



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



## *Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία*

### **"ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΤΡΑΝΕΞΑΜΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ΣΤΙΣ ΠΡΩΤΟΓΕΝΕΙΣ ΟΛΙΚΕΣ ΑΡΘΡΟΠΛΑΣΤΙΚΕΣ"**

υπό

**ANNA N. ΖΙΩΓΚΟΥ**

Χειρουργού Ορθοπαιδικού

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των  
απαιτήσεων για την απόκτηση του  
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης  
*«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»*

Λάρισα, 2022

## **Επιβλέπων:**

Αρναούτογλου Ελένη, *Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας*,  
Τμήμα Ιατρικής - Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

## **Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:**

Αρναούτογλου Ελένη, *Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας*,  
Τμήμα Ιατρικής - Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Ματσάγκας Μιλτιάδης, *Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής*,  
Τμήμα Ιατρικής – Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Αρναούτογλου Χριστίνα, *Ορθοπαιδικός Χειρουργός, Επιμελήτρια Α΄*  
Ορθοπαιδικής Κλινικής και Μυοσκελετικού Τραύματος,  
Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας

## **Αναπληρωματικό μέλος**

Ρούσας Νικόλαος, *Αγγειοχειρουργός*

## **Τίτλος εργασίας στα Αγγλικά:**

Registration of the tranexamic acid use in primary total joint arthroplasty.

**ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

*Στο Θωμά μου με αγάπη,  
Στην οικογένειά μου με σεβασμό,  
Στους καθηγητές μου και στον ΚΝΜ με ευγνωμοσύνη!*

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Η μετάγγιση αίματος και παραγώνων συνέβαλε καθοριστικά στην εξέλιξη της χειρουργικής, επιτρέποντας τη διεξαγωγή σύνθετων επεμβάσεων. Παρόλα αυτά, τις τελευταίες δεκαετίες καθώς η χειρουργική επιστήμη εξελίσσεται, καθίσταται αναγκαία η ανεύρεση εναλλακτικών πρακτικών με σκοπό την αναίμακτη περίθαλψη των ασθενών. Ιδιαίτερο χειρουργικό πληθυσμό αποτελούν οι ορθοπαιδικοί ασθενείς με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης περι-και διεγχειρητικής αναιμίας λόγω της πολυπλοκότητας των επεμβάσεων και της συνυπάρχουσας παθολογίας που συνοδεύει τη διεύρυνση των ορίων ηλικίας όσον αφορά τις μείζονες ορθοπαιδικές επεμβάσεις, όπως οι ολικές αρθροπλαστικές ισχίου και γόνατος. Στο εισαγωγικό μέρος γίνεται αναφορά στον ορισμό των αρθροπλαστικών αλλά και στις εξελίξεις στην Ορθοπαιδική που επηρεάζουν τις ανάγκες για μετάγγιση αίματος. Συμπερασματικά, θα διαπιστώσουμε ότι τα αντινωδολυτικά φάρμακα (στην κατηγορία όπου ανήκει και το τρανεξαμικό οξύ) είναι μια κατηγορία αιμοστατικών παραγόντων που συνέβαλαν σημαντικά στον περιορισμό των μεταγγίσεων στις ολικές αρθροπλαστικές.

## **Λέξεις- Κλειδιά:**

Tranexamic acid, primary arthroplasty, total joint arthroplasty and blood loss, intravenous tranexamic

## **Σκοπός Διπλωματικής Εργασίας :**

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας αποτέλεσε η καταγραφή της χρήσης του τρανεξαμικού οξέος στις πρωτογενείς ολικές αρθροπλαστικές των κάτω άκρων.

## **ABSTRACT**

Blood transfusion and its derivatives contributed significantly to the development of surgery, allowing the performance of complex operations. However, in recent decades, as the science of surgery evolves, it has become necessary to find alternative practices for the bloodless treatment of patients.

A special surgical population are orthopedic patients with an increased incidence of peri- and intraoperative anemia due to the complexity of the operations and the coexisting pathology that accompanies the age limit for major orthopedic surgeries, such as total joint arthroplasties.

The introductory part refers to the definition of arthroplasty but also to the developments in Orthopedic surgery that affect the needs for blood transfusions. In conclusion, we will find that antinodolytic drugs (in the category to which tranexamic acid belongs) are a class of hemostatic agents that have significantly contributed to the reduction of transfusions in total knee and hip arthroplasty.

### **Key-words :**

Tranexamic acid, primary arthroplasty, total joint arthroplasty and blood loss, intravenous tranexamic

### **Aim of the Study :**

The purpose of this study was to record the use of tranexamic acid in primary total lower limbs arthroplasty.

## **ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ**

<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....</b>	<b>4</b>
<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....</b>	<b>8</b>
<b>ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ.....</b>	<b>9</b>
<b>ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΕΠΙΒΑΡΥΝΣΗ.....</b>	<b>10</b>
<b>ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....</b>	<b>11</b>
<b>ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΥΝΝΟΣΥΡΡΟΤΗΤΑΣ.....</b>	<b>12</b>
<b>ΝΕΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ.....</b>	<b>12</b>
<b>ΑΙΤΙΕΣ ΠΟΝΟΥ ΣΤΗΝ ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ.....</b>	<b>13</b>
<b>ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΟΝΟΥ.....</b>	<b>13</b>
<b>Η ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ</b>	
<b>ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ.....</b>	<b>14</b>
<b>ΔΙΑΧΕΙΡΗΣΗ ΚΑΙ ΒΑΣΙΚΕΣ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ.....</b>	<b>14</b>
<b>ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΟΝΟ.....</b>	<b>15</b>
<b>ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΑΡΘΡΩΣΗΣ.....</b>	<b>16</b>
<b>ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ.....</b>	<b>17</b>
<b>ΑΠΩΛΕΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ ΣΤΙΣ ΟΛΙΚΕΣ ΑΡΘΡΟΠΛΑΣΤΙΚΕΣ.....</b>	<b>19</b>
<b>ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΑΝΑΙΜΙΩΝ.....</b>	<b>22</b>
<b>ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ</b>	
<b>ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΩΝ.....</b>	<b>23</b>
<b>ΤΡΑΝΕΞΑΜΙΚΟ ΟΞΥ.....</b>	<b>23</b>
<b>ΟΛΙΚΗ ΑΡΘΡΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΙΣΧΙΟΥ.....</b>	<b>25</b>
<b>ΟΛΙΚΗ ΑΡΘΡΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΓΟΝΑΤΟΣ.....</b>	<b>26</b>
<b>ΟΛΙΚΗ ΑΡΘΡΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΙΣΧΙΟΥ.....</b>	<b>27</b>
<b>ΟΛΙΚΗ ΑΡΘΡΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΓΟΝΑΤΟΣ.....</b>	<b>27</b>
<b>ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΟ ΤΡΑΝΕΞΑΜΙΚΟ ΟΞΥ.....</b>	<b>28</b>
<b>ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....</b>	<b>29</b>
<b>ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....</b>	<b>30</b>

<b>ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....</b>	<b>31</b>
<b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....</b>	<b>34</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>35</b>

## **ΕΙΣΑΓΩΓΗ/ Introduction**

Η ολική αρθροπλαστική γόνατος και ισχίου (TKA και THA αντίστοιχα) χρησιμοποιείται ευρέως ως αποτελεσματική θεραπεία για την οστεοαρθρίτιδα (OA) τελικού σταδίου για να βοηθήσει τους ασθενείς να ανακουφίσουν τον πόνο και να βελτιώσουν την ποιότητα ζωής. Ο αριθμός των ασθενών που χρειάζονται αυτή τη χειρουργική μέθοδο έχει αυξηθεί δραματικά τις τελευταίες δεκαετίες λόγω της γήρανσης του πληθυσμού. Ωστόσο, η διεγχειρητική και μετεγχειρητική απώλεια αίματος είναι μία από τις σημαντικότερες επιπλοκές μετά την ολική αρθροπλαστική. Η περιεγχειρητική απώλεια αίματος κυμαίνεται από 1500 έως 2000 mL με προβλέψιμη μείωση σε 3 g dL - 1 αιμοσφαιρίνης (Hb) για κάθε 1000 mL απώλειας αίματος και η μαζική απώλεια αίματος θα σχετίζεται σίγουρα με τη μεγαλύτερη παραμονή στο νοσοκομείο και την καθυστερημένη αποκατάσταση. Η εκτεταμένη χρήση του tourniquet (τουρνικέ) τα τελευταία χρόνια μπορεί να μειώσει σημαντικά την αιμορραγία κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Ωστόσο, ως αποτέλεσμα της ενεργοποίησης του ινωδολυτικού συστήματος στο περιφερειακό αίμα που προκαλείται τόσο από τη χειρουργική επέμβαση όσο και από τη χρήση του τουρνικέ, μπορεί να εμφανιστεί μια πιο αξιολογούμενη αιμορραγία μετεγχειρητικά. Μετεγχειρητικά η μετάγγιση αλλογενούς αίματος μπορεί να είναι σωτήριο μέτρο σε άτομα με αιμορραγία, αλλά φέρει επίσης ένα σημαντικό κίνδυνο αιμολυτικών και μη αιμολυτικών αντιδράσεων μετάγγισης και μετάδοση μολυσματικών ασθενειών. Επιπλέον, η αλλογενής μετάγγιση αίματος είναι βέβαιο ότι θα αυξήσει το κόστος. Έτσι, έχουν εφαρμοστεί διάφορες μέθοδοι που στοχεύουν στη μείωση της απώλειας αίματος, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης υποτασικής αναισθησίας, διεγχειρητικής διάσωσης αίματος και αντινωδολυτικών παραγόντων, όπως το τρανεξαμικό οξύ (TXA).

Το TXA, ένα συνθετικό ανάλογο του αμινοξέος λυσίνης, αναστέλλει την ινωδόλυση και έχει αντιαιμορραγικά, αντιαλλεργικά και αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα. Το TXA θεωρείται ότι έχει ιδιαίτερες επιδράσεις λόγω της σημασίας της διατήρησης της ισορροπίας μεταξύ ινωδολυτικού και προπηκτικού συστήματος διεγχειρητικά όσο και μετεγχειρητικά. Πολλές κλινικές μελέτες και μετα-αναλύσεις επιβεβαίωσαν ότι οι ενδοφλέβιες και τοπικές χορηγήσεις του TXA ήταν αποτελεσματικές για την ελαχιστοποίηση των κινδύνων της αναιμίας και του ρυθμού μετάγγισης.



Πρόσφατα, οι ερευνητές έχουν παρακολουθήσει τη χορήγηση ΤΧΑ από το στόμα, αλλά η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα παρέμειναν αμφιλεγόμενες λόγω του μικρού μεγέθους δείγματος. Κλινικά, σε θεραπευτική δόση είναι πολύ αποτελεσματικό σε μείζονες αιμορραγίες και η χορήγηση του είναι μια οικονομική θεραπεία με σχετικά λίγες παρενέργειες.

## **ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ**

Η οστεοαρθρίτιδα είναι μια κοινή και αναπηρική κατάσταση που αντιπροσωπεύει μια σημαντική και αυξανόμενη επιβάρυνση για την υγεία με αξιοσημείωτες επιπτώσεις για τα άτομα που επηρεάζονται, συστήματα υγειονομικής περίθαλψης και ευρύτερο κοινωνικοοικονομικό κόστος. (1, 2) Με τις συνδυασμένες επιπτώσεις της γήρανσης και της αυξανόμενης παχυσαρκίας στον παγκόσμιο πληθυσμό, μαζί με τον αυξανόμενο αριθμό τραυματισμών στις αρθρώσεις, αυτό το ήδη επαχθές σύνδρομο γίνεται όλο και πιο διαδεδομένο, με παγκόσμιες εκτιμήσεις να υποδεικνύουν ότι 250 εκατομμύρια άνθρωποι έχουν προσβληθεί σήμερα.

Σε αυτό το πλαίσιο ουσιαστικής επιβάρυνσης, η πλειοψηφία των ασθενών με ΟΑ δεν λαμβάνουν κατάλληλες θεραπευτικές θεραπείες. (3) Η ΟΑ είναι μια σύνθετη χρόνια ασθένεια, η οποία συχνά επιδεινώνεται από την παρουσία πολυμορφικότητας. Λαμβάνοντας υπόψη την αυξανόμενη ατομική και κοινωνική επιβάρυνση της οστεοαρθρίτιδας, η προσέγγιση της διαχείρισης θα πρέπει να αλλάξει προς εξατομικευμένη φροντίδα ασθενών που βασίζεται στις ειδικές ανάγκες τους, η οποία θα μπορούσε να επιτευχθεί μέσω ενός βιοψυχοκοινωνικού και ιατρικού πλαισίου. (4)

Η επισκόπηση που παρουσιάζουμε είναι έγκαιρη δεδομένων των πρόσφατων αλλαγών στις αντιλήψεις της παθογένειας της οστεοαρθρίτιδας και της αιτιολογίας του πόνου, και ως εκ τούτου, της πρόσφατα εμφανούς ακατάλληλης αντιμετώπισης, η οποία χρειάζεται αποκατάσταση. Η ΟΑ είναι μια ασθένεια ολόκληρης της άρθρωσης, που περιλαμβάνει δομικές αλλοιώσεις στον αρθρικό χόνδρο, στο υποχόνδριο οστόν, στους συνδέσμους, στον αρθρικό θυλακο και στους αρθρικούς μύες. (5, 39) Ο πόνος είναι το κυρίαρχο σύμπτωμα αποτελώντας σημαντικό παράγοντα λήψης κλινικών αποφάσεων και χρήσης υπηρεσιών υγείας. (6) Η χειρουργική επέμβαση πρέπει να

προορίζεται για περιπτώσεις στις οποίες όλες οι κατάλληλες, λιγότερο επεμβατικές επιλογές που έχουν προηγηθεί για εύλογο χρονικό διάστημα δεν έχουν παράσχει επαρκή ανακούφιση των συμπτωμάτων.

