



Total diz artroplastisinde eklem içi tranekzamik asit uygulaması sistemik uygulama kadar etkin ve güvenilir midir? Tek merkez, randomize, kontrollü çalışma

Is intraarticular administration of tranexamic acid efficient and safe as systemic administration in total knee arthroplasty? Single center, randomized, controlled trial

Dr. A. Turgay Çavuşoğlu, Dr. Tacettin Ayanoğlu, Dr. Erdinç Esen,
Dr. Hakan Atalar, Dr. Sacit Turanlı

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada primer total diz artroplastisi uygulanan hastalarda eklem içi ve intravenöz tranekzamik asit uygulamaları etkinlik ve güvenilirlik açısından karşılaştırıldı.

Hastalar ve yöntemler: Bu tek merkezli, randomize, kontrollü çalışmaya Ocak 2015 - Haziran 2015 tarihleri arasında primer osteoartrit tanısıyla üç cerrah tarafından primer total diz artroplastisi uygulanan 60 hasta (8 erkek; 52 kadın; ort. yaş 67.8 yıl; dağılım 53-87 yıl) dahil edildi. Hastalar üç gruba ayrıldı. Grup 1 ve grup 2'deki hastalara sırasıyla 2 g intravenöz tranekzamik asit ve 2 g eklem içi tranekzamik asit uygulandı. Grup 3'teki hastalara tranekzamik asit uygulanmadı. Ameliyat öncesi ve sonrası hemoglobin farklılığı, drenajlardan gelen kan volümü ve transfüzyon oranı incelendi.

Bulgular: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; drenaj toplam kan kaybı, ameliyat öncesi ve sonrası hemoglobin farklılığı ve kan transfüzyonu ihtiyacı açısından grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı farklılık yoktu.

Sonuç: Hem eklem içi hem intravenöz tranekzamik asit uygulaması kan kaybını ve transfüzyon ihtiyacını azaltmaktadır ve iki teknik arasında güvenilirlik açısından anlamlı bir farklılık yoktur.

Anahtar sözcükler: Kan kaybı; kan transfüzyonu; total diz artroplastisi; tranekzamik asit.

ABSTRACT

Objectives: This study aims to compare the efficiency and safety of intraarticular and intravenous tranexamic acid administration in patients who were performed primary total knee arthroplasty.

Patients and methods: This single center, randomized, controlled trial included 60 patients (8 males, 52 females; mean age 67.8 years; range 53 to 87 years) who were performed primary total knee arthroplasty by three surgeons due to a diagnosis of primary osteoarthritis between January 2015 and June 2015. Patients were separated into three groups. Patients in group 1 and group 2 were administered 2 g intravenous tranexamic acid and 2 g intraarticular tranexamic acid, respectively. Patients in group 3 were not administered tranexamic acid. Pre- and postoperative hemoglobin difference, volume of blood collected in drains, and transfusion rate were analyzed.

Results: Compared with the control group, there was no significant difference between group 1 and group 2 in terms of total blood loss from the drain, pre- and postoperative hemoglobin difference, and the need for blood transfusion.

Conclusion: Both intraarticular and intravenous administrations reduce blood loss and need for transfusion and there is no significant difference between the two techniques in terms of safety.

Keywords: Blood loss; blood transfusion; total knee arthroplasty; tranexamic acid.

İnsanların yaş ortalaması arttıkça osteoartrit görülme sıklığı da artmaktadır. Total diz artroplastisi (TDA), ileri evre osteoartriti olan hastalarda ağrıyı azaltmak ve hareket açıklığını artırmak amacıyla günümüzde sıkça uygulanmaktadır.^[1]

