

ผลงานวิจัย

1. **ชื่อเรื่อง** การศึกษาเปรียบเทียบวิธีการให้ยา tranexamic acid เพื่อการลดการเสียเลือดหลังผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าเทียมระหว่างวิธีการให้ยาทางหลอดเลือดดำกับวิธีการให้ยาทางผิวข้อโดยตรง

2. **ชื่อเจ้าของผลงาน** นายแพทย์กำพล นัยเกตุพ.บ.

กลุ่มงานศัลยกรรมออร์โธปิดิกส์โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์จังหวัดนครสวรรค์

3. **บทคัดย่อ**

วัตถุประสงค์: ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของรูปแบบการให้ยา tranexamic acid ในการลดการเสียเลือดหลังผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าเทียม (Total knee arthroplasty)

วิธีการศึกษา: Retrospective observational cohort study ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าโดยมีการป้องกันเลือดออกโดยให้ยา tranexamic acid สองแบบ ทางหลอดเลือดดำหรือทางผิวข้อ (Intravenous or Intraarticular) ระหว่างเดือนมิถุนายน 2561 ถึง ธันวาคม 2562 ในผู้ป่วยทั้งหมด 61 ราย

ผลการศึกษา: การให้ยา tranexamic acid แบบวิธีการให้ยาทางผิวข้อ มีปริมาณเลือดจากท่อระบายน้อยกว่า 167.4 มิลลิลิตร (p-value < 0.01, 95% confidence interval (CI): -45.8 - -289.0) และระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลน้อยกว่า 1.6 วัน (p-value < 0.01, 95% confidence interval (CI): -2.4 - -0.7) โดยที่ไม่มีความแตกต่างของภาวะแทรกซ้อนและการให้เลือดหลังผ่าตัด

สรุป: การให้ tranexamic acid ทางผิวข้อ (Intraarticular) สามารถลดการเสียเลือดและลดระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล

4. **คำสำคัญ:** tranexamic acid, การผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าเทียม, การเสียเลือดหลังผ่าตัด, การให้เลือดหลังผ่าตัด

5. **เนื้อหา**

5.1 บทนำ

การลดการเสียเลือดหลังการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าเทียมจะช่วยฟื้นตัวได้เร็วขึ้นและลดระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล การให้ยา tranexamic acid เป็นวิธีที่คุ้มค่าและมีประสิทธิภาพแต่มีวิธีการบริหารยาหลากหลาย การศึกษาเดิมพบว่าวิธีการให้ยาทางผิวข้อได้ผลลดการเสียเลือดดีกว่าเมื่อเทียบกับการให้ยาทางหลอดเลือดดำ อย่างไรก็ตามไม่ได้มีการคำนึงถึงปัจจัยในด้านความถนัดของศัลยแพทย์ในการบริหารยา

ประเทศไทยกำลังอยู่ในช่วงเปลี่ยนผ่านเข้าสู่สังคมผู้สูงอายุโดยสมบูรณ์ (Aged society) (1) ทำให้จำนวนผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมที่ได้รับการรักษาแบบอนุรักษ์นิยมแล้วไม่ดีขึ้น จนต้องได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าเทียมมีมากขึ้นในขณะเดียวกันก็ได้มีการพัฒนาเทคนิคการผ่าตัด เทคนิคการระงับความเจ็บปวดในการระหว่างผ่าตัดและหลังผ่าตัดไปจนถึงพัฒนาอุปกรณ์ผ่าตัดทำให้ผลการรักษาออกมามีอยู่ในเกณฑ์ที่ดีมาก (2) การเสียเลือดหลังผ่าตัดเป็นข้อแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยปริมาณการเสียเลือดหลังการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าเทียมพบได้ตั้งแต่ 300 ถึง 1,000 มิลลิลิตร และเมื่อนำมาคิดรวมกับการเสียเลือดที่ซ่อนอยู่ (hidden blood loss) อาจมีการเสียเลือด คำนวณได้ (calculated blood loss) สูงถึง 1 ถึง 2 ลิตร (3) การลดการเสียเลือดหลังผ่าตัดนอกจากจะเป็นการลดระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลแล้ว (4) ยังช่วยลดระยะเวลาในการทำกายภาพบำบัด (5) และยังมี