## **ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΕΠΙΒΑΡΥΝΣΗ**

Κλινικά, το γόνατο είναι η πιο κοινή θέση οστεοαρθρίτιδας, ακολουθούμενη από το χέρι και το ισχίο. (1, 7, 8) Μια συστηματική ανασκόπηση (9) έδειξε ότι ο αναφερόμενος επιπολασμός της ΟΑ σε μεμονωμένες μελέτες εξαρτάται από τον ορισμό της χρησιμοποιούμενης οστεοαρθρίτιδας, καθώς και από τις ηλικιακές κατηγορίες, τις χώρες προέλευσης και την κατανομή φύλου του πληθυσμού της μελέτης. Συνολικά, τα δεδομένα έδειξαν πολύ υψηλότερο επιπολασμό για ακτινογραφική ΟΑ από ό, τι για συμπτωματική ΟΑ και για ΟΑ γόνατος και χεριών από ό, τι ισχίου. Επιπλέον, η οστεοαρθρίτιδα του γόνατος ή του χεριού ήταν πιο διαδεδομένη στις γυναίκες παρά στους άνδρες, ιδιαίτερα η συμπτωματική οστεοαρθρίτιδα.

Μια Σουηδική μελέτη δεδομένων μητρώου (δεδομένων πρωτοβάθμιας περίθαλψης και δευτεροβάθμιας περίθαλψης) (7) μέτρησε το ποσοστό των ατόμων ηλικίας 45 ετών και άνω με οποιαδήποτε μορφή ΟΑ που διαγνώστηκε από γιατρό (γόνατο, ισχίο, χέρι ή άλλες θέσεις εκτός της ΣΣ), η οποία ήταν 26 · 6% για την περιοχή Skåne στο νότιο τμήμα της Σουηδίας το 2012. Από τις επικρατέστερες περιπτώσεις, (26 · 8%) από 531, 254 ήταν περιπτώσεις ΟΑ σε πολλαπλές αρθρώσεις. Έως το 2032, το ποσοστό του πληθυσμού ηλικίας 45 ετών και άνω με οστεοαρθρίτιδα που έχει διαγνωστεί από γιατρό εκτιμάται ότι θα αυξηθεί από 26 · 6% σε 29 · 5% για οποιαδήποτε θέση, από 13 · 8% σε 15 · 7% για το γόνατο, και από 5 · 8 έως 6 · 9% για το ισχίο. (7) Ο επιπολασμός της ΟΑ από τον Ολλανδικό πληθυσμό εκτιμάται ότι θα αυξηθεί από 7% το 2011, σε 12% το 2040. (10,) Τα δεδομένα μητρώου γενικής πρακτικής Ισπανίας και Ηνωμένου Βασιλείου έχουν χρησιμοποιηθεί για να αναφέρουν τη συχνότητα εμφάνισης γενικά γύρω από την ηλικία των 75 ετών με επικράτηση 4-5% για την ΟΑ στο χέρι, 6% για την ΟΑ ισχίου, και 16-17% για ΟΑ γόνατος (1, 11)

## ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Η ηλικία είναι ένας από τους πιο εμφανείς παράγοντες κινδύνου για την οστεοαρθρίτιδα. Η αυξανόμενη επίπτωση της ΟΑ με την ηλικία είναι αποτέλεσμα της αθροιστικής έκθεσης σε διάφορους παράγοντες κινδύνου και βιολογικών αλλαγών που σχετίζονται με την ηλικία στις δομές των αρθρώσεων.(18)

Για την ΟΑ γόνατος, ισχυρά στοιχεία δείχνουν μια ποικιλία από μέτριους έως ισχυρούς παράγοντες κινδύνου, όπως το γυναικείο φύλο, η παχυσαρκία και ο προηγούμενος τραυματισμός στο γόνατο. (19) Το ραιβό ή βλαισό γόνατο είναι επίσης ένας μέτριος παράγοντας κινδύνου, (20 , 21) η μυϊκή αδυναμία έκτασης γόνατος είναι πιθανό να είναι ένας ασθενής παράγοντας κινδύνου. (22)

Για την ΟΑ ισχίου, οι παράγοντες κινδύνου όπως το γυναικείο φύλο και η παχυσαρκία είναι λιγότερο έντονοι, αλλά οι παραμορφώσεις του ισχίου όπως η παραμόρφωση του έκκεντρου ή η δυσπλασία της κοτύλης αυξάνουν έντονα τον κίνδυνο.(23) Η ήπια δυσπλασία αυξάνει τον κίνδυνο ΟΑ στη μέση ηλικία (55-65 ετών), αλλά όχι στον ηλικιωμένο πληθυσμό (65 ετών και άνω), (24) ενώ η σοβαρή δυσπλασία σχετίζεται έντονα με την ΟΑ ισχίου σε μικρή ηλικία (λιγότερο από 50 ετών). (25)

Οι βαριές εργασιακές δραστηριότητες αποτελούν παράγοντες κινδύνου τόσο για την ΟΑ του ισχίου όσο και του γόνατος. Η απασχόληση στη γεωργία ή στον κατασκευαστικό κλάδο σχετίζεται ιδιαίτερα με την ΟΑ ισχίου, (26) και η εργασία που περιλαμβάνει συχνά κάμψη γονάτων και άρση βαρών σχετίζεται με ΟΑ γόνατος. (27) Αρκετά αθλήματα υψηλής επίπτωσης (π.χ. ποδόσφαιρο, πάλη, και τρέξιμο μεγάλων αποστάσεων) έχουν αναφερθεί από μέτρια έως ισχυρά συνδεδεμένα με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΟΑ ισχίου (28) ή γόνατος, (29) συχνά με μια εξάρτηση δόσης-απόκρισης. Για την ΟΑ γόνατος, ο αυξημένος κίνδυνος με τον αθλητισμό οφείλεται εν μέρει σε τραυματισμούς ενώ για την ΟΑ ισχίου, ο κίνδυνος μπορεί να σχετίζεται με την παρουσία πρόσκρουσης έκκεντρου , που μπορεί να αναπτυχθεί κατά τη διάρκεια αθλητικών δραστηριοτήτων σε εφήβους. (30)

Η συμβολή της γενετικής στην οστεοαρθρίτιδα εκτιμάται ότι είναι μεταξύ 40% και 80%, με ισχυρότερη γενετική συμβολή στην οστεοαρθρίτιδα του χεριού και του ισχίου σε σχέση με αυτή του γόνατος. (31) Σπάνιες μεταλλάξεις σε μονογενετικές

διαταραχές που σχετίζονται με ΟΑ έχουν μεγάλη επίδραση, με αποτέλεσμα την πρόωμη εμφάνιση της. Αντίθετα, η ΟΑ με καθυστερημένη εμφάνιση είναι συχνά πολυπαραγοντική και προκαλείται από πολλές κοινές παραλλαγές DNA μαζί με άλλους παράγοντες κινδύνου. (31)

### **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΥΝΝΟΣΗΡΡΟΤΗΤΑΣ**

Σε γενικές γραμμές, οι μέχρι τώρα διαθέσιμες μελέτες δείχνουν συσχέτιση μεταξύ οστεοαρθρίτιδας και νόσου που σχετίζεται με αθηροσκλήρωση. (32) Οι μετα-αναλύσεις δείχνουν έναν μικρό αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών παθήσεων σε ασθενείς με ΟΑ σε σύγκριση με άτομα που δεν έχουν.(33, 34) Επιπλέον, η παρουσία οστεοαρθρίτιδας βρέθηκε να οδηγεί σε ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου σε ασθενείς σε σύγκριση με άτομα που δεν εμφανίζουν. (34, 35) Μια μεγάλη μελέτη το 2017 έδειξε ότι η μικρή αύξηση του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου(ΑΕΕ) σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα σε σύγκριση με άτομα που δεν έχουν οστεοαρθρίτιδα ήταν ανεξάρτητη από τη χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ). (36)

Ασθενείς με ΟΑ ηλικίας 65 ετών και άνω , συγκεκριμένα, θα έχουν μία ή περισσότερες συννοσηρότητες. Μια περίληψη τεσσάρων αυστραλιανών μελετών έδειξε ότι πάνω από τους μισούς ηλικιωμένους ασθενείς με αρθρίτιδα είχαν υπέρταση, ακολουθούμενη από καρδιαγγειακές παθήσεις (20%), δυσλιπιδαιμία (19%), διαβήτη (14%) και διαταραχές ψυχικής υγείας (κατάθλιψη) (12%), γεγονός που συμβάλει σε ταχύτερη επιδείνωση του πόνου.(37, 38)

### **ΝΕΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ**

Η σύνθετη παθογένεια της ΟΑ περιλαμβάνει μηχανικούς, φλεγμονώδεις και μεταβολικούς παράγοντες, οι οποίοι οδηγούν σε δομική καταστροφή και αποτυχία της άρθρωσης . Η ασθένεια είναι μια ενεργή δυναμική αλλοίωση που προκύπτει από μια ανισορροπία μεταξύ της επιδιόρθωσης και της καταστροφής των ιστών των αρθρώσεων και όχι μια παθητική εκφυλιστική ασθένεια ή τη λεγόμενη ασθένεια φθοράς όπως περιγράφεται συνήθως. (40,41)

Κατά τη διαδικασία της οστεοαρθρίτιδας, η σύνθεση του χόνδρου αλλάζει και ο χόνδρος χάνει την ακεραιότητά του. (42, 44) Ο χόνδρος αποδομείται, τα οστά

αρχίζουν να έρχονται σε μια επώδυνη επαφή μεταξύ τους. Η διαδικασία συνοδεύεται από σκλήρυνση των οστικών επιφανειών κάτω από τον χόνδρο, ανάπτυξη νέου οστού και χόνδρου στις παρυφές της άρθρωσης (οστεόφυτα) καθώς και από ίνωση του αρθρικού θυλάκου. Μπορεί να έχει ασύμμετρη κατανομή και συχνά εντοπίζεται σε ένα μόνο διαμέρισμα της άρθρωσης. Επιπλέον, εκτός από την φθορά στις δυνάμεις τριβής, πολλές φορές σχετίζεται και σε παθολογικά φορτία. Συχνά, δεν παρουσιάζει καμιά άλλη συστηματική εκδήλωση αλλά μπορεί να εκδηλωθούν –τοπικά- σημεία φλεγμονής. (43, 45)

### **ΑΙΤΙΕΣ ΠΟΝΟΥ ΣΤΗΝ ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ**

Οι ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα βιώνουν τον πόνο ως το πιο αναπηρικό σύμπτωμα και αυτός είναι και ο κύριος λόγος αναζήτησης ιατρικής περίθαλψης. (6) Πρωινή δυσκαμψία, μειωμένο εύρος κίνησης, αστάθεια των αρθρώσεων, οίδημα, μυϊκή αδυναμία, κόπωση και ψυχολογική δυσφορία που σχετίζεται με τον πόνο παρατηρούνται επίσης σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα. (50)

Ο πόνος στην ΟΑ γόνατος είναι τυπικά ένας διαλείπων και κυρίως μηχανικός πόνος. Συχνά, ο διαλείπων πόνος είναι προβλέψιμος, αλλά όταν γίνεται πιο έντονος, πιο συχνός ή απρόβλεπτος, οι ασθενείς κατηγοριοποιούν συχνότερα τον πόνο τους ως απaráδεκτο έχοντας εξάρσεις και υφέσεις. (51,52,53)

### **ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΟΝΟΥ**

Εκτός από τους περιφερειακούς μηχανισμούς πόνου που αφορούν τον πόνο, η ευαισθητοποίηση του πόνου μέσω νευροπαθητικών μηχανισμών πόνου ή κεντρικών μηχανισμών πόνου φαίνεται να υπάρχει σε μεγάλο ποσοστό ασθενών με οστεοαρθρίτιδα. (41, 43) Ο νευροπαθητικός πόνος προκύπτει από δομικές αλλαγές στη νεύρωση της άρθρωσης ή από νευρικές αλλαγές στο περιφερικό νευρικό σύστημα ή τον νωτιαίο μυελό. (59) Οι κεντρικοί μηχανισμοί πόνου περιλαμβάνουν ενισχυμένη δραστηριότητα κατηφορικών οδών διευκόλυνσης του πόνου και απώλεια φθίνουσας αντιεπιληπτικής οδού. (60)

Μια μετα-ανάλυση (61) της ευαισθητοποίησης του πόνου σε ασθενείς με ΟΑ,

μετρημένη αντικειμενικά με ποσοτικούς αισθητήριους ελέγχους (QST), έδειξε ότι τα όρια πίεσης του πόνου, χρονική άθροιση, αποκρίσεις κάμψης και ρυθμισμένη διαμόρφωση του πόνου διαφέρουν μεταξύ των ασθενών και των υγιών μαρτύρων. Αυτή η μετα-ανάλυση έδειξε επίσης ότι σε ασθενείς με ΟΑ γόνατος με υψηλή σοβαρότητα συμπτωμάτων, τα όρια πόνου πίεσης ήταν χαμηλότερα από ό, τι σε ασθενείς με χαμηλή σοβαρότητα συμπτωμάτων. (61)

## **Η ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ**

Η κλινική διάγνωση είναι το πρότυπο για την επιβεβαίωση της οστεοαρθρίτιδας, που γίνεται με βάση τα συμπτώματα και μια σύντομη φυσική εξέταση. Συνιστάται η κατάλληλη χρήση διαγνωστικών κριτηρίων. (67, 68). Συμπτώματα πόνου όπως πόνος κατά τη χρήση σκαλοπατιών σε συνδυασμό με ευαισθησία στην άρθρωση μπορεί να αποτελέσουν τέτοια κριτήρια, αλλά αυτά τα συμπτώματα χρειάζονται περαιτέρω επικύρωση. (69) Οι απλές ακτινογραφίες χρειάζονται για τη διάγνωση, αλλά όπως και οι εργαστηριακές εξετάσεις μπορούν να ληφθούν υπόψη εάν η παρουσίαση είναι άτυπη ή εάν υπάρχουν υποψίες για άλλες διαγνώσεις. (70) Η αρχική αξιολόγηση πρέπει να περιλαμβάνει ένα πλήρες ιστορικό και φυσική εξέταση, προσδιορίζοντας την επίδραση της ΟΑ στη λειτουργία, την ποιότητα ζωής, τη διάθεση, την κοινωνική συμμετοχή και τις σχέσεις, το επάγγελμα, τις δραστηριότητες αναψυχής και τον ύπνο, (71) και τον εντοπισμό συννοσηρότητας. Αυτή η ολιστική αξιολόγηση δημιουργεί μια εταιρική συνεργασία ασθενούς και συνεργατική φροντίδα για τη διευκόλυνση της κοινής λήψης αποφάσεων, για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων. (72). Πρέπει επίσης να εξακριβωθούν οι γνώσεις των ασθενών για τη νόσο, οι εναλλακτικές θεραπείες και οι προηγούμενες εμπειρίες και προσδοκίες από τη θεραπεία.

