

Originalni članak**EFEKTI TOPIKALNE PRIMENE
TRANEKSAMIČNE KISELINE NA
KRVARENJE U HIRURGIJI KOLENA –
RETROSPEKTIVNA STUDIJA (Topikalna
primena traneksamične kiseline u hirurgiji
kolena)**

Marijana Milovanović¹, Igor Vasković²,
Vojislava Nešković^{1,2}

¹Medicinski fakultet VMA, Univerzitet odbrane, Beograd,
Srbija

²Klinika za anesteziologiju i intenzivnu terapiju, Vojnomedicinska
akademija, Beograd, Srbija

Rad je primljen 18.2.2021, revizija je primljena 22.2.2021, rad je
prihvaćen 10.03.2021.

Original article**EFFECTS OF TOPICAL
ADMINISTRATION OF TRANEXAMIC
ACID ON BLOOD LOSS IN TOTAL KNEE
ARTHROPLASTY – A RETROSPECTIVE
STUDY (Topical use of tranexamic acid in
total knee arthroplasty)**

Marijana Milovanović¹, Igor Vasković²,
Vojislava Nešković^{1,2}

¹Medical Faculty of the Military Medical Academy University of
Defence, Belgrade, Serbia

²Department of anesthesiology and intensive care, Military Medical
Academy, Belgrade, Serbia

Submitted February 2, 2021, Revision received February 22, 2021,
Accepted March 10, 2021

Sažetak

Uvod: Totalna artroplastika kolena (TAK) predstavlja složenu hiruršku intervenciju. Do 2030. godin, očekuje se porast broja TAK procedura do 3,48 miliona intervencija godišnje. Poseban problem u ovoj hirurgiji predstavlja perioperativno krvarenje sa gubicima od 300 do 2000 ml krvi. U velikim ortopedskim intervencijama, duži niz godina, traneksamična kiselina (TK) koristi se u cilju prevencije gubitka krvi i bržeg oporavka bolesnika. U radu su prikazana inicijalna iskustva topikalne primene TK kod TAK u našoj ustanovi. Metod: Retrospektivno su analizirani efekti topikalno primenjene TK na krvarenje u jednogodišnjem periodu. Upoređivane su dve grupe: Grupa T-TK, kod koje je topikalno primenjena traneksamična kiselina i grupa 0-TK, kod koje lek nije primenjen. Analizirani su demografski podaci, vrednosti hemoglobina i hematokrita, primena alogeničnih krvnih produkata i vrednosti hemoglobina i hematokrita prilikom njihove upotrebe, postoperativna drenaža, antikoagulantna i antitrombocitna terapija, kao i nastanak postoperativnih komplikacija. Rezultati: U studiju je uključeno 104 bolesnika, od kojih je grupu T-TK činilo 35 pacijenata, a grupu 0-TK je činilo 69 pacijenata. Na osnovu merenih parametara, pokazano je da su bolesnici sa značajno većim intraoperativnim krvarenjem dobijali traneksamičnu kiselinu topikalno. T-TK grupa bolesnika je dobijala manji broj transfuzija prvog, četvrtog, petog i šestog dana. Zaključak: Retrospektivna analiza prvih iskustava u našoj ustanovi ukazuje da su bolesnici sa značajno većim intraoperativnim krvarenjem dobijali topikalnu te-

Autor za korespondenciju: Vojislava Nešković, Klinika za anesteziologiju i intenzivnu terapiju, Vojnomedicinska akademija, 11000 Beograd, Crnotravska 17, Telefon: +381 64 177 5320, E-mail: vojkan43@gmail.com

Summary

Introduction: Total knee arthroplasty (TKA) is a complex surgical intervention. By 2030, TKA is expected to reach as much as 3.48 million interventions yearly. Perioperative bleeding is a major problem in TKA, with intraoperative blood loss from 300 to 2000 ml. In orthopedic surgery, tranexamic acid (TXA) has been used to prevent blood loss and enable faster recovery. Here we present the first experience of topically applied tranexamic acid for TKA in our hospital. Method: The effects of topical use of TXA on bleeding for the one-year period were retrospectively analyzed. Comparisons were made between two groups: the T-TK group in which TXA was topically applied, and the 0-TK group, in which the drug was not used. Demographic data, hemoglobin and hematocrit, transfusion of allogeneic blood products, intraoperative and postoperative blood loss, anticoagulant and antiplatelet therapy, and the occurrence of postoperative complications were analyzed. Results: The study included 104 patients, 35 in the T-TK group and 69 in the 0-TK group. It was shown that patients with significantly higher intraoperative bleeding received topical TXA. Patients in the T-TK group received fewer transfusions on the first, fourth, fifth, and sixth days. Conclusion: Analysis of the initial use of topical tranexamic acid in our hospital indicates that patients with more intraoperative bleeding were those to receive the treatment. There is a need for better-defined indications for the topical use of TXA,

Corresponding author: Vojislava Nešković, Clinic for Anesthesiology and Critical Care, Military Medical Academy, 11000 Belgrade, Crnotravska 17, Serbia, Telephone: +381 64 177 5320, E-mail: vojkan43@gmail.com

rapiju TK. Postoji potreba za jasnije definisanim indikacijama za topikalnu primenu ovog leka, posebno kao alternativna kod pacijenata koji su u većem riziku za nastanak tromboembolijskih komplikacija.