รายงานอีกว่าการให้เลือดหลังผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าเทียมมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มอัตราการติดเชื้อ การมีภาวะน้ำเกินรวมไปถึงการนอนโรงพยาบาลที่นานขึ้นอย่างมีนัยสำคัญอีกด้วย(6)

ปัจจุบันได้มีการทำ autologous blood donation(8)ในผู้ป่วยหมู่เลือดหายากหรือการให้ epoetinalfa เพื่อกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดงก่อนผ่าตัด (9) ตลอดจนมีการใช้tourniquet (7), และการให้ tranexamic acid เพื่อลดการเกิดเลือดออกหลังผ่าตัด (10,11) ทั้งนี้การให้ tranexamic acid ได้รับความนิยมน้อยกว่าอย่างกว้างขวางเนื่องจากราคาไม่แพงหาได้ง่ายซึ่งเหมาะกับเศรษฐกิจสถานะของประเทศไทยอย่างไรก็ตามแนวทางการให้ tranexamic acid ยังมีความหลากหลายซึ่งมักขึ้นอยู่กับความเชี่ยวชาญของศัลยแพทย์ (surgeons preference) (11) ได้มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพการให้ tranexamic acid โดยวิธีต่างๆพบว่า การให้ยามีประสิทธิภาพที่ดีในการลดการสูญเสียเลือดหลังผ่าตัดแต่ก็มีการให้ยาได้หลายรูปแบบซึ่งยังไม่มีข้อสรุปเกี่ยวกับขนาดและวิธีการให้ยา tranexamic acid

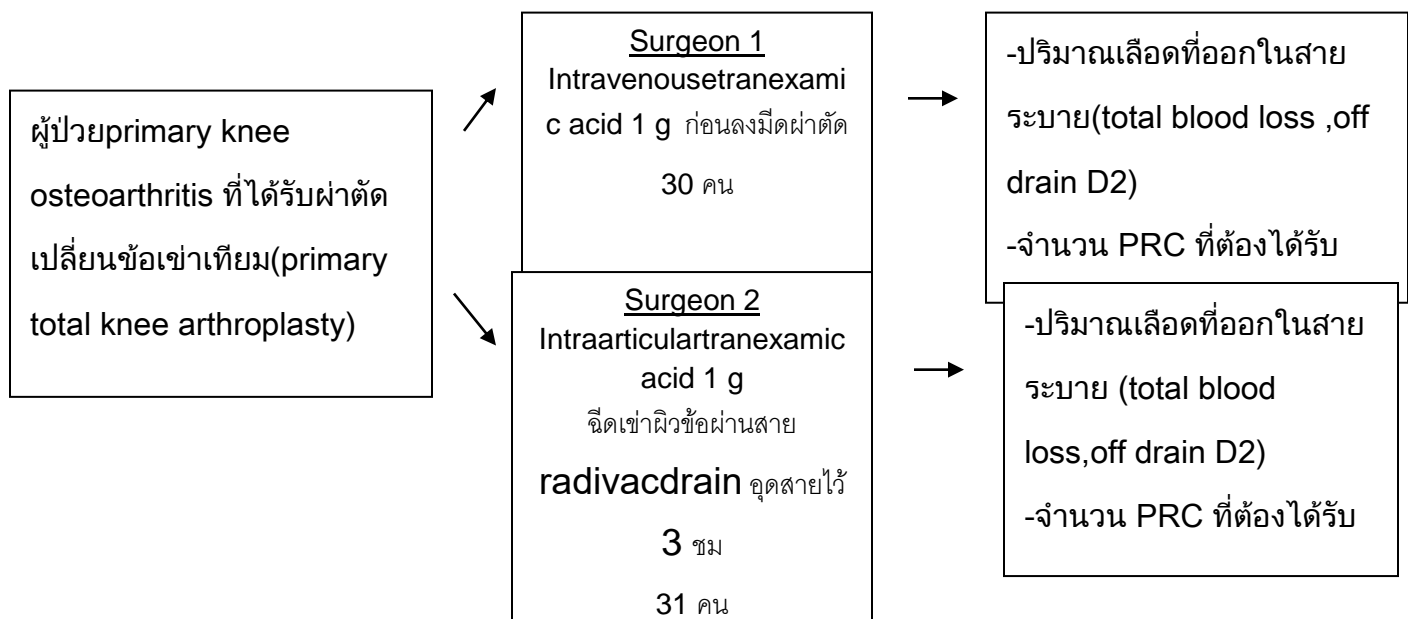
ทั้งนี้ความชำนาญของศัลยแพทย์ในการให้ยาโดยวิธีต่าง ๆ นั้นมีความสำคัญ อย่างไรก็ตามเท่าที่ผู้ศึกษาทราบยังไม่มียานวิจัยใดนำปัจจัยดังกล่าวมาศึกษาการศึกษาครั้งนี้จึงมีจุดประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของรูปแบบวิธีการให้ tranexamic acid ระหว่างการให้ทางหลอดเลือดดำ (intravenous) และการให้ทางผิวข้อโดยตรง (intraarticular) ในการลดเลือดออกหลังผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าเทียมโดยศัลยแพทย์ออร์โธปิดิกส์อนุสาชาข้อสะโพกและข้อเข่า (Hip and knee arthroplasty) ที่มีความชำนาญในการใช้ยาดังกล่าวเฉพาะเจาะจงในแต่ละวิธี

