonu içinde kullanılmaları, TDP uygulamalarında vazokonstriksiyonun sağlanarak kan kaybı ve transfüzyon oranlarının azaltılması ilkesine dayanır (106). Gasparini ve ark. (106) tarafından yapılan prospektif randomize tek kör kontrollü çalışmada kontrol grubuna göre toplam kan kaybı, ameliyat sonrası hemoglobin konsantrasyonu, hematokrit düzeyleri ve transfüzyon oranlarında anlamlı azalma tespit edilmiştir. Fakat Malone ve ark. (107) tarafından yapılan 189 hastalık retrospektif kontrollü kohort çalışmasında, intraartiküler bupivakain ile beraber epinefrin yıkama solusyonu kullanılan grup ile kontrol grubu karşılaştırılmış ve kan kaybı miktarları ile transfüzyon oranları açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

2.4.3 Ameliyat Sonrasındaki Yöntemler

Ameliyat sonrası diz fleksiyonu ile kanama kontrolünün sağlanması bir diğer yöntemdir. Speck ve ark. (108) tarafından yapılan çalışmada, ameliyat sonrası 6 saat boyunca 70 derece diz fleksiyonunun kontrol grubuna göre dren çıkıntısını %33 azalttığı tespit edilmiştir. Ong ve ark. 'nın (36) yaptığı çalışmada ise dren çıkıntısının fleksiyon grubunda kontrol grubuna göre %6 azaldığı ve bunun istatistiksel olarak anlamlı bir fark azalma olmadığı saptanmıştır. Ayrıca ameliyat sonrası diz fleksiyon pozisyonunun, diz eklem hareket açıklığı rehabilitasyonuna etkileri açısından çekinceler mevcuttur (36).

Ameliyat sonrası drenin geçici süreyle kapatılması, kanama kontrolünde kullanılan bir diğer yöntemdir. Goes ve ark. (109) ameliyat sonrası 6 ve 12 saat geçici dren blokajı yaptıkları 2 grubu karşılaştırmış; iki grup arasında kan parametreleri açısından anlamlı fark saptamamış fakat 6. saat sonunda drenin açıldığı grupta dren çıkıntısının daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Tai ve ark. (110) tarafından yapılan metaanalizde toplam 603 vaka incelenmiş; 4 saat ve üzerinde drenini geçici kapatılmasının, dren çıkıntısını azalttığı fakat ameliyat sonrası hemoglobin konsantrasyonları ve transfüzyon oranları açısından anlamlı fark oluşturmadığını tespit edilmiştir.

Kanama kontrolü yukarıda belirtilen yöntemlerle sağlanmaya çalışılsa da ameliyat öncesi aneminin tespit ve tedavisi, transfüzyonu azaltan en etkili yöntemdir (13-17,45,46,123-129). JPAC (Joint United Kingdom Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services Professional Advisory Committee) kılavuzlarına göre erişkin erkeklerde 13 gr/dl ve erişkin kadınlarda 12 gr/dl'nin altındaki değerler anemi olarak kabul edilir. Ameliyattan en az 3 ay önce başlayan demir eksikliği tedavisi ile anemi düzeltilmelidir. Anemi tedavisi ve kanama kontrolü önlemlerine rağmen ameliyat sonrasında transfüzyona ihtiyaç duyulabilmektedir. Transfüzyon gerekliliğinin doğru saptanarak gereksiz transfüzyondan kaçınılması komplikasyonların önlenmesi için çok önemlidir. JPAC 2016 kılavuzuna göre 8 gr/dl ve altı değerlerde göğüs ağrısı, ortostatik hipotansiyon, sıvı replasmanına yanıtız taşikardi ve konjestif kalp yetmezliği semptomları varsa transfüzyon yapılmalıdır.

GEREÇ ve YÖNTEM

13/07/2016 tarihli “2011-KAEK-25 2016/13-04” sayı numaralı Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındıktan sonra Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği’nde Kasım 2012 - Haziran 2016 tarihleri arasında ileri derecede dejeneratif diz eklemi hastalığı nedeniyle tek taraflı primer TDP uygulanmış hastalar kayıtlardan bulundu. Romatoid artrit, tromboemboli, serebrovasküler olay, myokard infarktüsü öyküsü bulunmayan ardışık 170 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar takip edildikleri protokollere göre 5 gruba ayrıldı.

Birinci gruptaki (kontrol) hastalara, ameliyat öncesi serum fizyolojik infüzyonu uygulandı. İkinci gruptaki (lokal TEA) hastalara, ameliyatın son aşamasında patellar tendon onarımı sonrası yara kapatılmadan önce 2 gr TEA intraartiküler olarak 5 dk süre ile uygulandı. Üçüncü gruptaki (sistemik + kısa infüzyon) hastalara, pnömotik turnike şişirilmeden 30 dakika önce 15 mg/kg TEA 100 ml serum fizyolojik içerisinde 30 dakikalık sürede iv infüzyon şeklinde uygulandı ve turnike indirildikten 3 saat sonra 10 mg/kg TEA 500 ml serum fizyolojik içerisinde 1 saatlik sürede iv infüzyon olarak uygulandı. Dördüncü gruptaki (sistemik + uzun infüzyon) hastalara, pnömotik turnike şişirilmeden 30 dakika önce 15 mg/kg TEA 100 ml serum fizyolojik içerisinde 30 dakikalık sürede iv infüzyon şeklinde uygulandı ve turnike indirildikten sonra 1 mg/kg/saat doz ile TEA 1000 ml serum fizyolojik içerisinde iv yolla 12 saat içerisinde infüzyon olarak uygulandı. Beşinci gruptaki (sistemik + oral) hastalara, pnömotik turnike şişirilmeden 30 dakika önce 15 mg/kg TEA 100 ml serum fizyolojik içerisinde 30 dakikalık sürede iv infüzyon olarak uygulandı. Ardından ilk doz, ameliyat sonrası 3. saate uygulanmak üzere günde 1.5 gr (500 mg / 8 saatte bir) oral TEA tedavisi ile 3 gün takip edildi.

Tüm hastalara standart cerrahi işlem uygulandı. TDP uygulamasında ölçülü kesi tekniği esas alındı ve boşluk dengeleme tekniği ile kontrol edildi. Ameliyat pnömotik turnike altında, medial parapatellar yaklaşım ile yapıldı. Cilt, cilt altı insizyon sonrası patellar tendona ulaşıldı. Patellar tendon medial parapatellar insizyon ile açılarak eklem ulaşıldı. Hoffa yağ yaştıkçığı yeterli görüş sağlanacak miktarda eksizye edildi. Distal femur anterior yağ yastığı,

femoral komponent ölçüm ve uygulamasına izin verecek miktarda temizlendi. Proksimal tibial medial gevşetme gerektiği kadar yapıldı. Menisküsler ve çapraz bağlar eksize edildi. Lateral superior genikulat arter koterize edilmedi. Patellofemoral bağ gevşetildi. Olguların hiçbirinde patellar protez uygulanmamış olup patelloplasti yapıldı (112). Tibial dislokasyon sonrası debristler ve tibial osteofitler temizlendi. Tibial kesi kılavuzu kullanılarak ölçümler sonrası uygun dış rotasyon ve posterior eğim (5°) verildi. Varus deformiteli dizlerde lateral tibial platodan 8 mm kalınlığı ve valgus deformiteli dizlerde ise medial tibial platodan 8 mm kalınlığı geçmeyecek şekilde testere yardımı ile kesildi. Ardından femoral interkondiler oluk, yumuşak dokulardan temizlendi. Whiteside çizgisi, transepikondiler aks ve patellofemoral - tibiofemoral eklem çizgileri kullanılarak femoral aks girişi belirlendi. Femoral osteofitler temizlendi. Femoral kanal içeriği yıkanarak aspire edildi. Femoral kesi kılavuzu 5° anatomik valgus açısı ile distal femoral kesi uygulandı. Femoral komponent büyüklüğü ve dış rotasyonu posterior kondil referans alınarak belirlendi. İleri deformite varlığında transepikondiler aks referans alınarak ölçümlene yapıldı ve tibial kesiye paralel kalınarak ölçümlene doğrulandı. Ardından femoral kutu kesi kılavuzu kullanılarak anterior, posterior ve oblik kesiler testere yardımı ile yapıldı. İnterkondiler boşluk hazırlandı. Posterior femoral osteofitler temizlendi. Ekstansiyon kısıtlılığı olan olgularda gerekli miktarda posteromedial gevşetme yapıldı. Ardından tibial ölçümlene yapılarak 10 derece dış rotasyonda tibial kanal hazırlandı ve tibial komponent kanat boşlukları açıldı. Sklerotik medial platoya kemik çimento agregasyonunu arttırmak amacıyla matkap yardımı ile 3 mm derinlikte çoklu delikler açıldı. Gerekmesi halinde medial kollateral gevşetme “pie - crusting” tekniği ile yapıldı. Ardından deneme protezler uygulanarak ekstansiyon, fleksiyon ve midfleksiyon aralıkları ile patellofemoral hareket (uyum) kontrol edildi. Yıkama tabancası yardımı ile eklem yıkandı. Antibiyotikli kemik çimentosu [Cemex Genta (Exactech®) 0.5 gr gentamisinli 40 gr kemik çimentosu] kullanılarak tibial ve femoral komponentler deneme insert ile osteointegrasyonu sağlandı. Kemik çimentosu donduktan sonra deneme insert çıkartılarak sementofitler temizlendi. Orjinal insert yerleştirdikten sonra eklem redükte edildi. Yıkama

tabancası yardımı ile eklem yıkandı. Bir adet hemovak dren, pateller tendon içinden geçirilerek ekleme yerleştirildi. Pateller tendon onarıldı. Katlar kapatıldı. Pansuman sonrası elastik bandaj uygulaması yapıldı. Pnömotik turnike boşaltıldı. TDP uygulamalarında 90 hastada Depuy - Sigma (Warsaw - Indiana) ve 68 hastada Stryker - Scorpio (Mahwah - New Jersey) marka bağ kesen çimentolu TDP seti kullanıldı.

Hasta takip formu hazırlanarak hastaların demografik verileri ve kan parametreleri mevcut dosya kayıtları ile dolduruldu. Hastaların ameliyat sonrası 12. ve 24. saatlerde dren takipleri yapıldı ve drenler 24. saat sonunda çekildi. Yapılan tüm kan transfüzyonları kayıt edildi. Hastalar ameliyat sonrası 3 gün klinikte takip edilerek taburcu edildi. Tüm hastalara derin ven trombozunu önlemek amacıyla mekanik ve farmakolojik profilaksi (ilk doz ameliyat sonrası 6. saatte yapılmak üzere 6 hafta boyunca 0,4 ml enoksaparin subkutan) uygulandı. Hastaların ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1. gün, 2. gün, 3. gün ve 15. günlerde poliklinik takipleri esnasındaki hemoglobin değerleri (gr/dl) kayıtlardan tespit edilerek hasta takip formuna işlendi. Ameliyat öncesi ve takip hemoglobin (gr/dl) değerleri baz alınarak Nadler ve ark. (111) tarafından belirlenen formül ile tahmini kan kaybı (ml) miktarı hesaplandı.