## **ΔΙΑΧΕΙΡΗΣΗ ΚΑΙ ΒΑΣΙΚΕΣ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ**

Στις οδηγίες, μη φαρμακολογικές μέθοδοι όπως εκπαίδευση και αυτοδιαχείριση, άσκηση, απώλεια βάρους σε περίπτωση υπέρβαρου ή παχύσαρκου και βοηθήματα βάδισης όπως υποδεικνύονται, συνιστώνται ευρέως και θεωρούνται θεραπεία πρώτης γραμμής. (73, 74, 75)

Η θεραπεία άσκησης είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για τη μείωση του πόνου και τη βελτίωση της κίνησης των αρθρώσεων, για τα οποία υπήρχαν στοιχεία υψηλής

ποιότητας την τελευταία δεκαετία. (76 , 77, 78) Η ενδυνάμωση και γενική αερόβια άσκηση θεωρείται τώρα ως ένα από τα βασικά στοιχεία της αντιμετώπισης της ΟΑ, αν και η πρόκληση είναι να εφαρμοστεί ευρέως αυτή η θεραπεία και να ενισχυθεί η μακροπρόθεσμη συμμόρφωση.

### **ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΟΝΟ**

Οι φαρμακολογικές μέθοδοι που συχνότερα συνιστώνται στις οδηγίες περιλαμβάνουν την παρακεταμόλη και τα ΜΣΑΦ . (73) Η παρακεταμόλη ήταν ιστορικά η πρώτη γραμμή του πόνου για την οστεοαρθρίτιδα. Ωστόσο, το 2017 μια μετα-ανάλυση (84) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεδομένου του πολύ μικρού μεγέθους επίδρασης της παρακεταμόλης (λιγότερο από 0,2) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, μαζί με ανησυχίες για την ασφάλεια, δεν έχει μεγάλη χρησιμότητα ως μοναδικός παράγοντας για τη θεραπεία της οστεοαρθρίτιδας. Άλλες μέθοδοι πρώτης γραμμής όπως τα τοπικά ΜΣΑΦ αποδείχθηκαν αποτελεσματικές για την ανακούφιση του πόνου στην ΟΑ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε μια μετα-ανάλυση του 2018, με μέσα μεγέθη αποτελεσμάτων 0 · 30 για ανακούφιση από τον πόνο και 0 · 35 για λειτουργία. (85)

Τα από του στόματος ΜΣΑΦ έχουν αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικά όσον αφορά την κλινικά σημαντική βελτίωση τόσο του πόνου όσο και της λειτουργίας, για τα οποία τα μεγέθη των αποτελεσμάτων στις διαθέσιμες μελέτες ποικίλλουν σε διαφορετικά ΜΣΑΦ και δόσεις. (84) Ωστόσο, η ασφάλεια (ιδιαίτερα όσον αφορά τα γαστρεντερικά και καρδιαγγειακά συμβάντα) αποτελεί σημαντικό παράγοντα στην επιλογή του σκευάσματος και της δόσης για μεμονωμένους ασθενείς και η χρήση από του στόματος ΜΣΑΦ περιορίζεται κατά προτίμηση στη βραχυπρόθεσμη χρήση (όπως απαιτείται) στη μικρότερη δυνατή δόση.

Τα ενδοαρθρικά κορτικοστεροειδή συνιστώνται για ΟΑ γόνατος σε ασθενείς που δεν έχουν ανταποκριθεί σε στοματικά ή τοπικά αναλγητικά . (73) Ωστόσο, η πιο πρόσφατη ανασκόπηση του Cochrane το 2015 (86) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα στοιχεία για κλινικά σημαντικά οφέλη των ενδοαρθρικών κορτικοστεροειδών για την οστεοαρθρίτιδα του γόνατος έως και 6 εβδομάδες παραμένουν ασαφή λόγω της συνολικής χαμηλής ποιότητας των δοκιμών.

Η ντουλοξετίνη , που αναφέρεται σε ορισμένες οδηγίες που πρέπει να ληφθούν

υπόψη για τον πόνο, είναι αναστολέας επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης με αντικαταθλιπτικά, κεντρικά ανασταλτικά του πόνου και αγγολυτικές δραστηριότητες. (74,89) Για την ΟΑ γόνατος, μια μετα-ανάλυση τριών δοκιμών (89) έδειξε ότι η ντουλοξετίνη σε σύγκριση με τον έλεγχο εικονικού φαρμάκου οδήγησε σε κλινικά σημαντική μείωση των συμπτωμάτων και είχε αποδεκτές αρνητικές επιπτώσεις για τον τύπο της θεραπείας μετά από περίπου 3 μήνες θεραπείας. Από το 2017, δύο μεγάλες δοκιμές στην Κίνα (90) και την Ιαπωνία (91) έχουν προσθέσει στα στοιχεία ότι η ντουλοξετίνη μειώνει τον πόνο και βελτιώνει τη λειτουργία.

Μια μετα-ανάλυση έδειξε ότι η τραμαδόλη ή η τραμαδόλη συν παρακεταμόλη παράγουν ανακούφιση των συμπτωμάτων και βελτιώνουν τη λειτουργία σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα, αλλά ότι αυτά τα οφέλη είναι μικρά. (92) Για οπιούχα, μια μετα-ανάλυση του 2014 έδειξε ότι το μικρό μέσο όφελος αυτών των φαρμάκων συμβαίνει με σημαντική αύξηση του κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών. για την έκβαση του πόνου ειδικότερα, τα παρατηρούμενα αποτελέσματα ήταν αμφισβητήσιμης κλινικής σημασίας. (93)

## **ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΑΡΘΡΩΣΗΣ**

Η χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης της άρθρωσης είναι μια κλινικά σχετική και οικονομικά αποδοτική θεραπεία για την ΟΑ τελικού σταδίου. (116 , 117, 118) Ο κίνδυνος διάρκειας ζωής για ολική αντικατάσταση της άρθρωσης είναι σημαντικά μικρότερος από τον κίνδυνο εμφάνισης συμπτωματικής οστεοαρθρίτιδας ισχίου ή γόνατος. Ο προσαρμοσμένος στη θνησιμότητα κίνδυνος για ολική αντικατάσταση ισχίου στην ηλικία των 50 ετών έχει εκτιμηθεί σε 11 · 6% για τις γυναίκες και 7 · 1% για τους άνδρες, και για την αντικατάσταση γόνατος, 10 · 8% για τις γυναίκες και 8 · 1% για τους άνδρες. (119)

Η απόφαση για παραπομπή σε ορθοπεδικό χειρουργό πρέπει να ληφθεί εάν η ποιότητα ζωής του ασθενούς μειωθεί σημαντικά λόγω ΟΑ τελικού σταδίου. Τα κοινά χαρακτηριστικά της οστεοαρθρίτιδας τελικού σταδίου περιλαμβάνουν τον πόνο στις αρθρώσεις , που διαταράσσει τα φυσιολογικά πρότυπα ύπνου προκαλώντας σοβαρή



μείωση της ικανότητας βάρδισης και έντονο περιορισμό των καθημερινών δραστηριοτήτων. (119)

Τα αποτελέσματα από την ολική αντικατάσταση της άρθρωσης μπορούν να βελτιστοποιηθούν εάν η επιλογή του ασθενούς εντοπίσει τη σημαντική στένωση του αρθρικού χώρου. Η μεγαλύτερη βελτίωση θα γίνει σε ασθενείς με πλήρη απώλεια χώρου στις αρθρώσεις και εμφανή φθορά των οστών. (120 , 121) Έως και το 25% των ασθενών που παρουσιάζονται για ολική αντικατάσταση της άρθρωσης συνεχίζουν να παραπονιούνται για πόνο και αναπηρία 1 χρόνο μετά από καλή χειρουργική επέμβαση. Προσεκτική προεγχειρητική επιλογή ασθενών (συχνότερα σε άτομα που έχουν κατάθλιψη, έχουν ελάχιστη ακτινογραφική ασθένεια, έχουν ελάχιστο πόνο και είναι νοσηρά παχύσαρκα), κοινή λήψη αποφάσεων σχετικά με τη χειρουργική επέμβαση και ενημέρωση των ασθενών για ρεαλιστικά αποτελέσματα για να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα δυσαρέσκειας. Οι επιπλοκές που σχετίζονται με την αντικατάσταση της άρθρωσης περιλαμβάνουν εκείνες που είναι κοινές με άλλες χειρουργικές επεμβάσεις (π.χ. φλεβική θρομβοεμβολή και λοίμωξη στο χειρουργικό τραύμα) καθώς και επιπλοκές όπως νευροαγγειακό τραυματισμό, περιπρωθετικές λοιμώξεις και κατάγματα και ζητήματα που σχετίζονται με φθορά της πρόθεσης.

## **ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ**

Φυσιολογική αιμόσταση είναι ο μηχανισμός ισορροπίας των παραγόντων που ευνοούν και αποτρέπουν την πήξη του αίματος, με τους οποίους διατηρούνται η ρευστότητα του αίματος και η ανατομική ακεραιότητα των αγγείων. Η βλάβη των αγγείων συνεπάγεται κινητοποίηση της πήξης του αίματος με στόχο το σχηματισμό τοπικού βύσματος από αιμοπετάλια και ινώδες, ώστε να αποφευχθεί η απώλεια αίματος. Ακολούθως, αναπτύσσονται διαδικασίες που οδηγούν σε ανασχεση της πήξης, επούλωση των τραυμάτων διάλυση του θρόμβου και αναγέννηση-ανάπλαση των ιστών. Όταν μία ή μερικές από αυτές τις διαδικασίες διαταράσσονται, διαταράσσεται και η αιμόσταση, με αποτέλεσμα την εκδήλωση αιμορραγίας. Πολλές μεταβολές της φυσιολογίας του οργανισμού εκδηλώνονται μετά από ένα χειρουργικό τραύμα σε ένα υγιές κατά τα άλλα άτομο. Οι μεταβολές αυτές αφορούν το μεταβολισμό, το καρδιαγγειακό σύστημα, τους νεφρούς, το αιμοποιητικό σύστημα και το μηχανισμό της πήξης. (12)

Ως εκ τούτου η ανταπόκριση του οργανισμού στο χειρουργικό στρες εξαρτάται από το είδος και την ένταση του ιστικού τραυματισμού .(13) Είναι γνωστό ότι μετά από χειρουργική επέμβαση υπάρχει τάση υπερπηκτικότητας.

Η ανόμοια ροή αίματος στο αρτηριακό και φλεβικό δίκτυο συνεπάγεται διαφορετικές απαιτήσεις από το σύστημα πήξης. Λόγω της πίεσης του αίματος μέσα στις αρτηρίες οι σχετικά μικρές βλάβες τους είναι δυνατόν να προκαλέσουν γρήγορα σοβαρή απώλεια αίματος και συνεπώς, η πηκτική αντίδραση πρέπει να είναι ικανή για άμεση επίσχεση της αιμορραγίας. Στην αντίδραση αυτή κυρίαρχο ρόλο έχουν τα αιμοπετάλια. Ο μηχανισμός της αιμοστάσεως διαιρείται σε 3 φάσεις: στην 1η (πρωτοπαθής αιμόσταση ή απλώς αιμόσταση). Το τραύμα κλείνει προσωρινά με τη σύσπαση του τραυματισθέντος αγγείου και το σχηματισμό ενός λευκού αιμοπεταλιακού θρόμβου από συναθροισθέντα αιμοπετάλια. Στη 2η φάση (δευτεροπαθής αιμόσταση ή απλώς πήξη του αίματος) κινητοποιείται ο μηχανισμός της πήξεως, που καταλήγει στο σχηματισμό ινώδους, το οποίο ισχυροποιεί τον αρχικό θρόμβο. Η πρώτη φάση κινείται αμέσως, ενώ η δεύτερη μετά από αρκετά λεπτά. Στην 3η φάση (ινωδόλυση) ο θρόμβος διαλύεται με τον φυσιολογικό ινωδολυτικό μηχανισμό. Τις διαφορές αυτές υπογραμμίζουν και τα αντιπηκτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην καθεμία από αυτές τις καταστάσεις, δηλαδή αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα πχ ασπιρίνη για πρόληψη της θρόμβωσης των στεφανιαίων αρτηριών, και αντιθρομβινικά, όπως οι ηπαρίνες και η βαρφαρίνη για προφύλαξη από τη φλεβοθρόμβωση. (99, 100) Η πήξη του αίματος ακολουθεί σύντομα μετά το σχηματισμό του αιμοπεταλιακού θρόμβου. Σ' αυτήν συμμετέχουν 30 τουλάχιστον διαφορετικές ουσίες, από τις οποίες άλλες προάγουν την πήξη (λ.χ παράγοντες πήξεως) και άλλες την αναστέλλουν. Οι παράγοντες της πήξεως είναι περίπου 15. Η ενεργοποίησή τους γίνεται με το μηχανισμό του «καταρράκτη»: οι παράγοντες κυκλοφορούν σαν αδρανείς μορφές και μετά την ενεργοποίηση του πρώτου (από την επαφή του λχ. με την τραυματισμένη επιφάνεια) ενεργοποιείται ο δεύτερος, αυτός ενεργοποιεί τον επόμενο κ.ο.κ.

## **ΑΠΩΛΕΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ ΣΤΙΣ ΟΛΙΚΕΣ ΑΡΘΡΟΠΛΑΣΤΙΚΕΣ**

Η απώλεια αίματος κατά τη διάρκεια του χειρουργείου είναι μια πολύ κοινή, σημαντική και συνήθως υποεκτιμώμενη επιπλοκή που συνδέεται με μετεγχειρητική θνησιμότητα, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αρthroπλαστικές μεγάλων αρθρώσεων. Η μετάγγιση αίματος μετά από ορθοπεδικές επεμβάσεις ανήκει στο 10% όλων των μονάδων αίματος που χορηγούνται από την αιμοδοσία του Εθνικού Συστήματος Υγείας. Η αιμορραγία που συνοδεύει το τραύμα και τις αιματηρές χειρουργικές επεμβάσεις προκαλεί υπογκαιμία, αναιμία και διαταραχές της αιμόστασης.