Yapılan çalışmalarda TDA sırasında kan kaybı 1000-1790 mL,^[2] kan transfüzyonu ihtiyacı ise %10-38^[3] olarak belirtilmektedir. Transfüzyon gereksiniminin artması ise ek finansal maliyetler, hemolitik reaksiyon riskleri, viral hastalık bulaşma riski gibi sorunları beraberinde getirmektedir.^[4] Tranekzamik asit kullanımı ile kanama miktarı önemli ölçüde azalmaktadır; buna bağlı olarak da hipovolemik yan etkilerin, yara iyileşmesindeki gecikmelerin ve eklem içi hematoma oluşumunun azaldığı öne sürülmektedir. Tüm bu olumlu etkiler ameliyat sonrası erken rehabilitasyon uygulamasına olanak sağlamaktadır.^[5]

Tranekzamik asit, uzun zamandır çeşitli cerrahi dallarda uygulanmakla birlikte, son yıllarda ortopedik cerrahi alanında da uygulanmaya başlanan bir fibrinolizis inhibitörü ve plasminojen aktivatörüdür. Hem intravenöz hem de eklem içi tranekzamik asit uygulaması kan kaybını ve kan transfüzyonu gereksinimini azaltma amacını gütmektedir. İntravenöz uygulamanın etkinliği hakkında literatürde çok sayıda çalışma olmasına rağmen eklem içi uygulama hakkında daha az sayıda çalışma bulunmaktadır.^[6-10] Bizim çalışmamızda hem intravenöz hem de eklem içi uygulamada 2 g tranekzamik asit kullanıldı. Bunun iki yöntem etkinliğini karşılaştırma yönünde güvenilir bir parametre olacağı düşünüldü.

Bu çalışmanın amacı, primer TDA uyguladığımız hastalarda intravenöz ve eklem içi tranekzamik asit uygulamalarını etkinlik yönü ile karşılaştırmaktır.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Ocak 2015 - Haziran 2015 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği'nde primer osteoartrit tanısıyla 3 cerrah tarafından primer TDA uygulanan 60 hasta (8 erkek, 52 kadın; ort. yaş 67.8 yıl; dağılım 53-87 yıl) tek merkezli, randomize, kontrollü planlanan bu çalışmaya dahil edildi. Kardiyovasküler, serebrovasküler, tromboembolik sorunların, pıhtılaşma bozukluklarının olması ve eş zamanlı iki taraflı TDA uygulanmış olması dışlama kriterleri olarak belirlendi.

Hastalar üç gruba ayrıldı. Hastalar ameliyat randevu sırasına göre randomize edildi. Gruplar, her grupta 20 hasta olacak şekilde oluşturuldu. Grup 1'deki hastalara 2 g intravenöz tranekzamik asit; grup 2'deki hastalara 2 g eklem içi tranekzamik asit uygulandı. Grup 3'deki hastalara ise tranekzamik asit

uygulanmadı. Grup 1'deki hastalara her biri 1 g olacak şekilde iki doz intravenöz tranekzamik asit uygulandı. İlk doz turnike şişirilmeden 15 dakika önce uygulanırken, ikinci doz turnike indirilmeden 15 dakika önce uygulandı. Grup 2'de ise 2 g tranekzamik asit 100 mL serum fizyolojik solüsyon ile dilue edilerek, turnike indirilmeden hemen önce ve beş dakika süre ile insizyon alanında göllendirilerek uygulandı.

Hastaların hepsine üç farklı cerrah tarafından aynı cerrahi işlem uygulandı. Medial parapatellar yaklaşım uygulandı. Cerrahi öncesi turnike kullanıldı ve 400 mmHg basınca şişirildi. Yara kapatılmadan önce Hemovak dren (Bıçakçılar Tıbbi Cihazlar Sanayi ve Ticaret A.Ş., İstanbul, Türkiye) yerleştirildi, yara kapatıldıktan sonra dren açıldı ve turnike indirildi. Ameliyat sonrası izlem ve takipler aynı araştırmacılar tarafından yapıldı. Drenden gelen kanama miktarı üç saat aralarla 24 saat takip edildi. Kan transfüzyonu endikasyonu, ameliyat sonrası hemoglobin düzeyinin 10 g/dL'nin altına düşmesi olarak belirlendi.