B = Boy (metre)

A = Ağırlık (kg)

Hbaö = Ameliyat öncesi hb konsantrasyonu (gr/dl)

Hbed = Yatış esnasında ölçülen en düşük hb konsantrasyonu (gr/dl)

Hbt = Transfüze edilen toplam hb miktarı (gr)

VKH = Tahmini Vücut Kan Hacmi(L)

VKH-erkek = $(0,3669 \times B^3) + (0,03219 \times A) + 0,6041$

VKH-kadın = $(0,3561 \times B^3) + (0,03308 \times A) + 0,1833$

Hb kaybı = $VKH \times (hba\ddot{o} - hbed) \times 10 \text{ dl/L} + hbt$

Kan kaybı (ml) = $100 \text{ ml/dl} \times (\text{hb kaybı}/hba\ddot{o})$

Çalışmamız prospektif olarak toplanmış verilerin retrospektif analizidir. 2012 yılı ortalarından itibaren özellikle primer TDP uygulamalarında olmak üzere tüm protez uygulamalarında kanama miktarları kayıt altına alındı. Tüm

hastaların, kayıtlı kanama miktarı ve transfüzyon sayıları mevcut olduğundan veri toplanmasında sorun yaşanmadı.

Çalışma öncesinde güç analizi yapılarak örneklem büyüklüğü belirlendi. %80 güç %5 anlamlılık seviyesinde tedavi grupları arasındaki 70 birimlik kabul edilebilir kan kaybı miktarı için ve standart sapma 100 iken her bir grupta yer alması gereken örneklem büyüklüğü 33 olarak tespit edildi. Çalışmamız 170 hasta ile planlanmış olup iki hasta takipten çıktığı için 168 hasta ile tamamlanmıştır.

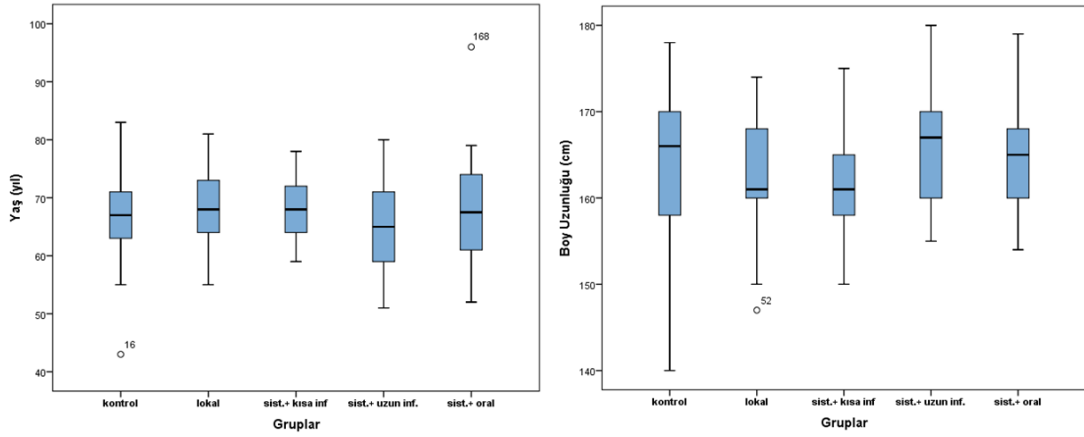
İstatistik programı SPSS v21.0 (SPSS Inc., IBM Corporation, Armonk, New York) ile veriler işlenerek istatistiksel hesaplamalar yapıldı. Gruplar arası demografik veriler, ameliyat öncesi kan parametreleri, Nadler ve ark. (111) tarafından formülize edilen tahmini kan kaybı miktarları dren takipleri verileri ve transfüzyon oranları karşılaştırıldı.

Gruplar, verilerin normal dağılım ve varyans homojenitesi açısından incelendi. Normal dağılıma sahip homojen varyans içeren veriler, parametrik testler (ANOVA) ile incelendi. Normal dağılıma sahip olmayan yahut homojen varyans içermeyen veriler nonparametrik testler (Kruskal Wallis (KW), Mann Whitney U) ile incelendi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testleri uygulandı. Çoklu grup analizi nedeniyle Bonferroni düzeltmesi yapılarak gruplar arası toplam 10 adet ikili karşılaştırma olduğundan p değeri $0.05/10 = 0.005$ olarak hesaplandı.

Gruplar arası karşılaştırmaya demografik veriler ile başlandı. Hastaların yaş ölçütleri karşılaştırıldı. Normal dağılım ve normal varyans içerdiğinden parametrik testler ile karşılaştırıldı. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark olmadığı belirlendi ($p=0.582$).

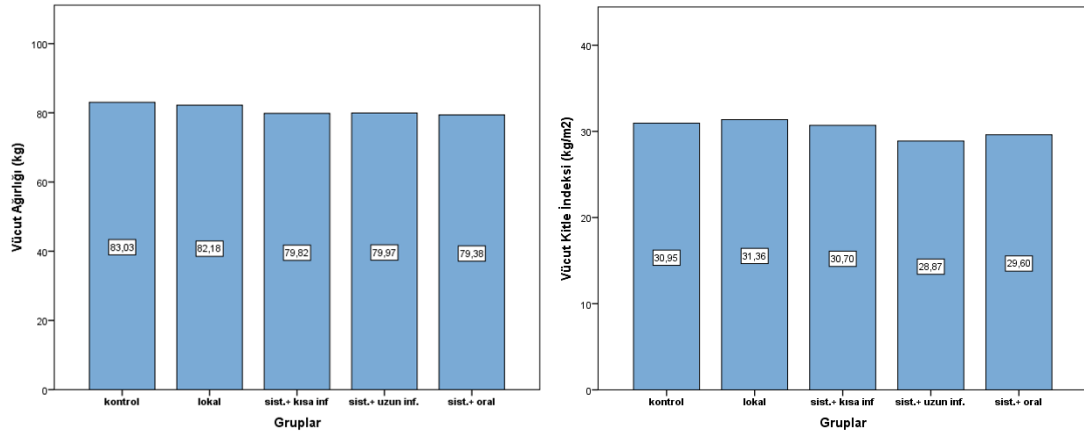
Gruplar arası boy uzunluk verileri normal dağılım göstermediğinden nonparametrik testler (KW) kullanıldı. Gruplar arasından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0.020$). Çoklu grup analizi nedeniyle Bonferroni düzeltmesi yapılarak gruplar arası karşılaştırmalarda p değeri 0.005 olarak hesaplandı. Mann Whitney U testi ile yapılan ikili karşılaştırmalarda sistemik +

uzun infüzyon grubu boy uzunluğunun, sistemik + kısa infüzyon grubu ($p=0.001$)'dan istatistiksel olarak anlamlı miktarda fazla olduğu tespit edildi.



Grafik-3: Yaş ve boy uzunluklarının gruplara göre dağılımları görülmekte.

Gruplar arası ağırlık (kg) verileri normal dağılım ve homojen varjans içerdiğinden parametrik testler (ANOVA) ile karşılaştırıldı. Gruplar arası istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.686$).



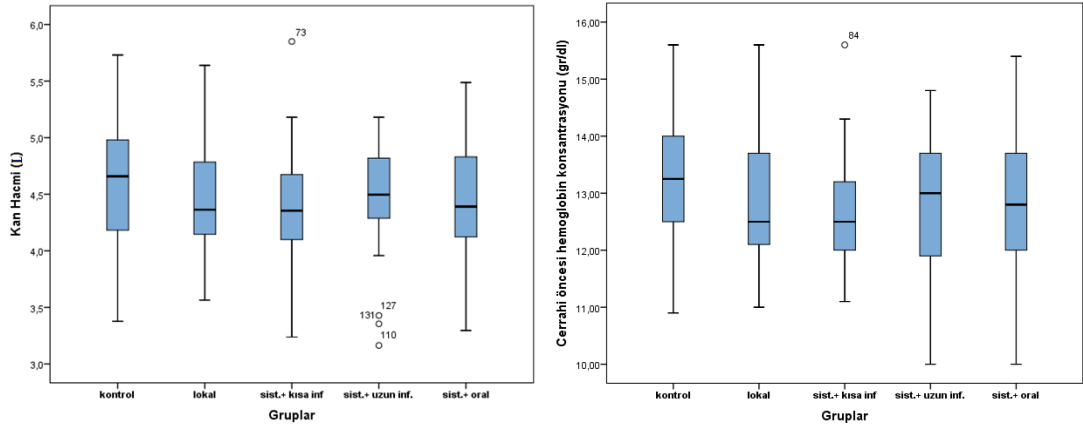
Grafik-4: Vücut Ağırlıkları ve VKİ'nin gruplara göre dağılımı görülmekte.

Gruplar arası VKİ verileri normal dağılım ve homojen varyans içerdiğinden parametrik testler (ANOVA) ile karşılaştırıldı. Gruplar arası istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.215$).

Kan parametreleri değerlendirildi. Ameliyat öncesi hemoglobinin konsantrasyonları (gr/dl) ve trombosit değerleri normal dağılım göstermediğinden nonparametrik testler (KW) ile; hematokrit değerleri normal dağılım ve homojen varyans gösterdiğinden parametrik testler (ANOVA) ile karşılaştırıldı. Gruplar arası istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.374;0.167;0.276$).

Hastaların toplam kan hacimleri (L) hesaplandı ve normal dağılım göstermediğinden nonparametrik testler (KW) ile karşılaştırıldı. Gruplar arası istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.369$).