Ključne reči: totalna artroplastika kolena; traneksamična kiselina; intraoperativne komplikacije; krvarenje; autologna transfuzija.

Uvod

Totalna artroplastika kolena (TAK) predstavlja složenu hiruršku proceduru koja se izvodi kod pacijenata sa umerenom ili uznapredovalom degenerativnom bolešću kolena. Smatra se da čak 12% osoba starijih od šezdeset godina ima simptomatski osteoartritis koji može da se leči hirurški¹. Kod muškaraca se beleži porast učestalosti TAK za 1,6%, a kod žena za 3,2% na godišnjem nivou^{2,3}, tako da se do 2030. godine očekuje porast broja intervencija, i to na do 3,48 miliona intervencija godišnje^{2,3}.

Perioperativno krvarenje predstavlja poseban problem u ovoj vrsti hirurgije, gde se gubici krvi kreću u opsegu od 300 do 2000 ml¹⁻⁵. Povećano krvarenje povezano je sa usporenim oporavkom, učestalijim komplikacijama, povećanim troškovima lečenja i smanjenim zadovoljstvom pacijenata^{6,7}. Najvažniji faktor koji doprinosi krvarenju je hirurška trauma, koja indukuje aktivaciju koagulacione kaskade i lokalne fibrinolize, a koje su dodatno podstaknute skidanjem Esmarhove povesci na kraju operacije¹. Procenjuje se da se 65% gubitaka krvi dešava u prvih osam sati od intervencije, a koji dovode do postoperativne anemije⁵. Potrebu za perioperativnom transfuzijom ima 10–67% pacijenata podvrgnutih ovoj proceduri^{1,5,8}. Oko 10% jedinica krvi, unutar zdravstvene ustanove, koristi se za ortopedске procedure, od čega je 40% pacijenata sa totalnom artroplastikom kolena i kuka³.

Primena alogenih krvnih produkata, iako efektivna u nadoknadi izgubljenog volumena, povezana je sa: povećanim morbiditetom i mortalitetom^{1,3,9}, rizikom od prenosa transfuzijski transmisivnih bolesti, nastankom alergijskih i hemolitičkih reakcija, hirurškom infekcijom i venskim tromboembolizmom^{6,8,10}. U cilju prevencije gubitka krvi i bržeg oporavka bolesnika, u velikim ortopedskim intervencijama se koristi traneksamična kiselina (TK), koja deluje kao antifibrinolitik. Kompetitivno se vezuje za lizin vezujuća mesta na molekulu

particularly as an alternative for patients who are at higher risk of developing thromboembolic complications.

Key words: Knee arthroplasty; total; Tranexamic acid; Intraoperative Complications; Bleeding; Autologous Blood Transfusion.

lu plazminogena, što onemogućava konverziju plazminogena u plazmin i sprečava degradaciju fibrina. Primenjuje se u intravenskoj, topikalnoj i oralnoj formi. Maksimum koncentracije u plazmi postiže se nakon pet do petnaest minuta od intravenske primene, trideset minuta nakon topikalne i dva sata nakon oralne primene. Eliminise se preko bubrega, zbog čega je potrebna korekcija doze kod bubrežnih bolesnika^{1,5}.

Poslednjih godina dokazana je bezbednost i efikasnost ovog leka, kao i povoljan odnos troškova i korisnih efekata^{1,2,5,8,9,11-13}. Iako je primena TK široko prihvaćena, ne samo u ortopediji već i u drugim hirurškim granama koje prati značajno perioperativno krvarenje, nisu do kraja poznate prednosti i efikasnosti različitog načina primene ovog leka u smanjenju perioperativnog krvarenja i količini transfuzije, kao i bezbednosti ovog leka, posebno u populaciji sa prethodnim tromboembolijskim događajima⁷. Takođe, još uvek nisu poznate jasne kontraindikacije za primenu TK, iako se preporučuje obazrivost kod postojanja arterijske tromboze, bubrežne insuficijencije, subarahnoidalne hemoragije i epilepsije^{5,7}.

Topikalna primena TK u ortopedskoj hirurgiji je jednostavna, pri čemu se očekuje podjednaka efikasnost u smanjenju perioperativnog krvarenja, sa poboljšanjem bezbednosnog profila samog leka i manji rizik od mogućih sistemskih efekata i tromboembolijskih komplikacija. U ovom radu su prikazana inicijalna iskustva topikalne primene TK kod TAK na Vojnomedicinskoj akademiji.