İstatistiksel analiz

Drenden gelen kan miktarı ve ameliyat öncesi ve sonrası hemoglobin farkı ANOVA ve Dunnett testi ile değerlendirildi. Pearson ki-kare testi kan transfüzyon miktarını değerlendirmek için kullanıldı. Örneklem sayısının az olması nedeniyle veriler değerlendirilemediğinde, Fischer testi uygulandı. Veri analizleri Windows için PASW 18.0 versiyon yazılım programı (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı.

Protokol Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri Lokal Etik Kurulu tarafından onaylandı (9 Mart 2015)/ (Sayı: 25901600-217).

BULGULAR

Ameliyat öncesi ve sonrası ortalama hemoglobin düzeyi üç grupta da benzer değerlerde bulundu. Ortalama hemoglobin düşüşü 2.23 g/dL olarak hesaplandı ve her üç grupta da benzer bulundu. Gruplar arasında, ameliyat öncesi hemoglobin düzeyleri, ameliyat sonrası hemoglobin düzeyleri ve ortalama hemoglobin düşüşü açısından anlamlı fark bulunmadı (Tablo I).

Drenden gelen kan miktarı, hem eklem içi uygulanan grupta hem de intravenöz uygulanan grupta kontrol grubuna kıyasla anlamlı oranda düşük bulundu (p=0.001), (Tablo I). Drenden gelen toplam kan kaybı açısından grup 1 ile grup 2 arasında fark bulunmadı.

Toplam dokuz hastaya (%15) transfüzyon gereksinimi oldu. Bu hastaların sekizi kontrol grubunda iken, biri eklem içi uygulanan grupta idi (Tablo II).

TABLO I
Veriler

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
Drenden gelen kanama miktarı (cc)	400.00	422.50	915.00	0.001
Ameliyat öncesi hemoglobin (g/dL)	13.5	12.9	12.9	0.309
Ameliyat sonrası hemoglobin (g/dL)	11.3	10.9	10.4	0.106
Ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası hemoglobin farkı (g/dL)	2.19	2.01	2.48	0.353
Yan etkiler	–	–	–	
Kan transfüzyonu	0	1	8	0.001
Mortalite	0	0	0	

Drenden gelen kan miktarı ve ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası hemoglobin farkı ANOVA ve Dunnett testi ile değerlendirildi.

Hastalar ameliyat sonrası üç ay takip edildi. Hiçbir hastada derin ven trombozu (DVT) veya pulmoner emboli (PE) gibi ilaç yan etkisi saptanmadı.

TARTIŞMA

Bu çalışmadan elde edilen en önemli bulgu tranekzamik asitin paranteral veya eklem içi uygulamasının benzer etkinlikte olduğunun ortaya konmuş olmasıdır. Bu yaklaşım eklem içi tranekzamik asit kullanımının ortopedik cerrahide yeri olduğu düşüncesini doğrular niteliktedir.

Total diz artroplastisinde ameliyat sonrası kan kaybını azaltmak için değişik yöntemler kullanılmaktadır. Turnike kullanılmaması ile direkt hemostaz, turnike kullanıldığında yine direkt hemostaz amaçlı yara kapatılmadan turnikenin sonlandırılması, hemodilüsyon, hipotansif anestezi ve antifibrinolitik ajan uygulamaları bu yöntemlerden bazılarıdır.

Çalışmamızda, TDA cerrahisinde intravenöz tranekzamik asit uygulaması ile eklem içi tranekzamik asit uygulaması etkinlik yönünden karşılaştırıldı. Karşılaştırmada bir standart olması amaçlanarak her iki yöntemde de 2 g tranekzamik asit dozu kullanıldı. Literatür taramasında eklem içi uygulamayla ilgili birçok çalışmaya rastlandı, ancak doğru doz kullanımı konusunda bir fikir birliği olmadığı görüldü.^[11] Verilen intravenöz dozların etkisi daha önceki randomize

linik çalışmalarda kanıtlanmıştı.^[10,12] Son çalışmalarda 2 g eklem içi uygulamanın diğer dozlardan daha etkili olduğu belirtilmiştir.^[9] Bu nedenle çalışmamızda tranekzamik asiti intravenöz ve eklem içi olarak 2 g uyguladık.