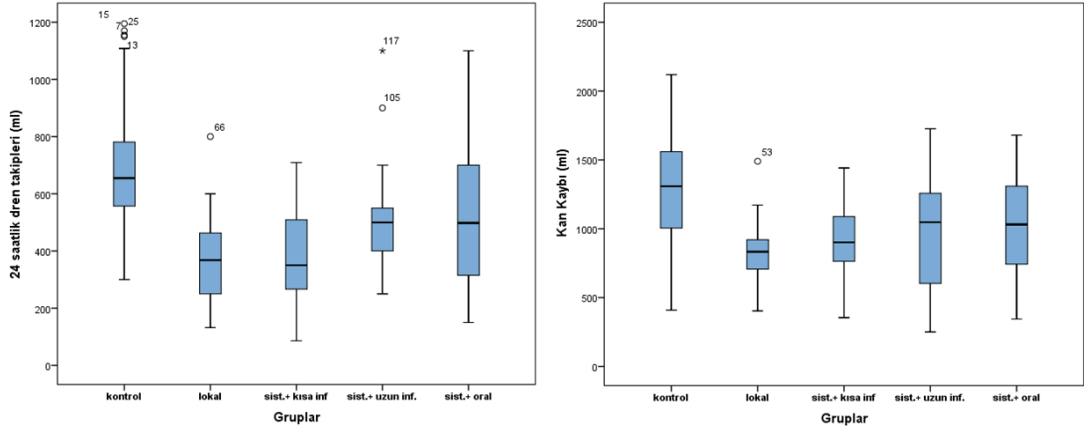
Ameliyat sonrası 24 saatlik dren takip verileri incelendi. Veriler normal dağılım göstermediğinden nonparametrik testler (KW) ile incelendi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanması üzerine ($p=0.001$) gruplar ikili olarak Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Çoklu grup analizi nedeniyle Bonferroni düzeltmesi yapılarak gruplar arası karşılaştırmalarda p değeri 0.005 olarak hesaplandı. Kontrol grubu ile lokal grup ($p=0.001$), kontrol grubu ile sistemik + kısa infüzyon grubu ($p=0.001$), kontrol grubu ile sistemik + uzun infüzyon grubu ($p=0.001$), kontrol grubu ile sistemik + oral grup ($p=0.004$), lokal grup ile sistemik + oral grup ($p=0.004$), lokal grup ile sistemik + uzun infüzyon grubu ($p=0.002$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Lokal grup ile sistemik + kısa infüzyon ($p=0.543$), sistemik + kısa infüzyon grubu ile sistemik + uzun infüzyon grubu ($p=0.013$), sistemik + kısa infüzyon grubu ile sistemik + oral grup ($p=0.022$) ve sistemik + uzun infüzyon grubu ile sistemik + oral grup ($p=0.749$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Gruplar arası karşılaştırmalar sonucu hesaplanan p değerleri Tablo 2'de belirtilmiştir.



Grafik-5: Ameliyat öncesi hb konsantrasyonu (ml) ve kan hacmi (L) görülmekte

Çalışmamızda karşılaştırılması planlanan temel parametre Nadler ve ark. (111) tarafından formülize edilen tahmini kan kaybı miktarıydı. Erkek ve kadın hastaların boy (metre), ağırlık (kg), VKİ (kg/m^2), ameliyat öncesi hemoglobin değerleri ve yatış esnasında ölçülen en düşük hemoglobin değerleri (gr/dl) ile yapılmış olan kan transfüzyonları baz alınarak tahmini kan kaybı miktarları hesaplandı.

Tahmini kan kaybı miktarı, gruplar arasında homojen varyans göstermediğinden nonparametrik testler (KW) ile karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanması üzerine ($p=0.001$) gruplar ikili olarak Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Çoklu grup analizi nedeniyle Bonferroni düzeltmesi yapılarak gruplar arası karşılaştırmalarda p değeri 0.005 olarak hesaplandı. Lokal grup ile kontrol grubu ($p=0.001$), sistemik + kısa infüzyon grubu ile kontrol grubu ($p=0.001$), sistemik + uzun infüzyon grubu ile kontrol grubu ($p=0.001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu fakat sistemik + oral grup ile kontrol grubu ($p=0.012$) arasında anlamlı fark olmadığı tespit edildi. TEA grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Gruplar arası karşılaştırmalar sonucu hesaplanan p değerleri Tablo 2'de belirtilmiştir.



Grafik-6: Tahmini kan kaybı (ml) ve 24 saatlik dren takip verileri (ml) görülmekte.

Transfüzyon oranları, kategorik veri olduğundan ve çoklu grup içerdiğinden Pearson Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanması üzerine ($p=0.042$) gruplar ikili olarak karşılaştırıldı. İkili karşılaştırmalar esnasında beklenen değer sorunu gözlenmediğinden Fisher'in Ki-kare testi kullanıldı. Gruplar, TEA grupları ve kontrol grubu olarak 2 gruba kategorize edildiğinde; TEA grubunun kontrol grubuna göre transfüzyon oranını istatistiksel olarak anlamlı oranda azalttığı ($p=0.010$), diğer TEA grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark oluşmadığı tespit edildi.

ASA skorları, düşük (ASA I+II) ve yüksek (ASA III+IV) olarak kategorize edildi. Ki-kare testi sonucunda gruplar arası fark saptanmadı ($p=0.451$).

Hastaların 9'unda (grup 1'de 2, grup 2'de 3, grup 3'te 2, grup 4'te 1, grup 5'te 1 hasta) ameliyat sonrası 1. günde alt ekstremitede ödem ve ağrı şikayeti gelişti. Bu hastalara yapılan alt ekstremitte venöz doppler ultrasonografi sonucunda derin ven trombozu bulgusuna rastlanmadı. Her grupta ikişer hasta olmak üzere toplam 10 hastada taburculuk sonrası seröz akıntı tespit edildi ve takipler esnasında tüm hastaların akıntısı kesildi. Hastaların hiçbirinde yüzeysel veya derin cerrahi saha enfeksiyonu saptanmadı.

BULGULAR

Kasım 2012 tarihinden Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği'nde TDP uygulanan ardışık 170 ileri dejeneratif diz eklemi hastası çalışmaya dahil edildi. Takipten ayrılan 1'i erkek, 1'i kadın olmak üzere 2 hasta nedeniyle çalışma birinci grupta 34, ikinci grupta 33, üçüncü grupta 34, dördüncü grupta 33, beşinci grupta 34 hasta olmak üzere toplam 168 hasta ile tamamlandı.

Çalışmaya alınan hastaların 143 (%85.1)'ü kadın, 25 (%14.9)'i erkek olup 76 (%45.2)'si sağ, 92 (%54.8)'si sol dizden ameliyat edildi. Hastaların ameliyat sırasında ortanca yaşı 68 (43, 96), ortanca boy 164 (140, 180), ortalama ağırlık 80.88 ± 12.41 (kg), ortalama VKİ 30.29 ± 4.91 (kg/m²), ortanca hb konsantrasyonları 12.8 (10.00-15.6) (gr/dl), ortalama htc oranı %39.2 (28.1, 48.1) ve ortanca vücut kan hacimleri 4.48 (3.16, 5.85) (L) olarak bulundu.

Veriler gruplar arasında karşılaştırıldığında, yaş (p=0.582), ağırlık (p=0.686), VKİ (p=0.215), ameliyat tarafı (p=0.651) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Boy uzunlukları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmış olup (p=0.020); Bonferroni düzeltmesi ile yapılan ikili karşılaştırmalarda sistemik + uzun infüzyon grubunun boy uzunluğunun, sistemik + kısa infüzyon grubundan (p=0.001) istatistiksel olarak anlamlı miktarda fazla olduğu tespit edildi.

Kan parametreleri gruplar arasında karşılaştırıldığında ameliyat öncesi hb konsantrasyonları (p=0.374) (gr/dl), htc oranları (p=0.167) (%), plt konsantrasyonları (p=0.276) (10³/ml), protrombin zamanları (p=0.234) (sn), vücut kan hacimleri (p=0.369) (L) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. ASA skorları düşük (ASA I+II) ve yüksek (ASA III+IV) olarak kategorize edildi. Gruplar arası ASA skorlarında fark yoktu. (p=0.451).

Demografik veriler ve kan parametreleri ile ilgili tanımlayıcı istatistikler Tablo 1'de belirtilmiştir.

Tablo-1: Demografik veriler ve kan değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması görülmekte.

	Grup 1 (kontrol)	Grup 2 (lokal)	Grup 3 (sist+kısa inf)	Grup 4 (sist+uzun inf)	Grup 5 (sist+oral)	p değeri
Cinsiyet [E/K]	8/26	4/29	5/29	3/30	5/29	KK 0.544
Yaş(yıl)	67 (43 - 83)	68 (55 - 81)	68 (59 - 78)	65 (51 - 80)	67.5 (52 - 96)	KW 0.582
Boy(cm)	166 (140 - 178)	161 (147 - 174)	161 (150 - 175)	167 (155 - 180)	165 (154 - 179)	KW 0.020
Ağırlık(kg)	83.03±12.87	82.18 ± 12.53	79,82 ± 11.39	79.97 ± 11.96	79,38±13.48	AN 0.686
VKİ (kg/m ²)	30.94 ± 5.06	31.35 ± 5.21	30.69 ± 4.31	29.41 ± 4.23	29.60 ± 5.47	AN 0.215
Taraf (Sağ/Sol)	18/16	16/17	16/18	14/19	12/22	KK 0.651
ASA (I+II/III+IV)	6/28	4/29	5/29	2/31	2/32	KK 0.451
Ameliyat öncesi hemoglobin (g/dl)	13.25 (10.9 - 15.6)	12.5 (11.0 - 15.6)	12.5 (11.1 - 15.6)	13.0 (10.0 - 14.8)	12.8 (10.0 - 15.4)	KW 0.374
Ameliyat öncesi hematokrit (%)	40.23 ± 3.65	38.81 ± 2.75	38.60 ± 2.78	39.46 ± 4.01	38.36 ± 3.79	AN 0.167
Ameliyat öncesi trombosit (10 ³ /ml)	260.5 (153 - 439)	253 (144 - 321)	269.5 (129 - 498)	272 (146 - 519)	284.5 (146 - 541)	KW 0.276
Ameliyat öncesi Protrombin Zamanı (PT)(sn)	11.4 (9.7 - 14.6)	11.5 (9.7 - 14.0)	11.4 (9.9 - 14.2)	12.1 (10.2 - 14.5)	12.15 (10.5 - 14.3)	KW 0.234
Vücut Kan Hacmi(L)	4.65 (3.38 - 5.73)	4.36 (3.56 - 5.64)	4.35 (3.24 - 5.85)	4.49 (3.16 - 5.18)	4.39 (3.3 - 5.49)	KW 0.369
Kan Transfüzyonu	6/34 (%17.64)	0/33 (%0)	1/34 (%2.94)	2/33 (%6.06)	2/34 (%5.88)	KK 0.048
Dren toplamı (ml)	702 (300 - 1195)	368 (132 - 800)	350 (86 - 709)	500 (250 - 1100)	498 (86 - 1195)	KW 0,001
Tahmini Kan Kaybı (ml)	1309 (408 - 2119)	832 (403 - 1490)	900 (354 - 1441)	960 (250 - 1726)	1051 (344 - 1679)	KW 0.001

VKİ= Vücut Kitle İndeksi, **HT=** Hipertansiyon, **DM=** Diabetes Mellitus, **aPTT=** Aktive parsiel tromboplastin zamanı, **INR=** Uluslararası Normalize edilmiş oran, **KW=** Kruskal Wallis, **KK=**Ki-kare, **AN=** ANOVA, **L=** litre

Nadler ve ark. (111) tarafından formülize edilen tahmini kan kaybı miktarı, transfüzyon oranları ve 24 saatlik dren takipleri; çalışmamızda araştırılan temel parametrelerdir. Tahmini kan kaybı miktarları gruplar arası karşılaştırıldığından istatistiksel olarak anlamlı fark (p=0.001) tespit edilmesi üzerine gruplar, Bonferroni düzeltmesi ile ikili olarak karşılaştırılmıştır. TEA protokollerinin (grup 2, 3, 4) kontrol grubuna (grup 1) göre kan kaybı miktarını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalttığı (p=0.001;0.001;0.003) fakat sistemik + oral (grup 5) protokolün kontrol grubuna (p=0.012) göre anlamlı azalma sağlamadığı tespit edildi. TEA protokolleri kendi aralarında

karşılaştırıldığında; gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. Gruplar arası karşılaştırmalar sonucu hesaplanan p değerleri Tablo 2’de belirtilmiştir.