Metode

Posle dozvole dobijene od strane Etičkog komiteta Vojnomedicinske akademije, retrospektivno su analizirani efekti topikalno primenjene TK na krvarenje i postoperativnu transfuziju krvi i krvnih derivata. U studiju su uključeni svi bolesnici stariji od 18 godina, a koji su bili podvrgnuti elektivnoj

totalnoj artroplastici kolena na Vojnomedicinskoj akademiji u periodu od 1. januara do 31. decembra 2019. godine. Podaci su dobijeni uvidom u istorije bolesti i iz podataka Zdravstvenog informacionog sistema Vojnomedicinske akademije.

Primarni ciljevi studije bili su: utvrđivanje efikasnosti topikalne primene TK u smanjivanju broja transfuzija krvi kod TAK, utvrđivanje efikasnosti topikalne primene TK u smanjivanju postoperativnog krvarenja, analiza bezbednosti primenjene terapije i analiza uobičajenih postupaka nadoknade krvi i krvnih derivata kod bolesnika sa TAK.

Podaci su poređeni između dve grupe bolesnika. U grupi T-TK je TK primenjena topikalno, u dozi od 1,5 grama, nakon uklanjanja Esmarhove poveske i pre zatvaranja operativne rane, a kod grupe 0-TK je izostavljena primena TK.

Hirurški postupak

Svi pacijenti su operisani u ishemiji, uz korišćenje Turniquet poveske (300 mmHg), u opštoj ili regionalnoj anesteziji, sa ili bez plasiranja epiduralnog katetera za postoperativnu kontrolu bola. Normotermija i arterijski pritisak su kontrolisani tokom operacije. Hirurško zatvaranje rane izvršeno je po slojevima. Nakon toga je primenjen kompresivni zavoj. Šest do dvanaest sati posle operacije, uvodi se prva profilaktička doza niskomolekularnog heparina. Posle 24–48 sati od hirurške intervencije, nakon kontrolne radiografije i laboratorijskih analiza, a u zavisnosti od postoperativne drenaže, pacijenti se mobilisu.

Podaci koji su praćeni i analizirani su:

1. demografski podaci (starost, pol, komorbiditet, anesteziološki rizik – ASA skor)
2. vrednosti hemoglobina: preoperativno, 24 h nakon intervencije, prvih sedam dana od intervencije ili do otpusta pacijenta iz bolnice
3. broj jedinica krvi i krvnih derivata korišćenih u postoperativnom periodu
4. vrednosti hemoglobina prilikom uključivanja transfuzije
5. postoperativna drenaža, ukoliko je intraoperativno bio plasiran dren: ukupna drenaža 24 i 48 h nakon intervencije.

Beležene su postoperativne komplikacije: duboka venska tromboza (DVT), plućna embolija

(PE), infekcija rane, kao i sva infektivna stanja koja su praćena febrilnošću. Analizirana je dužina boravka u bolnici i mortalitet.

Statistička analiza

Studija je deskriptivna, tako da su korišćene deskriptivne statističke metode za prikaz prikupljenih podataka. Kategoričke varijable su prikazane kao proporcije. Kontinuirane varijable prikazane su kao srednja vrednost sa standardnom devijacijom kod normalne distribucije ili kao medijane, ako nemaju normalnu distribuciju. Poređenje ovih varijabli rađeno je Studentovim t testom. Poređenje kontinuiranih varijabli analizirano je jednosmernim ANOVA testom.

Rezultati

U analizu podataka uključeno je 104 bolesnika, starijih od 18 godina, kojima je učinjena totalna artroplastika kolena na Vojnomedicinskoj akademiji u periodu od 1. januara do 31. decembra 2019. godine. Prosečna starost bolesnika bila je $67,5 \pm 8,6$ godina (raspon 39–87 godina). Muškaraca je bilo 44/104 (42,3%), a žena 60/104 (57,7%).

Podaci o ASA statusu su nedostajali kod 2 pacijenta, dok je ASA status 1 imalo 3 pacijenta (2,9%), ASA status 2 imalo je 80 pacijenata (78,4%) i ASA status 3 – 19 pacijenata (18,6%). Medijana za ASA status je bila 2. Značajni komorbiditet imalo je 65 pacijenata (62,5%). Arterijsku hipertenziju je imalo 88,5% ($n = 92$) pacijenata, dijabetes melitus 21,1% ($n = 22$), kardiomiopatiju 4,8% ($n = 5$), dok je po 1,9% pacijenata ($n = 2$) imalo duboku vensku trombozu, plućnu emboliju i infarkt mozga, a anginu 6,7% pacijenata ($n = 7$).

Antitrombocitnu terapiju preoperativno nije dobio nijedan pacijent. Antikoagulantnu terapiju (niskomolekularni heparin) dobijalo je 19 pacijenata (19,2%), a podatak je nedostajao za pet pacijenata. Nije bilo razlike u intraoperativnom i postoperativnom krvarenju kod bolesnika u odnosu na preoperativno primenjenu antikoagulantnu terapiju.

Prosečno trajanje operacije je bilo 89,97 minuta (raspon 51–210 minuta) sa $SD \pm 32,429$.