Çalışmamızda, TDA sırasında tranekzamik asit uygulamasında, eklem içi ve intravenöz uygulama arasında etki ve güvenlik açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Bu sonuçlar literatürle uyumlu idi. Gomez-Barena ve ark. TDA hastalarında eklem içi tranekzamik asit uygulaması ile 2 doz intravenöz tranekzamik asit uygulamasının kan kaybını engelleme düzeyini karşılaştırmışlar ve etki ile güvenlik açısından fark bulamamışlardır.^[13]

Yara kapatıldıktan sonra ilacı eklem içine uygulamak, yara kapanmadan önce eklemi yıkamak ve ilacı drenden enjekte etmek gibi eklem içi uygulamayla ilgili farklı yöntemler bulunmaktadır.^[14-16] Biz tranekzamik asiti doğrudan eklem içi ve etrafındaki yumuşak dokulara yara içerisinde göllendirerek uygulamaya karar verdik.

Literatürde, eklem içi ve intravenöz tranekzamik asit uygulamalarını içeren çalışmalarda DVT veya PE oranlarında artış olmadığı belirtilmiştir.^[17] İntravenöz tranekzamik asit uygulanacak hastalarda en çok dikkat edilmesi gereken konu hasta seçimidir. İntravenöz tranekzamik asit uygulamasının DVT ve PE öyküsü olan hastalar ile tromboembolik sorunları ve kardiyolojik

TABLO II
Kan transfüzyonu

	Grup 1		Grup 2		Grup 3		Toplam		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Kan transfüzyonu (–)	20	39.2	19	37.3	12	23.5	51	100.0	
Kan transfüzyonu (+)	0*	0	1*	11.1	8	88.9	9	100.0	0.001*
<i>Toplam</i>	20	33.3	20	33.3	20	33.3	60	100.0	

* Pearson ki kare testi kan transfüzyon miktarını değerlendirmek için kullanıldı.

sorunları olan hastalara yapılmamasına özen gösterilmelidir. Eklemde ilaç emiliminin az olması nedeniyle eklem içi uygulamalarda bu riskler intravenöz uygulamaya göre daha azdır. Eklem içi uygulama sonrası periferik kan örneklerindeki tranekzamik asit oranı intravenöz uygulamaya göre ciddi oranda az bulunmuştur.^[18] Çalışmamızda klinik gözlem olarak ani hipotansiyon gibi ameliyat sonrası sistemik yan etkilerin intravenöz olarak daha az rastlandığı gözlemlendi.

Çalışmamızda birtakım kısıtlamalar bulunmaktadır. Üç grupta da tekrar ameliyat-ameliyat sonrası hemoglobin farkı benzer iken, kan transfüzyonu gereksinimi gruplar arasında farklılık göstermektedir. Gruplarda sırasıyla; 0, 1, 8 ünite kan transfüzyonu gerekli oldu. Biz bu durumu, grup 3'teki hastaların ameliyat öncesi hemoglobin düzeylerinin rastlantısal olarak transfüzyon için gereken eşik değere yakın olmasına bağlıyoruz. Kontrollü, randomize bir çalışma planmasına rağmen, rastlantısal olarak böyle bir farklılık ortaya çıktı.