Gruplar arası 24 saatlik dren takip verileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmesi üzerine ($p=0.001$) gruplar Bonferroni düzeltmesi ile ikili olarak karşılaştırıldı. TEA protokolleri, kontrol grubuna göre anlamlı miktarda düşük dren takibine sahipti ($p=0.001;0.001;0.001;0.004$). Ayrıca lokal grup, sistemik + uzun infüzyon ve sistemik + oral gruptan istatistiksel olarak anlamlı miktarda düşük dren takibine sahipti ($p=0.002;0.004$). Gruplar arası karşılaştırmalar sonucu hesaplanan p değerleri Tablo 2’de belirtilmiştir.

Gruplar arası transfüzyon verileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0.042$). Grupların ikili karşılaştırmasında herhangi bir analizde beklenen değer (%20) sorunu gözlenmediğinden Fisher’in Ki-kare testi kullanıldı. Gruplar, TEA protokolleri ve kontrol grubu olarak 2 gruba kategorize edildiğinde, TEA protokollerinin kontrol grubuna göre transfüzyon oranını istatistiksel olarak anlamlı oranda azalttığı ($p=0.010$), diğer TEA gruplarının kendi aralarındaki karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark oluşmadığı tespit edildi.

Tablo-2: Kan kaybı* ve 24 saatlik dren takipleri gruplar arası p değerleri ($p<0.005$) görülmekte.

p değeri	Grup 1 (kontrol)	Grup 2 (lokal)	Grup 3 (sist.+kisa)	Grup 4 (sist.+uzun)	Grup 5 (sist.+oral)
Grup 1	1.000*/1.000	0.001*/0.001	0.001*/0.001	0.003*/0.001	0.012*/0.004
Grup 2	0.001*/0.001	1.000*/1.000	0.219*/0.543	0.122*/0.002	0.014*/0.004
Grup 3	0.001*/0.001	0.219*/0.543	1.000*/1.000	0.506*/0.013	0.131*/0.022
Grup 4	0.003*/0.001	0.122*/0.002	0.506*/0.013	1.000*/1.000	0.437*/0.749
Grup 5	0.012*/0.004	0.014*/0.004	0.131*/0.022	0.437*/0.749	1.000*/1.000

TARTIŞMA

Çalışmamızda tüm TEA kullanımlarının, TDP ameliyatlarında kan transfüzyon oranları ve sistemik + oral grup dışında kan kaybı miktarını istatistiksel olarak anlamlı miktarda azalttığını tespit ettik. Lokal TEA uygulamasının, sistemik kombine (sistemik + kısa infüzyon, sistemik + uzun infüzyon, sistemik + oral) uygulamalar kadar etkin olduğu ve sistemik kombine uygulamaların kan kaybı, transfüzyon oranı ve dren takipleri açısından oral kombine uygulamaya üstünlüğü olmadığı tespit edilmiştir. Bidiğimiz kadarıyla çalışmamız sistemik ve oral kombine uygulamanın diğer uygulamalarla karşılaştırıldığı ilk çalışmadır.

TEA'nın lokal kullanımı TDP uygulamalarında kan kaybını azaltan etkin bir yöntemdir (113-117). Georgiadis ve ark. (113) tarafından yapılan bir metaanalizde; 101 hasta, kontrol grubu ile 2 gr TEA'nın 75 ml'lik salin solüsyonunda çimentolama esnasında 5 dk süreyle uygulandığı lokal grup olarak karşılaştırılmıştır (113). Total kan kaybı, TEA grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı miktarda düşük bulunmuştur (940, 1293 ml). Chimento ve ark. (118) tarafından yapılan 683 vakalık geriye dönük (retrospektif) çalışmada; kontrol grubu ile 3 gr TEA içeren 100 ml'lik salin solüsyonunun çimentolama esnasında kullanıldığı lokal grup karşılaştırılmıştır. Lokal grubun ameliyat sonrasında daha yüksek hemoglobin değerlerine sahip olduğu, daha az transfüzyon ihtiyacı gerektiği ve hastanede kalış süresinin daha kısa olduğu belirlenmiştir. Yine Huang ve ark. (119) tarafından yapılan başka bir çalışmada TEA'nın lokal kullanımı (1.5 gr) ile lokal ve sistemik kombine kullanımı (1.5 gr lokal + 1.5 gr iv) karşılaştırılmış; protokoller arası kan kaybı ve transfüzyon oranları açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda, lokal grup kontrol grubu karşılaştırıldığında; kan kaybı (832, 1309 ml), dren takibi (368, 702 ml) ve transfüzyon oranı (%0, %17.64) açısından anlamlı azalma sağladığı tespit edilmiş olup sonuçlarımız Georgidas ve ark. (113) ile Chimento ve ark. (118) tarafından yapılan çalışmalar uyumludur.

TEA'nın oral kullanımı ile ilgili az sayıda çalışma mevcuttur (120-122). Irwin ve ark. (120) tarafından yapılan bir çalışmada 2698 hastaya indüksiyon

öncesi 15 mg/kg iv, 302 hastaya ise indüksiyon öncesi 25 mg/kg oral TEA uygulanmış; gruplar karşılaştırıldığında oral TEA grubunda transfüzyon oranının daha az olduğu ve iv grup ile kıyaslandığında komplikasyon oranlarında fark olmadığı tespit edilmiştir. Alipour ve ark. (121) tarafından yapılan başka bir çalışmada ameliyattan 2 saat önce hastalar 1 gr TEA oral olarak verilmiş ve ameliyat sonrası 18 saat boyunca 6 saatte bir kullanmaya devam etmişlerdir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında oral grupta kan kaybı daha az olmuştur (364, 588 ml). Zohar ve ark. (122) tarafından 80 hastalık prospektif randomize tek kör yaptıkları çalışmalarında oral TEA grubu ile kontrol grubunu karşılaştırdıklarında allojenik kan transfüzyonu oranı daha az bulunmuş fakat kan kaybı miktarında anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda, sistemik + oral grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; kan kaybı (1051, 1309 ml) miktarı açısından anlamlı fark tespit edilmemiş olup ($p=0.012$), dren takibi (498, 702 ml) ve transfüzyon oranı (%5.88, %17.64) açısından anlamlı azalma sağladığı tespit edilmiştir. Ayrıca sistemik + oral grup, sistemik + kısa infüzyon ve sistemik + uzun infüzyon grupları ile karşılaştırıldığında kan kaybı (1051, 900, 960 ml), transfüzyon oranları (%5.88, %2.94, %6.06) ve dren takip verileri (498, 350, 500 ml) açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir. Oral TEA kullanımı yönünden bulgularımız Irwin ve ark. (120)'nin sonuçlarına uymamakta fakat Zohar ve ark. (122) tarafından yapılan çalışma sonuçlarına uymaktadır.

TEA'nın iv kullanımı yaygın olmasına rağmen doz aralığı çok geniştir. Farklı cerrahi disiplinlerde TEA kullanımını araştıran bir metaanalizde TEA parenteral doz aralığının 5.5 ile 300 mg/kg arasında olduğu belirlenmiştir (43). Total diz ve kalça protezi uygulamalarında kanama kontrolünü araştıran çalışmalarda 10 ile 20 mg/kg arası TEA dozlarının etkin olduğu belirtilirken, hasta ağırlığından bağımsız olarak 1 gr TEA iv kullanımının da etkin olduğunu belirten yayınlar mevcuttur (44,123-129,134,137). Georgiadis ve ark. (113) tarafından yapılan metaanalize göre; traneksamik asidin parenteral kullanılması, kontrol grubuna göre kan kaybını 504 ml azaltmış ve transfüzyon ihtiyacını hasta başına 1.43 ünite düşürmüştür. Maniar ve ark. (131) tarafından yapılan randomize kontrollü bir çalışmada 4 TEA protokolü karşılaştırılmıştır.

Birinci grupta ameliyat öncesi, 2. grupta ameliyat öncesi ve esnasında, 3. grupta ameliyat esnası ve sonrasında, 4. grupta ameliyat öncesi ve sonrasında iv TEA uygulamaları karşılaştırılmıştır. Tüm grupların drenden kan kaybı ve transfüzyon oranlarını azaltmada etkin olduğu fakat tek doz rejiminin (grup 1) en düşük etkinliğe sahip olduğu belirtilmiştir. TEA kullanım zamanının değerlendirildiği 4 çalışmada (122,131-133), 20 mg/kg TEA'nın iv olarak ameliyat öncesi, ameliyat sırasında, ameliyat öncesi ve yarım doz olarak (10 mg/kg) ameliyat sırasında kullanımı karşılaştırılmış olup kombine kullanımın en etkin olduğu belirtilmiştir. TEA'nın etkinliğinin doz ve kullanım süresine bağlı değiştiğini belirten yayınlar mevcuttur (123,124). Kim ve ark. (123), 28 kontrollü randomize çalışmayı derlemiş; TDP uygulamalarında TEA kullanımının etkinliği ve güvenliğini araştırmışlardır. Bu metaanalize göre incelenen 18 çalışmada TEA kullanımına bağlı dren takipleri (65, 785 ml) değerlendirilmiş, 7 çalışmada toplam kan kaybının (191, 942 ml), 14 çalışmada ise transfüzyon oranlarının (%10, %60) istatistiksel olarak anlamlı oranlarda azaldığı tespit edilmiştir. Yine aynı metaanalizde, çalışmaların 19'unda transfüzyon oranları incelenmiş; 14 çalışmada ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanırken, 5 çalışmada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (123). Chen ve ark. (134)'nin yaptıkları prospektif randomize çalışmada, aynı seansta bilateral TDP yapılan hastalarda TEA etkinlik ve güvenliği araştırılmıştır. TEA grubu, kontrol grubu ile karşılaştırılmış; hastanın vücut ağırlığından bağımsız olarak 1 gr TEA, 100 ml salin solüsyonu içerisinde iv olarak ameliyat öncesi 10 dk içerisinde uygulanmıştır. Toplam kan kaybı ve transfüzyon oranlarının TEA grubunda anlamlı oranda düşük olduğu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda, sistemik + kısa infüzyon ve sistemik + uzun infüzyon grubu kontrol grubu karşılaştırıldığında; kan kaybı (900, 960, 1309 ml), dren takibi (350, 500, 702 ml) ve transfüzyon oranı (%2.94, %6.06, %17.64) açısından anlamlı azalma sağladığı tespit edilmiş olup sonuçlarımız önceki çalışmalar ile uyumludur.