Topikalno primenjenu traneksamičnu kiselinu dobilo je 35/104 bolesnika (33,7%). Intraopera-

ktivni gubici krvi su procenjeni od 0 ml do 2000 ml. Bez intraoperativnih gubitaka bilo je 77 pacijenata (74%), gubitak od 100 ml i 200 ml imalo je 6 pacijenata (5,8%), 250 ml krvi izgubilo je 2 pacijenta (2%), 300 ml 4 pacijenta (3,8%), 400 ml 3 pacijenta (2,9%), 500 ml 5 pacijenata (4,8%), dok je samo 1 pacijent imao gubitak od 2000 ml krvi (1%).

Intraoperativno je nadoknađena krv samo jednom pacijentu (1%), dato je 5 jedinica deplazma-

tisanih eritrocita i 8 jedinica trombocita. Od ukupnog broja ispitanika, samo 2 pacijenta su imala dren, na koje je postoperativno izdrenirano 1050 ml i 700 ml krvi. Bolesnici koji su topikalno dobili TK imali su statistički značajno više intraoperativne ($t = -2.780$, $p = 0.000$) i postoperativne ($t = -1.984$, $p = 0.000$) gubitke krvi (Tabela 1).

Preoperativno, hemoglobin je bio kao podatak dostupan kod samo 29 pacijenata (27,8%) i imao

Tabela 1: Intraoperativni i postoperativni gubici krvi

	Grupa	Broj pacijenata	Srednja vrednost	Standardna devijacija	Standardna greška	t	p
Intraoperativni gubitak krvi	0-TK	69	44,2	106,3	12,8	-2,780	,000
	T-TK	35	175,7	365,1	61,7		
Postoperativni gubitak krvi	0-TK	69	,0000	,0000	,0000	-1,984	,000
	T-TK	35	50,0	210,4	35,6		

Legenda: 0-TK – grupa u kojoj traneksamična kiselina nije primenjena; T-TK – grupa u kojoj je traneksamična kiselina primenjena

je srednju vrednost $133,3 \pm 14,8$ g/l (raspon 112 g/l do 162 g/l). Hematokrit je prvog postoperativnog dana bio određen kod 103 pacijenta i imao je srednju vrednost $0,35 \pm 0,05\%$ (raspon od 0,25% do 0,48%). Nije bilo statističke značajnosti između vrednosti hematokrita ispitivanih grupa za sve dane praćenja ($p > 0,05$) (Tabela 2). Postoperativno, hemoglobin je rađen: drugog postoperativnog dana za 29 pacijenata (srednja vrednost $97,7 \pm 14,2$ g/l), trećeg dana za 30 pacijenata (srednja vrednost $92,2 \pm 11,6$ g/l), četvrtog dana za 12 pacijenata (srednja vrednost $94,6 \pm 16,2$ g/l), petog dana za 16 pacijenata (srednja vrednost $96,1 \pm 10,4$ g/l), šestog dana za 17 pacijenata (srednja vrednost $98,2 \pm 15,6$ g/l), sedmog dana za 11 pacijenata (srednja vrednost $100,2 \pm 13,1$ g/l sa SD).

Upotreba jedinica krvi u postoperativnom periodu po danima predstavljena je u tabeli 3. Postoperativno, pacijenti iz T-TK grupe su statistički dobijali manji broj transfuzija prvog ($t = 1,138$, $p = 0,018$), četvrtog ($t = 1,1413$, $p = 0,005$), petog ($t = 1,734$, $p = 0,000$) i šestog dana ($t = -1,448$, $p = 0,004$) (Tabela 3). Osim febrilnosti, druge komplikacije od interesa za studiju se nisu javljale. Febrilnost se javila kod 37,5% bolesnika ($n = 39$). Razlika u pojavi febrilnosti između ove dve grupe bila je bez statističke značajnosti ($t = -1,516$, $p = 0,070$). Pacijenti su preoperativno bili hospital-

izovani u proseku $4,8 \pm 3,3$ dana (raspon 1–16), a postoperativno $7,5 \pm 1,8$ dana (raspon 4–16). Nije pokazana statistički značajna razlika u dužini preoperativne ($t = -0,526$, $p = 0,185$) i postoperativne ($t = 0,826$, $p = 0,075$) hospitalizacije između T-TK i 0-TK grupe.

Diskusija

Tokom 2019. godine, na Vojnomedicinskoj akademiji je započeta topikalna primena traneksamične kiseline, kako bi se omogućila bolja kontrola krvarenja i ekonomičnija transfuziona terapija kod bolesnika sa TAK. U ovom radu su prikazani inicijalni rezultati primenjene terapije. Pokazano je da je grupa T-TK imala značajno više intraoperativnih i postoperativnih gubitaka krvi. Međutim, traneksamična kiselina je korišćena kod pacijenata kod kojih je intraoperativno uočeno povećano krvarenje, jer je uobičajena praksa da se lek topikalno primeni posle skidanja Tourniquet poveske i pre zatvaranja hirurške rane. Bolesnici sa zadovoljavajućom hemostazom nisu dobili lek.