5.2 วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของรูปแบบการให้ยา tranexamic acid ในการลดการเสียเลือดหลังผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าเทียม (Total knee arthroplasty) ระหว่างวิธีการให้ยาทางหลอดเลือดดำ (intravenous) และการให้ยาทางผิวข้อ (intraarticular)

5.3 ขอบเขตของการวิจัย

retrospective observational cohort study เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนย้อนหลังผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าโดยมีหัตถการป้องกันเลือดออกโดยให้ยา tranexamic acid สองรูปแบบที่โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ระหว่างเดือนมิถุนายน 2561 ถึงธันวาคม 2562 ในผู้ป่วยทั้งหมด 61 ราย

5.4 กรอบแนวคิด



5.5 วิธีการศึกษา

การศึกษานี้ได้ผ่านความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนของโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์แล้ว

การศึกษาดังนี้เป็นการศึกษา retrospective observational cohort study เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนย้อนหลัง

เกณฑ์การคัดเลือก(inclusion criteria) ได้แก่ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย โรคข้อเข่าเสื่อมแบบปฐมภูมิ (primary osteoarthritis)และได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าเทียม(primary total knee arthroplasty)โดยมีหัตถการป้องกันเลือดออกโดยใช้ยา tranexamic acid สองรูปแบบที่โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ระหว่างเดือนมิถุนายน 2561 ถึงธันวาคม 2562 ในผู้ป่วยทั้งหมด 61 รายผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าเทียมและได้รับการป้องกันเลือดออกด้วยยา tranexamic acid จะถูกเลือกเข้าการศึกษา

เกณฑ์คัดออก(exclusion criteria) ได้แก่ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าแต่ไม่ได้รับยา tranexamic acid เนื่องจากแพทย์ผู้ผ่าตัดไม่ได้เลือกวิธีนี้หรือมีข้อห้ามในการให้ยาได้แก่มีประวัติลิ่มเลือดอุดตัน หลอดเลือดดำหรือหลอดเลือดแดง(deep vein thrombosis) โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (peripheral arterial disease) โรคหลอดเลือดสมองตีบหรือตัน (cerebrovascular disease) โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (unstable angina) และมีประวัติแพ้ tranexamic acid

การรักษาหลักที่ต้องการศึกษาคือการป้องกันการเลือดออกหลังผ่าตัดด้วยยา tranexamic acid ระหว่างการให้ยาทางหลอดเลือดดำ (Intravenous (IV group)) และให้ยาทางผิวข้อโดยตรง (Intraarticular(IA group)) โดยกลุ่ม IV group ได้ฉีดยา tranexamic acid 1 gmเข้าทางหลอดเลือดดำก่อนการลงมีดผ่าตัดกลุ่ม IA group จะให้ยาโดยหลังเย็บปิดแผลแล้วจึงทำการฉีดยา tranexamic acid 1 gmทางผิวข้อโดยตรงผ่านทางสายท่อระบาย (radivac drain) และดูดสายไว้ 3 ชั่วโมง