Η απώλεια αίματος διεγχειρητικά υπολογίζεται δύσκολα, λόγω της αδυναμίας εκτίμησης της πραγματικής ποσότητας αίματος που χάνεται στο χειρουργικό πεδίο. Αυτό οφείλεται αφενός στην ενδοφλέβια χορήγηση υγρών από τους αναισθησιολόγους και αφετέρου :

- στην ποσότητα αίματος στη φιάλη αναρρόφησης,
- στη ποσότητα αίματος που χάνεται στο χειρουργικό πεδίο, (20% του υπολογιζόμενου όγκου αίματος)
- στην ποσότητα αίματος στις εμποτισμένες γάζες,
- στον αιματοκρίτη, ο οποίος αντιπροσωπεύει τη σχέση ερυθροκυττάρων προς το πλάσμα.

Η μέτρηση του αιματοκρίτη ως δείκτης εκτίμησης της οξείας απώλειας αίματος δεν προσφέρει ιδιαίτερη βοήθεια στην εκτίμηση του ενδαγγειακού όγκου. Αποτελεί μια ενδεικτική τιμή αναφοράς στην πορεία του χειρουργείου. Μια συνηθισμένη πρακτική στην αντιμετώπιση μιας μεγάλης αιμορραγίας αποτελεί η χορήγηση κρυσταλλοειδών ή κολλοειδών διαλυμάτων, για αντικατάσταση του ενδαγγειακού όγκου. Μια απολύτως απαραίτητη μέτρηση προ χειρουργείου αποτελεί ο συνολικός ενδαγγειακός όγκος αίματος. Με βάση τον τύπο μέτρησης που είναι 60-66ml/kg, υπολογίζεται ότι σε απώλεια αίματος διεγχειρητικά 1L ολικού αίματος, θα

χορηγηθούν 400ml συμπυκνωμένα ερυθρά (40%) και το υπόλοιπο θα αντικατασταθεί με κρυσταλλοειδή ή κολλοειδή υγρά.

Η αντικατάσταση σε περίπτωση απώλειας αίματος θα πρέπει να γίνεται σε αναλογία 1:1 με κάποιο κολλοειδές διάλυμα έως ότου απαιτηθεί μετάγγιση αίματος. Ιδανικά θα πρέπει να χορηγούνται υγρά σε σύσταση και σε όγκο ίδια με το έλλειμμα του ασθενή.

Τα κρυσταλλοειδή δεν παρουσιάζουν άλλη επίδραση στην πήξη εκτός της αιμοδιάλυσης. Η λευκωματίνη, ένα κολλοειδές διάλυμα, μπορεί να προκαλέσει άνοδο του APTT. (14) Οι δεξτράνες που χρησιμοποιούνται για την αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου προκαλούν ελάττωση στην απελευθέρωση του παράγοντα von Willebrand από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, προκαλώντας ελάττωση στην προσκόλληση των αιμοπεταλίων. (15) Τα κολλοειδή διαλύματα, σε αντίθεση με τα κρυσταλλοειδή, παραμένουν στον ενδαγγειακό χώρο, παρόλα αυτά προκαλούν αιμοδιάλυση. Το αποτέλεσμα της ανάνηψης με αντίστοιχα διαλύματα είναι η αιμοαραίωση. Η αιμοαραίωση λόγω της αντιπηκτικής της δράσης δύναται να εξουδετερώσει τη ροπή προς υπερπηκτικότητα εξαιτίας της χειρουργικής επέμβασης. Αυτό επιτυγχάνεται όταν χαθεί και αντικατασταθεί το 80-100% του κυκλοφορούντος αίματος από ίσο όγκο κρυσταλλοειδών-κολλοειδών διαλυμάτων. (16)

Οι θεραπευτικοί στόχοι στη διαχείριση της αιμορραγίας περιλαμβάνουν τη συρραφή του αγγείου που πιθανόν να αιμορραγεί, διαθερμία, εμβολισμό, αιμοστατικές γάζες, πίεση της αιμορραγούσας περιοχής (ταμπονάζ), χορήγηση CBC, RBCs, FFP, PLT, κρυοκαθίζημα. (17)

Η μετάγγιση ερυθρών παρόλα αυτά, ενέχει κινδύνους όπως η ασυμβατότητα αίματος, με αποτέλεσμα τη θανατηφόρα αιμολυτική αναιμία, τη μετάδοση λοιμωδών νόσων, (όπως HCV, HIV, τοξόπλασμα, κτλ.) πνευμονική βλάβη-σύνδρομο TRALI.

Στα μείζονα προγραμματισμένα χειρουργεία δύναται η μετάγγιση σε αναιμικούς ασθενείς, με ερυθρά.

Στόχος της μετάγγισης των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι να αυξήσει τη συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης και ως εκ τούτου τη μεταφορά του οξυγόνου στους ιστούς. Παρόλα ταύτα τα δεδομένα της τελευταίας δεκαετίας προτείνουν ως ασφαλές όριο μετάγγισης, τιμή αιμοσφαιρίνης 7g/dl με μέγιστο όριο τιμή αιμοσφαιρίνης 10g/dl. Ωστόσο στην απόφαση για μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών (ΣΕ) σε

χειρουργικούς ασθενείς πρέπει να συνυπολογίζονται παράγοντες όπως ο τύπος και η διάρκεια της επέμβασης, ο ρυθμός της απώλειας αίματος, η ηλικία του ασθενούς, καθώς και η συνύπαρξη άλλων κλινικών καταστάσεων όπως καρδιακή ή αναπνευστική νόσος. (55)

Λαμβάνοντας υπόψη την ασφάλεια, το κόστος και την έλλειψη μονάδων αίματος, οποιαδήποτε μετάγγιση σε ορθοπεδικά χειρουργεία πρέπει να εκτελείται με ιδιαίτερη προσοχή. Επιπρόσθετα, η μετεγχειρητική αναιμία σχετίζεται με διαταραχές στη λειτουργική χωρητικότητα του πνεύμονα, μεγαλύτερη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο και αυξημένη θνητότητα. Η μετάγγιση αλλογενούς αίματος και παραγώγων αυτού παραμένει η συνηθέστερη θεραπεία, εμφανίζει ωστόσο γνωστές επιπλοκές, άμεσες και αψότερες, λοιμώδεις και μη λοιμώδεις (μετάδοση παθογόνων, αλλεργικές αντιδράσεις, πυρετικές μη αιμολυτικές αντιδράσεις, αιμολυτικές αντιδράσεις, υπερφόρτωση της κυκλοφορίας, πορφύρα, λάθος παράγωγο σε λάθος ασθενή) αλλά και επιπλοκές πιο αινιγματικές που δεν μπορούν να συσχετισθούν άμεσα με την μετάγγιση όπως η ανοσοτροποποίηση, που μπορούν όμως να συμμετέχουν στην μετά την μετάγγιση νοσηρότητα.

Σε ολικές αρθροπλαστικές, η διεγχειρητική απώλεια αίματος και η μειωμένη ερυθροποίηση, που κατά κύριο λόγο οφείλεται στην επαγόμενη από το τραύμα φλεγμονή οδηγεί στο 90% των ασθενών σε μετεγχειρητική αναιμία. Για τη μείωση της περιεγχειρητικής αιμορραγίας επιβάλλεται η διακοπή των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων (όπου αυτό είναι δυνατόν) 5-7 ημέρες πριν την προγραμματισμένη επέμβαση (ώστε να υπάρχει επαρκής χρόνος για την παραγωγή νεαρών λειτουργικών αιμοπεταλίων) ή 2-3 24ωρα για τα νεότερα από του στόματος αντιαιμοπεταλιακά (Eliquis, Xarelto). Η διακοπή ηπαρίνης συνιστάται για περισσότερο από 8-12 ώρες πριν την ορθοπαιδική παρέμβαση, γιατί σχετίζεται με αυξημένη διεγχειρητική και μετεγχειρητική αιμορραγία και μετάγγιση. (79, 80, 107)

Ο έγκαιρος προεγχειρητικός έλεγχος και η χορήγηση κατάλληλης αγωγής (σιδήρου, B12) δύναται να ελαχιστοποιήσουν την απώλεια αίματος. Η αναιμία σε ασθενείς τρίτης ηλικίας, μπορεί να προυπάρχει λόγω άλλων νοσημάτων, γεγονός που καθιστά ακόμα πιο αναγκαία την αντιμετώπιση της. (54, 55) Η αναιμία προκαλεί αιμοδυναμικό στρες, αυξημένες ανάγκες του μυοκαρδίου σε οξυγόνο και ιστική υποξία ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς. Ιδιαίτερος, σε ασθενείς με προυπάρχουσα καρδιακή νόσο, ο κίνδυνος είναι αυξημένος. Η πιθανότητα αύξησης των επιπέδων τροπονίνης μετά από ορθοπαιδική επέμβαση είναι 22-52,9%. Συμπεραίνουμε, λοιπόν, ότι η αναιμία συνδέεται με αυξημένη νοσηρότητα και

θνητότητα μετά από αρθροπλαστικές, συναποτελώντας έναν ανεξάρτητο παράγοντα δυσκολίας κινητοποίησης των ασθενών μετεγχειρητικά. Η συνήθης αντιμετώπιση της αναιμίας είναι η μετάγγιση φρέσκων ερυθρών αιμοσφαιρίων. (57)

### **ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΑΝΑΙΜΙΩΝ**

Προεγχειρητικά θα μπορούσε να συμβάλει στην αύξηση συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης η χορήγηση ερυθροποιητίνης (EPO) με ταυτόχρονη χορήγηση σιδήρου. Ο σίδηρος είναι αποθηκευμένος στα κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου με τη μορφή της φερριτίνης και η έλλειψη οφείλεται σε οξεία ή χρόνια απώλεια αίματος ή σε ανεπαρκή πρόσληψη.

Η EPO είναι μια γλυκοπρωτεΐνη, που παράγεται φυσιολογικά από το νεφρό και ρυθμίζει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των ερυθροκυττάρων στο μυελό των οστών. Η χορήγηση της EPO θα πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 4-7 ημέρες προ χειρουργείου, για αποτελεσματικότερη ανταπόκριση. (65, 66) Η χρήση της ίθισται να δικαιολογηθεί σε ασθενείς με αναιμία προεγχειρητικά (57), σε ασθενείς που αρνούνται τη μετάγγιση (πχ. λόγω θρησκευτικών ή άλλων πεποιθήσεων) (58) και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδοσία αυτόλογου αίματος προ χειρουργείου. (62, 63, 64) Η συνιστώμενη δόση είναι 300 I.U. υποδορίως για 10 ημέρες προ χειρουργείου, την ημέρα του χειρουργείου και για 4 ημέρες μετεγχειρητικά. Εναλλακτικά συστήνεται 600 U/kg υποδορίως σε 3 δόσεις εβδομαδιαία συν μία άπαξ δόση την ημέρα της επέμβασης. Συμπληρωματικά μπορούν να χορηγηθούν φυλλικό οξύ και Βιταμίνη B12.

Το φυλλικό οξύ χορηγείται κατά κύριο λόγο από του στόματος για την αντιμετώπιση της μεγαλοβλαστικής αναιμίας. Η Βιταμίνη B12 χορηγείται είτε από το στόμα σε διαιτητικές ελλείψεις, είτε ενδομυϊκά ή βαθιά υποδόρια σε κακοήθη αναιμία.

Στις διεγχειρητικές στρατηγικές διαχείρισης αίματος και παραγώγων περιλαμβάνονται η μείωση της αιμοαραιώσεως, η οξεία νορμοογκαιμική αιμοαραιώση, η χρήση αντινωδολυτικών για τον περιορισμό της αιμορραγίας, η διάσωση, επεξεργασία και μετάγγιση αυτόλογου αίματος καθώς και η εφαρμογή περιοριστικών στρατηγικών μετάγγισης.(107)

## **ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΩΝ**

Ανάλογα λυσίνης ε-αμινοκαπροϊκό οξύ και τρανεξαμικό οξύ : Είναι συνθετικοί παράγοντες και εμποδίζουν την ενεργοποίηση του πλασμινογόνου. Εισέρχονται στον εξωαγγειακό χώρο και αθροίζονται στους ιστούς, η αποτελεσματικότητά τους φαίνεται ότι οφείλεται στην αναστολή της ιστικής ινωδολυσης και στη σταθεροποίηση του θρόμβου. Η εφαρμογή τους έχει δείξει εξαιρετικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση της αιμορραγίας του τραύματος έχοντας παραμείνει μία πολύ οικονομική λύση. (82) Πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η ενδαγγειακή θρόμβωση. (86)

Θεική πρωταμίνη (Protamine sulfate) : Ανταγωνίζεται τα αντιπηκτικά. Έχει υψηλή περιεκτικότητα σε αργινίνη, γεγονός που εξηγεί την αλκαλική της αντίδραση. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν αντιδράσεις υπερευαισθησίας, όπως επίσης δύσπνοια, ερυθρότητα προσώπου, βραδυκαρδία και υπόταση.

Δεσμοπρεσσίνη (DDAVP) : Συνθετικό ανάλογο της αντιδιουρητικής ορμόνης, αυξάνει τα επίπεδα του FVIII και του vWF. (98)

Τοπικοί παράγοντες-Fibrin glues : Παράγονται από ινωδογόνο και FXIII που λαμβάνονται από κρυοίζημα, θρομβίνη και ασβέστιο και μιμούνται το τελικό στάδιο της πήξης.