Iz dobijenih rezultata nije jasno da li je primenjena terapija značajno uticala na postoperativno krvarenje kod onih bolesnika koji su je primili. Pored toga, dren je intraoperativno plasiran samo onim pacijentima ($n = 2$) koji su imali veće gubitke

Tabela 2: Postoperativne vrednosti hematokrita

	Grupa	Broj pacijenata	Srednja vrednost	Standardna devijacija	t	p
Hematokrit 1. dana	0-TK	68	,3512	,05033	-0,559	,804
	T-TK	35	,3569	,04568		
Hematokrit 2. dana	0-TK	67	,3260	,05231	-0,556	,911
	T-TK	33	,3324	,05025		
Hematokrit 3. dana	0-TK	69	,3126	,03947	-0,956	,170
	T-TK	30	,3207	,04835		
Hematokrit 4. dana	0-TK	47	,3081	,04628	-1,933	,936
	T-TK	18	,3317	,04120		
Hematokrit 5. dana	0-TK	16	,2956	,04016	-1,700	,622
	T-TK	5	,3320	,04970		
Hematokrit 6. dana	0-TK	16	,3062	,03324	-0,271	,203
	T-TK	9	,3100	,04950		

Legenda: 0-TK – grupa u kojoj traneksamična kiselina nije primenjena; T-TK – grupa u kojoj je traneksamična kiselina primenjena

Tabela 3: Upotreba transfuzija u postoperativnom periodu

	Grupa	Broj pacijenata	Srednja vrednost*	Standardna devijacija*	t	p
Transfuzija krvi 1. dana	0-TK	69	,019	,493	1,138	,018
	T-TK	35	,09	,284		
Transfuzija krvi 2. dana	0-TK	69	,25	,579	,934	,059
	T-TK	35	,14	,430		
Transfuzija krvi 3. dana	0-TK	69	,30	,649	-0,076	,826
	T-TK	35	,31	,583		
Transfuzija krvi 4. dana	0-TK	69	,19	,493	1,413	,005
	T-TK	35	,06	,338		
Transfuzija krvi 5. dana	0-TK	69	,14	,493	1,734	,000
	T-TK	35	,00	,000		
Transfuzija krvi 6. dana	0-TK	69	,01	,120	-1,448	,004
	T-TK	35	,09	,373		
Transfuzija krvi 7. dana	0-TK	69	,09	,373	,397	,442
	T-TK	35	,06	,338		

Legenda: 0-TK – grupa u kojoj traneksamična kiselina nije primenjena; T-TK – grupa u kojoj je traneksamična kiselina primenjena; Srednja vrednost* – srednja vrednost upotrebljenih doza; Standardna devijacija* – standardna devijacija upotrebljenih doza

krvi (2000 ml i 500 ml). Ovi pacijenti su ujedno dobili i traneksamičnu kiselinu u cilju prevencije daljih gubitaka krvi. Primena traneksamične kiseline samo kod povećanog intraoperativnog gubitka krvi je opravdana, ali ostaje nejasno da li postoje značajni efekti topikalne terapije, i da li bi ovi bolesnici imali veće krvarenje bez terapije ili manje gubitke krvi, ukoliko bi lek dobili intravenski u drugoj fazi operacije. Takođe, najveći broj operisanih bolesnika nije imao značajno intra i postoperativ-

no krvarenje, tako da kod ovih bolesnika terapija TK nije bila potrebna.

Zbog hirurške tehnike bez drena, a sa malo intraoperativnih i postoperativnih gubitaka, jasni efekti terapije nisu mogli da se zabeleže. Izvođenjem prospektivne studije mogao bi da se ispita moguća pozitivna efekta TK, ali i da se definiše grupa bolesnika koja bi imala najviše koristi ne samo od primene leka, već i od načina na koji se on primenjuje. Iako je traneksamična kiselina u širokoj upo-

Tabela 4: Upotreba transfuzija u postoperativnom periodu izražena u procentima za celu ispitanu populaciju

	Broj jedinica		
	0	1	2
Krvni produkt i postoperativni dan	0	1	2
Deplazmatisani eritrociti 1. dana	91 (87,5%)	10 (9,6%)	3 (2,9%)
Deplazmatisani eritrociti 2. dana	88 (84,6%)	10 (9,6%)	6 (5,8%)
Deplazmatisani eritrociti 3. dana	81 (77,9%)	14 (13,5%)	9 (8,7%)
Deplazmatisani eritrociti 4. dana	93 (89,4%)	7 (6,7%)	4 (3,8%)
Deplazmatisani eritrociti 5. dana	98 (94,2%)	2 (1,9%)	4 (3,8%)
Deplazmatisani eritrociti 6. dana	101 (97,1%)	2 (1,9%)	1 (1%)
Cela krv 6. dana	103 (99%)	1 (1%)	
Deplazmatisani eritrociti 7. dana	99 (95,2%)	2 (1,9%)	3 (2,9%)
Deplazmatisani eritrociti 8. dana	103 (99%)		1 (1%)

trebi kod pacijenata koji se podvrgavaju hirurģiji kolena i kuka, njena upotreba još uvek nije standardizovana. Metaanaliza objavljena 2018. godine, koja je obuhvatila 83 studije, pokazala je da traneksamična kiselina smanjuje rizik od krvarenja i potrebu za transfuzijom tokom primarne artroplastike kuka i kolena^{14,15}.