ทั้งสองกลุ่มผ่าตัดโดยศัลยแพทย์ออร์โธปิดิกส์อนุสาขาสันเข่าและข้อเข่าทั้งสองคน ซึ่งใช้การป้องกันเลือดออกหลังผ่าตัดด้วยยา tranexamic acid เฉพาะวิธีใดวิธีหนึ่งในการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าตามปกติผ่าตัดด้วยวิธีเดียวกันคือ medial para patellar approach ใช้ข้อเข่าเทียมชนิดตัดเอ็นไขว้หลังเหมือนกัน (posterior crutiate-substituting) วิธีการให้ยา tranexamic acid แบบใดเฉพาะเจาะจงกับศัลยแพทย์ท่านนั้นหลังผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าที่ทั้งสองกลุ่มได้มีการวางท่อระบาย (radivac drain) หลังผ่าตัดในบริเวณผ่าตัดเพื่อระบายเลือดหลังผ่าตัดและประคบเย็น (cold pack) ทุก 2 ชั่วโมงเพื่อลดอาการปวดและช่วยลดเลือดออกในข้อเข่าท่อระบายจะถอดออกหลังการผ่าตัด 24 ชมโดยมีปริมาณเลือดที่ออกไม่เกิน 50 มล./วันหรือน้ำที่ออกไม่เป็นเลือดพร้อมทั้งเริ่มเดินลงน้ำหนัก

ทั้งสองกลุ่มได้รับการเก็บข้อมูลพื้นฐานและข้อมูลที่อาจมีผลต่อการมีเลือดออกหลังผ่าตัดได้แก่อายุเพศดัชนีมวลกาย (Body mass index (BMI)) โรคประจำตัวการใช้ยาแอสไพรินจำนวนเกล็ดเลือดค่าความดัน tourniquet ระหว่างผ่าตัดเวลาที่ใช้ในการขึ้น tourniquet และปริมาณการเสียเลือดระหว่างผ่าตัด (Estimated blood loss (EBL)) การประมาณการเสียเลือดใช้วิธีประมาณการด้วยตา (visual estimation method) ทำโดยวิสัญญีพยาบาลบันทึกผลการศึกษาได้แก่ปริมาณเลือดที่ออกทางท่อระบายการให้เลือดและระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล

การคำนวณขนาดตัวอย่างได้จากการศึกษาเดิมที่เปรียบเทียบการให้ยาทั้ง 2 วิธีโดยมีปริมาณเลือดออก จากท่อระบายที่ $335 \pm 144/307 \pm 158$ มิลลิลิตร(right/left intravenous)และ $168 \pm 94/134 \pm 67$ มิลลิลิตร (right/left intraarticular) โดยกำหนดค่า Power และ p-value ที่ร้อยละ 80 และ 0.05 ตามลำดับได้ขนาด ตัวอย่างทั้งหมด 60 คน (12)

ข้อมูลที่ได้ได้รับการวิเคราะห์ทางสถิติแบบตัวแปรเดียว (Uni-variable analysis) ด้วย Fisher's exact test สำหรับตัวแปรไม่ต่อเนื่องใช้ t-test หรือ Mann-Whitney U test สำหรับตัวแปรต่อเนื่องนำผลการศึกษามาวิเคราะห์แบบหลายตัวแปร (Multi-variable analysis) ด้วย Logistic regression และ Linear regression สำหรับตัวแปรไม่ต่อเนื่องและต่อเนื่องตามลำดับกำหนดให้ค่านัยสำคัญทางสถิติที่ p-value น้อยกว่า 0.05 การคำนวณทั้งหมดทำโดยโปรแกรมคำนวณทางสถิติ