Βιταμίνη K (Vitamin K) : Η ανταπόκριση στη βιταμίνη K είναι αργή και απαιτεί περίπου 24 ώρες. Εάν απαιτείται επείγουσα αιμόσταση, πρέπει να χορηγείται πρόσφατο κατεψυγμένο πλάσμα. (105, 106, 107)

## **ΤΡΑΝΕΞΑΜΙΚΟ ΟΞΥ**

Οι αρθροπλαστικές ισχίου και γόνατος είναι συνηθισμένες ορθοπαιδικές επεμβάσεις που συνήθως σχετίζονται με οξεία μετεγχειρητική αναιμία και σε πολλές περιπτώσεις απαιτούν αλλογενή ή αυτόλογη μετάγγιση αίματος. Αρκετές τεχνικές έχουν χρησιμοποιηθεί για τον περιορισμό της μετεγχειρητικής απώλειας αίματος και τον κίνδυνο μετάγγισης. Το τρανεξαμικό οξύ (TXA) είναι ένας αντι-ινωδολυτικός παράγοντας που έχει αλλάξει θεμελιωδώς τη διαχείριση του αίματος στην ολική αρθροπλαστική των αρθρώσεων (TJA) καθιστώντας τη μετάγγιση ένα σπάνιο

γεγονός. Οδηγεί στην κατάργηση της μετατροπής του πλασμινογόνου σε πλασμίνη εμποδίζοντας έτσι την αποδόμηση της ινικής και προστατεύοντας έτσι δομές που απαρτίζονται από ινική. Το τρανεξαμικό οξύ είναι 8 φορές πιο δραστικό από ένα παλαιότερο ανάλογο, το ε-αμινοκαπρικό οξύ. Το τρανεξαμικό οξύ αναστέλει με πολύ χαμηλή ισχύ τη δράση της πλασμίνης και μπορεί να εμποδίσει την ενεργοποιημένη πλευρά του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου της ουροκινάσης. □ι επιπλοκές από τη χορήγηση του τρανεξαμικού οξέως είναι σπάνιες. □άποιες από αυτές είναι διαταραχή όρασης, θρόμβοι και αλλεργικές αντιδράσεις. □διαίτερη προσοχή απαιτείται σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Αποτελεί ιδιαίτερα ασφαλές φάρμακο κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού. Χρησιμοποιείται σε διάφορες καταστάσεις, όπως στο τραύμα στο Τμήμα Επειγόντων □εριστατικών, σε οδοντιατρικές επεβάσεις, σε μαζική απώλεια αίματος, σε αιμόπτυση και σε κληρονομικές διαταραχές, όπως το αγγειοίδημα και η αιμορραγική τηλαγγειεκτασία.

Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση του είναι πονοκέφαλος (50.4–60.4%), οσφυαλγία (20.7–31.4%), διάρροια, κόπωση, κοιλιακό άλγος και σπανίως αναιμία. Οι αντενδείξεις χορήγησης του είναι : αλλεργία, ιστορικό σπασμών, ιστορικό αρτηριακών ή φλεβικών θρομβώσεων, η ενεργός θρομβοεμβολική διαταραχή και η σοβαρή νεφρική διαταραχή όπου και πρέπει να προσαρμόζεται η δόση.

Παρόλο που το TXA χρησιμοποιείται ευρέως στην ολική αρθροπλαστική ισχίου (THA) και στην ολική αρθροπλαστική γόνατος (TKA), δεν έχει γίνει ακόμη το πρότυπο περίθαλψης. Έχει συγκεντρωθεί μια σημαντική βιβλιογραφία σχετικά με τη χρήση του στην αρθροπλαστική ισχίου και γόνατος, αλλά λείπει μια ολοκληρωμένη ανασκόπηση και ανάλυση των υφιστάμενων στοιχείων για την παροχή κλινικής καθοδήγησης. Ως εκ τούτου, η Αμερικανική Ένωση Χειρουργών Ισχίου και Γόνατος (AAHKS), η Αμερικανική Ακαδημία Ορθοπαιδικών Χειρουργών (AAOS), η Hip Society, η Knee Society και η American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (ASRA) συνεργάστηκαν για να αναπτύξουν στοιχεία-βασισμένες κατευθυντήριες γραμμές για τη χρήση του TXA σε πρωτογενή TJA.

Οι συνδυασμένες κατευθυντήριες γραμμές κλινικής πρακτικής προορίζονται να αντιμετωπίσουν κοινά και σημαντικά ερωτήματα που σχετίζονται με την



αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του TXA στις πρωτογενείς TJA. Χρησιμοποιώντας τις κατευθυντήριες γραμμές για την κλινική πρακτική AAOS και τη μεθοδολογία συστηματικής ανασκόπησης, τα μέλη της επιτροπής ολοκλήρωσαν μια σειρά άμεσων μετα-αναλύσεων και μετα-αναλύσεων δικτύου για να υποστηρίξουν τις κατευθυντήριες γραμμές της κλινικής πρακτικής. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές για την κλινική πρακτική βασίστηκαν στα διαθέσιμα στοιχεία, επομένως μελλοντικές ενημερώσεις ενδέχεται να καταστούν αναγκαίες καθώς διατίθεται πρόσθετη βιβλιογραφία με μελλοντική έρευνα.

Επί του παρόντος, ο συνηθέστερος τρόπος ενδοφλέβιας χορήγησης TXA είναι η προεγχειρητική δόση 1 - 2 gr ή 10-15 mg/kg ή η συνδυασμένη προεγχειρητική και μετεγχειρητική χρήση. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η προεγχειρητική χορήγηση 1gr TXA μπορεί να διατηρήσει τη συγκέντρωση πλάσματος του TXA για περισσότερο από 10 mg/lit διεγχειρητικά, για τουλάχιστον 3 ώρες, σε αρθροπλαστική ισχίου. Ωστόσο, η διατήρηση των συγκεντρώσεων του TXA πάνω από 10 mg/lit για 16 ώρες δεν θα μπορούσε να μειώσει περαιτέρω την απώλεια αίματος (131). Μια μελέτη από τους Zufferey et al ανέφερε, ότι συνεχής έγχυση 1gr TXA μετά από μία προεγχειρητική εφ'άπαξ δόση TXA σε αρθροπλαστική ισχίου δε μείωσε περαιτέρω την απώλεια αίματος (132). Το 2018, ο Piolanti et al κατέληξε στο συμπέρασμα, ότι ένα σχήμα 10 ή 20 mg/kg TXA προσφέρει παρόμοια αποτελέσματα στην ολική απώλεια αίματος, επισημαίνοντας ότι η χρήση δύο δόσεων των 10 mg/kg δεν μπορεί να μειώσει τις πιθανές θρομβοεμβολικές επιπλοκές (133). Σε μια πρόσφατη μελέτη από τους Sun et al, οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι μία προεγχειρητική δόση και μια επιπλέον διεγχειρητική δόση TXA ήταν πιο αποτελεσματικές στη μείωση της απώλειας αίματος σε σύγκριση με μία μόνο προεγχειρητική δόση του TXA. (134)

## **ΟΛΙΚΗ ΑΡΘΡΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΙΣΧΙΟΥ**

Ενδοφλέβιο και τοπικό TXA έχουν αποδειχθεί με περιορισμένη ετερογένεια σε άμεση μετα-ανάλυση για τη μείωση της απώλειας αίματος. Ομοίως, η ενδοφλέβια και η τοπική χορήγηση TXA βρέθηκε ότι μειώνουν τον κίνδυνο μετάγγισης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο κατά 60% και 71%, αντίστοιχα. Μετα-ανάλυση ενδοφλέβιας

χαμηλής δόσης (<20 mg/kg ή 1g), ενδοφλέβιας υψηλής δόσης ( $\geq 20$  mg/kg ή >1g), τοπικής υψηλής δόσης (> 1,5 g), από του στόματος και συνδυασμένο ενδοφλέβιο/τοπικό TXA μείωσε τον κίνδυνο απώλειας αίματος σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. (128) Αντίστοιχα, η μετα-ανάλυση κατέδειξε ενδοφλέβια χαμηλή δόση, ενδοφλέβια υψηλή δόση, τοπική υψηλή δόση, τοπική χαμηλή δόση και συνδυασμένη ενδοφλέβια/τοπική TXA για να μειώσει σημαντικά τον κίνδυνο μετάγγισης. (128)

Λόγω έλλειψης μελετών που συγκρίνουν άμεσα το από του στόματος TXA με το εικονικό φάρμακο, δεν μπορούσαν να εξαχθούν συμπεράσματα στην άμεση μετα-ανάλυση. Μετα-ανάλυση πραγματοποιήθηκε για να παράσχει μια έμμεση σύγκριση του από του στόματος TXA, η οποία κατέδειξε σημαντικά μειωμένη απώλεια αίματος σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Αν και το από του στόματος TXA αποδείχθηκε ότι είναι ισοδύναμο όσον αφορά τον κίνδυνο μετάγγισης με όλα τα άλλα σκευάσματα TXA στη μετα-ανάλυση δικτύου, το στοματικό TXA δεν μείωσε τον κίνδυνο μετάγγισης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Παρόμοιοι περιορισμοί παρατηρήθηκαν για χαμηλότερες δόσεις ( $\leq 1,5$  g) τοπικού TXA στη μετα-ανάλυση. (128) Στην ανάλυση, το τοπικό χαμηλής δόσης TXA δεν μείωσε σημαντικά την απώλεια αίματος αλλά μείωσε τον κίνδυνο μετάγγισης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

## **ΟΛΙΚΗ ΑΡΘΡΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΓΟΝΑΤΟΣ**

Το ενδοφλέβιο και τοπικό TXA κατέδειξε με συνέπεια σε άμεση μετα-ανάλυση την ικανότητα μείωσης της απώλειας αίματος κατά τη διάρκεια του περιεγχειρητικού επεισοδίου μίας πρωτοπαθούς ΤΚΑ. Το τοπικό και από του στόματος TXA μείωσε τον κίνδυνο μετάγγισης κατά 66% και 61% για κάθε αντίστοιχο σκεύασμα TXA σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. (128) Το ενδοφλέβιο TXA που χορηγήθηκε ως εφάπαξ δόση είτε πριν είτε μετά την τομή μείωσε τον κίνδυνο μετάγγισης είτε κατά 81% είτε κατά 55% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Όταν χορηγήθηκαν πολλαπλές δόσεις ενδοφλέβιου TXA, η παρατηρούμενη μείωση της μετάγγισης ήταν 75% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. (128) Μεταγενέστερη μετα-ανάλυση έδειξε ενδοφλέβια χαμηλή δόση, ενδοφλέβια υψηλή δόση, τοπική χαμηλή δόση, τοπική και από του στόματος TXA, καθώς και συνδυασμούς ενδοφλέβιας/τοπικής και

ενδοφλέβιας/στοματικής χορήγησης ΤΧΑ για τη μείωση της απώλειας αίματος και τον κίνδυνο μετάγγισης περιεργχειρητικά.

## **ΟΛΙΚΗ ΑΡΘΡΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΙΣΧΙΟΥ**

Το ενδοφλέβιο και το τοπικό ΤΧΑ συγκρίθηκαν μαζί σε πολλαπλές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, οι οποίες μέσω άμεσης μετα-ανάλυσης δεν έδειξαν διαφορά στον κίνδυνο μετάγγισης. Η μετα-ανάλυση δικτύου παρείχε την ευκαιρία για άμεσες και έμμεσες συγκρίσεις μεταξύ χαμηλής δόσης ενδοφλέβιας χορήγησης ( $<20$  mg/kg ή  $\leq 1$  g), ενδοφλέβιας υψηλής δόσης ( $\geq 20$  mg/kg ή  $> 1$  g), χαμηλής δόσης τοπικά ( $\leq 1,5$  g), τοπικά υψηλής δόσης ( $> 1,5$  g), από του στόματος και συνδυασμένη ενδοφλέβια/τοπική ΤΧΑ. (128) Όσον αφορά την ικανότητα μείωσης της απώλειας αίματος, καμία μέθοδος χορήγησης ΤΧΑ δεν βρέθηκε να παρέχει σημαντικά διαφορετικό αποτέλεσμα. Παρόμοια αποτελέσματα στη μετα-ανάλυση δικτύου παρατηρήθηκαν για κίνδυνο μετάγγισης, με την εξαίρεση ότι ένας συνδυασμός ενδοφλέβιας και τοπικής χρήσης ΤΧΑ ήταν ισοδύναμος με από του στόματος ΤΧΑ αλλά ανώτερος από χαμηλής δόσης ενδοφλέβια, υψηλής δόσης ενδοφλέβια, χαμηλής δόσης τοπική και υψηλή τοπική δόση ΤΧΑ. Ωστόσο, το ασυνεπές αποτέλεσμα σχετικά με το συνδυασμένο ενδοφλέβιο/τοπικό ΤΧΑ πιθανώς αντιπροσωπεύει προκατάληψη από περιορισμένο αριθμό μελετών και όχι ανωτερότητα έναντι άλλων μεθόδων χορήγησης ΤΧΑ.