Preporuka je da TK ne treba da se primenjuje kod pacijenata sa istorijom alergijskih reakcija, epileptičkih napada, arterijskom ili venskom trombozom, akutnom bubrežnom insuficijencijom i subarahnoidnim krvarenjem^{5,7}. Međutim, ne postoji dovoljan broj randomizovanih kliničkih studija koje se bave analizom neželjenih efekata primene traneksamične kiseline kod pacijenata sa istorijom venskog tromboembolizma, infarkta miokarda, moždanog udara ili plasiranja vaskularnih stentova. Dokazi bazirani na studijama koje su objavljene do sada ne ukazuju na povišen rizik od tromboembolijskih događaja kod pacijenata koji se podvrgavaju artroplastici kolena^{14,16}. I pored toga, kliničari su i dalje oprezni pri davanju traneksamične kiseline kod ove grupe bolesnika. Zbog toga je moguća alternativna topikalna primena TK kod ove grupe pacijenata, kao i kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom⁵⁻⁷. Koncentracije u plazmi su za oko 70% niže nakon topikalne primene¹.

Efikasnost topikalnog davanja TK je potvrđena u brojnim studijama, ali bez statističke značajnosti prilikom upotrebe niže (1,5 g) ili visoke doze (3 g) kako u pogledu gubitaka krvi, tako i u potrebi za transfuzijom krvi^{1,2,7}. U prikazanoj grupi bole-

snika, primenjena je niža doza topikalne traneksamične kiseline (1,5 g), koja je bila bez zabeleženih neželjenih efekata u posmatranom periodu.

Rutinsko uzimanje krvi za laboratorijske analize nije neophodno kod moderne TAK¹⁸. Umesto toga, samo pacijenti sa povećanim rizikom treba da se evaluiraju. To su pacijenti koji preoperativno imaju vrednosti hemoglobina ispod 130 g/l, odnosno 120 g/l, pacijenti sa kardiovaskularnim i renalnim bolestima, kao i pacijenti sa značajnim intraoperativnim gubitkom krvi¹⁹. U cilju smanjenja broja transfuzija, pa tako i komplikacija koje ona sa sobom nosi, krvne produkte treba primenjivati samo kada postoje jasne indikacije³. To podrazumeva nadoknadu krvi pri vrednostima hemoglobina ispod 80 g/l, odnosno ispod 100 g/l kod pacijenata sa izraženim simptomima anemije^{1,3,10}.

Kod prikazanih bolesnika su rađene analize krvi od prvog do šestog postoperativnog dana, prema indikacijama ordinirajućeg lekara. Iako nije bilo razlike u postoperativnim vrednostima hematokrita između dve posmatrane grupe, statistički manje transfuzija dato je u grupi kod koje je primenjena TK. Ova činjenica je u skladu sa rezultatima drugih studija, gde je topikalna primena traneksamične kiseline kod totalne artroplastike kolena smanjila rizik od transfuzije krvi za 66% u poređenju sa placebo^{14,15,19}. Međutim, kod prikazanih bolesnika nije bilo razlike u postoperativnim vrednostima hematokrita između bolesnika sa ili bez primenjene TK, tako da nije do kraja jasno koji klinički parametri su korišćeni u donošenju odluke o primeni transfuzije. U

isto vreme, bolesnici su uglavnom imali izmerene vrednosti hematokrita kao pokazatelj postoperativne anemije i indikator za primenu transfuzije, koji nije dovoljno dobar parametar. Naime, prilikom merenja vrednosti hematokrita ne koristimo direktna merenja, već komparatore koji su kalibrisani pomoću normalnih ćelija¹⁹. Iz tog razloga mogu se pojaviti greške u elektronskom određivanju eritrocita sa nedostatkom gvožđa, samim tim postoje i varijacije hematokrita¹⁹. Sa druge strane, koncentracije hemoglobina se mere direktno kalorimetrijskim metodama. Merenje se kalibriše tačno i precizno, korišćenjem referentne metode cijanmethemoglobina, za koju su dostupni međunarodni referentni preparati¹⁹. Dodatna prednost hemoglobina jeste njegova relativna stabilnost nakon venepunkcije¹⁹.