Sistemik ve lokal TEA kullanımının karşılaştırıldığı 2 çalışmada, Seo ve ark. (130) tarafından lokal grubun sistemik gruba göre, drenden kan kaybı ve transfüzyon oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı düşüş tespit

edilirken; Maniar ve ark. (131) tarafından yapılan çalışmada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Zohar ve ark. (122) tarafından yapılan randomize kontrollü çalışmada ise TEA etkinliği için 3 grup karşılaştırılmıştır. Birinci gruba turnike şişirilmeden önce 15mg/kg ve turnike indirildikten sonra 10 mg/kg/sa 12 saat devamlı iv infüzyon yapılmış; 2. gruba turnike şişirilmeden 15 mg/kg ve turnike indirildikten sonra 10 mg/kg/sa 2 saat devamlı iv infüzyona ek olarak 6. ve 12. saatlerde 1 gr oral TEA verilmiş; 3. gruba ise ameliyattan önce 1gr ve ameliyattan sonra 6. ve 18. saatlerde 1 gr oral TEA verilmiş olup üç grubun da dren kan kaybı ve transfüzyon oranlarını açısından istatistiksel olarak anlamlı azalma sağladığı fakat oral grubun etkinliğinin en az olduğunu tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Kliniğimizden Öztaş ve ark. (135) tarafından yapılan 90 hastalık randomize kontrollü çalışmasında lokal grup (2 gr TEA), sistemik grup (ameliyat öncesi 15 mg/kg, ameliyat sonrası 10 mg/kg iv infüzyon) ve kontrol grubu karşılaştırılmış; kan kaybı (823, 898, 1263 ml), dren takipleri (324, 390, 777 ml) ve transfüzyon oranları (%0, %0, %26.6) açısından TEA grupları ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptandığını fakat TEA grupları arası fark olmadığını bildirmiştir. Çalışmamızda lokal grup, sistemik + kısa infüzyon ve sistemik + uzun infüzyon ve sistemik + oral grup ile karşılaştırıldığında; kan kaybı (832, 900, 960, 1051 ml) ve transfüzyon oranı (%0, %2.94, %6.06, %5.88) açısından anlamlı fark tespit edilmemiş olup dren takipleri (368, 350, 500, 498 ml) açısından sistemik + uzun infüzyon ve sistemik + oral gruba göre anlamlı azalma sağladığı tespit etik. Sonuçlarımız, Seo ve ark. (120) ile Manier ve ark. (131) tarafından yapılan çalışmaların sonuçlarına uymamaktadır fakat Öztaş ve ark. (135) ve Zohar ve ark. (122) tarafından yapılan çalışma sonuçları ile uyumludur.

TEA potent bir antifibrinolitik ajan olduğundan TDP uygulamalarında kullanımı esnasında venöz tromboembolik (VTE) komplikasyonları arttıracağına dair çekinceler mevcuttur. Kim ve ark. (123)'nin yaptığı metaanalizde kanama parametreleri dışında VTE komplikasyonları araştırılmış; kontrol grupları ile traneksamik asit grupları arasında derin ven trombozu ve pulmoner emboli riski açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Januel ve ark. (137) tarafından, literatürde yapılan 41'i randomize kontrollü,

6'sı gözlemsel 47 çalışma derlenmiş olup; toplam 44844 hasta ile yapılan metaanalizde total diz ve kalça protezi uygulamalarında TEA kullanımına bağlı semptomatik VTE komplikasyonları incelenmiştir. Semptomatik VTE insidanslarının TDP uygulamalarında yaklaşık %1, TKP uygulamalarında yaklaşık %0.5 olduğu saptanmıştır. Çalışmalar yıllara göre incelendiğinde TDP uygulamalarında semptomatik VTE insidansları; 1996 - 2005 yılları arasında %0.94 olarak bulunurken, 2006 - 2011 yılları arasında %0.50'ye gerilemiştir. TKP uygulamalarında ise semptomatik VTE insidansları; 1996 - 2005 yılları arasında %0.43 olarak bulunurken, 2006 - 2011 yılları arasında %0.09'a gerilemiştir. İnsidanslardaki azalma, literatür ile uyumlu olup güncel ortopedik çalışmalarda TEA kullanımının kontrol gruplarına göre VTE komplikasyonlarını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttırdığına dair kanıt saptanmamıştır (123-129,136,137). Çalışmamızda semptomatik VTE saptanmadık ve sonuçlarımız literatür ile uyumludur (123-129,136,137).

Çalışmamızın bazı avantaj ve dezavantajları mevcuttur. En büyük avantajı, veriler prospektif olarak kaydedildiğinden dolayı veri kaybı yaşanmamış olmasıdır. TDP uygulamalarında oral TEA etkinliğini araştıran az sayıda çalışma mevcut olması nedeniyle literatüre katkıda bulunarak okuyucular için faydalı olacağını düşünmekteyiz (120-122). Çalışmamızın dezavantajının TDP uygulamalarının farklı cerrahlar tarafından yapılmış olması düşünülebilir. Fakat, kliniğimizde standardize edilmiş bir TDP cerrahi tekniği kullanılmakta ve tüm uygulamalar aynı yöntem ile yapılmakta olduğundan bu dezavantajın çalışmamız üzerine önemli bir etkisinin olmadığını düşünmekteyiz.

Bu çalışma lokal TEA uygulamasının, sistemik kombine uygulamalar kadar etkin olduğu, sistemik + uzun infüzyon ve sistemik + oral uygulamaya göre drenaj kan kaybını anlamlı ölçüde azalttığı; sistemik kombine uygulamaların kan kaybı, transfüzyon oranı ve drenaj takipleri açısından oral kombine uygulamaya üstünlüğü olmadığı tespit edilmiştir. TDP uygulamalarında lokal TEA uygulaması etkin ve güvenli bir seçenektir. Sistemik kombine protokollerin sistemik oral protokole göre üstünlüğünün tespit edilmemesi oral TEA etkinliği açısından da anlamlıdır.

SONUÇ

Bu çalışmada amacımız, güncel literatürde TEA etkinliği tespit edilmiş lokal ve sistemik TEA kullanım protokollerini, oral ve kombine sistemik TEA protokolleri ile karşılaştırarak kan kaybını azaltan en etkili protokolü, kullanım formunu ve dozunu bulmaktır. Özellikle TDP uygulamalarında oral TEA preparatları kullanımının kan kaybına etkisini araştıran az sayıda çalışma olması (120-122) ve bildiğimiz kadarıyla sistemik + oral kombine kullanımın diğer protokol ve yollarla karşılaştırıldığı ilk çalışma olması nedeniyle literatüre katkı sağlamak amacıyla bu çalışma planlandı.

TEA çalışma gruplarının, sistemik + oral grup haricinde ($p=0.012$) kontrol grubuna göre tahmini kan kaybı miktarını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalttığını tespit ettik ($p=0.001;0.001;0.003$). TEA grupları arasında yapılan karşılaştırmalarda, gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadığını saptadık (Tablo 2). Bununla beraber lokal uygulamanın drenajdan kan kaybını; kontrol grubu, sistemik + uzun infüzyon grubu ve sistemik + oral gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda azalttığını tespit ettik ($p=0.001;0.002;0.004$). Ayrıca kontrol grubu ile kıyaslandığında, tüm TEA gruplarının transfüzyon ihtiyacını azalttığı ($p=0.010$), fakat TEA grupları arasında anlamlı fark bulunmadığını tespit ettik.

TDP uygulamalarında TEA'nın lokal (Grup 2) kullanımının; ameliyat öncesi sistemik kullanım ile ameliyat sonrası kısa infüzyon (Grup 3), uzun infüzyon (Grup 4) ve oral (Grup 5) kullanım kombinasyonları ile karşılaştırıldığında etkinlik açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı; ameliyat sonrası 24 saatlik dren takiplerinin kontrol ($p=0.001$), sistemik + uzun infüzyon ($p=0.002$) ve sistemik + oral ($p=0.004$) protokollerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu ve sistemik kullanıma bağlı muhtemel komplikasyonlardan (123-129) kaçınıldığı için daha güvenli olduğu kanaatindeyiz. Ayrıca sistemik kombine protokoller (Grup 3 ve 4) ile sistemik + oral protokol arasında; kan kaybı ($p=0.131;0.437$), 24 saatlik dren takibi ($p=0.022;0.749$) ve transfüzyon oranları açısından istatistiksel olarak

anlamalı fark saptanmaması oral kullanımın etkinliği açısından anlamalı olup prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.



KAYNAKLAR

1. Lane N, Brandt K, Hawker G, et al. OARSI-FDA initiative: defining the disease state of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19:478-482.
2. Muthuri SG, McWilliams DF, Doherty M, Zhang W. History of knee injuries and knee osteoarthritis: a meta-analysis of observational studies. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19:1286-1293.
3. Mease PJ, Hanna S, Frakes EP, Altman RD. Pain mechanisms in osteoarthritis: understanding the role of central pain and current approaches to its treatment. *J Rheumatol*. 2011;38:1546-1551.
4. Alshryda S, Sarda P, Sukeik M, Nargol A, Blenkinsopp J, Mason JM (2011) Tranexamic acid in total knee replacement: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Br* 93:1577–1585.
5. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. *Arthritis Rheum*. 2008;58:26-35.
6. Jordan JM: Impact of race/ethnicity in OA treatment. *HSS J*. 2012;8:39-41.
7. Losina E, Walensky RP, Reichmann WM, et al. Impact of obesity and knee osteoarthritis on morbidity and mortality in older Americans. *Ann Intern Med*. 2011;154:217-226.
8. Nguyen US et al. BMI, body mass index; OA, osteoarthritis ; *Ann Intern Med*. 2011;155:725-732. 2011.
9. Van Saase JL, van Romunde LK, Cats A, Vandenbroucke JP, Valkenburg HA. Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. *Ann Rheum Dis*. 1989;48:271-280.
10. İSveç Halk Sağlığı Kurumu Yıllık Raporu 2011.
11. Kurtz SM, Ong KL, Lau E, et al. International survey of primary and revision total knee replacement. *Int Orthop*. 2011;35:1783-1789.
12. 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. *J Bone Joint Surg Am*. 2007;89:780-785.