5.6 ผลการศึกษา

จากตารางที่ 1 การศึกษานี้ทำในผู้ป่วยทั้งสิ้น 61รายกลุ่ม Intravenous group (IV) 30 ราย และ Intraarticular group (IA) 31 รายข้อมูลพื้นฐานโดยรวมไม่มีความแตกต่างกันความดัน Tourniquet,เวลาที่ใช้ขึ้น Tourniquet และปริมาณเลือดออกระหว่างผ่าตัดก็ไม่มีความแตกต่างกัน เมื่อวิเคราะห์ความแตกต่างแบบตัวแปรเดียวพบว่าปริมาณเลือดจากท่อระบายและระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลน้อยกว่าใน IA group (p-value น้อยกว่า 0.01 ทั้งสองผลลัพธ์) อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างของการให้เลือด (p-value เท่ากับ 0.11)

	IV group N=30	IA group N=31	P-value
เพศหญิง (N, %)	23 (76.7)	27 (87.1)	0.34
อายุ (ปี) (Mean \pm SD)	64.4 (6.4)	64.0 (6.7)	0.83
ดัชนีมวลกาย (Mean \pm SD)	25.1 (6.4)	25.1 (2.5)	0.98
โรคประจำตัว (N, %)	16 (53.3)	23 (74.2)	0.11
เบาหวาน	3 (10.0)	6 (19.4)	
ความดัน	16 (53.3)	22 (71.0)	
ไขมันในเลือดสูง	11 (36.7)	15 (48.4)	
ประวัติกินยาแอสไพริน (N, %)	3 (10.0)	3 (9.7)	1.00
ปริมาณเกล็ดเลือด (Median (Range))	324,500 (211000-485000)	299,000 (152,000-663,000)	0.46
ความดัน Tourniquet (มม.ปรอท) (Mean \pm SD)	304 (17.7)	303.2 (12.5)	0.84
เวลาขึ้น Tourniquet (นาที) (Mean \pm SD)	98.9 (11.3)	99.3 (15.9)	0.91
ปริมาณการเลือดออกระหว่างผ่าตัด (มิลลิลิตร) (Median (Range))	20 (10 – 100)	30 (5 – 150)	0.31
ปริมาณเลือดจากท่อระบาย (มิลลิลิตร) (Median (Range))	550 (0 – 1,350)	350 (0 – 1,330)	<0.01
การให้เลือด (N, %)	3 (10.0)	9 (29.0)	0.11
ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล (วัน) ((Mean \pm SD)	6.4 (1.8)	4.8 (1.1)	<0.01

ตารางที่ 1แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม(Dermographic data)(IV = intravenous IA = intra articular)

เมื่อวิเคราะห์แบบหลายตัวแปร (Multi-variable analysis) (ตารางที่ 2) พบว่าผลลัพธ์ยืนยันผลลัพธ์ตามตารางที่ 1 คือ IA group มีปริมาณเลือดจากท่อระบายและระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (น้อยกว่า 167.4 มิลลิลิตร) (p-value <0.01, 95% confidence interval (CI): -289.0 - -45.8) และน้อยกว่า 1.6 วัน (p-value <0.01, 95% confidence interval (CI): -2.4 - -0.7) โดยไม่มีรายงานการเกิดภาวะแทรกซ้อนของทั้ง 2 กลุ่ม

	Results	P-value
ปริมาณเลือดจากท่อระบาย (มิลลิลิตร (95%CI))	-167.4 (-289.0 - -45.8)	<0.01
ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล (วัน (95%CI))	-1.6 (-2.4 - -0.7)	<0.01

ตารางที่ 2เปรียบเทียบปริมาณเลือดจากท่อระบายและระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลของทั้ง 2 กลุ่ม

5.7 อภิปรายผล

เดิมได้เริ่มมีการนำ tranexamic acid มาใช้เพื่อลดอัตราการเสียชีวิตจากการเสียเลือดในผู้ป่วย multiple trauma (13) ต่อมาในทาง orthopedic เองก็ได้มีการนำ tranexamic acid มาใช้เพื่อลดการเสียเลือดหลังผ่าตัดในการผ่าตัดต่างๆได้แก่การผ่าตัดกระดูกสันหลังส่วนเอว(14) ผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าเทียม (primary total knee replacement)(10,11) และผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพกเทียม(total hip arthroplasty)(15,16) โดยส่วนใหญ่เป็นการให้ในรูปแบบการฉีดทางหลอดเลือดดำ (Intravenous)

ปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปว่าการให้ยา tranexamic acid เพื่อลดการเสียเลือดนั้นรูปแบบใดเหมาะสมหรือดีที่สุด จากการศึกษาที่ผ่านมาการให้ยา tranexamic acid เข้าทางผิวข้อ(intraarticular) น่าจะมีข้อดีว่าการให้ในรูปแบบ intravenous (systemic) เพราะไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวกับเลือดแข็งตัวผิดปกติ(coagulopathy) (17) ซึ่งอาจนำไปสู่การเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันที่ขาและการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดที่ปอดตามมาได้ (Deep Vein Thrombosis/Pulmonary Embolism) (18)

จากข้อมูลที่ได้ทำการศึกษาจะเห็นได้ว่าในกลุ่มที่ให้ยาทางผิวข้อสามารถลดการเสียเลือดหลังผ่าตัดได้มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติซึ่งตรงกับการศึกษาที่มีมาก่อนหน้านี้ (19)

อย่างไรก็ดีการให้เลือดหลังผ่าตัดของทั้ง 2 กลุ่ม (PRCT) ไม่มีความแตกต่างกันอาจแปลผลได้ว่าการให้ยา tranexamic acid ทางผิวข้อ(intraarticular) แม้ว่าจะสามารถลดเลือดออกทางท่อระบายได้แต่อาจไม่มีผลทางคลินิกมากนักเห็นได้จากไม่พบภาวะแทรกซ้อนในทั้งสองกลุ่มอย่างไรก็ตามการที่มีเลือดออกน้อยยังมีผลดีทางอ้อมแสดงออกในลักษณะที่กลุ่มการให้ยาทางผิวข้อมีระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลที่น้อยกว่า ผลการศึกษาโดยรวมของการศึกษานี้ก็ให้ผลเช่นเดียวกับการศึกษาก่อนหน้านี้ซึ่งแปลผลได้ว่าแม้ว่าแพทย์ที่มีความชำนาญในการให้ยา tranexamic acid แบบเฉพาะเจาะจงที่ต่างกัน ผลที่ได้ยังเหมือนกับการศึกษาอื่นที่การให้ยาทางผิวข้อให้ผลลดการเสียเลือดมากกว่า (20)

การศึกษานี้ยังมีข้อจำกัดคือการมีขนาดตัวอย่างที่น้อยการศึกษาเป็นแบบ observational study ซึ่งถึงแม้มีการปรับปัจจัยที่เกี่ยวข้องแล้ว ปัจจัยอื่นที่ไม่สามารถรับรู้ได้อาจยังมีผลต่อผลลัพธ์ของการศึกษาอยู่และการรักษาบางอย่างเช่นเกณฑ์การให้เลือดไม่ได้มีข้อกำหนดชัดเจน

สรุปผลการศึกษา

การใช้ยาฉีด tranexamic acid ในรูปแบบเข้าผิวข้อ (intraarticular) สามารถลดอัตราการเสียเลือดหลังผ่าตัดได้ดีทำให้สามารถกายภาพบำบัดได้เร็วและช่วยลดระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล

5.8 ข้อเสนอแนะ

ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมว่าการใช้ยา tranexamic acid ในขนาดที่น้อยกว่า 1 gm จะช่วยลดการได้รับเลือดกว่าการให้ยาที่ขนาด 1 gm หรือไม่ ซึ่งมีผลต่อปริมาณเลือดที่ต้องสำรองก่อนผ่าตัดและช่วยลดต้นทุนในการรักษาผู้ป่วยที่ผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าเทียม เพื่อให้เกิดความคุ้มค่าในการรักษามากที่สุด โดยประสิทธิภาพการรักษาไม่เปลี่ยนแปลง

กิตติกรรมประกาศ

ทางผู้วิจัยขอขอบคุณ นพ.ปกรณกิต เจริญชนิกานต์ สำหรับข้อมูลผู้ป่วยที่ร่วมใช้ในการศึกษางานวิจัยชิ้นนี้ และขอขอบคุณ นพ.ศุภเดช ตันรัตนกุล ที่ให้คำปรึกษา คำแนะนำ และข้อคิดเห็น ในงานวิจัยชิ้นนี้