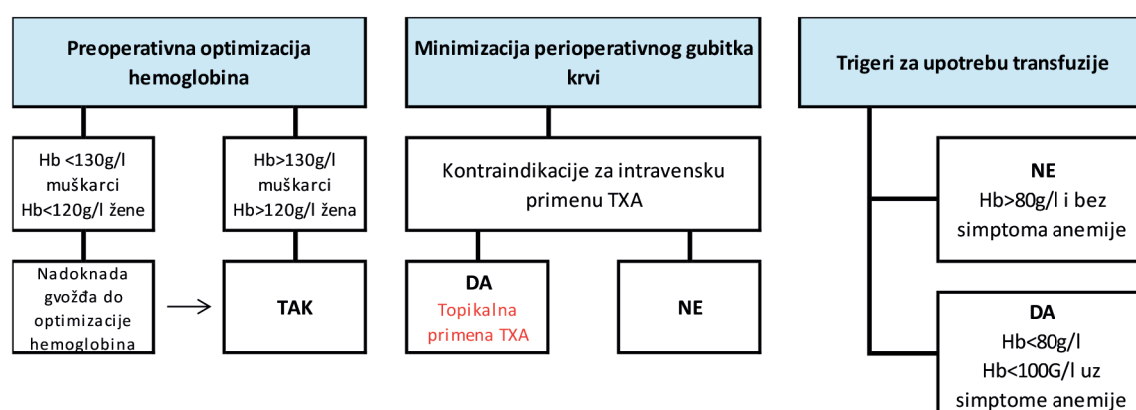
Čak 40,3% (n = 42) pacijenata je tokom postoperativnog oporavka primilo transfuziju krvi, iako nije bilo dokaza o značajnom perioperativnom krvarenju. Sama transfuzija sa sobom nosi brojne rizike (prenos transfuzijski transmisivnih bolesti, nastanak alergijskih reakcija, hemolitičkih reakcija, hirurških infekcija i venskog tromboembolizma), pri čemu nisu postojali jasni kriterijumi prilikom upotrebe krvnih komponenti^{1,3,10}. Danas se preporučuju restriktivni kriterijumi, kada krvne komponente treba primenjivati pri vrednostima hemoglobina ispod 80 g/l, odnosno ispod 100 g/l

ukoliko pacijent ima izražene simptome anemije ili bilo kakvu disfunkciju organa povezanu sa anemijom^{1,3,10}.

Kao bitan prediktor primene postoperativne transfuzije jeste preoperativna anemija¹⁰. Iz tog razloga je neophodna adekvatna preoperativna kontrola anemije, optimalne vrednosti preoperativnog hemoglobina za muškarce su preko 130 g/l, a za žene preko 120 g/l¹⁰. Ukoliko se prilikom preoperativne pripreme za elektivnu operaciju otkriju snižene vrednosti, savetuje se nadoknada fero sulfata u trajanju od 4 nedelje¹⁰. U prikazanim rezultatima nedostaje podatak o preoperativnoj vrednosti hemoglobina kod velikog broja bolesnika, tako da uticaj anemije na nadoknadu krvi nije posebno analiziran.

Da bi efekti primenjenih lekova, kao što je TK, bili iskorišćeni, treba da postoje jasne indikacije za profilaksu i lečenje krvarenja tokom TAK, što bi dovelo do smanjenja perioperativne transfuzije. Implementacijom odgovarajućih protokola za totalnu artroplastiku kolena, mogli bi da se smanje perioperativni gubici krvi i broj transfuzija prilikom ove procedure²⁰. Predlog takvog protokola dat je na grafikonu 1. Implementacijom ovog multimodalnog i multidisciplinarnog protokola mogla bi značajnije da se umani primena transfuzije, a time poboljša kvalitet lečenja pacijenata podvrgnutih TAK.

Grafikon 1: Protokol za totalnu artroplastiku kolena²¹



Legenda: Hb – hemoglobin; TAK – totalna artroplastika kolena; TXA – traneksamična kiselina

Nedostatak ove retrospektivne studije jeste nedovoljna dostupnost podataka i neadekvatno vođena medicinska dokumentacija. Unutar istorija bolesti, brojni podaci nisu mogli da se prikupe i zbog nekompletne dokumentacije ili su podaci potpuno nedostajali, što se, pre svega, odnosi na

preoperativnu krvnu sliku. Zbog toga nije postojala mogućnost da se uspešno analizira uobičajena praksa korekcije preoperativne anemije ili adekvatnost perioperativne nadoknade krvi i krvnih komponenti. Vođenje medicinske dokumentacije predstavlja važan postupak, koji može da poboljša

kvalitet lečenja i povećana bezbednost bolesnika. U cilju rešavanja navedenog problema, potrebno je da se medicinsko osoblje obučuje za pravilno prikupljanje medicinske dokumentacije unutar svake istorije bolesti, kao i da se obezbedi čuvanje svih dokumenata tokom hospitalizacije i posle hospitalizacije.

Pored toga, kod najvećeg broja operisanih bolesnika nije došlo do značajnog krvarenja (preko 80%), ni tokom niti posle operacije. Svega dva bolesnika su imala dren posle intervencije. Ovo ukazuje na veoma dobru hiruršku tehniku, koja može značajno da utiče na perioperativnu transfuzionu terapiju. Međutim, hirurške tehnike se razlikuju između različitih institucija, zbog čega primena lokalnih protokola u skladu sa rezultatima lečenja verovatno vodi ka najekonomičnijoj primeni hemostatika i optimalnoj transfuzionoj terapiji.