13. Good L, Peterson E, Lisander B. Tranexamic acid decreases external blood loss but not hidden blood loss in total knee replacement. *Br J Anaesth*, 2003. 90(5): p. 596-9.
14. Hiippala ST, Strid LJ, Wennerstrand MI, et al. Tranexamic acid radically decreases blood loss and transfusions associated with total knee arthroplasty. *Anesth Analg*, 1997. 84(4): p. 839-44.
15. 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. *Knee*, 2000. 7(3): p. 151-155.
16. Lotke PA, Faralli VJ, Orenstein EM, Ecker ML (1991) Blood loss after total knee replacement: effect of tourniquet release and continuous passive motion. *J Bone Joint Surg Am* 73:1037–1040.
17. Tuttle JR, Ritterman SA, Cassidy DB, Anazonwu WA, Froehlich JA, Rubin LE: Cost benefit analysis of topical tranexamic acid in primary total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2014;29(8):1512-1515.
18. Gillette BP, Maradit Kremers H, Duncan CM, et al: Economic impact of tranexamic acid in healthy patients undergoing primary total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2013;28(suppl 8):137-139.
19. Friedman Z, Perel A. Acute normovolemic hemodilution as a method of decreasing exposure to allogenic blood transfusion during surgery. 2000 Sep;139(5-6):207-9.
20. Keating EM, Callaghan JJ, Ranawat AS, et al. A randomized, parallel-group, open-label trial of recombinant human erythropoietin vs preoperative autologous donation in primary total joint arthroplasty: effect on postoperative vigor and handgrip strength. *J Arthroplasty*, 2007. 22(3): p. 325-33.
21. Cuenca J, Garcia-Erce JA, Martinez F, et al. Perioperative intravenous iron, with or without erythropoietin, plus restrictive transfusion protocol reduce the need for allogeneic blood after knee replacement surgery. *Transfusion*, 2006. 46(7): p. 1112-9.

22. Dalén T, Broström LA, Engström KG. Autotransfusion after total knee arthroplasty. Effects on blood cell, plasma chemistry and whole blood rheology. *J Arthroplasty* 1997; 12:517-25.
23. Newman ET, Watters TS, Lewis JS, Jennings JM, Wellman SS, Attarian DE, Grant SA, Green CL, Vail TP, Bolognesi MP. Impact of perioperative allogeneic and autologous blood transfusion on acute wound infection following total knee and total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2014 Feb 19;96(4):279-84. doi: 10.2106/JBJS.L.01041.
24. Atay EF, Güven M, Altıntaş F, et al. Allogeneic blood transfusion decreases with postoperative autotransfusion in hip and knee arthroplasty. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2010;44(4):306-312.
25. Sharrock NE, Mineo R, Urquhart B, Salvati EA. The effect of two levels of hypotension on intraoperative blood loss during total hip arthroplasty performed under lumbar epidural anesthesia. *Anesth Analg*, 1993. 76(3): p. 580-4.
26. Cherian JJ, Kapadia BH, Banerjee S, Jauregui JJ, Issa K, Harwin SF, Mont MA. Surgical Intraoperative Blood Management Strategies for Total Hip Arthroplasty. *Surg Technol Int.* 2013 Dec 17; XXIII. pii:sti24/4 [Epub ahead of print]
27. Yamada K, Imaizumi T, Uemura M, Takada N, Kim Y. Comparison between 1-hour and 24-hour drain clamping using diluted epinephrine solution after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2001;16:458-62.
28. Levy O, Martinowitz U, Oran A, Tauber C, Horoszowski H. The use of fibrin tissue adhesive to reduce blood loss and the need for blood transfusion after total knee arthroplasty. A prospective, randomized, multicenter study. *J Bone Joint Surg Am* 1999;81:1580-8.
29. McConnell JS, Shewale S, Munro NA, et al. Reducing blood loss in primary knee arthroplasty: A prospective randomised controlled trial of tranexamic acid and fibrin spray. *Knee.* 2012 Aug;19(4):295-8.
30. Fu X, Tian P, Xu GJ, Sun XL, Ma XL. Thrombin-Based Hemostatic Agent in Primary Total Knee Arthroplasty. *J Knee Surg.* 2016 Apr 18. [Epub ahead of print]

31. Kooner SS, Clark M. The Effect of Synovectomy in Total Knee Arthroplasty for Primary Osteoarthritis: A Meta-Analysis. *J Knee Surg.* 2016 Jul 5. [Epub ahead of print]
32. Vulcano E, Regazzola GM, Murena L, Ronga M, Cherubino P, Surace MF. Femoral Bone Plug in Total Knee Replacement. *Orthopedics.* 2015 Oct;38(10):617-8. doi: 10.3928/01477447-20151002-03.
33. Huijbregts HJ, Khan RJ, Sorensen E, Fick DP, Haebich S. Patient-specific instrumentation does not improve radiographic alignment or clinical outcomes after total knee arthroplasty. *Acta Orthop.* 2016 Jun 1:1-9. [Epub ahead of print].
34. Singla A, Malhotra R, Kumar V, Lekha C, Karthikeyan G, Malik V. A Randomized Controlled Study to Compare the Total and Hidden Blood Loss in Computer-Assisted Surgery and Conventional Surgical Technique of Total Knee Replacement. *Clin Orthop Surg.* 2015 Jun;7(2):211-6. doi: 10.4055/cios.2015.7.2.211. Epub 2015 May 18.
35. Faqi MK, Uddin FZ, Alkhalifa F . Correspondence to: "Tourniquet use during total knee arthroplasty does not offer significant benefit: A retrospective cohort study". *Int J Surg.* 2016 Jul;31:25-6. doi: 10.1016/j.ijisu.2016.01.100. Epub 2016 May 24.
36. Ong SM, Taylor GJ (2003) Can knee position save blood following total knee replacement? *Knee* 10:81–85.
37. Senda H, Nomura K, Oda M, Hirano M, Sakisaka M, Mizuoka J. Total blood loss in total knee arthroplasty. A comparison of drain-clamped and non drain-clamped operations. [Article in Japanese] *Seikeigeka to Saigai Geka. Orthopedics and Traumatology* 1990;37:1739-42.
38. Kiely N, Hockings M, Gambhir A. Does temporary clamping of drains following knee arthroplasty reduce blood loss? A randomised controlled trial. *Knee* 2001;8: 325-7.
39. Kadam UT, Jordan K, Croft PR. Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consultants in England and Wales. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:408-414.

40. Caporali R, Cimmino MA, Sarzi-Puttini P, et al. Comorbid conditions in the AMICA study patients: effects on the quality of life and drug prescriptions by general practitioners and specialists. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;35:31-37.
41. Kadam UT, Croft PR. Clinical comorbidity in osteoarthritis: associations with physical function in older patients in family practice. *J Rheumatol.* 2007;34:1899-1904.
42. Huang F, Wu D, Ma G, Yin Z, Wang Q: The use of tranexamic acid to reduce blood loss and transfusion in major orthopedic surgery: A meta-analysis. *J Surg Res* 2014;186(1):318-327.
43. Ker K, Edwards P, Perel P, Shakur H, Roberts I: Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: Systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ* 2012;344: e3054.
44. Lemay E, Guay J, Côté C, Roy A: Tranexamic acid reduces the need for allogenic red blood cell transfusions in patients undergoing total hip replacement. *Can J Anaesth* 2004;51(1):31-37.
45. Yang ZG, Chen WP, Wu LD: Effectiveness and safety of tranexamic acid in reducing blood loss in total knee arthroplasty: A meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am* 2012;94(13):1153-1159.
46. Friedman R, Homering M, Holberg G, Berkowitz SD: Allogeneic blood transfusions and postoperative infections after total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2014;96(4):272-278.
47. Lawson JH, Kalafatis M, Stram S, Mann KG. A model for the tissue factor pathway to thrombin. An empirical study. *J of Biol Chem* 1994; 269: 23357-23366.
48. Benoni G, Lethagen S, Fredin H. The effect of tranexamic acid on local and plasma fibrinolysis during total knee arthroplasty. *Thromb Res*, 1997. 85(3): p. 195-206.
49. Jansen AJ, Andreica S, Claeys M, et al. Use of tranexamic acid for an effective blood conservation strategy after total knee arthroplasty. *Br J Anaesth*, 1999. 83(4): p. 596-601.

50. Zohar E, Fredman B, Ellis MH, et al. A comparative study of the postoperative allogeneic bloodsparing effects of tranexamic acid and of desmopressin after total knee replacement. *Transfusion*, 2001. 41(10): p. 1285-9.
51. Vander Salm TJ, Ansell JE, Okike ON, et al. The role of epsilon aminocaproic acid in reducing bleeding after cardiac operation: a double blind randomized study. *J Cardiovasc Surg* 1988; 95: 538-40.
52. Daily PO, Lamphere JA, Dembitsky WP, Adamson RM, Dans NF. Effect of prophylactic epsilon aminocaproic acid on blood loss and transfusion requirements in patients undergoing first time coronary artery "bypass" grafting. A randomized, prospective, double blind study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 99-108.
53. Eder S, Baker J, Gersten J, et al. Efficacy and safety of oral tranexamic acid in women with heavy menstrual bleeding and fibroids. *Womens Health (Lond Engl)*. 2013 Jul;9(4):397-403.
54. Dean A, Fergusson, M.H.A., Ph.D., Paul C. Hébert, M.D., M.H.Sc., C. David Mazer, M.D., Stephen Fremes, M.D., Charles MacAdams, M.D., John M. Murkin, M.D., Kevin Teoh, M.D., M.Sc., Peter C. Duke, M.D., Ramiro Arellano, M.D., M.Sc., Morris A. Blajchman, M.D., Jean S. Bussi eres, M.D., Dany C ot e, M.D., Jacek Karski, M.D., Raymond Martineau, M.D., James A. Robblee, M.D., M.B.A., Marc Rodger, M.D., M.Sc., George Wells, Ph.D., Jennifer Clinch, M.A., and Roanda Pretorius, M.Sc., for the BART Investigators. A Comparison of Aprotinin and Lysine Analogues in High-Risk Cardiac Surgery *N Engl J Med* 2008; 358:2319-2331 May 29, 2008 10.1056/NEJMoa0802395.
55. Sniecinski RM, Levy JH. Bleeding and management of coagulopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142:662-667 doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.
56. Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, Hessel EA 2nd, Haan CK, Royston BD, et al. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. *Ann Thorac Surg* 2007;83:S27-S86.