Sonuç olarak, çalışmamızda 2 g eklem içi ve 2 g intravenöz tranekzamik asit uygulamalarının benzer etkinlik ve güvenilirlikte olduğu gösterildi. Hem eklem içi hem de intravenöz uygulama kan kaybını ve transfüzyon ihtiyacını azaltmaktadır. Ancak her iki grup arasında güvenilirlik açısından önemli bir fark gözlemlenmedi. Total diz artroplastisi sırasında tranekzamik asit uygulaması ile ameliyat sonrası diz içinde hematoma oluşumunu önemli ölçüde azaldığı gözlemlendi. Bunun da erken ameliyat sonrası rehabilitasyona olanak sağladığı düşünüldü.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Boya H, Özcan Ö, Maralcan G. An investigation of consistency between posterior condylar axis +3 degree external rotation line and clinical transepicondylar axis line techniques in primary total knee arthroplasty. *Eklem Hastalik Cerrahisi* 2014;25:70-4.
- Bong MR, Patel V, Chang E, Issack PS, Hebert R, Di Cesare PE. Risks associated with blood transfusion after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2004;19:281-7.
- 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;87:1480-2.
- Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. *Blood* 2009;113:3406-17.
- Aydın BK, Altan E, Acar MA, Erkoçak ÖF, Ugraş S. Effect of Ankaferd blood stopper® on tendon healing: an experimental study in a rat model of Achilles tendon injury. *Eklem Hastalik Cerrahisi* 2015;26:31-7.
- Atik OS. Does tranexamic acid reduce blood loss and blood transfusion requirement in knee arthroplasty? *Eklem Hastalik Cerrahisi* 2012;23:166-7.
- Kim TK, Chang CB, Koh IJ. Practical issues for the use of tranexamic acid in total knee arthroplasty: a systematic review. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2014;22:1849-58.
- 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;94:1153-9.
- 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;20:1742-52.
- Panteli M, Papakostidis C, Dahabreh Z, Giannoudis PV. Topical tranexamic acid in total knee replacement: a systematic review and meta-analysis. *Knee* 2013;20:300-9.
- Wong J, Abrishami A, El Beheiry H, Mahomed NN, Roderick Davey J, Gandhi R, et al. Topical application of tranexamic acid reduces postoperative blood loss in total knee arthroplasty: a randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg [Am]* 2010;92:2503-13.
- Tanaka N, Sakahashi H, Sato E, Hirose K, Ishima T, Ishii S. Timing of the administration of tranexamic acid for maximum reduction in blood loss in arthroplasty of the knee. *J Bone Joint Surg [Br]* 2001;83:702-5.
- Gomez-Barrena E, Ortega-Andreu M, Padilla-Eguiluz NG, Pérez-Chrzanoska H, Figueredo-Zalve R. Topical intra-articular compared with intravenous tranexamic acid to reduce blood loss in primary total knee replacement: a double-blind, randomized, controlled, noninferiority clinical trial. *J Bone Joint Surg [Am]* 2014;96:1937-44.
- Aguilera X, Martinez-Zapata MJ, Bosch A, Urrütia G, González JC, Jordan M, et al. Efficacy and safety of fibrin glue and tranexamic acid to prevent postoperative blood loss in total knee arthroplasty: a randomized controlled clinical trial. *J Bone Joint Surg [Am]* 2013;95:2001-7.
- Mutsuzaki H, Ikeda K. Intra-articular injection of tranexamic acid via a drain plus drain-clamping to reduce blood loss in cementless total knee arthroplasty. *J Orthop Surg Res* 2012;7:32.
- Ishida K, Tsumura N, Kitagawa A, Hamamura S, Fukuda K, Dogaki Y, et al. Intra-articular injection of tranexamic acid reduces not only blood loss but also knee joint swelling after total knee arthroplasty. *Int Orthop* 2011;35:1639-45.
- 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;186:318-27.
- Sa-Ngasoongsong P, Channoom T, Kawinwonggowit V, Woratanarat P, Chanplakorn P, Wibulpolprasert B, et al. Postoperative blood loss reduction in computer-assisted surgery total knee replacement by low dose intra-articular tranexamic acid injection together with 2-hour clamp drain: a prospective triple-blinded randomized controlled trial. *Orthop Rev (Pavia)* 2011;3:12.