Zaključak

Retrospektivna analiza prvih iskustava topikalne primene TK na Vojnomedicinskoj akademiji ukazala je da je ova terapija primenjivana kod bolesnika sa većim intraoperativnim krvarenjem. Postoji potreba za jasnije definisanim indikacijama za primenu ovog leka, posebno kao alternative kod pacijenata sa većim rizikom za nastanak tromboembolijskih komplikacija. Implementacija protokola za perioperativno praćenje hemostatskih poremećaja i nadoknadu krvi mogla bi da povećala kvalitet lečenja.

Literatura

1. Wong J, Abrishami A, El Beheiry H, 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.
2. Sun Q, Li J, Chen J, et al. Comparison of intravenous, topical or combined routes of administration in patients undergoing total knee and hip arthroplasty: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2019; 9:e024350.
3. Barros MF, Ribeiro EJ, Dias RG. Blood level changes in total knee arthroplasty with and without a tourniquet. *Rev Bras Ortop.* 2017; 52:725-30.
4. Sa-Ngasoongsong P, Wongsak S, Kulachote N, Chanplakorn P, Woratanarat P, Kawinwonggowit V. Predicting factors for allogenic blood transfusion excessive postoperative blood loss after single low-dosage intra-articular tranexamic acid application in total knee replacement. *Biomed Res Int.* 2017; 17:1-7.
5. Georgiev GP, Tanchev PP, Zheleva Z, Kinov P. Comparison on topical and intravenous administration of tranexamic

acid for blood loss control during total joint replacement: Review of literature. *Journal of Orthopedic Translation.* 2018; 13:7-12.

6. Evangelista PJ, Aversano MW, Koli E, et al. Effect of tranexamic acid on transfusion rates following total joint arthroplasty: a cost and comparative effectiveness analysis. *Ortop Clin North Am.* 2017; 48:109-15.

7. Sabatini L, Atzori F. Topical intra-articular and intravenous tranexamic acid to reduce blood loss in total knee arthroplasty. *Ann Transl Med.* 2015; 3:S18.

8. Boutsiadis A, Reynolds RJ, Saffarini M, Panisset JC. Factors that influence blood loss and need for transfusion following total knee arthroplasty. *Ann Transl Med.* 2017; 5:418-26.

9. Soroceanu A, Oren JH, Smith JS, et al. Effect of antifibrinolytic therapy on complications, thromboembolic events, blood product utilization, and fusion in adult spinal deformity surgery. *Spine (Phila Pa 1976)* 2016; 41:E879-86.

10. Pujol-Nicolas A, Morrison R, Casson C, et al. Pre-operative screening and intervention for mild anemia with low iron stores in elective hip and knee arthroplasty. *Transfusion.* 2017; 57:3049-57.

11. Gilbody J, Dhotar HS, Perruccio AV, Davey JR. Topical Tranexamic Acid Reduces Transfusion Rates in Total Hip and Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2014; 29:681-84.

12. Nishihara S, Hamada M. Does tranexamic acid alter the risk of thromboembolism after total hip arthroplasty in the absence of routine chemical thromboprophylaxis? *Bone Joint J.* 2015; 97-B:458-62.

13. Zhang P, Bai J, He J, Liang Y, Chen P, Wang J, et al. A systematic review of tranexamic acid usage in patients undergoing femoral fracture surgery. *Clinical Interventions in Aging.* 2018; 13:1579-1591.

14. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, et al. The Efficacy of Tranexamic Acid in Total Knee Arthroplasty: A Network Meta-Analysis. *J Arthroplasty.* 2018; 33:3090-3098.e1.

15. Maniar RN, Kumar G, Singhi T, Nayak RM, Maniar PR. Most effective regimen of tranexamic acid in knee arthroplasty: a prospective randomized controlled study in 240 patients. *Clin Orthop Relat Res.* 2012; 470:2605-12.

16. Dai L, Bevan D, Rangarajan S, Sorensen B, Mitchell M. Stabilization of fibrin clots by activated prothrombin complex concentrate and tranexamic acid in FVIII inhibitor plasma. *Haemophilia.* 2011; 17:e944.

17. Wu XD, Xiao PC, Zhu ZL, Liu JC, Li YJ, Huang W. The necessity of routine postoperative laboratory tests in enhanced recovery after surgery for primary hip and knee arthroplasty. *Medicine.* 2019; 98:18.

18. Greco NJ, Manocchio AG, Lombardi AV, Gao SL, Adams J, Berend KR. Should postoperative haemoglobin and potassium levels be checked routinely following blood-conserving primary total joint arthroplasty? *Bone Joint J.* 2019; 101-B:25-31.

19. Kelleher BP, Wall C, O'Broin SD. Hemoglobin, not hematocrit, should be the preferred parameter for the evaluation of anemia in renal patients. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2001; 16:1085-1087.

20. Holt JB, Miller B, Callaghan JJ, Clark CR, Willenborg M, Noiseux N. Minimizing blood transfusion in total hip and knee arthroplasty through a multimodal approach. *J Arthroplasty.* 2015; 08:25.