57. McCormack PL. Tranexamic acid: a review of its use in the treatment of hyperfibrinolysis. *Drugs* 2012;72:585- 617. dx.doi.org/10.2165/11209070.
58. Kapadia BH, Banerjee S, Issa K, McElroy MJ, Harwin SF, Mont MA. Preoperative blood management strategies for total knee arthroplasty. *J Knee Surg.* 2013 Dec;26(6):373-7. doi: 10.1055/s-0033-1357492. Epub 2013 Oct 11.
59. Bedair H, Yang J, Dwyer MK, McCarthy JC. Preoperative erythropoietin alpha reduces postoperative transfusions in THA and TKA but may not be cost-effective. *Clin Orthop Relat Res.* 2015 Feb;473(2):590-6. doi: 10.1007/s11999-014-3819-z.
60. Bisbe E, Moltó L, Arroyo R, Muniesa JM, Tejero M. Randomized trial comparing ferric carboxymaltose vs oral ferrous glycine sulphate for postoperative anaemia after total knee arthroplasty. *Br J Anaesth.* 2014 Sep;113(3):402-9. doi: 10.1093/bja/aeu092. Epub 2014 Apr 29.
61. Ganzoni AM. Iron deficiency and iron deficiency anemia ZFA (Stuttgart). 1977 Apr 20;53(11):613-7. PMID: 860576.
62. Buget MI, Dikici F, Edipoğlu İS, Yıldız E, Valiyev N, Kucukay S Two-year experience with cell salvage in total hip arthroplasty. *Braz J Anesthesiol.* 2016 May-Jun;66(3):276-82. doi:10.1016/j.bjane.2014.09.009. Epub 2015 Mar 6.
63. Banerjee S, Issa K, Kapadia BH, Khanuja HS, Harwin SF, McInerney VK, Mont MA. Intraoperative nonpharmacotherapeutic blood management strategies in total knee arthroplasty. *J Knee Surg.* 2013 Dec;26(6):387-93. doi: 10.1055/s-0033-1353993. Epub 2013 Aug 19.
64. Martin E, Hansen E, Peter K. Acute limited normovolemic hemodilution: a method for avoiding homologous transfusion. *World JSurg* 1987;11(1):53–59.
65. Oishi CS, D’Lima DD, Morris BA, Hardwick ME, Berkowitz SD, Colwell CW Jr. Hemodilution with other blood reinfusion techniques in total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1997;(339):132–139.

66. Goodnough LT, Monk TG, Despotis GJ, Merkel K. A randomized trial of acute normovolemic hemodilution compared to preoperative autologous blood donation in total knee arthroplasty. *Vox Sang* 1999;77(1):11–16.
67. Juelsgaard P, Møller M, Larsen U. Preoperative Acute Normovolaemic Hemodilution (ANH) in combination with Hypotensive Epidural Anaesthesia (HEA) during knee arthroplasty surgery. No effect on transfusion rate. A randomized controlled trial [ISRCTN87597684]. *BMC Anesthesiol* 2002;2(1):1.
68. Spahn DR, Seifert B, Pasch T, Schmid ER. Effects of chronic betablockade on compensatory mechanisms during acute isovolaemic haemodilution in patients with coronary artery disease. *Br J Anaesth* 1997;78(4):381–385.
69. Hare GM, Worrall JM, Baker AJ, Liu E, Sikich N, Mazer CD. Beta2 adrenergic antagonist inhibits cerebral cortical oxygen delivery after severe haemodilution in rats. *Br J Anaesth* 2006;97(5): 617–623.
70. Banerjee S, Landow L. Perioperative hemodilution. Intraoperative Nonpharmacotherapeutic Blood Management Strategies in TKA *Can J Surg* 1987;30(5): 321–325.
71. Spahn DR, Zollinger A, Schlumpf RB, et al. Hemodilution tolerance in elderly patients without known cardiac disease. *Anesth Analg* 1996;82(4):681–686.
72. Ragoonanan TE, Beattie WS, Mazer CD, et al. Metoprolol reduces cerebral tissue oxygen tension after acute hemodilution in rats. *Anesthesiology* 2009;111(5):988–1000.
73. Licker M, Ellenberger C, Sierra J, Christenson J, Diaper J, Morel D. Cardiovascular response to acute normovolemic hemodilution in patients with coronary artery diseases: Assessment with transesophageal echocardiography. *Crit Care Med* 2005;33(3):591–597.
74. Eroglu A, Uzunlar H, Erciyas N. Comparison of hypotensive epidural anesthesia and hypotensive total intravenous anesthesia on intraoperative blood loss during total hip replacement. *J Clin Anesth* 2005;17(6):420–425.

75. Liguori GA, Sharrock NE. Asystole and severe bradycardia during epidural anesthesia in orthopedic patients. *Anesthesiology* 1997;86(1):250–257.
76. Tai TW, Chang CW, Lai KA, Lin CJ, Yang CY. Effects of tourniquet use on blood loss and soft-tissue damage in total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *J Bone Joint Surg Am* 2012;94 (24):2209–2215.
77. Alcelik I, Pollock RD, Sukeik M, Bettany-Saltikov J, Armstrong PM, Fisser P. A comparison of outcomes with and without a tourniquet in total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Arthroplasty* 2012;27(3):331–340.
78. Harvey EJ, Leclerc J, Brooks CE, Burke DL. Effect of tourniquet use on blood loss and incidence of deep vein thrombosis in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 1997;12(3):291–296.
79. Stroh DA, Johnson AJ, Mont MA, Bonutti PM. Excellent clinical outcomes in total knee arthroplasty performed without a tourniquet. *Surg Technol Int* 2011;XXI:189–193.
80. Hersekli MA, Akpınar S, Ozkoc G, et al. The timing of tourniquet release and its influence on blood loss after total knee arthroplasty. *Int Orthop* 2004;28(3):138–141.
81. Tetro AM, Rudan JF. The effects of a pneumatic tourniquet on blood loss in total knee arthroplasty. *Can J Surg* 2001;44(1):33–38.
82. Jarolem KL, Scott DF, Jaffe WL, Stein KS, Jaffe FF, Atik T. A comparison of blood loss and transfusion requirements in total knee arthroplasty with and without arterial tourniquet. *Am J Orthop* 1995;24(12):906–909.
83. Olivecrona C, Lapidus LJ, Benson L, Blomfeldt R. Tourniquet time affects postoperative complications after knee arthroplasty. *Int Orthop* 2013;37(5):827–832.
84. Odinson A, Finsen V. Tourniquet use and its complications in Norway. *J Bone Joint Surg Br* 2006;88(8):1090–1092.

85. Newman JH, Bowers M, Murphy J. The clinical advantages of autologous transfusion. A randomized, controlled study after knee replacement. *J Bone Joint Surg Br* 1997;79(4):630–632.
86. Singh VK, Singh PK, Javed S, Kumar K, Tomar J. Autologous transfusion of drain contents in elective primary knee arthroplasty: its value and relevance. *Blood Transfus* 2011;9(3):281–285.
87. Sarkanović ML, Gvozdenović L, Savić D, Ilić MP, Jovanović G. Autologous blood transfusion in total knee replacement surgery. *Vojnosanit Pregl* 2013;70(3):274–278.
88. Park KH, Lee SR, Jin JM, Moon MS. The efficacy and safety of postoperative autologous transfusion of filtered shed blood and anticoagulant prophylaxis in total knee arthroplasty patients. *Knee Surg Relat Res* 2012;24(1):14–18.
89. Tellisi N, Kakwani R, Hulse N, Abusitta G, Ashammakhi N, Wahab KA. Autologous blood transfusion following total knee arthroplasty: is it always necessary? *Int Orthop* 2006;30(5):412–414.
90. Biagini D, Filippucci E, Agnelli G, Pagliaricci S. Activation of blood coagulation in patients undergoing postoperative blood salvage and re-infusion of unwashed whole blood after total knee arthroplasty. *Thromb Res* 2004;113(3-4):211–215.
91. Ko PS, Tio MK, Tang YK, Tsang WL, Lam JJ. Sealing the intramedullary femoral canal with autologous bone plug in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2003;18(1):6–9.
92. Kumar N, Saleh J, Gardiner E, Devadoss VG, Howell FR. Plugging the intramedullary canal of the femur in total knee arthroplasty: reduction in postoperative blood loss. *J Arthroplasty* 2000;15 (7):947–949.
93. Raut VV, Stone MH, Wroblewski BM. Reduction of postoperative blood loss after press-fit condylar knee arthroplasty with use of a femoral intramedullary plug. *J Bone Joint Surg Am* 1993;75 (9):1356–1357.
94. McConnell J, Dillon J, Kinninmonth A, Sarungi M, Picard F. Blood loss following total knee replacement is reduced when using computer-assisted versus standard methods. *Acta Orthop Belg* 2012;78(1):75–79.