5.9 Reference

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2017). World Population Prospects: The 2017 Revision
2. Michelle M Dowsey, Peter F M Choong the utility of outcome measures in total knee replacement surgery. Int J Rheumatol. 2013; Oct 31
3. Levine BR, Haughorn B, Strong B, Hellman M, Frank RM. Blood management strategies for total knee arthroplasty. J Am Acad Surg. 2014; 22(6): 361-71
4. Raut S, Mertes SC, Muniz-Terrera G, et al. Factors associated with prolonged length of stay following a total knee replacement in patient aged over 75. Int Orthop 2012; 36: 160
5. Diamond PT, Conaway MR, Mody SH, et al. Influence of hemoglobin levels on inpatient rehabilitation outcomes after total knee arthroplasty. J Arthroplasty. 2006; 21: 636
6. Bierbaum BE, Callaghan JJ, Galante JO, et al. An analysis of blood management in patients having a total hip or knee arthroplasty. J Bone Joint Surg Am 1999; 81: 2
7. Yi S, Tan J, Chen C, Chen H, Huang W. The use of pneumatic tourniquet in total knee arthroplasty: a meta-analysis. Arch Orthop Trauma Surg. 2014; 134(10): 1469-76
8. Stulberg BN, Zadilka JD. Blood management issues using blood management strategies. J Arthroplasty. 2007; 22(4 Suppl 1): 95-8

9. Weber EW, Slappendel R, Hemon Y, Mahler S, Dalen T, Rouwet E, et al. Effects of epoetin alfa on blood transfusion and postoperative recovery in orthopaedic surgery: the European Epoetin Alfa Surgery Trial (EEST). *Eur J Anaesthesiol*. 2005;22(4):249-5
10. 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(9):2605-12
11. Alshryda S, Sarda P, Sukeik M, Nargol A, Blenkinsopp J, Masom JM. Tranexamic acid in total knee replacement: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Br*. 2001;93(12):1577-85
12. Jay N, Patel BS, Jonathon M, Spanyer MD, Langan S, Smith BS, et al. Comparison of intravenous versus topical tranexamic acid in total knee arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*. 2014;9:1528-1531
(sample size)
13. Shakur H, Roberts-Livie E, et al. Events, and blood transfusion in trauma patients with significant hemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo control trial. *Lancet* 2010;376:23
14. Krohn CD, Sorensen R, Lange JE, et al. Tranexamic acid given into the wound reduces postoperative blood loss by half in major orthopaedic surgery. *Eur J Surg Suppl* 2003:57
15. Imai N, Dohmae Y, Suda K, et al. Tranexamic acid for reduction of blood loss during total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2012;27:1838.
16. Clave A, Failleau F, Dumser E, et al. Efficacy of tranexamic acid on blood loss after primary cementless total hip replacement with rivaroxaban thromboprophylaxis: a case-control study in 70 patients. *Orthop Traumatol Surg Res* 2012;98:484
17. Wu XD, Chen Y, Tian M, He Y, Tao YZ, Xu W, Cheng Q, Chen, Liu W, and Huang W. Application of thrombelastography (TEG) for safety evaluation of tranexamic acid in primary total joint arthroplasty. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2019 Jul 15;14(1):214
18. Nishihara M, Hamada D. Does tranexamic acid alter the risk of thromboembolism after total hip arthroplasty in the absence of routine chemical thromboprophylaxis. *Bone Joint Journal*. 2015 Apr;97-B(4):458-62
19. Eric Tille, Jonas Mysliwicz, Franziska Beyer, Anne Postler, Jörg Lützner. Intra-articular use of tranexamic acid reduces blood loss and transfusion rate after primary total knee arthroplasty. *BMC Musculoskeletal disorder*. 2019 July;20:341
20. Joseph T. Moskal, Susan G. Capps, PhD. Intra-articular tranexamic acid in primary total knee arthroplasty: Meta-analysis. *J knee surg* 2018;31:56-67