## **ΟΛΙΚΗ ΑΡΘΡΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΓΟΝΑΤΟΣ**

Πραγματοποιήθηκαν άμεσες συγκρίσεις μεταξύ ενδοφλέβιας χορήγησης ΤΧΑ και τοπικής, στοματικής ή συνδυασμένης ενδοφλέβιας/τοπικής, οι οποίες δεν βρήκαν καμία διαφορά στον κίνδυνο μετάγγισης. Παρόμοια με τη δικτυακή μετα-ανάλυση του ΤΧΑ, πραγματοποιήθηκαν άμεσες και έμμεσες συγκρίσεις μεταξύ χαμηλής δόσης ενδοφλέβιας, υψηλής δόσης ενδοφλέβιας, χαμηλής δόσης τοπικής, υψηλής δόσης τοπικής και από του στόματος ΤΧΑ καθώς και συνδυασμών ενδοφλέβιας/τοπικής και ενδοφλέβιας /από του στόματος ΤΧΑ που δεν οδήγησε σε καμία διαφορά στις ιδιότητες που διατηρούν το αίμα τους. Οι σημαντικές διαφορές μεταξύ των μεθόδων χορήγησης ΤΧΑ παρατηρήθηκαν όσον αφορά τον κίνδυνο

μετάγγισης να είναι υψηλότερος για χαμηλής δόσης ενδοφλέβιο TXA σε σύγκριση με ενδοφλέβια υψηλή δόση ή συνδυασμένη ενδοφλέβια/τοπική δόση TXA, η οποία θα μπορούσε να αντιπροσωπεύει απόκριση δόσης ή περιορισμένο αριθμό μελετών. (128)

### **ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΟ ΤΡΑΝΕΞΑΜΙΚΟ ΟΞΥ**

Η μετα-ανάλυση δικτύου δεν καταδεικνύει καμία πρόσθετη μείωση της απώλειας αίματος μετά από αρθροπλαστική ισχίου ή γόνατος με ενδοφλέβια υψηλή δόση ( $\geq 20$  mg/kg ή  $> 1$ g) TXA σε σύγκριση με ενδοφλέβια χαμηλή δόση ( $< 20$  mg/kg ή  $\leq 1$ g) TXA. Παρατηρήθηκε δόση-απόκριση στη μετα-ανάλυση δικτύου με μειωμένο κίνδυνο μετάγγισης για υψηλότερες δόσεις TXA στην πρωτογενή ΤΚΑ, αλλά παρόμοια αποτελέσματα δεν βρέθηκαν για την πρωτογενή ΤΗΑ. Πρόσθετα στοιχεία δεν δείχνουν καμία σημαντική διαφορά συγκρίνοντας τη μονή δόση και τις πολλαπλές δόσεις ενδοφλέβιου TXA, η οποία υποστηρίζει περαιτέρω την ιδέα ότι υψηλότερες δόσεις ενδοφλέβιου TXA δεν είναι απαραίτητα κλινικά για τη βελτίωση των επιδράσεων που εξοικονομούν αίμα στο πλαίσιο της αρχικής αρθροπλαστικής ισχίου ή γόνατος. (111, 112, 113, 122)

Η άμεση μετα-ανάλυση και η μετα-ανάλυση δικτύου δεν ανέφεραν σταθερά καμία στατιστική διαφορά μεταξύ τοπικού TXA χαμηλής δόσης ( $\leq 1,5$  g) και υψηλής δόσης ( $> 1,5$  g). Δεν παρατηρήθηκε απόκριση δόσης ούτε για απώλεια αίματος ούτε για κίνδυνο μετάγγισης σχετικά με τοπική χορήγηση TXA χαμηλής δόσης ή υψηλής δόσης μετά από αρθροπλαστική ισχίου ή γόνατος. (110, 114, 124, 126)

Η χορήγηση πολλαπλών δόσεων ενδοφλέβια ή από του στόματος TXA σε σύγκριση με μία μόνο δόση ενδοφλέβια ή από του στόματος TXA δεν μεταβάλλει σημαντικά την ποσότητα της υπολογιζόμενης απώλειας αίματος και την ανάγκη για μετάγγιση μετεγχειρητικά μιάς πρωτοπαθούς ΤJA. (115)

Στην πρωτογενή ΤJA, η χορήγηση ενδοφλέβιου TXA πριν από την τομή δυνητικά μειώνει την απώλεια αίματος και την ανάγκη για μετάγγιση σε σύγκριση με τη χορήγησή της μετά από την τομή.

Η χορήγηση ενδοφλέβιου, τοπικού και από του στόματος TXA σε ασθενείς χωρίς γνωστό ιστορικό εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης (VTE) δεν αυξάνει τον κίνδυνο

ανάπτυξης VTE σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια του περιεγχειρητικού επεισοδίου μιας πρωτοπαθούς TJA. (125)

Υπάρχει μια σπάνια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή σχετικά με τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών της ενδοφλέβιας, τοπικής και από του στόματος χορήγησης TXA σε ασθενείς με γνωστό ιστορικό VTE, AEE και/ή τοποθέτηση αγγειακών στεντ. (129) Η υπάρχουσα βιβλιογραφία σχετικά με τη χορήγηση TXA σε ασθενείς γενικά υψηλότερου φορτίου συννοσηρότητας δεν υποδηλώνει αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε πρωτογενείς TJA.

Υπάρχει μια σειρά τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών σχετικά με τον κίνδυνο αγγεικού εγκεφαλικού επεισοδίου (AEE) λόγω της χορήγησης TXA ενδοφλεβίως, τοπικά και από του στόματος. Ωστόσο, τα υπάρχοντα στοιχεία δεν υποδηλώνουν ότι το TXA αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης AEE σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια ολικών αρθροπλαστικών.

Ο συνηθέστερος τρόπος ενδοφλέβιας χορήγησης TXA είναι η μία προεγχειρητική δόση 1 - 2 gr ή 10-15 mg/kg ή η συνδυασμένη προεγχειρητική και μετεγχειρητική χρήση. (81) Για τη συνήθη θεραπεία της τοπικής ινωδόλυσης συνιστάται : 0,5 g έως 1 g τρανεξαμικού οξέος μέσω βραδείας ενδοφλέβιας ένεσης (= 1 ml/λεπτό) 2 έως 3 φορές ημερησίως. Για τη θεραπεία της γενικευμένης ινωδόλυσης συστήνεται : 1 g τρανεξαμικού οξέος μέσω βραδείας ενδοφλέβιας ένεσης (= 1 ml/λεπτό) κάθε 6 έως 8 ώρες, που ισοδυναμεί με 15 mg/kg βάρους σώματος (BΣ).

## **Μεθοδολογία/Methods**

Οι βάσεις δεδομένων PubMed, Embase, Medline, Web of Science και Cochrane Library αναζητήθηκαν για τον εντοπισμό τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών (RCTs) που συγκρίνουν την από του στόματος χορήγηση TXA με έλεγχο για τη μείωση της απώλειας αίματος σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε TJA. Ο ακόλουθος όρος αναζήτησης χρησιμοποιήθηκε για την αρχική βιβλιογραφική αναζήτηση: τρανεξαμικό οξύ ή TXA και ολική αρθροπλαστική γόνατος/ισχίου

(TKA/THA). Επιπλέον, ελέγξαμε τις λίστες αναφοράς των άρθρων με μη αυτόματο τρόπο για να εντοπίσουμε άλλες δυνητικά κατάλληλες δημοσιεύσεις.

## **Αποτελέσματα/Results**

Συνολικά 167 δυνητικά σχετικά άρθρα αναζητήθηκαν αρχικά από τις βάσεις δεδομένων PubMed, Embase, Medline, Web of Science και Cochrane Library και 30 αντίγραφα απορρίφθηκαν. Στη συνέχεια, 7 αποκλείστηκαν μετά από έλεγχο των τίτλων ή των περιλήψεών τους. Τελικά, 5 μελέτες που αποτελούνταν από 55 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση. Συνολικά υπάρχουν 306 ασθενείς στην ομάδα TXA και 302 στην ομάδα ελέγχου. Ο αριθμός των συμμετεχόντων σε αυτές τις μελέτες κυμαινόταν από 40 έως 240 ασθενείς. (130) Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε πρωτογενή TKA. Η ΟΑ ήταν η κύρια διάγνωση, ακολουθούμενη από τη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Τρεις δοκιμές χρησιμοποίησαν γενική αναισθησία και οι υπόλοιπες δοκιμές δεν ανέφεραν αυτές τις πληροφορίες. Το εικονικό φάρμακο χρησιμοποιήθηκε από 2 δοκιμές, 1 χρησιμοποίησε μη δραστικό φάρμακο και το άλλο χρησιμοποίησε δισκία ασβεστίου, και οι ομάδες ελέγχου στις υπόλοιπες από τις συμπεριλαμβανόμενες έρευνες δεν έλαβαν καμία θεραπεία. Σε όλες τις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες χρησιμοποιήθηκε τουρνικέ. Μόνο 1 μελέτη δεν περιέγραψε το έναυσμα της μετάγγισης, οι υπόλοιπες μελέτες το συσχέτισαν με επίπεδο Hb ή επίπεδο Hct ή κλινικά συμπτώματα. Για την πρόληψη των θρομβοεμβολικών επιπλοκών, 3 δοκιμές χρησιμοποίησαν ενοξαπαρίνη, η μία χρησιμοποίησε rivaroxaban και οι υπόλοιπες δεν ανέφεραν κανένα προληπτικό μέτρο. Το αποτέλεσμα της συνολικής απώλειας αίματος αναφέρθηκε μόνο σε μία μελέτη, η οποία δεν αναλύθηκε λόγω ανεπαρκών δεδομένων. (130)

## **Συζήτηση/Discussion**

Οι ενδοφλέβιες και ενδοαρθρικές χορηγήσεις TXA έχουν αναφερθεί ότι είναι αποτελεσματικές στη μείωση της απώλειας αίματος σε ασθενείς με TJA. (83) Ωστόσο, 1 προηγούμενη μελέτη ανέφερε επιπλοκή αναφυλακτικού σοκ σε ασθενείς που έλαβαν ενδοφλέβια TXA κατά τη διάρκεια χειρουργικής παράκαμψης στεφανιαίας αρτηρίας. (127) Η τοπική μορφή μπορεί να σχετίζεται με τον θεωρητικό κίνδυνο σταφυλοκοκκικής λοίμωξης και σήψης. (109) Η τοπική χορήγηση TXA ενέχει τον κίνδυνο σχηματισμού θρόμβων στην άρθρωση του γόνατος και απόφραξης

των σωλήνων παροχέτευσης. Η από του στόματος χορήγηση είναι εύκολη και η απορρόφησή της είναι γρήγορη και πλήρης. Επιπλέον, το κόστος του θα μπορούσε να μειωθεί δραματικά. Αυτοί οι λόγοι οδήγησαν τους ερευνητές να πραγματοποιήσουν μελέτες για να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του ΤΧΑ από το στόμα.

Από όσο γνωρίζουμε, αυτή είναι η πρώτη μετα-ανάλυση που συγκρίνει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του ΤΧΑ από το στόμα, με τον έλεγχο για τη μείωση της απώλειας αίματος σε ασθενείς μετά από ΤΙΑ. Συνολικά 5 μελέτες συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυσή μας. Με βάση τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα, το από του στόματος ΤΧΑ συσχετίστηκε με σημαντική μείωση της πτώσης της Hb, της πτώσης Hct, της παραγωγής παροχέτευσης σε σύγκριση με τα αποτελέσματα από την ομάδα ελέγχου. Ωστόσο, δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στον ρυθμό μετάγγισης και στις θρομβοεμβολικές επιπλοκές μεταξύ των δύο ομάδων. Το αποτέλεσμα της ολικής απώλειας αίματος αναφέρθηκε μόνο από τους Lee et al. (101) Έδειξαν ότι η συνολική απώλεια αίματος ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα από του στόματος σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. (123, 124)

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι το από του στόματος ΤΧΑ θα μπορούσε να μειώσει σημαντικά την πτώση της Hb, την πτώση Hct και την παροχή παροχέτευσης μετά την ΤΚΑ/ΤΗΑ. Τα ευρήματά μας ήταν συνεπή με τα περισσότερα ευρήματα από προηγούμενες δημοσιευμένες μελέτες. Σε μια προοπτική μελέτη 25 ασθενών με ΤΚΑ, οι McGrath et al (94) ανέφεραν ότι η πτώση της Hb για την ομάδα ΤΧΑ από το στόμα ήταν σημαντικά μικρότερη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Η μελέτη Fillingham et al (88) αποκάλυψε επίσης ότι η πτώση της Hb για την ομάδα ΤΧΑ από το στόμα ήταν σημαντικά χαμηλότερη από αυτή για την ομάδα ΤΧΑ ενδοφλέβια, η οποία έχει αναφερθεί ότι είναι αποτελεσματική και ασφαλής στη μείωση της απώλειας αίματος και στη μείωση της πτώσης της Hb σε πολλά μονοπάτια. Μόνο 2 μελέτες αξιολόγησαν την πτώση της Hct και όλες έδειξαν τη σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας ΤΧΑ και της ομάδας ελέγχου. Μόνο 1 μελέτη αξιολόγησε την πτώση της Hct σε ασθενείς με ΤΚΑ και ΤΗΑ που έλαβαν από του στόματος τρανεξαμικό και δεν ανέφεραν σημαντική μείωση. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες με μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος για να διευκρινιστεί αυτό το ζήτημα. (122)

Δεν βρήκαμε σημαντική διαφορά στα ποσοστά μετάγγισης σε ασθενείς με ΤΚΑ σε σύγκριση με την ομάδα λήψης ΤΧΑ από το στόμα με την ομάδα ελέγχου. Οι McGrath et al (94) αξιολόγησαν επίσης αυτό το αποτέλεσμα και βρήκαν ότι ο αριθμός των ασθενών που μεταγγίστηκαν ήταν σημαντικά χαμηλότερος στην ομάδα ΤΧΑ έναντι της ομάδας ελέγχου. Βρήκαμε σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών που συμπεριλήφθηκαν. Η μεθοδολογική ποιότητα των μελετών που συμπεριλήφθηκαν ήταν σχετικά υψηλή, επομένως πιστεύαμε ότι το αποτέλεσμα προήλθε από την κλινική ετερογένεια. Η κλινική ετερογένεια μπορεί να προκληθεί από αιτίες μετάγγισης αίματος, μια μελέτη δεν ανέφερε το πρότυπο της μετάγγισης, μια άλλη χρησιμοποίησαν το επίπεδο Hct για να αποφασίσουν να πραγματοποιήσουν τη μετάγγιση και οι υπόλοιποι από αυτούς χρησιμοποίησαν είτε το επίπεδο Hb είτε τα κλινικά συμπτώματα για να αξιολογήσουν την αναιμία. Η κλινική ετερογένεια μπορεί επίσης να προκληθεί από διαφορετικές χειρουργικές προσεγγίσεις. Τρεις μελέτες προδιαμόρφωσαν ΤΚΑ μέσω της έσω παραεπιγονατιδικής προσέγγισης. οι υπόλοιποι δεν ανέφεραν την προσέγγιση. Στη συνέχεια, χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικές δόσεις ΤΧΑ από αυτές τις μελέτες που κυμαίνονταν από 1 έως 1,5 g, που μπορεί να είναι άλλη μια πηγή κλινικής ετερογένειας. Ωστόσο, η ανάλυση υποομάδας δεν μπορούσε να πραγματοποιηθεί λόγω έλλειψης επαρκών δεδομένων. Η ανάλυση ευαισθησίας έδειξε ότι καμία μελέτη δεν επηρέασε τα τελικά αποτελέσματα μεγάλης ετερογένειας και μετα-ανάλυσης.