95. Kalairajah Y, Simpson D, Cossey AJ, Verrall GM, Spriggins AJ. Blood loss after total knee replacement: effects of computer-assisted surgery. *J Bone Joint Surg Br* 2005;87(11):1480–1482.
96. Schnurr C, Csécei G, Eysel P, König DP. The effect of computer navigation on blood loss and transfusion rate in TKA. *Orthopedics* 2010;33(7):474.
97. Millar NL, Deakin AH, Millar LL, Kinnimonth AW, Picard F. Blood loss following total knee replacement in the morbidly obese: Effects of computer navigation. *Knee* 2011;18(2):108–112.
98. Pietsch M, Djahani O, Zweiger C, et al. Custom-fit minimally invasive total knee arthroplasty: effect on blood loss and early clinical outcomes. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2012; (Nov):2.
99. Spencer BA, Mont MA, McGrath MS, Boyd B, Mitrick MF. Initial experience with custom-fit total knee replacement: intra-operative events and long-leg coronal alignment. *Int Orthop* 2009;33 (6):1571–1575.
100. Slaughter TF, Greenberg CS. Antifibrinolytic drugs and perioperative hemostasis. *Am J Hematol* 1997;56(1):32–36.
101. Kusuma SK, Sheridan KC, Wasielewski RC. Use of bovine thrombin to reduce blood loss in primary total knee arthroplasty: a controlled randomized trial. *J Arthroplasty* 2013;(Mar):18.
102. Kim HJ, Fraser MR, Kahn B, Lyman S, Figgie MP. The efficacy of a thrombin-based hemostatic agent in unilateral total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *J Bone Joint Surg Am* 2012;94(13):1160–1165.
103. Akizuki S, Yasukawa Y, Takizawa T. A new method of hemostasis for cementless total knee arthroplasty. *Bull Hosp Jt Dis* 1997; 56(4):222–224.
104. Wang GJ, Hungerford DS, Savory CG, et al. Use of fibrin sealant to reduce bloody drainage and hemoglobin loss after total knee arthroplasty: a brief note on a randomized prospective trial. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83-A(10):1503–1505.
105. Skovgaard C, Holm B, Troelsen A, et al. No effect of fibrin sealant on drain output or functional recovery following simultaneous bilateral total

- knee arthroplasty: a randomized, double-blind, placebocontrolled study. *Acta Orthop* 2013;84(2):153–158.
106. Gasparini G, Papaleo P, Pola P, Cerciello S, Pola E, Fabbriciani C. Local infusion of norepinephrine reduces blood losses and need of transfusion in total knee arthroplasty. *Int Orthop* 2006;30(4): 253–256.
 107. Malone KJ, Matuszak S, Mayo D, Greene P. The effect of intraarticular epinephrine lavage on blood loss following total knee arthroplasty. *Orthopedics* 2009;32(2):100.
 108. Speck M, Jakob R, Brinkmann KE. Blood loss after total knee arthroplasty in relation to positioning 70o flexion v extension. *J Bone Joint Surg* 1999;81B(Suppl 11):245.
 109. Rogério Franco de Araujo Goes, Anselmo Fernandes da Silva, Fábio Soares Lyra, Fabricio Bolpato Loures, Idemar Monteiro Da Palma, Hugo Alexandre de Araujo de Barros Cobra, Pedro José Labronici. Prospective randomized study after the use of drains in total knee arthroplasty with implant *Rev Bras Ortop.* 2013;48(3):257-262.
 110. Tai TW, Yang CY, Jou IM, Lai KA, Chen CH. Temporary drainage clamping after total knee arthroplasty: a metaanalysis of randomized controlled trials. *J Arthroplasty.* 2010;25(8):1240-5.
 111. Nadler SB, Hidalgo JH, Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery* 1962;51(2):224.
 112. Outerbridge RE, The etiology of chondromalacia patellae. *J Bone Joint Surg* 43B: 752-57, 1961.
 113. Georgiadis AG, Muh SJ, Silverton CD, WeirRM, LakerMW: A prospective doubleblind placebo controlled trial of topical tranexamic acid in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2013;28(suppl 8):78-82.
 114. Panteli M, Papakostidis C, Dahabreh Z, Giannoudis PV: Topical tranexamic acid in total knee replacement: A systematic review and meta-analysis. *Knee* 2013;20(5):300-309.
 115. MacGillivray RG, Tarabichi SB, Hawari MF, Raouf NT: Tranexamic acid to reduce blood loss after bilateral total knee arthroplasty: A prospective, randomized double blind study. *J Arthroplasty* 2011;26(1):24-28.

116. Nielsen CS, Jans S, Ørsnes T, Foss NB, Troelsen A, Husted H. Combined Intra-Articular and Intravenous Tranexamic Acid Reduces Blood Loss in Total Knee Arthroplasty: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2016 May 18;98(10):835-41. doi: 10.2106/JBJS.15.00810.
117. Benoni G, Fredin H: Fibrinolytic inhibition with tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusion after knee arthroplasty: A prospective, randomised, double-blind study of 86 patients. *J Bone Joint Surg Br* 1996;78(3):434-440.
118. Chimento GF, Huff T, Ochsner JL Jr, Meyer M, Brandner L, Babin S: An evaluation of the use of topical tranexamic acid in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2013;28(suppl 8):74-77.
119. Huang Z, Ma J, Shen B, Pei F: Combination of intravenous and topical application of tranexamic acid in primary total knee arthroplasty: A prospective randomized controlled trial. *J Arthroplasty* 2014;29 (12):2342-2346.
120. Irwin A, Khan SK, Jameson SS, Tate RC, Copeland C, Reed MR: 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):1556-1561.
121. Alipour M, Tabari M, Keramati M, Zarmehri AM, Makhmalbaf H: Effectiveness of oral tranexamic acid administration on blood loss after knee arthroplasty: A randomized clinical trial. *Transfus Apher Sci* 2013;49(3):574-577.
122. 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. *Anesth Analg* 2004;99 (6):1679-1683.
123. Kim TK, Chong CB, Koh IJ. Practical issues for the use of tranexamic acid in total knee arthroplasty: a systematic review. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2013;(Mar):31.
124. Thorpe CM, Murphy WG, Logan M. Use of aprotinin in knee replacement surgery. *Br J Anaesth* 1994;73(3):408–410.

125. Gillette BP, DeSimone LJ, Trousdale RT, Pagnano MW, Sierra RJ. Low risk of thromboembolic complications with tranexamic acid after primary total hip and knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2013;471(1):150–154.
126. Zhang H, Chen J, Chen F, Que W. The effect of tranexamic acid on blood loss and use of blood products in total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2012; 20(9):1742–1752.
127. Kagoma YK, Crowther MA, Douketis J, Bhandari M, Eikelboom J, Lim W. Use of antifibrinolytic therapy to reduce transfusion in patients undergoing orthopedic surgery: a systematic review of randomized trials. *Thromb Res* 2009;123(5):687–696.
128. Onodera T, Majima T, Sawaguchi N, Kasahara Y, Ishigaki T, Minami A. Risk of deep venous thrombosis in drain clamping with tranexamic acid and carbazochrome sodium sulfonate hydrate in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2012;27(1):105–108.
129. Sundström A, Seaman H, Kieler H, Alfredsson L. The risk of venous thromboembolism associated with the use of tranexamic acid and other drugs used to treat menorrhagia: a case-control study using the General Practice Research Database. *BJOG* 2009;116(1):91–97.
130. Seo JG, Moon YW, Park SH, Kim SM, Ko KR (2012) The comparative efficacies of intra-articular and IV tranexamic acid for reducing blood loss during total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. doi:10.1007/s00167-012-2079-2.
131. Maniar RN, Kumar G, Singhi T, Nayak RM, Maniar PR (2012) Most effective regimen of tranexamic acid in knee arthroplasty: a prospective randomized controlled study in 240 patients. *Clin Orthop Relat Res* 470:2605–2612.
132. Tanaka N, Sakahashi H, Sato E, Hirose K, Ishima T, Ishii S (2001) Timing of the administration of tranexamic acid for maximum reduction in blood loss in arthroplasty of the knee. *J Bone Joint Surg Br* 83:702–705.
133. Wong J, Abrishami A, El Beheiry H, Mahomed NN, Roderick Davey J, Gandhi R, Syed KA, Muhammad Ovais Hasan S, De Silva Y, Chung F

(2010) Topical application of tranexamic acid reduces postoperative blood loss in total knee arthroplasty: a randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg Am* 92: 2503–2513.

- 134.** Xiaoyong Chen, Xiaorui Cao, Chongfei Yang, Kai Guo, Qingsheng Zhu, Jinyu Zhu. Effectiveness and Safety of Fixed-Dose Tranexamic Acid in Simultaneous Bilateral Total Knee Arthroplasty: A Randomized Double-Blind Controlled Trial *The Journal of Arthroplasty* (2016) 1-5.
- 135.** Oztaş S, Ozturk A, Akalin Y, Sahin N, Ozkan Y, Otuzbir A, Avcu B. The effect of local and systemic application of tranexamic acid on the amount of blood loss and allogeneic blood transfusion after total knee replacement. *Acta Orthop Belg.* 2015 Dec;81(4):698-707.
- 136.** Gomez-Outes A, Terleira-Fernandez AI, Suarez-Gea ML, et al. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. *BMJ* 2012;344:e3675.
- 137.** Januel JM, Chen G, Ruffieux C, et al. Symptomatic in-hospital deep vein thrombosis and pulmonary embolism following hip and knee arthroplasty among patients receiving recommended prophylaxis: a systematic review. *JAMA* 2012;307(3):294.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen değerli hocamlarım sayın Doç. Dr. Yüksel ÖZKAN'a, sayın Doç. Dr. Alpaslan ÖZTÜRK'e, sayın Doç. Dr. Namık ŞAHİN'e, ilk baş asistanım sayın Op. Dr. Ali TURGUT'a, değerli baş asistanlarım Op. Dr. Yavuz AKALIN ve Op. Dr. Nazan Çevik'e sabırları ve emekleri için teşekkürlerimi sunarım.

Bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, eğitimimde desteklerini esirgemeyen sayın Op. Dr. Ali OTUZBİR, Op. Dr. Erdeniz Duygulu, Op. Dr. Atakan SUBAŐI'na teşekkürlerimi sunarım.

Kıdemli asistanlarım Op. Dr. Bangin Bekir CANDAN ve Op. Dr. Gökhan CANSABUNCU başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma destekleri ve yardımları için teşekkürlerimi sunarım.

Poliklinik eğitimim boyunca beraber çalıştığım Sevgi ÖZDEDE'ye, tüm servis - ameliyathane hemşirelerine, servis eğitimim esnasında yoğun iş yükünü beraber omuzladığımız, özverilerini esirgemeyen Hasibe Hanım, Ayşegül Hanım ve Temel Bey başta olmak üzere tüm servis personellerine yardımlarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Güzel anılarla hep yanımda olan babam Yaşar ŞAHİN'e, zor günleri beraber aştığımız annem Esmâ ŞAHİN ve kardeşim Onur Erdem ŞAHİN'e, sabır ve hoşgörüsünü esirgemeyen sevgili eşim Zeynep Anıl ŞAHİN'e teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

03.10.1986 tarihinde Bursa Osmangazi ilçesinde doğdum. 1991 yılında Bursa Altıparmak Fethi Açıncıçek İlköğretim okulunda eğitim ve öğretim hayatıma başladım. İlköğretimimi Bursa Özel Nezir Tunçsiper İlköğretim Okulu'nda tamamladıktan sonra, orta öğretim ve lise eğitimime Bursa Nilüfer Milli Piyango Anadolu Lisesi'nde devam ettim. 2004 yılında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde lisans eğitimime başladım ve 2010 yılında mezun oldum. 2010 yılında Şırnak Cizre Toplum Sağlığı Merkezi'nde mecburi hizmet görevime başladım. 2011 İlkbahar Tıpta Uzmanlık Sınavı'nı kazanarak, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı'nda ihtisas eğitimime başladım. Araştırma görevlisi olarak görevime devam etmekteyim.