Η θρόμβωση (DVT) και η πνευμονική εμβολή (PE), δύο σοβαρές επιπλοκές μετά την ΤΚΑ-ΤΗΑ, είναι σημαντικές ανησυχίες για την υγεία και ευθύνονται για σημαντική θνησιμότητα και νοσηρότητα. (104) Και ένα σημαντικό εύρημα αυτής της μετα-ανάλυσης ήταν ότι το από του στόματος ΤΧΑ δεν φάνηκε να αυξάνει τον κίνδυνο DVT και PE σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου. Ωστόσο, σε αυτές τις μελέτες εφαρμόστηκαν τα πρωτόκολλα διαλογής διαφοράς. Τρεις μελέτες (102, 103,105) χρησιμοποίησαν κλινικό σύμπτωμα και υπερηχογράφημα Doppler για την ανίχνευση θρομβοεμβολικών επιπλοκών, οι υπόλοιποι 2 εξέτασαν μόνο κλινικά το αποτέλεσμα αλλά δεν αξιολόγησαν την ασυμπτωματική DVT και PE. Επιπλέον, ο χρόνος παρακολούθησης και η προφύλαξη διέφεραν μεταξύ τους, γεγονός που μπορεί επίσης να επηρεάσει το συμπέρασμα. Η μελέτη δεν έδειξε καμία ετερογένεια στην DVT και την PE μεταξύ των μελετών.



Η συναίνεση δεν έχει καθοριστεί για τον πιο αποτελεσματικό χρόνο και πρωτόκολλο δόσης για τη χορήγηση TXA, και είναι ιδιαίτερα σπάνιο για την από του στόματος χρήση. Στα άρθρα μας που συμπεριλήφθηκαν, οι Zohar et al (95) χρησιμοποίησαν ένα σχήμα 1 g από του στόματος TXA 1 ώρα πριν από τη χειρουργική επέμβαση και στη συνέχεια δύο δόσεις στις 6 ώρες, 12 ώρες και 18 ώρες μετεγχειρητικά. Οι Alipour et al (87) εφάρμοσαν παρόμοιο πρωτόκολλο, αλλά η πρώτη δόση χρησιμοποιήθηκε στις 2 ώρες προεγχειρητικά. Και η μόνη διαφορά μεταξύ των μελετών των Lee et al (101) και Alipour et al ήταν ότι οι Lee et al χρησιμοποίησαν 2 μετεγχειρητικές δόσεις αντί για 3. Ο Bradshaw et al (97) χρησιμοποίησε ένα σχήμα τεσσάρων δόσεων του 1,5 g που χορηγήθηκαν 6 ώρες με τις πρώτες 3 δόσεις να χορηγούνται προεγχειρητικά. Οι Yuan et al (102) χρησιμοποίησαν 20 mg/kg 1 από του στόματος TXA στις 2 ώρες προεγχειρητικά και την ίδια δόση στις 12 ώρες μετεγχειρητικά. Λόγω του παρόμοιου πρωτοκόλλου, δεν μπορέσαμε να προσδιορίσουμε το βέλτιστο. Χρειάστηκαν περαιτέρω μελέτες υψηλής ποιότητας για τη διερεύνηση της βέλτιστης δόσης και χορήγησης TXA από το στόμα σε ΤΚΑ.

Στη μελέτη μας, οι περισσότερες από τις δοκιμές ήταν υψηλής ποιότητας, γεγονός που καθιστά τα συμπεράσματα που προκύπτουν από αυτήν τη μετα-ανάλυση πιο αξιόπιστα, αλλά δεν πρέπει να αγνοηθούν διάφοροι περιορισμοί που παρουσιάζονται στην ανασκόπησή μας. Πρώτον, οι αναλύσεις μας βασίστηκαν σε περιορισμένο αριθμό μελετών. Αν και όλες οι μελέτες είχαν επαρκές μέγεθος δείγματος σύμφωνα με τη στατιστική ανάλυση πριν από τη μελέτη, οι περισσότερες από αυτές ενέγραψαν μικρό αριθμό συμμετεχόντων. Και η συνολική απώλεια αίματος δεν αξιολογήθηκε λόγω ανεπαρκών δεδομένων στις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες. Δεύτερον, οι διακυμάνσεις στη χορήγηση του TXA, τις μεθόδους αναισθησίας, τους τρόπους λειτουργίας και τον χρόνο παρακολούθησης στις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες μπορεί να έχουν κάποια επίδραση στα τελικά συμπεράσματα.

## **Συμπεράσματα**

Η συστηματική χρήση του τρανεξαμικού οξέος προεγχειρητικά έχει τη δυνατότητα να περιορίσει σημαντικά την απώλεια αίματος διεγχειρητικά, να μειώσει στην πλειονότητα των ασθενών τη μετάγγιση αίματος, την παραμονή στο νοσοκομείο και να βελτιώσει τα αποτελέσματα στους χιλιάδες ασθενείς που υπόκεινται σε ολικές αρθροπλαστικές ετησίως. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα, με μεγάλες τυχαίοποιημένες

μελέτες με μεγαλύτερο follow-up ασθενών, διερεύνηση και σύγκριση διαφορετικών δόσεων αλλά και οδού χορήγησης του τρανεξαμικού, όπως επίσης και την ώρα λήψης του φαρμάκου σε συνάρτηση με το χρόνο διενέργειας του χειρουργείου. Πόσο ασφαλές είναι στον ηλικιωμένο πληθυσμό με πληθώρα καρδιο/αγγειακών νοσημάτων, την ικανότητά του να παραμένει ασφαλής η χορήγησή του και την αποτελεσματικότητά του.

## **Βιβλιογραφία**

1. Prieto-Alhambra, D., Judge, A., Javaid, M. K., Cooper, C., Diez-Perez, A., & Arden, N. K. (2014). Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joints. *Annals of the rheumatic diseases*, 73(9), 1659-1664.
2. Hunter, D. J., Schofield, D., & Callander, E. (2014). The individual and socioeconomic impact of osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, 10(7), 437-441.
3. CareTrack: assessing the appropriateness of health care delivery in Australia. *Medical Journal of Australia*, 197(2), 100-105.82012)
4. Hunter, D. J., & Bowden, J. L. (2017). Are you managing osteoarthritis appropriately?. *Nature Reviews Rheumatology*, 13(12), 703-704.
5. Yet more evidence that osteoarthritis is not a cartilage disease. *Annals of the rheumatic diseases*, 65(10), 1261-1264.(2006)
6. Neogi, T. (2013). The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*, 21(9), 1145-1153.
7. Current and future impact of osteoarthritis on health care: a population-based study with projections to year 2032. *Osteoarthritis and cartilage*, 22(11), 1826-1832.(2014)
8. N Zorgregistraties (2017). Zorg door de huisarts; jaarcijfers 2016 en trendcijfers 2011–2016
9. Pereira, D., Peleteiro, & Ramos, E. (2011). The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis and cartilage*, 19(11), 1270-1285.
10. Verschuuren, M., Hilderink, H. B., & Vonk, R. A. (2020). The Dutch public health foresight study 2018: an example of a comprehensive foresight exercise. *European journal of public health*, 30(1), 30-35.
11. Yu, D., Peat, G., Bedson, J., & Jordan, K. P. (2015). Annual consultation incidence of osteoarthritis estimated from population-based health care data in England. *Rheumatology*, 54(11), 2051-2060.
12. Udelsman R, Holbrook NJ. Endocrine and molecular responses to surgical stress  
Curr Probl Surg 1994

13. Chernow B, Alexander HR, Smallridge RC, et al. Hormonal responses to graded surgical stress. *Arch Intern Med* 1987
14. Cogbill TH, moore EE, Dunn EL, et al. Coagulation changes after albumin resuscitation. *Crit Care med*
15. Aberg M, Hedner V, Bargenty SE. Effect of dextran on factor VIII and platelet function. *Ann Surg*. 1979
16. Tuman KJ, Spiess BD, McCarthy R, et al. Effects of hydroxyethyl starch on fibrogen, fibrin clot formation and fibrinolysis, *Transfusion*
17. British committee for Standards in Hematology. Guidelines on the Management of Massive Blood Loss
18. Zhang, Y., & Jordan, J. M. (2010). Epidemiology of osteoarthritis. *Clinics in geriatric medicine*, 26(3), 355-369.
19. Current evidence on risk factors for knee osteoarthritis in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and cartilage*, 23(4), 507-515.(2015)
20. Association between valgus and varus alignment and the development and progression of radiographic osteoarthritis of the knee. *Arthritis & rheumatism*, 56(4), 1204-1211.(2007)
21. Runhaar, J., van Middelkoop, M., Reijman, M., Vroegindewey, D., Oei, E. H., & Bierma-Zeinstra, S. M. (2014). Malalignment: a possible target for prevention of incident knee osteoarthritis in overweight and obese women. *Rheumatology*, 53(9), 1618-1624.
22. Knee extensor muscle weakness is a risk factor for development of knee osteoarthritis. A systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 23(2), 171-177.(2015)
23. Development of a prediction model for future risk of radiographic hip osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*, 26(4), 540-546.(2018)
24. Cam deformity and acetabular dysplasia as risk factors for hip osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 69(1), 86-93.(2017)
25. Gala, L., Clohisy, J. C., & Beaulé, P. E. (2016). Hip dysplasia in the young adult. *JBJS*, 98(1), 63-73.
26. Harris, E. C., & Coggon, D. (2015). HIP osteoarthritis and work. *Best practice & research Clinical rheumatology*, 29(3), 462-482.

27. Occupational physical loading tasks and knee osteoarthritis: a review of the evidence. *Physiotherapy Canada*, 66(1), 91-107.(2014)
28. Vigdorichik, J. M., Nepple, J. J., Eftekhary, N., Leunig, M., & Clohisy, J. C. (2017). What is the association of elite sporting activities with the development of hip osteoarthritis?. *The American journal of sports medicine*, 45(4), 961-964.
29. Is participation in certain sports associated with knee osteoarthritis? A systematic review. *Journal of athletic training*, 52(6), 497-506.(2017)
30. Agricola, R., Waarsing, J. H., Arden, N. K., Carr, A. J., Bierma-Zeinstra, S. M., Thomas, G. E., ... & Glyn-Jones, S. (2013). Cam impingement of the hip—a risk factor for hip osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, 9(10), 630-634.
31. Van Meurs, J. B. J. (2017). Osteoarthritis year in review 2016: genetics, genomics and epigenetics. *Osteoarthritis and cartilage*, 25(2), 181-189.
32. Bierma-Zeinstra, S. M. A., & Waarsing, J. H. (2017). The role of atherosclerosis in osteoarthritis. *Best practice & research Clinical rheumatology*, 31(5), 613-633.
33. Hall, A. J., Stubbs, B., Mamas, M. A., Myint, P. K., & Smith, T. O. (2016). Association between osteoarthritis and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *European journal of preventive cardiology*, 23(9), 938-946.
34. Wang, H., Bai, J., He, B., Hu, X., & Liu, D. (2016). Osteoarthritis and the risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of observational studies. *Scientific reports*, 6(1), 1-7.
35. Osteoarthritis and mortality: a prospective cohort study and systematic review with meta-analysis. In *Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. 46, No. 2, pp. 160-167). WB Saunders.2016
36. Hsu, P. S., Lin, H. H., Li, C. R., & Chung, W. S. (2017). Increased risk of stroke in patients with osteoarthritis: a population-based cohort study. *Osteoarthritis and cartilage*, 25(7), 1026-1031.
37. Caughey, G. E., Vitry, A. I., Gilbert, A. L., & Roughead, E. E. (2008). Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia. *BMC public health*, 8(1), 1-13.
38. Presence of comorbidities and prognosis of clinical symptoms in knee and/or hip osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. In *Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. 47, No. 6, pp. 805-813). WB Saunders.(2018)

39. Effect of intravenous zoledronic acid on tibiofemoral cartilage volume among patients with knee osteoarthritis with bone marrow lesions: a randomized clinical trial. *Jama*, 323(15), 1456-1466.(2020)
40. Alhambra, D. P., Arden, N., & Hunter, D. J. (2014). Osteoarthritis: The Fact, All The Information You Need, Straight From The Experts.
41. Fu, K., Robbins, S. R., & McDougall, J. J. (2018). Osteoarthritis: the genesis of pain. *Rheumatology*, 57(suppl\_4), iv43-iv50.
42. Loeser, R. F., Collins, J. A., & Diekman, B. O. (2016). Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, 12(7), 412-420.
43. Osteophytes and fracture calluses share developmental milestones and are diminished by unloading. *Journal of Orthopaedic Research®*, 36(2), 699-710.(2018)
44. Glyn-Jones, S., & Palmer, A. J. (2015). Agricola, R.; Price, AJ; Vincent, TL; Weinans, H.; Carr. *AJ Osteoarthritis. Lancet*, 386(9991), 376-387.
45. Is osteoarthritis one disease or a collection of many?. *Rheumatology*, 57(suppl\_4), iv34-iv42.(2018)
46. Scanzello, C. R. (2017). Role of low-grade inflammation in osteoarthritis. *Current opinion in rheumatology*, 29(1), 79.
47. Bierma-Zeinstra, S. M., & Van Middelkoop, M. (2017). In search of phenotypes. *Nature Reviews Rheumatology*, 13(12), 705-706.
48. Courties, A., Sellam, J., & Berenbaum, F. (2017). Metabolic syndrome-associated osteoarthritis. *Current opinion in rheumatology*, 29(2), 214-222.
49. Jeon, O. H., Kim, C., Laberge, R. M., Demaria, M., Rathod, S., Vasserot, A. P., ... & Elisseff, J. H. (2017). Local clearance of senescent cells attenuates the development of post-traumatic osteoarthritis and creates a pro-regenerative environment. *Nature medicine*, 23(6), 775-781.
50. Hunter, D. J., McDougall, J. J., & Keefe, F. J. (2008). The symptoms of osteoarthritis and the genesis of pain. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 34(3), 623-643.
51. Liu, A., Kendzerska, T., Stanaitis, I., & Hawker, G. (2014). The relationship between knee pain characteristics and symptom state acceptability in people with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*, 22(2), 178-183.

52. Parry, E. L., Thomas, M. J., & Peat, G. (2018). Defining acute flares in knee osteoarthritis: a systematic review. *BMJ open*, 8(7), e019804.
53. Defining flare in osteoarthritis of the hip and knee: a systematic literature review— omeract virtual special interest group. *The Journal of rheumatology*, 44(12), 1920-1927.(2017)
54. Guidelines for compatibility procedures in blood transfusion laboratories. Working Party of the British Committee for Standards in Haematology (BCSH) Taske Force. *Transfus Med* 2004;14:59-73
55. Guidelines for the Blood Transfusion Services, 7th Edition 2005. UK Blood Transfusion and Tissue Transplantation Guidelines. Website: [www.transfusionguidelines.org.uk](http://www.transfusionguidelines.org.uk)
56. Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. British Committee for Standards in Haematology (BCSH) Taske Force. *Br J Haematol* 2001;113:24-31
57. Varghese R, Myers ML.: Blood conservation in cardiac surgery: Let's get restrictive. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2010; 22:121-6.
58. Gaudiani VA, Mason HD. Preoperative erythropoietin in Jehovah's Witnesses who require cardiac procedures. *Ann Thorac Surg* 1998; 51:823-4.
59. Dimitroulas, T., Duarte, R. V., Behura, A., Kitas, G. D., & Raphael, J. H. (2014, October). Neuropathic pain in osteoarthritis: a review of pathophysiological mechanisms and implications for treatment. In *Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. 44, No. 2, pp. 145-154). WB Saunders.
60. Evidence for central sensitization in patients with osteoarthritis pain: a systematic literature review. *European journal of pain*, 18(10), 1367-1375.(2014)
61. Fingleton, C., Smart, K., Moloney, N., Fullen, B. M., & Doody, C. (2015). Pain sensitization in people with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and cartilage*, 23(7), 1043-1056.
62. Martin K, Keller E, Gertler R, et al.: Efficiency and safety of preopera- tive autologous blood donation in cardiac surgery: a matched-pair in 432 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010; 37:1396-401.
63. Tretiak R, Laupacis A, Riviere M, et al.: Cost of allogeneic and autolo- gous blood transfusion in Canada. Canadian Cost Transfusion Study Group *CMAJ* 1996; 154:1501-8.

64. Carless P., Moxey A, O'Connell D, et al.: Autologous transfusion techniques: a systematic review of their efficacy. *Transfus Med* 2004; 14:123- 44.
65. Weltert L, D'Alessandro S, Nardella S, et al.: Preoperative very short term, high-dose erythropoietin administration diminishes blood transfusion rate in off-pump coronary artery bypass: a randomized blind control study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139:621-7.
66. Yazicioglu I, Eryilmaz S, Sirlak M, et al.: Recombinant human erythropoietin administration in cardiac surgery *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122:741-5.
67. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 29(8), 1039-1049.(1986)
68. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 69(3), 483-489.(2010)
69. Luyten, F. P., Bierma-Zeinstra, S., Dell'Accio, F., Kraus, V. B., Nakata, K., Sekiya, I., ... & Lohmander, L. S. (2018, February). Toward classification criteria for early osteoarthritis of the knee. In *Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. 47, No. 4, pp. 457-463). WB Saunders.
70. Sakellariou, G., Conaghan, P. G., Zhang, W., Bijlsma, J. W., Boyesen, P., D'Agostino, M. A., & Iagnocco, A. (2017). EULAR recommendations for the use of imaging in the clinical management of peripheral joint osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 76(9), 1484-1494.
71. National Institute for Health and Care Excellence, Osteoarthritis: Care and Management. *Natl Clin Guidel Cent (UK)*, (December 2014).
72. Lim, A. Y., & Doherty, M. (2011). What of guidelines for osteoarthritis?. *International journal of rheumatic diseases*, 14(2), 136-144.
73. Nelson, A. E., Allen, K. D., Golightly, Y. M., Goode, A. P., & Jordan, J. M. (2014, June). A systematic review of recommendations and guidelines for the management of osteoarthritis: the chronic osteoarthritis management initiative of the US bone and joint initiative. In *Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. 43, No. 6, pp. 701-712). WB Saunders.
74. Block, J. A. (2014). OA guidelines: improving care or merely codifying practice?. *Nature Reviews Rheumatology*, 10(6), 324-326.



75. What do people with knee or hip osteoarthritis need to know? An international consensus list of essential statements for osteoarthritis. *Arthritis care & research*, 67(6), 809-816.(2015)
76. Fransen, M., McConnell, S., Harmer, A. R., Van der Esch, M., Simic, M., & Bennell, K. L. (2015). Exercise for osteoarthritis of the knee. *Cochrane database of systematic reviews*, (1).
77. Fransen, M., McConnell, S., Hernandez-Molina, G., & Reichenbach, S. (2014). Exercise for osteoarthritis of the hip. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4).
78. Barriers and facilitators to exercise participation in people with hip and/or knee osteoarthritis: synthesis of the literature using behavior change theory. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 95(5), 372-389.(2016)
79. Varghese R, Myers ML.: Blood conservation in cardiac surgery: Let's get restrictive. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2010; 22:121-6.
80. Medalion B, Frenkel G, Patachenko P, et.al: Preoperative use of enoxa- parin is not a risk for postoperative bleeding after coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126:1875-9.
81. Ralley FE, Berta D, Binns V, Howard J, Naudie DDR. One intraoperative dose of tranexamic acid for patients having primary hip or knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468(7):1905–11
82. Sepah YJ, Umer M, Ahmad T, Nasim F, Chaudhry MU, Umar M. Use of tranexamic acid is a cost effective method in preventing blood loss during and after total knee replacement. *J Orthop Surg Res*. 2011;6:22.
83. Pinsornsak P, Rojanavijitkul S, Chumchuen S. Peri-articular tranexamic acid injection in total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:313
84. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *The Lancet*, 390(10090), e21-e33.2017
85. Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *British journal of sports medicine*, 52(10), 642-650.(2018)
86. Reger Tb, Roditski D. Bloodless medicine and surgery for patients having cardiac surgery. *Crit Care Nurse* 2001

87. Alipour M, Tabari M, Keramati M, Zarmehri A, Makhmalbaf H. Effectiveness of oral tranexamic acid administration on blood loss after knee arthroplasty: a randomized clinical trial. *Transfus Apher Sci* 2013;49:574e7.
88. Fillingham YA, Kayupov E, Plummer DR, Moric M, Gerlinger TL, Della Valle CJ. The James A. Rand Young Investigator's Award: a randomized controlled trial of oral and intravenous tranexamic acid in total knee arthroplasty: the same efficacy at lower cost? *J Arthroplasty* 2016;31(9 Suppl):26e30.
89. Efficacy and safety of duloxetine on osteoarthritis knee pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain medicine*, 16(7), 1373-1385.(2015)
90. Efficacy and safety of duloxetine in Chinese patients with chronic pain due to osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Osteoarthritis and cartilage*, 25(6), 832-838.(2017)
91. Efficacy of duloxetine in patients with knee osteoarthritis or chronic low back pain with early pain reduction: An exploratory post-hoc analysis of Japanese phase 3, 1-year extension studies. *Journal of Orthopaedic Science*.(2020)
92. Cepeda, M. S., Camargo, F., Zea, C., & Valencia, L. (2007). Tramadol for osteoarthritis: a systematic review and metaanalysis. *The Journal of rheumatology*, 34(3), 543-555.
93. Nüesch, E., Rutjes, A. W., Husni, E., Welch, V., & Jüni, P. (2009). Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4).
94. Oral Tranexamic Acid in Hip and Knee Arthroplasty: A Prospective Cohort Study. *Open Journal of Orthopedics*, 2014, 4, 215-220, Stephen McGrath, Piers Yates, Gareth Prosser
95. The Postoperative Blood-Sparing Efficacy of Oral Versus Intravenous Tranexamic Acid After Total Knee Replacement, Edna Zohar, *Anesth Analg* 2004;99:1679 –83
96. The efficacy of tranexamic acid using oral administration in total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis, Zhang et al. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research* (2017) 12:159
97. Bradshaw A, Monaghan J, Campbell D. Oral tranexamic acid reduces blood loss in total knee replacement arthroplasty. *Curr Orthop Pract* 2012;23:209e12.
98. Hardy JF, Pharmacological strategies for blood conservation in cardiac surgery: erythropoietin and antifibrinolytics. *Can J Anaesth* 2001

99. Cines DB, Poliak ES, Buck CA, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998
100. Ruggeri ZM, Fulcher CA, Ware J. Progress in vascular biology, hemostasis, and Thrombosis. New York Academy of Sciences, 1991
101. Topical Tranexamic Acid May Improve Early Functional Outcomes of Primary Total Knee Arthroplasty, Lee et al, *The Journal of Arthroplasty*, Elsevier 2016
102. Comparison of 3 Routes of Administration of Tranexamic Acid on Primary Unilateral Total Knee Arthroplasty: A Prospective, Randomized, Controlled Study, *The Journal of Arthroplasty*, Elsevier 2017
103. Doppler ultrasonography-aided early diagnosis of venous thromboembolism after total knee arthroplasty, *Endovasc Surgery* 2010 Nov;40(5):664-8
104. The efficacy of topical tranexamic acid in total hip arthroplasty: a meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016 Feb 16;17:81
105. Color duplex Doppler ultrasound scanning for detection of deep venous thrombosis in total knee and hip arthroplasty patients. Incidence, location, and diagnostic accuracy compared with ascending venography, *Arthroplasty* 1994 Oct;9(5):543-8
106. Perioperative blood management strategies for patients undergoing total knee replacement: Where do we stand now? *World J Orthop* 2017 June 18; 8(6): 441-454
107. Blood management in total knee arthroplasty: state-of-the-art review, *ISAKOS* 2017
108. Management of blood loss in Hip arthroplasty, *Hip Pelvis.* 2017 June 29;(2)81-90
109. The Topical Tranexamic Acid Have Potential Hazard of Promoting Biofilm Formation of *Staphylococcus aureus* in Microenvironment of the Prosthetic Joint, 2021
110. Use of topical tranexamic acid in primary total hip arthroplasty. Efficiency and safety. Our experience, *Esp Cir Ortop Traumatol* Mar-Apr 2020
111. Oral vs Intravenous vs Topical Tranexamic Acid in Primary Hip Arthroplasty: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Controlled Study, *Arthroplasty* 2018 Mar

112. Intravenous Tranexamic Acid Bolus plus Infusion Is Not More Effective than a Single Bolus in Primary Hip Arthroplasty: A Randomized Controlled Trial, *Anesthesiology* 2017 Sep
113. Intravenous Combined with Topical Administration of Tranexamic Acid in Primary Total Hip Arthroplasty: A Randomized Controlled Trial, *Orthop Surg* 2017 May
114. Topical vs Intravenous Tranexamic Acid in Primary Total Hip Arthroplasty: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial, *Arthroplasty* 2016 May
115. The effect of oral versus intravenous tranexamic acid in reducing blood loss after primary total hip arthroplasty: A randomized clinical trial, *Thromb Res* 2018 Apr
116. Higashi, H., & Barendregt, J. J. (2011). Cost-effectiveness of total hip and knee replacements for the Australian population with osteoarthritis: discrete-event simulation model. *PloS one*, 6(9), e25403.
117. Ruiz Jr, D., Koenig, L., Dall, T. M., Gallo, P., Narzikul, A., Parvizi, J., & Tongue, J. (2013). The direct and indirect costs to society of treatment for end-stage knee osteoarthritis. *JBJS*, 95(16), 1473-1480.
118. Ferket, B. S., Feldman, Z., Zhou, J., Oei, E. H., Bierma-Zeinstra, S. M., & Mazumdar, M. (2017). Impact of total knee replacement practice: cost effectiveness analysis of data from the Osteoarthritis Initiative. *bmj*, 356.
119. Culliford, D. J., Maskell, J., Kiran, A., Judge, A., Javaid, M. K., Cooper, C., & Arden, N. K. (2012). The lifetime risk of total hip and knee arthroplasty: results from the UK general practice research database. *Osteoarthritis and cartilage*, 20(6), 519-524.
120. Dowsey, M. M., Nikpour, M., Dieppe, P., & Choong, P. F. M. (2012). Associations between pre-operative radiographic changes and outcomes after total knee joint replacement for osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 20(10), 1095-1102.
121. Associations between pre-operative radiographic osteoarthritis severity and pain and function after total hip replacement. *Clinical rheumatology*, 35(1), 183-189.(2016)
122. Tranexamic acid attenuates inflammatory effect and modulates immune response in primary total knee arthroplasty: a randomized, placebo-controlled, pilot trial *pharmacology* 2020 Aug
123. The effectiveness of a de-implementation strategy to reduce low-value blood management techniques in primary hip and knee arthroplasty: a pragmatic cluster-randomized controlled trial, *Implement Sci* 2017 May

124. Topical tranexamic acid in cemented primary total knee arthroplasty without tourniquet: a prospective randomized study, *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2020 Aug
125. Assessment of the effect of addition of 24 hours of oral tranexamic acid post-operatively to a single intraoperative intravenous dose of tranexamic acid on calculated blood loss following primary hip and knee arthroplasty (TRAC-24): a study protocol for a randomised controlled trial, *Trials* 2018 Jul
126. Clinical trial on the effect of tranexamic acid on bleeding and fibrinolysis in primary hip and knee replacement, *Rev Esp Anesthesiol Reanim (Engl Ed)* Jun-Jul 2019
127. Tranexamic Acid in Patients Undergoing Coronary-Artery Surgery, *The New England Journal of Medicine*, 2017
128. Fillingham YA RD, Jevsevar DS, Yates AJ, Shores P, Mullen K, Bini SA, Clarke HD, Schemitsch E, Johnson RL, Memtsoudis SG, Sayeed SA, Sah AP, Della Valle CJ. The Efficacy of Tranexamic Acid in Total Hip Arthroplasty: A Network Meta-Analysis. *Journal of Arthroplasty*, 2018
129. 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* 17(5): e944, 2011
130. Maniar R, Kumar G, Singhi T, Nayak R, Maniar P. Most effective regimen of tranexamic acid in knee arthroplasty: a prospective randomized controlled study in 240 patients. In: *Clinical orthopaedics and related research*. 2605. 2012
131. Lanoiselee J, Zufferey PJ, Ollier E, Hodin S, Delavenne X. Is tranexamic acid exposure related to blood loss in hip arthroplasty? A pharmacokinetic-pharmacodynamic study. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Feb
132. Zufferey PJ, Miquet M, Quenet S, Martin P, Adam P, Albaladejo P, et al. Tranexamic acid in hip fracture surgery: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth*. 2010 Jan
133. Piolanti N, Del Chiaro A, Matassi F, Graceffa A, Nistri L, Marcucci M. Clinical and instrumental evaluation of two different regimens of tranexamic acid in total hip arthroplasty: a single-centre, prospective, randomized study with 80 patients. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2018
134. Sun Q, Yu X, Wu J, Ge W, Cai M, Li S. Efficacy of a Single Dose and an Additional Dose of Tranexamic Acid in Reduction of Blood Loss in Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2017